

Ю.Э. ДОБРОХОТОВА<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, М.Г. ВЕНЕДИКТОВА<sup>1</sup>, д.м.н., А.Н. САРАНЦЕВ<sup>2</sup>, к.м.н., К.В. МОРОЗОВА<sup>1</sup>, к.м.н., А.Е. ЗЫКОВ<sup>2</sup>, к.м.н., А.Ш. ХАСАН<sup>2</sup>, к.м.н., Н.П. ПАНОВА<sup>2</sup>, к.м.н., Ю.А. САВИНА<sup>2</sup>, В.А. СУВОРОВА<sup>1</sup>, К.Ф. ОРУДЖОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup>Городская клиническая больница №40 Департамента здравоохранения г. Москвы

# ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

## В КОМПЛЕКСЕ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЙ ТЕРАПИИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ПРЕИНВАЗИВНОГО И МИКРОИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Рак шейки матки является одной из наиболее распространенных локализаций опухолей женской половой сферы. По данным ВОЗ, в 2015 г. в России зарегистрировано 16 710 новых случаев заболевания раком шейки матки. От прогрессирования злокачественного процесса данной локализации в 2015 г. умерло 6 628 пациенток. Стандартизированный показатель заболеваемости в 2015 г. составил 15,1 на 100 тыс. населения [1, 2].

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, рак шейки матки, иммуномодулирующая терапия.

Y.E. DOBROKHOTOVA<sup>1</sup>, MD, Prof., M.G. VENEDIKTOVA<sup>1</sup>, MD, A.N. SARANTSEV<sup>2</sup>, PhD in medicine, K.V. MOROZOVA<sup>1</sup>, PhD in medicine, A.E. ZYKOV<sup>2</sup>, PhD in medicine, A.S. KHASAN<sup>2</sup>, PhD in medicine, N.P. PANOVA<sup>2</sup>, PhD in medicine, Y.A. SAVINA<sup>2</sup>, V.A. SUVOROVA<sup>1</sup>, K.F. ORUDZHOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup>Municipal Clinical Hospital No. 40, of the Health Care Department of the City of Moscow

### APPLICATION OF UMMUNOMODULATORY THERAPY IN THE COMPLEX OF RELAPSE THERAPY OF HPV-ASSOCIATED INVASIVE AND MICROINVASIVE CERVICAL CANCER

Cervical cancer is one of the most common localized tumours of the female genital sphere. According to WHO, 16 710 new cases of cervical cancer were registered in Russia in 2015. 6,628 patients died of the progression of the malignant process of this localization in 2015. The standardized morbidity rate in 2015 was 15.1 per 100 thousand of population [1, 2].

**Keywords:** human HPV virus, cervical cancer, immunomodulatory therapy.

По данным статистики, средний возраст заболевших составил 57 лет. Среднегодовой темп прироста заболеваемости, по данным на 2015 г., составил 2,16%. За последние 10 лет прирост заболеваемости раком шейки матки (РШМ) составил более 25%, а на основании предположительных подсчетов прироста к 2020 г. данный показатель достигнет 40%. В возрасте от 15 до 39 лет РШМ является наиболее распространенной локализацией злокачественного процесса. Увеличение заболеваемости наблюдается во всех возрастных группах, однако особую настороженность вызывает рост распространенности данной злокачественной опухоли среди женщин репродуктивного возраста в диапазоне 20–39 лет, что негативно отражается на фертильности [1, 2].

Тревожным фактом является рост заболеваемости среди контингента беременных женщин: так, РШМ занимает первое место по частоте встречаемости среди всех онкологических заболеваний во время гестации и, по данным разных авторов, колеблется в диапазоне от 1,5 до 4,4% [13].

Несмотря на развитие современных профилактических мер по выявлению преклинических форм РШМ, на сегодняшний день в России подавляющее большинство новых случаев заболевания впервые регистрируется на

распространенных стадиях онкопроцесса, что обусловлено низкой комплаентностью населения в отношении обращения за медицинской помощью и недостаточной организацией профилактических осмотров.

