

Показатель прогрессии злокачественного роста у больных с опухолевыми заболеваниями предстательной железы, мочевого пузыря, почек

Н.Б. Захарова, А.Н. Понукалин, Ю.М. Комягина, А.Ю. Королев, Ю.Г. Никольский

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Ответственный за контакт с редакцией: Захарова Наталия Борисовна, lipidgormon@mail.ru

Цель исследования. Установить зависимость изменения концентрации VEGF в сыворотке крови у практически здоровых лиц в зависимости от возраста и у больных онкоурологическими заболеваниями при прогрессии заболевания.

Материалы и методы. Проведено обследование 76 практически здоровых лиц и 303 больных с опухолевыми заболеваниями предстательной железы (ПЖ) (98), мочевого пузыря (129), почек (98). При подтверждении диагноза всем больным выполняли стандартное лабораторное обследование и инструментальное обследования. В сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли концентрацию эндотелиального фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)

Результаты. Установлено, что у пациентов с опухолевыми заболеваниями ПЖ, мочевого пузыря, почек диагностическое значение нарастание уровня VEGF сыворотки крови по сравнению с практически здоровыми лицами старше 41 года возникает на стадиях прогрессии опухолевого роста и развития метастазов.

Обсуждение. Исследование уровня VEGF у больных при раке ПЖ, мочевого пузыря, почек может быть рекомендовано в качестве показателя активности метастатического процесса и неблагоприятного прогноза заболевания.

Выводы. С возрастом происходит нарастание содержания VEGF сыворотки крови у практически здоровых лиц. Диагностическое значение исследование уровня VEGF сыворотки крови при онкоурологических заболеваниях приобретает на этапе прогрессии опухолевого роста, в периоде развития метастазов.

Ключевые слова: рак почки, рак мочевого пузыря, рак простаты, ангиогенез, фактор роста эндотелия сосудов, биомаркеры.

Для цитирования: Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Комягина Ю.М., Королев А.Ю., Никольский Ю.Г. Показатель прогрессии злокачественного роста у больных с опухолевыми заболеваниями предстательной железы, мочевого пузыря, почек. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(3):72-78

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-72-78

The rate of progression of malignant growth in patients with tumor diseases of the prostate, bladder, kidneys

N.B. Zakharova, A.N. Ponukalin, Yu.M. Komyagin, A.Yu. Korolev, Yu.E. Nicholsky

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Russia, Saratov, 410012, Bolshaya Kazachya, 112;

Contacts: Zakharova Natalia Borisovna, lipidgormon@mail.ru

Purpose of research. To establish the dependence of changes in the concentration of VEGF in blood serum in healthy individuals depending on the age and in patients with oncurological diseases in the progression of the disease.

Materials and methods. A survey of 76 healthy individuals and 303 patients with tumor diseases of the prostate(98), bladder(129), kidneys (98). When the diagnosis was confirmed, all patients underwent standard laboratory examination and instrumental examination. Serum concentrations of endothelial vascular endothelial growth factor (VEGF) were determined by solid-phase enzyme immunoassay.

Results. It was found that in patients with tumor diseases of the pancreas, bladder, kidneys diagnostic value increase VEGF serum levels compared with healthy individuals older than 41 years occurs at the stages of progression of tumor growth and development of metastases.

Discussion. The study of the level of VEGF in patients with cancer of the pancreas, bladder, kidneys can be recommended as an indicator of the activity of the metastatic process and an unfavorable prognosis of the disease.

Conclusions. With age, there is an increase in the content of VEGF serum in healthy individuals. Diagnostic value of the study of VEGF serum level in oncurological diseases becomes at the stage of progression of tumor growth, in the period of metastasis.

Key words: kidney cancer, bladder cancer, prostate cancer, angiogenesis, vascular endothelial growth factor, biomarkers.

