

55. Subhapradha N., Suman S., Ramasamy P., Saravanan R., Shanmugam V., Srinivasan A., Shanmugam A. Anticoagulant and antioxidant activity of sulfated chitosan from the shell of donacid clam *Donax scortum* (Linnaeus, 1758) // *Int. J. Nutr. Pharm. Neurol. Dis.* — 2013. — Vol.3, №1. — P. 39-45.

56. Ueno H., Mori T., Fujinaga T. Topical formulations and wound healing applications of chitosan // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* — 2001. — Vol. 52, №2. — P. 105-115.

57. Vijay Wagh D. Chronotherapeutic drug delivery system of antiglaucoma drug forskolin // *Advances in life sciences and health.* — 2014. — Vol. 1, №1 — P. 92-108.

58. Wadhwa S., Paliwal R., Vyas S. P. Nanocarriers in ocular drug delivery: an update review // *Curr. Pharm. Des.* — 2009. — Vol. 15, №23. — P. 2724-2750.

59. Xu T., Yang Y., Yu Y. Efficacy, safety, and biodegradation of a degradable scleral buckle of chitosan-gelatin polymer in rabbits // *Retina.* — 2013. — Vol. 33. — P. 1062-1069.

60. Zhang J., Wang S. Topical use of coenzyme Q10-loaded liposomes coated with trimethyl chitosan: tolerance, precorneal retention and anti-cataract effect // *Int. J. Pharm.* — 2009. — Vol. 372, № 1-2. — P. 66-75.

#### Сведения об авторах

Лозбина Наталья Владимировна — аспирант заочный кафедры офтальмологии с курсом ПО имени проф. М. А. Дмитриева, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, ассистент курса глазных болезней ГБОУ ВПО АГМУ МЗ РФ.

Адрес: 656002, г. Барнаул, ул. Советская, г. 8; тел. 8(3852)501871; e-mail: molniya86@mail.ru.

Большаков Игорь Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391)2200412; e-mail:bol.bol@mail.ru

Лазаренко Виктор Иванович — доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии с курсом ПО имени проф. М. А. Дмитриева. ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел. 8(391)2280619; el.kozina@yandex.ru

#### Authors

Lozbina Natalya Vladimirovna — Post-graduate Student, Department of Ophthalmology named after Prof. M. A. Dmitriev, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation. Assistant of Department of Ophthalmology of Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 8, Sovetskaya Street, Barnaul, RF, 656002; Phone: 8 (3852) 501871; e-mail: molniya86@mail.ru.

Bol'shakov Igor Nickolaevich — Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, P. Zheleznyak Street, Krasnoyarsk, RF, 660022; Phone: 8 (391) 220 04 12; e-mail:bol.bol@mail.ru.

Victor Ivanovitch Lazarenko — Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Ophthalmology named after Prof. M. A. Dmitriev, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, P. Zheleznyak Street, Krasnoyarsk, RF, 660022; Phone: 8 (391) 228 06 19; e-mail: el.kozina@yandex.ru.

© СЕМЁНОВ Э. В., МАЗАЕВ А. В., ЗУКОВ Р. А., КУРТАСОВА Л. М.

УДК 616.62-006.04.037

## ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Э. В. Семёнов<sup>1</sup>, А. В. Мазаев<sup>2</sup>, Р. А. Зуков<sup>1</sup>, Л. М. Куртасова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д.м.н., проф. И. П. Артюхов; кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, зав. — д.м.н., доцент Р. А. Зуков; кафедра клинической иммунологии, зав. — д.м.н., проф. Н. И. Камзалакова;

<sup>2</sup>КГБУЗ Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского, гл. врач — к.м.н. А. А. Модестов.

**Резюме.** В статье описаны современные представления о факторах прогноза течения опухолевого процесса при раке мочевого пузыря. Проведен обзор последних крупных исследований, посвященных изучению прогностической значимости клинико-морфологических и молекулярных факторов, характера проведенного лечения, а также возможности использования интегрированных систем для оценки вероятности рецидива и прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, факторы прогноза, маркеры.

## PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS AT URINARY BLADDER CANCER

E. V. Semenov<sup>1</sup>, A. V. Mazaev<sup>2</sup>, R. A. Zukov<sup>1</sup>, L. M. Kurtasova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky,

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky.

**Abstract.** The article describes the current understanding of the factors of prognosis of tumor the bladder cancer. Has been done the review of recent major studies dedicated to the prognostic significance of clinical, morphological and molecular factors, the nature of the treatment, as well as the possibility of using integrated systems to assess the likelihood of recurrence and disease progression.

**Key words:** bladder cancer, prognostic factors, markers.

В структуре онкологической заболеваемости в мире рак мочевого пузыря (РМП) занимает 9-е место; его частота достигает 10-15 случаев на 100 000 населения, уступая злокачественным новообразованиям органов дыхания, желудочно-кишечного тракта и молочной железы [17, 24, 25, 28, 30, 34].

Высокая способность к рецидиву и прогрессированию, характеризуют РМП как весьма агрессивное заболевание [25, 35, 48]. Рецидивы развиваются примерно у 50% больных, в большинстве случаев — в течение первых двух лет после операции. Возможно появление рецидивных опухолей в полости малого таза (15-20%), уретре (5-13%), верхних мочевых путях (1-3%), а также метастазов в регионарные лимфатические узлы (10-15%) и отдаленных метастазов [11, 19, 20, 22]. Столь непредсказуемое течение заболевания обуславливает необходимость поиска и использования факторов, позволяющих прогнозировать течение опухолевого процесса и осуществлять персонализированный подбор схемы лечения.

На данный момент не существует единой классификации факторов прогноза течения опухолевого процесса при РМП, поэтому условно можно разделить их на несколько групп.

*Гистологический вариант.* РМП, по классификации ВОЗ, относится к злокачественным эпителиальным новообразованиям, из которых наиболее часто встречается переходно-клеточная форма рака, составляя до 90% всех опухолей. К другим формам РМП относят плоскоклеточный рак, аденокарциному и недифференцированный рак, которые составляют не более 10% случаев [4, 7, 10, 16, 27, 53, 56].

Прогностическая роль гистотипов РМП напрямую связана со степенью дифференциации клеточной популяции опухоли, форменным разнообразием цитоскелета в совокупности со степенью инвазии опухоли и ее распространенностью [20, 29].

Для поверхностных форм переходно-клеточного РМП показатель 5-летней выживаемости достигает 85%. Для пациентов с глубокой инвазией мышечного слоя 5-летняя выживаемость составляет приблизительно 50%, однако неадекватная химиотерапия может улучшить эти результаты. Прогноз для пациентов с плоскоклеточным РМП зачастую изначально неблагоприятный, поскольку высокая инвазивность обнаруживается уже при первом обращении [35, 40, 41, 43].

Прогноз относительно аденокарциномы мочевого пузыря неблагоприятен; 5-летняя выживаемость составляет 11-55% [15, 33, 45].

*Мультифокальность поражения.* В качестве причины высокой частоты рецидивирования следует указать наличие незамеченных или пропущенных при трансуретральной резекции (ТУР) небольших опухолей мочевого пузыря или имплантацию опухолевых клеток после первой операции. Частота рецидивирования составляет порядка 60-85%, прогрессирования — 20% при папиллярном раке, раке *in situ* — 30% [24, 29, 37, 55].