Согласно патогенезу развития предраковых заболеваний и РШМ основная роль принадлежит инфицированию вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокоонкогенных типов (16, 18, 31, 33, 45 и других серотипов). По данным литературы, в подавляющем большинстве случаев у пациенток с гистологически верифицированным РШМ определяется носительство ВПЧ. ВПЧ является крайне распространенным патогеном, путь передачи которого преимущественно половой. В России папиллома-вирусная инфекция диагностируется у 15,5% женщин, в США – у 28,6%, в странах Европы – 2–12% женского населения [2–5].

По данным проведенных ранее исследований, наличие ВПЧ 16-го и 18-го типов регистрируется более чем в 70% случаев гистологически верифицированного инвазивного РШМ [6]. После инфицирования ВПЧ в эпителии шейки матки происходит каскад последовательных изменений с исходом в малигнизацию. При попадании в организм ВПЧ поражает популяцию делящихся клеток базального слоя эпителия шейки матки, где проходит все стадии

продуктивного воспаления, в исходе которого развиваются цитопатические эффекты с формированием койлоцитоза. После инфицирования вирусом ВПЧ происходит персистенция его генома в эпиземальной форме с продукцией вирусных частиц с развитием вторичного воспаления [5]. В дальнейшем вирусная ДНК интегрирует в клеточный геном, после чего начинается синтез онкоспецифичных белков Е6 и Е7, дестабилизирующих процессы деления клеток эпителия. Под воздействием ДНК вируса происходит мутация клеточной ДНК с нарушением стабильности клеточного генома, в результате последующей селекции накапливаются мутантные клетки, содержащие интегрированную ДНК ВПЧ. С этого момента происходит размножение мутантных клеток и начинается процесс опухолевого роста. Учитывая длительность развития вышеописанных механизмов от момента инфицирования ВПЧ, период трансформации здоровых клеток эпителия шейки матки в онкологические занимает от 5 до 10 лет [2, 5, 7].

Согласно этиотропности ВПЧ поражает только клетки эпителия шейки матки, не вызывая при этом системного иммунного ответа, вследствие чего не происходит выработки высокого уровня специфичных антител. Это способствует длительной персистенции вируса в организме при отсутствии стойкого иммунитета. На сегодняшний день не существует единой этиотропной терапии против ВПЧ, а вероятность элиминации вируса из организма обусловлена общим состоянием иммунной системы [5, 8].

Учитывая широкую распространенность РШМ среди населения, большое внимание Всемирная организация здравоохранения уделяет внедрению экономически выгодных скрининговых программ, направленных на раннее выявление предраковых заболеваний шейки матки и ранних форм злокачественного процесса. С этой целью разработан алгоритм профилактического осмотра и цитологического исследования поверхностного эпителия влажной порции шейки матки и цервикального канала для всех групп населения с различной периодичностью исходя из анамнеза, возраста и гинекологического статуса.

В настоящее время в странах Европы и США цитологическое исследование рекомендовано проводить 1 раз в 3 года начиная с возраста 21 год или спустя 3 года от начала половой жизни. Женщины в возрасте от 30 до 65 лет должны проходить обследование с цитологическим исследованием и ВПЧ-тестированием каждые 5 лет или только цитологическое исследование три раза в 3 года. Из группы скринингового наблюдения исключаются пациентки старше 70 лет при отсутствии патологии шейки матки в анамнезе с тремя отрицательными результатами цитологического исследования в течение 10 лет, а также женщины, ранее перенесшие экстирпацию матки по поводу доброкачественной гинекологической патологии и не живущие половой жизнью [9].