For citation: Zakharova N.B., Ponukalin A.N., Komyagin Yu.M., Korolev A.Yu., Nicholsky Yu.E. The rate of progression of malignant growth in patients with tumor diseases of the prostate, bladder, kidneys. Experimental and clinical urology 2019;(3):72-78

В России в структуре онкологической заболеваемости опухоли мочеполовых органов различной локализации занимают с 4-го по 9-е места. Диагностику этих заболеваний нельзя признать удовлетворительной, так как при первичном обследовании в 25-30% случаев обнаруживаются метастазы, смертность на первом году жизни с момента установления диагноза регистрируется в 8-15% и продолжается рост больных на поздних стадиях [1,2,3]. Применение в онкоурологии инновационных методов прогноза агрессивности опухоли, основанных на исследовании онкомаркеров, позволяет проводить неинвазивный контроль течения опухолевой процесса при лечении, выбирать персонализированную тактику терапии, повышать качество и продолжительность жизни больных.

Как известно, злокачественная трансформация клеточных структур происходит на этапе накопления в геноме определенного числа повреждений генов, нарушение нормального синтеза белков, качественного и количественного изменения профиля белковых молекул, вовлеченных в канцерогенез. К их числу относят активацию синтеза эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF-A) [4-8]. За последние годы установлено, что нарастание уровня VEGF сыворотки крови снижает пролиферацию Т-лимфоцитов, приводит к накоплению иммунных клеток супрессивного фенотипа [9] и экспрессии контрольных точек – чекпойнтов (PD-L1) на миелоидных клетках супрессорах, дендритных и опухолевых клетках. Результатом исследований, подтвердивших, что изменение концентрации VEGF сыворотки крови связано с модификацией опухолевого микроокружения и снижением защитных свойств иммунной системы [10-12], стало одно из направлений терапии онкозаболеваний, основанной на применении комбинации антиангиогенных препаратов с ингибиторами иммунных контрольных точек (анти-PD/ L-1 антител) [13].

Вместе с тем исследование уровня VEGF в сыворотке пока не получило широкого распространения в клинической практике, что прежде всего связано с биологической вариабельностью показателя [14-15]. В периферическом кровотоке VEGF содержится в количестве, необходимом для немедленной реакции на повреждение [16,17,18]. Источником незначительной части фактора являются эндотелиальные прогениторные клетки, большая часть данного белка высвобождается из альфа-гранул тромбоцитов при свертывании крови [19]. Кроме того определение концентрации VEGF в биологических жидкостях не стандартизированы, выполняются с использованием биологического материала, полученного разными методами и наборами реагентов. Результаты анализа VEGF сыворотки и плазмы крови в группах практически здоровых людей, как правило, не сопоста-

вимы и не дополняют друг друга [20-23]. Отсутствие результатов исследования биологической вариации величин VEGF у практически здоровых лиц вносит существенные ограничения в клиническую практику применения данного маркера [24-32]. Необходимость разработки референтных значений для содержания VEGF в биологических жидкостях, прежде всего в сыворотке крови, с учетом возрастной вариации очевидна. Целью настоящей работы явились обоснование клинико-диагностического значения изменения уровня VEGF в сыворотке крови у практически здоровых лиц в зависимости от возраста и при опухолевых заболеваниях мочеполовых органов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего обследовано 76 практически здоровых лиц и 303 пациента с онкоурологическими заболеваниями, проходивших лечение в НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России. Характеристика групп практически здоровых лиц и больных с опухолями ПЖ, мочевого пузыря, почек представлена в таблице 1.

Методы исследования.

Для определения концентрации VEGF в сыворотке и плазме крови использовали наборы реактивов для твердофазного иммуноферментного анализа «VEGF – ИФА – БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Для описания количественных данных рассчитывали медиану, интерквартильный размах. Для определения различий между двумя независимыми группами по количественным признакам использовали непараметрический двусторонний критерий Манна-Уитни. Во всех случаях различия признавали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Статистическую обработку данных выполняли с использованием статистического пакета программ Statistica v. 6.0 («StatSoft-Inc»). Для выявления взаимосвязи между возрастом практически здоровых лиц и концентрацией VEGF в сыворотке крови использовали ранговый корреляционный анализ Спирмена. Для оценки диагностической чувствительности и специфичности VEGF применяли ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Содержание VEGF сыворотки крови у здоровых лиц. Медиана сывороточной концентрации VEGF в возрастной группе 21–30 лет повышается на 78%, по сравнению с группой лиц в возрасте от 16 до 20 лет, и достигает в группах 31–40 лет и старше 41 года – 468 и 855% соответственно (табл.2). Между возрастом практически здоровых лиц и концентрацией VEGF в сыворотке крови