При обследовании через 2-6 недель после первичной ТУР в 38-63% случаев обнаруживаются остаточные опухоли. Даже тогда, когда при первичной резекции была обнаружена только солидная папиллярная опухоль, в 25% случаев при повторных резекциях выявляются другие злокачественные

новообразования. Это подтверждает утверждение о том, что РМП — заболевание всей слизистой оболочки [1, 10, 11, 15, 48].

*Степень зрелости опухолей* мочевого пузыря также детерминирует клиническое течение заболевания. Поверхностно растущие опухоли чаще всего хорошо дифференцируются по степени клеточной анаплазии (G) [37, 38].

Переходно-клеточный высокодифференцированный рак (G1) характеризуется высокой степенью клинической излеченности, которая достигает 80%. Рецидивы переходно-клеточных типов рака G1 однозначно обусловлены молекулярно-генетическими нарушениями [1, 42, 43, 45, 53].

Медиана выживаемости больных с умеренно- и низкодифференцированным РМП составляет около 13 месяцев и уменьшается по мере распространения опухолевого процесса. Без лечения прогнозируемая 2-летняя выживаемость у данных пациентов составляет менее 15%, кроме того, около 50% больных умирают от метастазирования опухоли. Показатель 5-летней выживаемости после радикальной операции при умеренно- и низкодифференцированным РМП составляет 15-30%. После радикальной лучевой терапии 5-летняя выживаемость при низкодифференцированных или множественных опухолях в стадии T1 составляет около 50%, при опухолях T2 — 30-40% и при опухолях T3-T4 — 5-30% [3, 6, 15, 18, 19].

Недифференцированный рак имеет крайне неблагоприятный прогноз: показатель 5-летней выживаемости составляет от 5 до 10% [5, 6, 9, 28].

*Характер роста опухоли.* Патогистологически в генезе переходно-клеточного РМП ведущая роль принадлежит камбиальным элементам переходного эпителия, которые, малигнизируясь, могут сохранять определенную способность к созреванию и бесконтрольному делению. Макроскопически такие опухоли напоминают «цветную капусту». Как правило, они характеризуются папиллярным ростом и соединяются со стенкой мочевого пузыря ножкой различной толщины. Важно то, что от степени дифференцировки опухолевых клеток напрямую зависит характер роста опухоли: для высокой степени дифференцировки, как правило, характерен папиллярный (экзофитный) рост, для низкодифференцированных — инфильтрирующий (эндофитный) без папиллярного компонента. Риск прогрессирования с развитием инвазии невелик, однако вероятность появления инфильтративного роста при опухолях T1G3, составляющих 10% поверхностных опухолей, увеличивается до 50%, что в свою очередь обуславливает увеличение степени риска прогрессирования [19, 55].

*Распространенность опухолевого процесса.* Переходно-клеточный РМП классически делят на две большие группы — поверхностный (Tis, Ta и T1) и инфильтрирующий (T2, T3 и T4) в зависимости от инвазии опухоли за пределы слизистой оболочки, что имеет важное прогностическое значение [14, 37, 45]. Только 10-20% случаев поверхностного РМП прогрессирует до инвазивных форм с метастазированием [6, 18].

Для поверхностных опухолей мочевого пузыря низкого риска (категория Ta, низкая степень злокачественности) вероятность рецидивирования в первый год после лечения

составляет около 15%, через 5 лет – 32%. Вероятность прогрессирования данных опухолей составляет менее 1%. Если рецидив все же возникает, то обычно опухоль имеет ту же стадию и степень, что и первоначальное новообразование, и не влияет на прогноз и качество жизни пациента [2, 21, 36].

К поверхностным опухолям высокого риска относятся случаи РМП высокой степени злокачественности, категории T1 и/или сопровождающиеся обширной карциномой *in situ*. Высокий риск рецидива и прогрессирования отмечается также при множественных и обширных опухолях, а также таких новообразованиях, которые рецидивируют, несмотря на введение вакцины БЦЖ. Вероятность рецидивирования подобных опухолей составляет 61% и 78% на первом и пятом году после выявления, соответственно. Кроме этого, данные опухоли чаще проникают в более глубокие слои стенки мочевого пузыря. Вероятность прогрессирования составляет 17% и 45% на первом и пятом году после выявления, соответственно. Данные опухоли требуют более агрессивного лечения и динамического наблюдения, поскольку способны проникать и распространяться на другие органы, что может отрицательно сказываться на продолжительности жизни [36, 40, 46, 51].

Независимыми факторами, влияющими на прогноз, являются только стадия T и наличие регионарных метастазов. Так, 5-летняя выживаемость больных при стадии pTis составляет 78-100%, при pT1 – 69-95%, pT2 – 63-70%, pT3a – 47-53%, pT3b – 31-33%, pT4 – 19-28%. Наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы резко ухудшает прогноз: 5 лет переживает только 7% пациентов со стадией N+ [15, 24, 29, 39].

Для РМП характерно лимфогенное метастазирование, что непосредственно влияет на прогноз. Поражение регионарных лимфатических узлов отмечается у 66-75% больных инвазивным (T2-4) и у 5% – с поверхностным (Tis-T1) РМП. При *carcinoma in situ* частота лимфогенного метастазирования достигает 20%. В 78% случаев поражаются тазовые лимфатические узлы. Наиболее часто выявляются метастазы в obturatorных (74%), наружных подвздошных (65%) и парааортальных (16%) лимфатических узлах [2, 5, 37].

Отдаленные метастазы развиваются у 50% больных инвазивным РМП и практически не встречаются при поверхностных опухолях. Наиболее часто поражаются печень (38%), легкие (36%), кости (27%), надпочечник (21%) [6, 15, 16, 26, 32].

**Молекулярные факторы.** Для всех опухолевых клеток характерно изменение пролиферативных свойств. Основным механизмом нарушения пролиферации является нарушение функции генов-супрессоров, в результате которого изменяется пролиферативная активность опухолевой клетки. Интенсивная бесконтрольная пролиферация является одним из маркеров степени биологической агрессивности опухоли и коррелирует с нее инвазивностью, соответственно обуславливает неблагоприятный прогноз заболевания [3, 4, 13, 47, 50]. Избыточная экспрессия HER-2/neu в опухоли сопровождается резким снижением апоптоза, усилением пролиферации клеток, снижением эффективности химио- и гормонотерапии, однако, для РМП его роль изучена недостаточно [1, 3, 12, 34, 44]. Онкогенная трансформация клетки

часто сопровождается мутацией в гене p53 и превращением его из индуктора в ингибитор апоптоза [52, 55]. Существует множество других факторов, регулирующих апоптоз. К ним относят семейство белков bcl-2, включающее более двух десятков протеинов: bcl-2, mcl-1, Bcl-X, BAX, Bad, BAK и некоторые другие [1, 3, 12, 35, 43].