Современная медицина обладает целым арсеналом методик комплексного обследования пациенток для диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки, различающихся по своей чувствительности и

специфичности. К ним относятся: определение ДНК ВПЧ с помощью реакции гибридизации вирусной ДНК с РНК-зондом (Digene-тест позволяет определить клинически значимую концентрацию ВПЧ, Cobas HPV-тест дает возможность провести качественную детекцию наиболее значимых 14 типов ВПЧ), выявление ДНК ВПЧ с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с типированием и определением количества геномных эквивалентов вируса; цитологическое исследование (традиционная или жидкостная); определение онкопротеинов Е6 и Е7; оценка экспрессии онкопротеинов p16/Ki67 иммуноцитохимическим, иммуногистохимическим методами; расширенная кольпоскопия; цитологическое исследование эпителия шейки матки (Pap-тест); новый метод забора цитологических мазков при помощи жидкостной онкоцитологии, а также гистологическое исследование биоптата шейки матки [10, 11].

Основным термином для оценки результатов цитологического исследования при наличии атипических клеток до недавнего времени являлось понятие CIN (цервикальная интраэпителиальная неоплазия), однако в 2001 г. разработана унифицированная Бетесдская система, четко регламентирующая рекомендации по дальнейшему обследованию и лечению исходя из результатов цитологического исследования.

По данным Бетесдской классификации, понятие NILM (negative-for-intraepithelial-lesion-or-malignancy) характеризует отсутствие патологии или наличие доброкачественных изменений, обусловленных обратимыми репаративными и реактивными изменениями. Следующие две группы: ASC – atypical squamous cells – атипические плоские клетки неопределенного значения и ASC-US – atypical squamous cells of undetermined significance – характеризуются HSIL (ASC-H). Группа LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) характеризуется наличием атипических клеток, вероятнее всего не принадлежащих к злокачественным, по предшествующей классификации соответствует CIN I. При выявлении раковых клеток шейки матки в мазках результат трактуется как HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion), эквивалентно CIN II-III. Группа ASC-H (atypical squamous cells, can not exclude HSIL) говорит о наличии атипических клеток, вероятнее всего принадлежащих к HSIL и AGC (atypical glandular cells), – ненормальные (атипичные) клетки цилиндрического эпителия. Заключение AIS (adenocarcinoma in situ) говорит о наличии карциномы in situ шейки матки [12–14].

В России на сегодняшний день не существует четко регламентированных рекомендаций по программам организованного цитологического скрининга РШМ. По данным приказа Министерства здравоохранения РФ от 12.11.2012 №572н, определены только критерии целесообразности ежегодных профилактических гинекологических осмотров.

Принимая во внимание тот факт, что в патогенезе РШМ ведущую роль занимает инфицирование ВПЧ, крайне актуальным остается вопрос выбора иммунокор-

ригирующей терапии для повышения процента элиминации вируса из организма и снижения вероятности развития опухолевой трансформации клеток эпителия шейки матки. Данный вопрос также важен в случае профилактики рецидива ВПЧ-ассоциированного РШМ после комплексного лечения. Для данной группы пациенток одним из наиболее эффективных и безопасных иммуномодуляторов является азоксимера бромид.

Азоксимера бромид получают путем трехстадийного химического синтеза, включающего реакции полимеризации, окисления и алкилирования третичного азота. Это синтетический сополимер N-оксид 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиния бромида. Препарат обладает иммуномодулирующим действием, увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций. Основой механизма иммуномодулирующего действия азоксимера бромида является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителиобразования.