Таблица 1. Характеристика групп практически здоровых лиц и больных с опухолями ПЖ, мочевого пузыря, почек
Table 1. Characterization of groups of practically healthy individuals and patients with tumors of the pancreas, bladder, kidney

Характеристика Characteristic	Всего (человек) Total (person)	Муж./Жен Men / Women	Критерии выбора Criteria of choice
Практически здоровые лица Healthy faces			
Всего Total	76	38/38	Проведено обследование 76 практически здоровых лиц, включающее осмотр терапевта, невролога, отоларинголога, офтальмолога и гинеколога, стандартные лабораторное инструментальные исследования. A survey of 76 practically healthy individuals was carried out, including examination by a therapist, neurologist, otolaryngologist, ophthalmologist and gynecologist, standard laboratory instrumental studies.
15-20 лет 15-20 years	14		
21-30 лет 21-30 years old	16	8/8	
31-40 лет 31-40 years old	16	8/3	
Старше 40 лет Over 40 years old	30	16/14	
Больные с опухолевыми заболеваниями предстательной железы (ПЖ) Patients with tumor diseases of the prostate (pancreas)			
Всего Total	98		Все пациенты с опухолевыми заболеваниями ПЖ имели уровень общего простатспецифического антигена (PSA) более 4 нг/мл. Для верификации диагноза вместе с общеклиническими методами исследования им выполнялась трансректальная биопсия ПЖ из 10 точек под ультразвуковым наведением с помощью биопсийного пистолета Pro-Mag I2.5 и гистологическое исследование полученного материала. В исследование не включены пациенты, имеющие онкологические заболевания в анамнезе, камни ПЖ, камни мочевого пузыря. All patients with pancreatic tumor diseases had a total prostate-specific antigen (PSA) level of more than 4 ng / ml. To verify the diagnosis, together with general clinical research methods, he performed a transrectal biopsy of the pancreas from 10 points under ultrasound guidance using a Pro-Mag I2.5 biopsy gun and a histological examination of the material obtained. The study did not include patients with a history of cancer, pancreatic stones, and bladder stones.
с доброкачественной гиперплазией ПЖ (ДГПЖ) в сочетании с простатической интродэпителиальной неоплазией низкой степени with benign pancreatic hyperplasia (BPH) in combination with low-grade prostatic intraepithelial neoplasia	29		
с ДГПЖ в сочетании с простатической интродэпителиальной неоплазией высокой степени with BPH in combination with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia	15		
с локализованным раком ПЖ (РПЖ, T1-2N0M0) with localized pancreatic cancer (PCa, T1-2N0M0)	15		
с местнораспространенным РПЖ (Т3N0M0) with locally advanced prostate cancer (T3N0M0)	27		
с метастатическим РПЖ (Т3-4NхM1) with metastatic prostate cancer (T3-4NхM1)	12		
Больные мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП) Patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC)			
Всего Total	129	97/32	У всех обследованных больных установлен переходно-клеточный, уротелиальный, мышечно-инвазивный РМП. Проведены следующие виды оперативных вмешательств: радикальная цистэктомия – 117, открытая резекция мочевого пузыря – 12, паллиативные операции – 5. All examined patients had transitional cell, urothelial, muscle-invasive RMP. The following types of surgical interventions were performed: radical cystectomy – 117, open bladder resection – 12, palliative surgery – 5.
В пределах органа (T2aN0M0 – T2bN0M0) Within the body (T2aN0M0 – T2bN0M0)	69	54/15	
с прорастанием опухоли паравезикальной клетчатки и окружающих органов (Т3а-бN0M0 – 41; Т3бN1M0 – 11; Т4N1M0 – 5; Т4 N1M1 – 3) with the germination of a tumor of paravesical tissue and surrounding organs (T3a-bN0M0 – 41; T3bN1M0 – 11; T4N1M0 – 5; T4 N1M1 – 3)	60	43/17	
После оперативных вмешательств через 12-18 месяцев After surgery after 12-18 months			
Всего Total	63	48/15	Из 117 радикально оперированных больных в течение 12 – 18 месяцев возник рецидив заболевания у 32 (27,7%) человек, в 6 (50%) случаях после резекции мочевого пузыря и в 27 (23,4%) после цистэктомии. Из них у 63 пациентов, разделенных на группы с метастазами и рецидивами и без них, через 12-18 месяцев после операционного периода проведено повторное определение уровня VEGF сыворотки крови. Out of 117 radically operated patients, a relapse occurred in 32 (27.7%) people within 12 to 18 months, in 6 (50%) cases after a bladder resection, and in 27 (23.4%) after cystectomy. Of these, 63 patients, divided into groups with metastases and relapses and without them, re-determined the level of serum VEGF level 12-18 months after the operation period.
с метастазами и рецидивами with metastases and relapses	22	18/7	
без метастазов и рецидивов without metastases and relapses	41	27/8	
Больные опухолевые заболевания почек Sick tumor diseases of the kidneys			
Всего Total	76	46/30	В группе из 76 больных с опухолевыми заболеваниями почек у 60 при гистологическом исследовании подтвержден диагноз почечно-клеточного рака (ПКР), у 16 больных – доброкачественной опухоли почек (ДОП), из исследования исключены пациенты с опухолями других локализаций. In a group of 76 patients with renal tumor, 60 patients with histological examination confirmed the diagnosis of renal cell carcinoma (RCC), in 16 patients with benign renal tumor (DOP), patients with tumors of other sites were excluded from the study.
доброкачественные опухоли почек benign kidney tumors	16	10/6	
ПКР T1aN0M0 RCC T1aN0M0	14	8/6	
ПКР T1bN0N0 RCC T1bN0N0	12	9/3	
ПКР T2N0M0 RCC T2N0M0	19	12/8	
ПКР T3N0M0 RCC T3N0M0	15	8/7	