При поверхностном раке мочевого пузыря I. Frank et al. показали, что при опухолях Ta-T1 выраженная экспрессия p53 и p16 повышает риск развития рецидива в 15,5 раза [52]. При изучении процессов пролиферации и апоптоза A. Monabati с соавт. выявили, что индекс апоптоза имеет связь со степенью дифференцировки опухоли [49]. При поверхностном РМП гиперэкспрессия p53 и Ki-67 связана со снижением степени дифференцировки и повышением частоты локальных рецидивов [8, 23, 54].

p53 индуцирует образование p21 – продукта экспрессии гена waf1/cip1. p21 и p27 – циклин-зависимые ингибиторы перехода клетки из фазы G1 в фазу S клеточного цикла. Уровень экспрессии p21 – независимый предиктор рецидивирования и выживаемости у больных РМП. Пациенты, у которых выявлен дефект p53, но отсутствовал p21, имеют более высокий риск раннего рецидивирования и худший прогноз, чем пациенты, у которых p21 определяется [29]. Белок p27 также выполняет функцию ингибитора перехода клетки из фазы G1 в фазу S. В исследовании, проведенном в Токио, было показано, что увеличение уровня p27 является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении опухолевой прогрессии, в том числе и в отношении РМП. В этом же исследовании изучались корреляции между уровнями p27, циклина E и Ki-67 с помощью иммуногистохимического исследования у больных с поверхностным раком мочевого пузыря. Было показано, что при низкой концентрации p27 концентрация циклина E также была низкой ( $p = 0,0302$ ) [24]. Аналогичные результаты получены для p16 [24]. Доказано, что ядерная иммунореактивность p53 служит прогностическим фактором, особенно для пациентов с мышечно-неинвазивным РМП, без метастазов в лимфатических узлах (T1 2bN0). Имеются данные о том, что, несмотря на ограниченное применение стандартной химиотерапии, больные – носители скрытых мутаций в гене белка p53 чувствительны к адьювантной терапии, в состав которой входят ДНК-повреждающие агенты, такие как цисплатин. Вероятное объяснение может состоять в том, что повреждение ДНК в уротелиальных клетках с мутациями в гене белка p53 вызывает разобщение синтетической и митотической фаз клеточного цикла и приводит к апоптозу [11, 31]. При инвазивном раке есть прямая связь уровня экспрессии p53 со степенью дифференцировки, стадией опухолевого процесса и наличием метастазов, а также склонностью опухоли к прогрессии [31]. Имеются данные о том, что коэкспрессия bcl-2 и p53 связана с плохими результатами лучевой терапии [9, 12, 26]. Выявлено, что безрецидивная выживаемость в группе больных с p53-позитивными опухолями составила 30 месяцев, а в группе с p53-негативными – 82 месяца [56]. В других работах, несмотря на то, что повышение экспрессии p53 было связано с плохим прогнозом, авторы считают, что мутантный ген p53 нельзя считать самостоятельным

прогностическим фактором, так как определяющую роль играла стадия процесса, то есть необходимо определять уровень экспрессии нескольких значимых в клиническом отношении маркеров (p53, p16, EGFR) и учитывать также данные лучевых и эндоскопических методов исследования [12, 35, 36, 53, 55].

Ki67 — белок, который вырабатывается преимущественно в S и G2 фазах клеточного цикла, достигая пика во время митотического деления, после которого он деградирует. Высокий уровень Ki-67 был ассоциирован с низкой дифференцировкой опухоли, инвазией в мышечную оболочку и с метастазами в лимфатические узлы [23]. Экспрессия Ki-67 является мерой интенсивности клеточного роста и, следовательно, мерой агрессивности опухоли. Гиперэкспрессия Ki-67 при мышечно-инвазивном раке была ассоциирована с высоким риском образования регионарных и отдаленных метастазов, быстрым прогрессированием опухоли, высоким риском раннего рецидивирования. Недавно было доказана прогностическая роль p27 и Ki-67, ассоциированная с неблагоприятным прогнозом, при одновременном нарушении экспрессии этих двух маркеров. Уровень циклина E имел обратно пропорциональную зависимость с высокими значениями индекса Ki-67, то есть низкая концентрация циклина E и высокая концентрация Ki-67 ассоциировались с меньшей выживаемостью. Циклин E и Ki-67 являются независимыми предикторами неблагоприятного прогноза поверхностного РМП [1].

Vcl-2 — апоптотический маркер, который контролирует локализацию цитохрома c и уровень экспрессии каспаз, Vcl-2, каспаза-3 и p53 [1]. Гиперэкспрессия Vcl-2 коррелирует с неблагоприятным прогнозом у пациентов, прошедших курсы лучевой терапии или одновременно химио- и лучевую терапию. Иммунореактивность Vcl-2 связана со снижением выживаемости при T1G3 и в сочетании с p53 может быть фактором неблагоприятного прогноза при мышечно-неинвазивном РМП [55]. VAX является независимым показателем более благоприятного прогноза при мышечно-инвазивном РМП [2, 3, 5]. Пониженная экспрессия каспазы 3 ассоциируется с повышенной вероятностью рецидива у больных после цистэктомии [23, 52, 53, 55].

В настоящее время известно большое количество исследований, посвященных исследованию маркеров, вырабатываемых межклеточным веществом. Матриксные металлопротеиназы (ММП) обладают способностью разрушать и увеличивать проницаемость клеточного матрикса путем расщепления его компонентов — коллагенов, протеогликанов, эластина, ламининов, фибронектина. Опухолевые клетки выделяют металлопротеиназы, которые расщепляют компоненты клеточного матрикса и обеспечивают его проницаемость при инвазии и метастазировании рака [14, 23, 53, 54].

Выделяют 4 группы металлопротеиназ:

1. Специфические коллагеназы: ММП-1, ММП-8, ММП-13;
2. Желатиназы: ММП-2 и ММП-9;
3. Стромелизины: ММП-3, ММП-10, ММП11;

4. Металлопротеиназы мембранного типа - ММП-14, ММП-15, ММП-16, ММП-17 [2, 14, 54].

Каждый из членов семейства ММП способен разрушать хотя бы один из компонентов ВКМ. ММП-2, 8 и 9 расщепляют коллагены соединительной ткани, а ММП-3, 10 и 11 имеют более широкий спектр действия и разрушают протеогликанов, ламинин, фибронектин, желатин. В пролиферирующих и опухолевых клетках значительно увеличивается скорость выделения металлопротеиназ и их количество, особенно в зонах инвазивного роста опухоли. Они разрушают клеточный матрикс, способствуя инвазии и метастазированию [19]. Известно, что клетки эндотелия сосудов обладают способностью продуцировать металлопротеиназы, способствующие миграции через базальные мембраны в окружающую строму. Кроме того, протеиназы и их индукторы обеспечивают фиксацию эндотелиальных клеток и их пролиферацию [19]. Таким образом, металлопротеиназам принадлежит важная роль в стимуляции инвазивных свойств опухоли и ангиогенеза. Для всех ММП существуют соответствующие специфические ингибиторы — тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП). Данные по экспрессии и клиническому значению ММП и их ингибиторов в изучении рака мочевого пузыря немногочисленны и противоречивы. В первичных уротелиальных карциномах различной степени дифференцировки и стадии при положительной экспрессии ММП-2 5-летняя безрецидивная выживаемость была ниже, чем при отрицательной экспрессии (53% и 77,5% соответственно); 10-летняя выживаемость — 32 и 68% соответственно. Имелась корреляция со стадией процесса, но не было связи со степенью дифференцировки опухоли [16]. В других исследованиях установлена связь экспрессии ММП-2 и ММП-9 не только со стадией, но и со степенью дифференцировки, однако отмечено, что роль их в метастатическом потенциале опухоли нуждается в дальнейшем изучении [35]. Есть исследования, в которых изучался уровень металлопротеиназ в моче. При РМП установлено повышение уровня ММП-2 и ММП-9 по сравнению с контрольной группой [1]. При инвазивном раке мочевого пузыря значительно повышался уровень ММП-2 и ММП-9 в сравнении с контрольной группой и пациентами с поверхностным раком. При низкодифференцированном РМП установлено значительное повышение уровня ММП-2 и ММП-9 в моче по сравнению с контрольной группой. Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышение концентрации ММП-2 и ММП-9 в моче зависит от активности опухолевого процесса [1].