Азоксимера бромид восстанавливает иммунитет при вторичных иммунодефицитных состояниях, вызванных различными инфекциями, травмами, ожогами, аутоиммунными заболеваниями, злокачественными новообразованиями, осложнениями после хирургических операций, применения химиотерапевтических средств, цитостатиков, стероидных гормонов. Наряду с иммуномодулирующим действием, азоксимера бромид обладает выраженной детоксикационной и антиоксидантной активностью, обладает способностью выводить из организма токсины, соли тяжелых металлов, ингибирует перекисное окисление липидов. Указанные свойства определяются структурой и высокомолекулярной природой азоксимера бромида. Применение данного препарата на фоне вторичных иммунодефицитных состояний позволяет повысить эффективность и сократить продолжительность лечения, значительно уменьшить использование антибиотиков, бронхолитиков, глюкокортикостероидов, удлинить срок ремиссии. Препарат хорошо переносится, не обладает митогенной, поликлональной активностью, антигенными свойствами, не оказывает алергизирующего, мутагенного, эмбриотоксического, тератогенного и канцерогенного действия.

**Цель исследования:** оценить эффективность противорецидивной иммунотерапии препаратом азоксимера бромид пациенток с ВПЧ-ассоциированным преинвазивным раком шейки матки после хирургического лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 74 пациентки репродуктивного возраста с диагнозом РШМ in situ на фоне инфицирования ВПЧ 16-го, 18-го типа. Средний возраст женщин, включенных в исследование, составил 25,4 ± 5,9 года. Все пациентки находились под наблюдением и на лечении в ГКБ №40 и онкологическом диспансере №5 г. Москвы в 2015–2017 гг.

В исследование были включены пациентки с гистологически верифицированным РШМ in situ и микроинвазивным РШМ. Всем пациенткам было выполнено радикальное органосохраняющее хирургическое лечение в объеме высокой ампутации шейки матки, учитывая крайнюю заинтересованность в сохранении фертильности. По данным гистологического исследования операционного материала в крае резекции опухолевого роста не выявлено. Критерием включения пациенток в исследование также являлось носительство ВПЧ 16-го, 18-го типа, подтвержденное ПЦР-исследованием. В ходе исследования пациентки были разделены на две группы: основная – 38 женщин, получавших перед оперативным лечением и в послеоперационном периоде противорецидивную иммунокорректирующую терапию препаратом с целью подавления активности ВПЧ, и группа сравнения – 36 пациенток после хирургического лечения без иммунокоррекции.

Пациенткам основной группы после гистологической верификации диагноза перед оперативным лечением в качестве иммуномодулирующей терапии был назначен азоксимера бромид 12 мг внутримышечно ежедневно в течение 5 дней, далее через день общим курсом 15 инъекций, после чего было выполнено хирургическое лечение с повторным курсом иммунокорректирующей терапии в послеоперационном периоде.

В комплексе послеоперационного наблюдения всем пациенткам было выполнено дообследование в объеме взятия цитологических мазков с влажной порции шейки матки, кольпоскопическое исследование, клинические анализы крови и анализ крови на определение иммунологических показателей (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8, CD20, CD16, ИНФ-γ, ФНО-α, IgG, IgA, IgM), а также общеклинический анализ крови с интервалом 3, 6, 9 и 12 месяцев после хирургического лечения, а также отдельное диагностическое выскабливание и биопсия шейки матки через 12 месяцев после хирургического лечения.

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

**Таблица 1. Показатели клинического анализа крови**

Показатель	Контрольная группа		Основная группа	
	До лечения	Через 6 месяцев после хирургического лечения	До лечения	Через 6 месяцев после комплексного лечения
Лейкоциты ×10 <sup>3</sup>	2,1 ± 1,6	2,8 ± 1,2	2,6 ± 1,2	5,5 ± 1,2
Лимфоциты	25,2 ± 1,3	26,6 ± 1,7	22,5 ± 1,2	39,5 ± 0,6*
Моноциты	3,2 ± 1,5	3,4 ± 1,6	3,5 ± 1,3	5,8 ± 1,5*
Гранулоциты	33,2 ± 1,5	31,6 ± 1,2	32,7 ± 1,8	59,2 ± 1,5*

\* Различия достоверны, p < 0,05 по отношению к соответствующим показателям до лечения.