выявлена сильная положительная корреляционная взаимосвязь ($r = 0,769$). Возрастное нарастание концентрации VEGF в сыворотке крови у практически здоровых лиц VEGF можно считать следствием нарушения эндотелиального гомеостаза и системы ангиогенеза и развития системного низкоградуированного воспаления. Смещение баланса ангиогенных и антиангиогенных факторов в сторону активации ангиогенеза и подъем уровня VEGF в сыворотке крови наиболее значительным становится в возрасте 41 год и старше. В связи с этим, при анализе результатов исследования у больных

с опухолевыми заболеваниями использовано содержание VEGF сыворотки крови группы практически здоровых лиц старше 41 года, предложены возрастные референтные интервалы концентрации ПСА.

Содержание VEGF сыворотки крови у больных с опухолевыми заболеваниями ПЖ, мочевого пузыря, почек. Результаты исследования уровня VEGF сыворотки крови у обследованных пациентов с онкоурологическими заболеваниями представлены в таблице 3. Как видно при доброкачественных новообразованиях ПЖ и почек изменения концентрации VEGF сыворотки

Таблица 2. Концентрация VEGF в сыворотке крови в зависимости от возраста практически здоровых лиц
Table 2. Serum VEGF concentration depending on the age of healthy individuals

Возраст Age	Медиана, диапазон квартильных отклонений, пг/мл Median, range of quartile deviations, pg / ml
От 16 до 20 лет, n = 14. 16 to 20 years old, n = 14	72,9 (38,7;312,6)
От 21 до 30 лет, n = 16 From 21 to 30 years old, n = 16	130,0*(62,75;180,2)
От 31 до 40 лет, n = 16 n = 16 From 31 to 40 years old, n = 16	414* (280,5;517,9)
Старше 41 года, n = 30 Over 41 years old, n = 30	696,2*(550,3;776,1)

* $p < 0,05$ по сравнению с группой от 16 до 20 лет
 * $p < 0.05$ compared with a group of 16 to 20 years

Таблица 3. Содержание VEGF в сыворотке крови у больных с опухолевыми заболеваниями предстательной железы, мочевого пузыря, почек
Table 3. Serum VEGF in patients with cancer of the prostate, bladder, and kidney