В отличие от других металлопротеиназ, ММП-10 является не в строме, а в паренхиме опухоли независимо от стадии и градации, уровень ее экспрессии несколько выше на ранних стадиях развития РМП, следовательно, ММП-10 не связана с агрессивностью опухоли [14]. При изучении ММП-7 также не было показано различий по стадиям РМП [54].

В целом, превращение клетки в опухолевую возможно только при наличии нескольких мутаций в нескольких генах, кодирующих белки, отвечающие за регуляцию клеточного цикла. Изолированная мутация не приводит к опухолевой

трансформации, что связано с дублирующими клеточными механизмами, приводящими к апоптозу. Некоторыми авторами даже сделано заключение, что уровень экспрессии регуляторов клеточного цикла не имеет клинической ценности для предсказания раннего рецидива и опухолевой прогрессии, так как отличия оказались статистически недостоверными [14,55].

*Проведенное лечение.* Риск прогрессирования опухолевого процесса после радикальной цистэктомии строго коррелирует со стадией заболевания. Частота местных рецидивов после цистэктомии составляет 6% при стадии pT2a, 18% – при T2b и 51% – при T3. 5-летняя выживаемость после цистэктомии составляет 40-60% [3, 6, 49, 50, 51].

По данным других исследователей [15, 28, 29, 33, 42], после проведения радикальной цистэктомии коэффициенты 5-летней выживаемости при различных стадиях РМП: T2, N0: 70-80%; T3, N0: 40-50%; T4, N0: 25-30%; N+ (вовлечение лимфатических узлов): 15-20%.

Риск рецидива РМП зависит от ответа опухоли на БЦЖ. У пациентов с рецидивирующими опухолями высокой степени злокачественности (G3) данный риск составляет около 20% [46, 53, 56].

При метастатических поражениях 5-летняя выживаемость у больных РМП, несмотря на проводимую химиотерапию, стремится к нулю [15].

*Интегрированные системы прогноза.* Наиболее значимыми факторами для мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря, определяющими вероятность рецидива и прогрессии, являются: количество и размер опухолей, частота рецидивов в анамнезе, категория T, наличие сопутствующего рака in situ (CIS), степень злокачественности опухоли [29].

На сегодняшний день наибольшее распространение получила интегрированная система прогноза EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer). Данная система предполагает распределение больных на 3 группы риска рецидива и прогрессии: низкого, высокого и промежуточного. В ее основе лежит метаанализ результатов лечения 2596 больных раком мочевого пузыря Ta-T1, включенных в 7 рандомизированных исследований EORTC. Каждому из перечисленных выше факторов риска присвоен балл, соответственно степени его влияния на развитие рецидива или прогрессии (табл. 1).

Таблица 1

**Критерии развития рецидива и прогрессии рака мочевого пузыря**

Фактор	Рецидив	Прогрессия
Количество опухолей:		
Одиночная	0	0
2-7	3	3
≥8	6	3
Диаметр опухоли:		
<3	0	0
≥3	3	3
Рецидивы в анамнезе:		
первичная	0	0
1 рецидив/год	2	2
> 1 рецидива/год	4	2
Категория T:		
Ta	0	0
T1	1	4
Сопутствующая CIS		
нет	0	0
есть	1	6
Гистопатологическая градация (ВОЗ 1973 г.):		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Сумма баллов	0-17	0-23

Суммой баллов определяется группа риска (табл. 2). Согласно рекомендациям EAU, выделяют 3 группы риска, в которых значимо различаются частоты рецидивов и прогрессии в мышечно-инвазивный рак (группы низкого, промежуточного и высокого риска прогрессии и рецидивирования РМП) [28, 29, 33].

Таким образом, на сегодняшний день поиск новых, более точных прогностических факторов течения РМП продолжается. Основные надежды связаны с идентификацией новых молекулярных маркеров, играющих важную роль в реализации сигнальных путей в трансформированных опухолевых клетках. Их использование позволит понять молекулярные механизмы, лежащие в основе биологической гетерогенности и различного клинического течения опухолей, а также повысить эффективность проводимого лечения.

Таблица 2

**Вероятность рецидивирования и прогрессирования поверхностных опухолей мочевого пузыря**

Вероятность рецидивирования (по сумме баллов)	Вероятность рецидивирования в течение 1 года (95% вероятность и доверительный интервал)	Вероятность рецидивирования через 5 лет (95% вероятность и доверительный интервал)
0	15% (10%, 19%)	31% (24%, 37%)
1 – 4	24% (21%, 26%)	46% (42%, 49%)
5 – 9	38% (35%, 41%)	62% (58%, 65%)
10 – 17	61% (55%, 67%)	78% (73%, 84%)
Вероятность прогрессирования (по сумме баллов)	Вероятность прогрессирования в течение 1 года (95% вероятность и доверительный интервал)	Вероятность прогрессирования через 5 лет (95% вероятность и доверительный интервал)
0	0,2 (0%, 0,7%)	0,8% (0%, 1,7%)
2 – 6	1% (0,4%, 1,6%)	6% (5%, 8%)
7 – 13	5% (4%, 7%)	17% (14%, 20%)
14 – 23	17% (19%, 24%)	45% (35%, 55%)