Как видно из *таблицы 1*, у пациенток обеих групп наблюдается снижение уровня лейкоцитов в крови, однако в основной группе после 2 курсов азоксимера бромида произошла нормализация показателей клинического анализа крови, что отражает положительные изменения в функциональном состоянии иммунной системы.

Результаты иммунологических исследований свидетельствуют о значительной нормализации состояния иммунной системы у пациенток основной группы на фоне лечения препаратом азоксимера бромид по сравнению с показателями в основной группе перед иммунотерапией и в контрольной группе (*табл. 2*).

**Таблица 2. Иммунологические показатели у больных с диагнозом «рак шейки матки» in situ на фоне ВПЧ 16-го, 18-го типа**

Показатель	Группа контроля	Основная группа до лечения	Основная группа Через 6 месяцев после лечения
CD3+-лимфоциты, %	34,1 ± 1,2	42,9 ± 1,5	67,4 ± 1,6*
CD4+-лимфоциты, %	32,3 ± 1,3	35,1 ± 1,5	42,5 ± 1,4*
CD8+-лимфоциты, %	16,8 ± 1,8	17,4 ± 1,2	28,9 ± 1,4*
CD16+-лимфоциты, %	12,4 ± 1,7	1 1,5 ± 1,5	13,7 ± 1,5
CD20+-лимфоциты, %	8,3 ± 0,5	6,9 ± 1,2	9,3 ± 1,6
Индекс CD4+/CD8+	1,4 ± 0,6	1,5 ± 0,7	1,6 ± 0,6
ИНФ-гамма, %	22,5 ± 1,7	2 3,4 ± 1,7	38,5 ± 1,8*
ФНО-альфа	7,3 ± 1,7	8,5 ± 1,2	9,4 ± 1,6
IgG, МЕ/мл	154 ± 9	171 ± 13	169 ± 17
IgM, МЕ/мл	228 ± 17	216 ± 18	176 ± 15*
IgA, МЕ/мл	342 ± 12	318 ± 18	134 ± 12*

\* Различия достоверны,  $p < 0,05$  по отношению к соответствующим показателям до лечения.

По результатам проведенной ПЦР-диагностики в группе пациенток после двух курсов препарата азоксимера бромид ни в одном случае не было выявлено ДНК ВПЧ. В группе контроля персистенция вируса по результатам ПЦР сохранялась у 28 обследованных женщин.

По данным онкоцитологии, через 6 месяцев после лечения признаков диспластических изменений эпителия не было выявлено ни у одной пациентки обеих групп.

По результатам цитологического исследования через 9 месяцев после лечения в основной группе признаков дисплазии не выявлено, у 5 пациенток группы контроля выявлены признаки HSIL; после дообследования в объеме выскабливания цервикального канала и биопсии шейки матки HSIL в дальнейшем подтвержден гистологически у 4 пациенток (CIN II – 2 случая, CIN III – 2 случая) и LSIL установлен у 1 пациентки.


По результатам наблюдения через 12 месяцев у 3 пациенток основной группы, по данным онкоцитологии, выявлены признаки LSIL, у 2 пациенток – HSIL, в контрольной группе признаки HSIL наблюдались у 7 пациенток, у 4 пациенток выявлены цитологические признаки рецидива РШМ.

Всем пациенткам обеих групп было выполнено выскабливание цервикального канала и биопсия шейки матки. По результатам гистологической верификации в основной группе HSIL выявлен в двух случаях (CIN II – 1 случай, CIN III – 1 случай) и LSIL верифицирован у 3

пациенток. В группе контроля LSIL наблюдался у 2 пациенток, в 7 наблюдениях установлен HSIL (CIN II – 3 случая, CIN III – 4 случая), у 1 пациентки выявлен рецидив РШМ in situ и в 1 наблюдении установлены признаки микроинвазивного рака, соответствующего стадии T1a1N0M0.