## Литература

1. Аль-Шукри С.А., Ткачук В.Н., Волков Н.М. Прогностические молекулярно-генетические маркеры рака мочевого пузыря // Онкология. — 2009. — № 2. — С. 78–84.
2. Аль-Шукри, А.С., Данильченко Д. И. Диагностическая и прогностическая ценность определения матрикс-металлопротеаз в моче у больных раком мочевого пузыря // Нефрология. — 2009. — №1. — С. 87-89.
3. Аль-Шукри, А.С., Ткачук В.Н., Дубина М.В. Возможности молекулярно-генетических исследований для прогнозирования рака мочевого пузыря // Нефрология. — 2010. — Т. 14, №2. — С. 67-71.
4. Андреева Ю. Ю., Франк Г. А. Опухоли мочевыделительной системы и мужских половых органов. Морфологическая диагностика и генетика: руководство для врачей. — М., 2012. — 216 с.
5. Андреева Ю. Ю. Морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза рака мочевого пузыря: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2009. — 24 с.
6. Бабаян А. Ю., Карякин О. Б., Теплов А. А., Залетаев Д. В., Немцова М. В. Молекулярно-генетические изменения, определяющие патогенез поверхностного и инвазивного рака мочевого пузыря // Молекулярная биология. — 2011. — Т. 45, №6. — С. 1012-1016.
7. Волченко Н. Н., Савостикова М. В., Борисова О. В. Диагностика рака мочевого пузыря с использованием цитологического и молекулярно-цитогенетического методов исследования // Справочник заведующего КДЛ, 2011. — №6. — С. 53-57.
8. Воробцова И. Е., Васильева З. Ж., Школьник М. И., Тимофеев Д. А., Идинцова М. В., Гапшоев М.У., Урбанский А. И., Карелин М. И. Применение метода флуоресцентной гибридизации in situ на клетках осадка мочи для диагностики рака мочевого пузыря и его рецидивов // Онкоурология. — 2011. — №1. — С. 73-78.
9. Воробцова И. Е., Васильева З. Ж., Коузова Е. Д., Тимофеев Д. А., Школьник М. И., Идинцова М. В., Жаринов Г. М. Диагностика рецидивов рака мочевого пузыря с помощью fish-метода, осуществляемого на клетках осадка мочи // Онкоурология. — 2013. — №2. — С. 35-41.
10. Гадаборшев М. И., Левкевич М. М. Проблемы организации оказания урологической помощи населению (на примере Краснодарского края) // Сибирская финансовая школа. — 2012. — № 2. — С. 22-28.
11. Ганцев Ш. Х., Зимичев А. А., Пряничникова М. Б., Маклаков В. Н. Возможности комплексной многофакторной оценки риска рака мочевого пузыря // Кубанский научный медицинский вестник. — 2010. — №3-4. — С. 47-49.
12. Глыбочко П. В., Понукан А. Н., Шахпазян Н. К., Захарова Н. Б. Значение маркеров опухолевого роста и ангиогенеза в диагностике рака мочевого // Онкоурология. — 2009. — № 2. — С. 56–60.
13. Гришечкина Л. В. Является ли гидронефроз самостоятельным прогностическим признаком при раке мочевого пузыря? // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2014. — Т. 4, №5. — С. 784.
14. Данильченко Д. И., Аль-шукри А. С. Диагностическая и прогностическая ценность определения матрикс-металлопротеаз в моче у больных раком мочевого пузыря // Нефрология. — 2009. — Т. 13, № 1. — С. 87-89.
15. Державец Л. А. Лабораторные показатели и выживаемость пациентов, страдающих раком мочевого пузыря // Сибирский онкологический журнал. — 2013. — №4(58). — С. 12-16.
16. Ебле Й. Н., Саутер Г., Епстеин Й. И., Сестерхенн И. А. Классификация опухолей Всемирной организации здравоохранения // Патологическая анатомия и генетика опухолей мочевыделительной системы и мужских половых органов. — 2004. — № 7. — С. 90-157.
17. Жилыева А. Л., Савченко А. В. Состояние здоровья населения и загрязнение окружающей среды от объектов экономики // Поволжский торгово-экономический журнал. — 2014. — № 1 (35). — С. 27-34.
18. Заболотнева А. А., Гайфулин Н. М., Буздин А. А., Алексеев Б. Я., Андреева Ю. Ю., Шегай П. В., Соков Д. Г., Русаков И. Г. Молекулярные маркеры рака мочевого пузыря: от частного к целому // Онкоурология. — 2011. — №3. — С. 16-19.
19. Завьялова Е. С., Аль-Шукри А. С., Корнеев И. А., Ягмуров О. Д. Роль антигенов Ki-67, p53 и bcl-2 в прогнозировании клинического течения переходно-клеточного рака мочевого пузыря // Нефрология. — 2009. — Т. 13, №1. — С. 90-94.
20. Завьялова Е. С., Корнеев И. А., Ягмуров О. Д., Аль-Шукри А. С. Значение классических морфологических признаков для прогнозирования течения переходно-клеточного рака мочевого пузыря // Нефрология. — 2010. — Т. 14, №1. — С. 81-85.
21. Зимичев А. А., Пряничникова М. Б., Маклаков В. Н. Комплексный подход к прогнозированию отдаленных результатов лечения рака мочевого пузыря // Урология. — 2010. — №3. — С. 47-49.
22. Зимичев А. А., Пряничникова М. Б., Федорина Т. А., Шувалова Т. В., Маклаков В. Н., Низамова Р. С., Богданов С. Н. Морфолого-математическая оценка роли факторов в прогнозировании отдаленных результатов лечения рака мочевого пузыря // Креативная хирургия и онкология. — 2010. — №4. — С. 33-35.
23. Измайлов А. А., Павлов В. Н., Измайлова С. М., Муштафин А. Т., Урманцев М. Ф., Алексеев А. В., Загитов А. Р., Викторова Т. В., Ногманова В. А. Молекулярно-генетические маркеры прогноза при поверхностном раке мочевого пузыря // Медицинский вестник Башкортостана. — 2011. — Т. 6, №5. — С. 47-51.
24. Каприна А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава-соцразвития России. — 2013. — 232 с.
25. Каприна А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. — 2015. — 250 с.
26. Кипп Б. Р., Танасесцу М., Елсе Т. А. Количественная оценка флуоресцентной гибридизации в диагностике рецидивов рака мочевого пузыря и его прогрессии в мы-

- щечноинвазивную стадию // Молекулярная диагностика – 2009. – № 11(2). – С. 148–154.
27. Когана М. И. Краткие рекомендации: Европейская ассоциация урологов. – 2011. – С. 7-29.
28. Когония Л. М. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в САО И СЗАО Москвы (в сравнении с Россией и Москвой) // Социальные аспекты здоровья населения. – 2012. – Т. 25, № 3. – С. 5.
29. Леявин В. К., Дворниченко В. В. Мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря: клинические и морфологические особенности, результаты лечения, анализ выживаемости // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2013. – №5(93). – С. 53-59.
30. Леонов М. Г., Казанцева М. В., Тхагапсо А. А., Колотова Г. А. Изучение заболеваемости раком мочевого пузыря в Краснодарском крае в 2003-2012 гг. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 3. – С. 72-77.
31. Майсков И. И., Попков В. М., Блюмберг Б. И., Бриль Г. Е. Сравнительная оценка белков мочи как потенциальных маркеров в диагностике рака мочевого пузыря // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, №4. – С. 21-27.
32. Матвеев В. Б., Карселадзе А. И., Казарян А. П., Хачатурян А. В., Камолов Б. Ш., Гиgiaдзе О. В., Калинин С. А. Возможности применения метода флуоресцентной *in situ* гибридизации (fish) в диагностике рака мочевого пузыря и его рецидивов // Онкоурология. – 2011. – №4. – С. 90-96.
33. Опенко Т. Г., Симонова Г. И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Новосибирске по данным популяционного регистра рака // Мир науки, культуры, образования. – 2011. – № 6-2. – С. 404-408.
34. Павлов В. Н., Измайлов А. А., Ахмадишина Л. З., Викторова Т. В., Измайлова С. М., Урманцев М. Ф., Алексеев А. В., Загитов А. Р., Кутляров Л. М. Молекулярные маркеры прогноза при раке мочевого пузыря // Онкоурология. – 2012. – №2. – С. 32-37.
35. Павлов В. Н., Измайлов А. А., Викторова Т. В., Измайлова С. М., Галимзянов В. З., Ахмадишина Л. З. Генетические факторы риска развития рака мочевого пузыря // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – №2. – С. 30-33.
36. Павлов В. Н., Измайлов А. А., Измайлова С. М., Казихируров А. А., Урманцев М. Ф. Генетические маркеры прогноза рецидива поверхностного рака мочевого пузыря // Уральский медицинский журнал. – 2012. – №3. – С. 20-23.
37. Понукалин А. Н., Глыбочко П. В., Блюмберг Б. И., Галкина Н. Г., Михайлов В. Ю. Влияние метода деривации мочи на отдаленные результаты и качество жизни у больных раком мочевого пузыря после радикальной цистэктомии // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, №2. – С. 195-200.
38. Понукалин А. Н., Маслякова Г. Н., Цмокалюк Е. Н. Оценка эффективности различных иммуногистохимических маркеров в стадировании и прогнозе мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, №1. – С. 124-128.
39. Праворов А. В. Проблемы клинического стадирования при раке мочевого пузыря до радикальной цистэктомии // Онкологический журнал. – 2013. – Т. 7, №3(27). – С. 47-51.
40. Пушкин А. С., Рыжак Г. А. Ранняя диагностика рецидива рака мочевого пузыря методом флуоресцентной *in situ* гибридизации в первые 24 мес после трансуретральной резекции мочевого пузыря у лиц пожилого и старческого возраста // Успехи геронтологии. – 2012. – Т. 25, №4. – С. 745-748.
41. Сафиуллин К. Н., Горбань Н. А., Карякин О. Б., Пугачев В. В. Клиническое значение некоторых иммуногистохимических маркеров при немышечно-инвазивном раке мочевого пузыря // Онкоурология. – 2010. – №4. – С. 36-41.
42. Сивков А. В., Рошин Д. А., Перепечин Д. В., Никонова Л. М., Положенцева М. О. Молекулярно-генетические маркеры рака мочевого пузыря в клинической практике // Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. – №3. – С. 48-55.
43. Синицина О. В., Чонкина А. А., Илюшкина М. В., Долгих Д. В. Молекулярно-генетическая методика оценки риска неблагоприятного течения заболевания при поверхностном раке мочевого пузыря // Медицинский алфавит. – 2014. – Т. 3, №15. – С. 56-57.
44. Спирина Л. В., Кондакова И. В., Усынин Е. А., Шарова Н. П. Активность протеасом и их субъединичный состав при раке почки и мочевого пузыря // Онкоурология. – 2010. – №3. – С. 12-15.
45. Траксов И. С., Плотникова Н. А., Кемайкин С. П., Харитонов Т. В. Особенности заболеваемости раком мочевого пузыря в разных группах населения республики Мордовия (по данным за 2010 год) // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2013. – Т. 15, № 1-4. – С. 358-359.
46. Цмокалюк Е. Н., Маслякова Г. Н. Иммуногистохимические маркеры прогноза развития рецидива неинвазивных уротелиальных карцином // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – Т. 3, №4. – С. 902-905.
47. Чернышев И. В., Ефремов Г. Д., Тертычный А. С., Перепечин Д. В. Иммуногистохимические и молекулярно-генетические факторы прогноза при ранних стадиях инвазивного рака мочевого пузыря // Онкоурология. – 2011. – №3. – С. 20-25.
48. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2008 г. (заболеваемость и смертность) // ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий». – 2010. – 256с.
49. Amirghofran Z., Monabati A., Khezri A., Malek-Hosseini Z. Apoptosis in transitional cell carcinoma of bladder and its relation to proliferation and expression of p53 and bcl-2 // Pathology and Oncology Research. – 2004. – Vol. 10, №3. – P. 154-158.
50. Bartsch G., Mitra A. P., Cote R. J. Expression profiling for bladder cancer: strategies to uncover prognostic factors // Expert Review of Anticancer Therapy. – 2010. – Vol. 10, №12. – P. 1945-1954.
51. Birkhahn M., Williams A. J. Predicting recurrence and progression of noninvasive papillary bladder cancer at initial presentation based on quantitative gene expression profiles // European Urology. – 2010. – Vol. 57, №1. – P. 12-20.

52. Ebos J. M., Kerbel R. S. Antiangiogenic therapy: impact on invasion, disease progression, and metastasis // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 8, №4. – P. 10-21.

53. Gao W., Romkes M., Zhong S., Nukui T., Branch R., Keohavong P., Persad R. A., Smith P. J. B. Genetic polymorphisms in the DNA repair genes XPD and XRCC1, p53 gene mutations and bladder cancer risk // *Oncology Reports*. – 2010. – Vol. 24, №1. – P. 257-262.

54. Manfredi J. J. The Mdm2.p53 relationship evolves: Mdm2 swings both ways as an oncogene and a tumor suppressor // *Genes and Development*. – 2010. – Vol. 24. – P. 1580-1589.

55. Nargund V. H., Tanabalan C. K., Kabir M. N. Management of non-muscle-invasive (superficial) bladder cancer // *Seminars in Oncology*. – 2012. – Vol. 39, №5. – P. 59-72.

56. Venyo A., Greenwood H., Venyo A., Maloney D. The expression of P53 in human urothelial carcinoma // *Webmed Central Urology*. – 2010. – Vol.1, №11. – P. 1-12.

### References

1. Al'-Shukri S.A., Tkachuk V.N., Volkov N.M. Prognostic molecular genetic markers of bladder cancer // *Oncology*. – 2009. – № 2. – P. 78-84.

2. Al'-Shukri A.S., Danil'chenko D.I. Diagnostic and prognostic value of determining the matrix-metalloproteinases in the urine of bladder cancer patients // *Nephrology*. – 2009. – №1. – P. 87-89.

3. Al'-Shukri A.C., Tkachuk V.N., Dubina M.V. Features of molecular genetic studies to predict bladder cancer // *Nephrology*. – 2010. – Vol. 14, №2. – P. 67-71.

4. Andreeva Yu.Yu., Frank G.A. Tumors of the urinary system and male genital organs. Morphological diagnosis and genetics: a guide for doctors. – M. – 2012. – 216 p.

5. Andreeva Yu.Yu. Morphological and molecular biological prognostic factors for bladder cancer: Abstract. Dis. ... Dr. Med. Sciences. – M., 2009. – 24 p.

6. Babayan A.Yu., Karyakin O.B., Teplov A.A., Zaletaev D.V., Nemtsova M.V. Molecular genetic changes that determine the pathogenesis of superficial and invasive bladder cancer // *Molecular Biology*. – 2011. – Vol. 45, №6. – P. 1012-1016.

7. Volchenko N.N., Savostikova M.V., Borisova O.V. Diagnosis of bladder cancer with cytological and molecular cytogenetic research methods // *CDL Manual Head*, 2011. – №6. – P. 53-57.

8. Vorobtsova I.E., Vasileva Z. Zh., Shkol'nik M.I., Timofeev D.A., Idintsova M.V., Gappoev M.U., Urbanskiy A.I., Karelin M.I. Using of fluorescence in situ hybridization in the urine sediment cells for the diagnosis of bladder cancer and its recurrence // *Oncology*. – 2011. – №1. – P. 73-78.

9. Vorobtsova I.E., Vasileva Z. Zh., Kouzova E.D., Timofeev D.A., Shkol'nik M.I., Odintsova M.V., Zharinov G.M. Diagnostics of recurrence of bladder cancer using fish-method, carried out on the cells of the urinary sediment // *Oncology*. – 2013. – №2. – P. 35-41.

10. Gadaborshev M.I., Levkevich M.M. Problems of organization providing urologic care to the population (for example, the Krasnodar Territory) // *Siberian School of Finance*. – 2012. – № 2. – P. 22-28.

11. Gantsev Sh.Kh., Zimichev A.A., Pryanichnikova M.B., Maklakov V.N. Features of the complex multifactorial risk assessment of bladder cancer // *Kuban Research Medical Gazette*. – 2010. – №3-4. – P. 47-49.