Таким образом, суммарно за 12 месяцев наблюдения рецидив диспластических процессов в эпителии шейки матки на фоне иммунотерапии выявлен в 5 случаях (13%), в группе контроля этот показатель составил 9 наблюдений (25%).

Стоит отметить отсутствие негативных эффектов от применения азоксимера бромида в ходе всего курса лечения. Ни у одной пациентки не зафиксировано развитие побочных симптомов, что позволяет проводить эффективное лечение, не влияющее на качество жизни женщины.

Таким образом, на основании результатов проведенного исследования можно сделать вывод, что комплексный подход в лечении ВПЧ-ассоциированного преинвазивного РШМ позволяет достичь клинически значимого снижения риска рецидива в первые 12 месяцев после хирургического лечения, что особенно актуально в группе пациенток репродуктивного возраста, заинтересованных в сохранении фертильности. Применение препарата азоксимера бромид позволяет проводить эффективную иммунокоррекцию у онкологических больных без развития нежелательных побочных эффектов. 

## ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (Заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2017. 250 с.
2. Венедиктова М.Г., Доброхотова Ю.Э. Онкогинекология в практике гинеколога. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 288.
3. Орехова Е.К., Хачатурян А.Р. Современные возможности папилломавирусной инфекции: обзор мировых исследований. *Журнал акушерства и женских болезней*, 2014, LXII(3): 82–88.
4. Hua F, Liu S, Zhu L, Ma N, Jiang S, Yang J. Highly expressed long non-coding RNA NNT-AS1 promotes cell proliferation and invasion through Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in cervical cancer. *Biomed Pharmacother*. 2017 Jun 13; 92: 1128–1134.
5. Городецкая С.Б., Свешников П.Г., Бударина С.О. и др. Значение исследования уровня экспрессии онкобелка E7 ВПЧ 16 и 18 типов в цервикальном материале в диагностике неопластических образований шейки матки. *Молекулярная медицина*. 5, 2010.
6. Baseman JG and Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology*, 2005, 32(1): 16–24.
7. Frasier L. D. Human papillomavirus infections of children. *Pediatric Annals*. 1994. 23. 354–360.
8. Philip J. Disaia, William T. Creasman. Клиническая онкогинекология. Пер. с англ.; под ред. Е.Г. Новиковой. М.: ООО «Рид Элсивер», 2011. 1; Венедиктова М.Г., Доброхотова Ю.Э. Онкогинекология в практике гинеколога. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 288.
9. Wentzensen N, Litwin T. Accuracy of visual cervical screening: Verification bias revisited. *BJOG*. 2017 Jun 24. doi: 10.1111/1471-0528.14797. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2012, 16(3).
10. Wentzensen N, Litwin T. Accuracy of visual cervical screening: Verification bias revisited. *BJOG*. 2017 Jun 24.
11. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Коган Е.А., Чернова В.Ф., Окушко А.Н. Новые возможности ранней диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. *Медицинский совет. Гинекология*. Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, М., 2015: 73–76.
12. Дисаи Ф.Дж., Крисман У.Т. Клиническая онкогинекология, под ред. Е.Г. Новиковой. М., 2012. 1. 316 с.
13. Xu H, Lin A, Shao X, Shi W, Zhang Y, Yan W. Diagnostic accuracy of high-risk HPV genotyping in women with high-grade cervical lesions: evidence for renewed the cervical cancer screening strategy in China. *Oncotarget*. 2016 Sep 10.
14. Chung SH. Cervical Cancer Screening after Perimenopause: How Is Human Papillomavirus Test Performed? *J Menopausal Med*. 2016 Aug; 22(2): 65–70.

# Амбулаторная ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ

ИНФОРМАЦИОННОЕ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ



Журнал отличает четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

реклама



[www.asurgery.ru](http://www.asurgery.ru)

• АРХИВ ВЫПУСКОВ



РЕМЕДИУМ  
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,  
[remedium@remedium.ru](mailto:remedium@remedium.ru)