12. Glybochko P.V., Ponukan A.N., Shahpazyan N.K., Zakharova N.B. The value of markers of tumor growth and angiogenesis in the diagnosis of bladder cancer // *Oncology*. – 2009. – № 2. – P. 56-60.

13. Grischechkina L.V. Is hydronephrosis independent predictor of bladder cancer? // *Bulletin of Medical Internet-conferences*. – 2014. – Vol. 4, №5. – P. 784.

14. Danil'chenko D.I., Al'-Shukri A.S. Diagnostic and prognostic value of determining the matrix-metalloproteinases in the urine of bladder cancer patients // *Nephrology*. – 2009. – Vol. 13, № 1. – P. 87-89.

15. Derzhavets L.A. Laboratory findings and survival of patients suffering from bladder cancer // *Siberian Journal of Oncology*. – 2013. – №4 (58). – P. 12-16.

16. Eble Y.N., Souter G., Epstein Y.I., Sesterhenn I.A. Classification of tumors of the World Health Organisation // *Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs*. – 2004. – № 7. – P. 90-157.

17. Zhilyaeva A.L., Savchenko A.V. The state of population and environmental // *Povolzhee commercial and economic journal*. – 2014. – № 1 (35). – P. 27-34.

18. Zabolotneva A.A., Gaifullin N.M., Buzdin A.A., Alekseev B.Ya., Andreeva Yu. Yu., Shegay P.V., Sokov D.G., Rusakov I.G. Molecular markers for bladder cancer: from the private to the whole // *Oncology*. – 2011. – №3. – P. 16-19.

19. Zavyalova E.S., Al'-Shukri A.S., Korneev I.A., Yagmur O.D. Role of antigens Ki-67, p53 and bcl-2 in predicting the clinical course of transitional cell bladder cancer // *Nephrology*. – 2009. – Vol. 13, №1. – P. 90-94.

20. Zavyalova E.S., Korneev I.A., Yagmurov O.D., Al'-Shukri A.S. The value of the classical morphological traits for predicting the course of transitional cell bladder cancer // *Nephrology*. – 2010. – Vol. 14, №1. – P. 81-85.

21. Zimichev A.A., Pryanichnikova M.B., Maklakov V.N. An integrated approach to forecasting long-term results of treatment of bladder cancer // *Urology*. – 2010. – №3. – P. 47-49.

22. Zimichev A.A., Pryanichnikova M.B., Fedorina T.A., Shuvalova T.V., Maklakov V.N., Nizamova R.S., Bogdanov S.N. Morphological and mathematical evaluation of the role of factors predicting the long-term results of treatment of bladder cancer // *Creative Surgery and Oncology*. – 2010. – №4. – P. 33-35.

23. Izmailov A.A., Pavlov V.N., Ismailova S.M., Mustafin A.T., Urmantsev M.F., Alekseev A.V., Zagitov A.R., Viktorov T.V., Nogmanova V.A. Molecular genetic markers of prognosis of superficial bladder cancer // *Medical Gazette of Bashkortostan*. – 2011. – Vol. 6, №5. – P. 47-51.

24. Caprina A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. State of oncology care to the population of Russia in 2012. – M.: FGBI «MNIIOI named after P.A. Herzen» Health Ministry of Russia. – 2013. – 232 p.

25. Caprina A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality) M.: MNIIOI named



- after P.A. Herzen branch FGBI «FMITS them. PA Herzen» Russian Ministry of Health. – 2015. – 250 p.
26. Kipp B.P., Tanasestu M., Else T.A. Quantification of fluorescent hybridization in the diagnosis of bladder cancer recurrence and progression to muscle-stage // *Molecular Diagnostics* – 2009. – № 11 (2). – P. 148-154.
27. Kogan M.I. Short recommendations: The European Association of Urology. – 2011. – P. 7-29.
28. Kogoniya L.M. Analysis of cancer incidence in SAO and SZA O Moscow (in comparison with Russia and Moscow) // *The Social Aspects of Population Health*. – 2012. – Vol. 25, № 3. – P. 5.
29. Lelyavin V.K., Dvornichenko V.V. Muscle-noninvasive bladder cancer: clinical and morphological features, treatment outcomes, survival analysis // *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Academy of Medical Sciences*. – 2013. – №5 (93). – P. 53-59.
30. Leonov M.G., Kazantsev M.V., Thagapso A.A., Kolotova G.A. Study of cancer of the bladder in the Krasnodar Territory in 2003-2012 // *Kuban Research Medical Bulletin*. – 2014. – № 3. – P. 72-77.
31. Maiskov I.I., Popkov V.M., Blumberg B.I., Brill G.E. Comparative evaluation of urine proteins as potential markers in the diagnosis of bladder cancer // *Astrakhan Medical Journal*. – 2013. – Vol. 8, №4. – P. 21-27.
32. Matveev V.B., Karseladze A.I., Kazaryan A.P., Khachatryan A.V., Kamolov B. Sh., Gigiadze O.V., Kalinin S.A. Possibilities of using the method fluorescent in situ hybridization (fish) in the diagnosis of bladder cancer and its recurrence // *Oncourology*. – 2011. – №4. – P. 90-96.
33. Openko T.G., Simonova G.I. Cancer incidence in Novosibirsk, according to population-based cancer registry // *The world of science, culture and education*. – 2011. – №6-2. – P. 404-408.
34. Pavlov V.N., Izmailov A.A., Ahmadishina L.Z., Viktorova T.V., Ismailova S.M., Urmantsev M.F., Alekseev A.V., Zagitov A.R., Kutliyarov L.M. Molecular markers of prognosis in bladder cancer // *Oncourology*. – 2012. – №2. – P. 32-37.
35. Pavlov V.N., Izmailov A.A., Viktorova T.V., Ismailova S.M., Galimzyanov V.Z., Akhmadishina L.Z. Genetic risk factors for bladder cancer // *Experimental and clinical urology*. – 2010. – №2. – P. 30-33.
36. Pavlov V.N., Izmailov A.A., Izmailova S.M., Kazikhinurov A.A., Urmantsev M.F. Genetic markers of prognosis of recurrence of superficial bladder cancer // *Urals Medical Journal*. – 2012. – №3. – P. 20-23.
37. Ponukalin A.N., Glybochko P.V., Blumberg B.I., Galkina N.G., Mikhailov V. Yu. Effect of method of urine derivation in the long-term outcomes and quality of life in patients with bladder cancer after radical cystectomy // *Medical Bulletin of Bashkortostan*. – 2011. – Vol. 6, №2. – P. 195-200.
38. Ponukalin A.N., Maslyakova G.N., Tsmokalyuk E.N. Evaluation of the effectiveness of different immunohistochemical markers in the staging and prognosis of muscle-invasive bladder cancer // *Saratov Journal of Medical Science*. – 2014. – Vol. 10, №1. – P. 124-128.
39. Pravorov A.V. Problems of clinical staging in bladder cancer before radical cystectomy // *Journal of Oncology*. – 2013 – Vol. 7, №3 (27). – P. 47-51.
40. Pushkin A.S., Ryzhak G.A. Early detection of recurrence of bladder cancer by fluorescence in situ hybridization in the first 24 months after transurethral resection of bladder in elderly and senile // *Advances in Gerontology*. – 2012. – Vol. 25, №4. – P. 745-748.
41. Safiullin K.N., Gorban' N.A., Karyakin O.B., Pugachev V.V. The clinical significance of some immunohistochemical markers in non-muscle-invasive bladder cancer // *Oncourology*. – 2010. – №4. – P. 36-41.
42. Sivkov A.V., Roshchin D.A., Perepechin D.V., Nikonova L.M., Polozhentseva M.O. Molecular genetic markers of bladder cancer in clinical practice // *Experimental and Clinical Urology*. – 2013. – №3. – P. 48-55.
43. Sinitsyna O.V., Chonkina A.A., Ilyushkina M.V., Dolgikh D.V. Molecular genetic risk assessment method unfavorable course of the disease in superficial bladder cancer // *Medical alphabet*. – 2014. – Vol. 3, №15. – P. 56-57.
44. Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A., Sharova N.P. Activity and proteasome subunit composition of kidney cancer and bladder // *Oncourology*. – 2010. – №3. – P. 12-15.
45. Traksov I.S., Plotnikova N.A., Kemaykin S.P., Kharitonova T.V. Features of incidence of bladder cancer in different population groups of the Republic of Mordovia (data for 2010) // *Magazine of Scientific Articles and Health Education in the XXI century*. – 2013. – Vol. 15, № 1-4. – P. 358-359.
46. Tsmokalyuk E.N., Maslyakova G.N. Immunohistochemical markers of prognosis of recurrence the non-invasive urothelial carcinoma // *Bulletin of Medical Internet conferences*. – 2013. – Vol. 3, №4. – P. 902-905.
47. Chernyshev I.V., Yefremov G.D., Tertychnyi A.S., Perepechin D.V. Immunohistochemical and molecular genetic prognostic factors for early-stage invasive bladder cancer // *Oncourology*. – 2011. – №3. – P. 20-25.
48. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2008 (morbidity and mortality) // *FGI «MNI OI named after P.A. Herzen RosMedTechnologies»*. – 2010. – 256 p.
49. Amirghofran Z., Monabati A., Khezri A., Malek-Hosseini Z. Apoptosis in transitional cell carcinoma of bladder and its relation to proliferation and expression of p53 and bcl-2 // *Pathology and Oncology Research*. – 2004. – Vol. 10, №3. – P. 154-158.
50. Bartsch G., Mitra A. P., Cote R. J. Expression profiling for bladder cancer: strategies to uncover prognostic factors // *Expert Review of Anticancer Therapy*. – 2010. – Vol. 10, №12. – P. 1945-1954.
51. Birkhahn M., Williams A. J. Predicting recurrence and progression of noninvasive papillary bladder cancer at initial presentation based on quantitative gene expression profiles // *European Urology*. – 2010. – Vol. 57, №1. – P. 12-20.
52. Ebos J. M., Kerbel R. S. Antiangiogenic therapy: impact on invasion, disease progression, and metastasis // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 8, №4. – P. 10-21.
53. Gao W., Romkes M., Zhong S., Nukui T., Branch R., Keohavong P., Persad R. A., Smith P. J. B. Genetic polymorphisms in the DNA repair genes XPD and XRCC1, p53 gene mutations and bladder cancer risk // *Oncology Reports*. – 2010. – Vol. 24, №1. – P. 257-262.

54. Manfredi J. J. The Mdm2.p53 relationship evolves: Mdm2 swings both ways as an oncogene and a tumor suppressor // *Genes and Development*. — 2010. — Vol. 24. — P. 1580-1589.

55. Nargund V. H., Tanabalan C. K., Kabir M. N. Management of non-muscle-invasive (superficial) bladder cancer // *Seminars in Oncology*. — 2012. — Vol. 39, №5. — P. 59-72.

56. Venyo A., Greenwood H., Venyo A., Maloney D. The expression of P53 in human urothelial carcinoma // *Webmed Central Urology*. — 2010. — Vol.1, №11. — P. 1-12.

#### Сведения об авторах

Семёнов Эдуард Васильевич — аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел.: 8(391)2224026; e-mail: edik1188@mail.ru.

Мазаев Андрей Владимирович — врач-онколог урологического отделения, КГБУЗ Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского.

Адрес: 660133, г. Красноярск, 1-я Смоленская 16; тел.: 8(391)2224061; e-mail: dr.mazaev@me.com

Зуков Руслан Александрович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка г. 1; тел.: 8(391)2224026; e-mail: zukov.ra@krasgmu.ru.

Куртасова Людмила Михайловна — доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022 г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, г. 1; тел.: 8(391)2200628; e-mail: sibmed-obozenie@yandex.ru.

#### Authors

Semenov Eduard Vasilevich — Post-graduate Student, Department of Oncology and Radiotherapy with Postgraduate Courses, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Smolenskaya Str., Krasnoyarsk, 660133, RF; Phone: 8 (391) 2224026; e-mail: edik1188@mail.ru.

Mazaev Andrei Vladimirovich — the Oncologist-urology Department of the Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Center named after A.I. Kryzhanovsky

Address: 1, Smolenskaya Str., Krasnoyarsk, 660133, RF; Phone: 8 (391) 2224061; e-mail: dr.mazaev@me.com.

Zukov Ruslan Aleksandrovich — Dr.Med.Sc., Head of the Department of Oncology and Radiotherapy with Postgraduate Courses, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 1, Smolenskaya Str., Krasnoyarsk, 660133, RF; Phone: 8 (391) 2224026; e-mail: zukov.ra@krasgmu.ru.

Kurtasova Lyudmila Mikhailovna — Dr.Med.Sc., Professor, Department of Clinical Immunology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: :1, Partizana Zheleznyaka St., Krasnoyarsk, 660022 RF; Phone: 8 (391) 2200628; e-mail: sibmed-obozenie@yandex.ru.

© РЕШЕТНИКОВ В. А., КОЗЛОВ В. В., РОЮК В. В.

УДК: [616.12-008.331.1-084:614.2] (048)

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОРГАНИЗАЦИИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

В. А. Решетников, В. В. Козлов, В. В. Роюк

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Министерства здравоохранения РФ, ректор — член-корр. РАН П. В. Глыбочко;

кафедра общественного здоровья и здравоохранения, зав. — д.м.н., проф. В. А. Решетников.

**Резюме.** Проведен анализ литературных данных о применении современных организационных технологий профилактики артериальной гипертензии. Рассмотрены основные принципы и этапы диагностики этой патологии, группы риска по развитию артериальной гипертензии, особенности организации профилактических программ. Рассмотрены основные принципы применения системы самоконтроля артериального давления в организациях и общественных местах. **Ключевые слова:** артериальная гипертензия, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, организационные технологии, самоконтроль артериального давления, обучение больных.

## MODERN APPROACH TO ORGANIZING THE PREVENTIVE MEASURES AGAINST ARTERIAL HYPERTENSION

V. A. Reshetnikov, V. V. Kozlov, V. V. Royuk

First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov

**Abstract.** It was conducted the analysis of published data about the use of contemporary organizational technologies to prevent hypertension. There were reviewed the basic principles and stages of diagnosis of this pathology, risk groups of developing the hypertension, features of the organization of preventive programs, the basic principles of the blood pressure self-control system in organizations and public places.

**Key words:** arterial hypertension, prevention of cardiovascular diseases, organizational technologies, self-control of blood pressure, patient education.

Общепризнано, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) существенно снижают качество жизни, выступая в качестве одной из основных причин инвалидности [1, 4,

5]. В структуре причин смертности от этих заболеваний максимальная доля приходится именно на артериальную гипертензию (АГ), в ряде исследований продемонстриро-