Группы обследуемых Groups of subjects	VEGF пг/мл VEGF PG / ml	
	Медиана Median	Интерквартильный размах 25%-75% Interquartile range 25% -75%
Практически здоровые мужчины старше 41 года Practically healthy men over 41 years old	696,2(550,3;776,1)	
Больные с опухолевыми заболеваниями предстательной железы (ПЖ) Patients with tumor diseases of the prostate (pancreas)		
с ДГПЖ и с ДГПЖ и простатической интроэпителиальной неоплазией (ПИН) низкой степени with BPH and BPH and low-grade prostatic introepithelial neoplasia (IDU)	350,6(221,1;414,5)	
с ДГПЖ и ПИН высокой степени with high BPH and IDU	399,4(289,2;656,1)	
с локализованным РПЖ (T1-2N0M0) with localized prostate cancer (T1-2N0M0)	416,7** (367,7;469,2)	
с местнораспространенным РПЖ (T3N0M0) with locally advanced prostate cancer (T3N0M0)	574,0** (439,8;863,2)	
с метастатическим РПЖ (T3-4NxM1) with metastatic prostate cancer (T3-4NxM1)	735,0* ** (497,3;829,3)	
Больные с МИРМП Patients with muscle-invasive bladder cancer		
с T2bN0M0 With T2bN0M0	1031,6* ** (772,4;989)	
с T3b-T4N0-1M0-1 with T3b-T4N0-1M0-1	1313,7* ** (769,5;1858,5)	
После оперативных вмешательств через 12-18 месяцев After surgery after 12-18 months		
с метастазами и рецидивами with metastases and relapses	1121,9* ** (914,8-1368)	
без метастазов и рецидивов without metastases and relapses	506,8* ** (414,3-584,3)	
Больные с опухолевыми заболеваниями почек Sick tumor diseases of the kidneys		
с доброкачественными опухолями почек with benign kidney tumors	127,3(100,0-178,2)	
с ПКР T1aN0M0 with RCC T1aN0M0	313,85 (224,6-425,050)	
с ПКР T1bN0N0 with RCC T1bN0N0	523,2** (456,2-623,7)	
с ПКР T2N0M0 with RCC T2N0M0	681,3** (565,85-920,25)	
с ПКР T3N0M0 with RCC T3N0M0	931,15* ** (709,0-1006,0)	

* $p \leq 0,05$ в сравнении с группой практически здоровых лиц в возрасте старше 41 года
 ** $p \leq 0,05$ в сравнении с группой пациентов с ДГПЖ, ДОП
 * $p \leq 0.05$ in comparison with a group of healthy individuals over the age of 41 years
 ** $p \leq 0.05$ in comparison with a group of patients with BPH, DOP

крови незначительно отличались от величин возрастной нормы. В группах больных с ПИН высокой степени и локализованным РПЖ содержание VEGF в сыворотке крови возрастало всего в 1,1-1,2 раза соответственно по сравнению с группой практически здоровых лиц. У пациентов с ДОП концентрация VEGF сыворотки крови снижалась ниже величин в группе практически здоровых лиц ($p < 0,05$). Высокие уровни VEGF в сыворотке крови выявлены у больных со злокачественными новообразованиями органов мочеполовой системы и высокой прогрессией заболевания.

У больных с местно – распространенным РПЖ уровень VEGF в сыворотке крови превышал величину практически здоровых лиц в 1,7 раза ($p < 0,05$), у пациентов с метастатическим РПЖ – в 2,2 раза ($p < 0,05$). При этом содержание общего PSA сыворотки крови коррелировало с уровнем VEGF ($r = 0,7312$, $p < 0,05$). Диагностическое значение VEGF сыворотки крови у больных РЖП составил 770 (пг/мл) при диагностической чувствительности равной 72,4% и специфичности -84,9%. Практически у всех обследованных больных МИРМП имело место достоверное повышение уровня VEGF сыворотки крови (в 1,48 раз у больных с МИРМП в пределах органа, в 1,89 раза – у пациентов МИРМП с прорастанием опухоли паравезикальной клетчатки и окружающих органов, $p < 0,05$).

После оперативных вмешательств через 12-18 месяцев в группе больных МИРМП с рецидивами и мета-

стазами содержание VEGF в сыворотке значительно превышало его уровень у практически здоровых лиц в раза. В группе больных без метастазов и рецидивов в сыворотке концентрация VEGF сыворотки крови становилась ниже величин нормы ($p < 0,05$). Уровень VEGF в сыворотке в качестве показателя прогноза риска прогрессирования заболевания у больных МИРМП составил 796,9 (пг/мл), при чувствительности – 71,4% и специфичности – 87,5%. У больных ПКР уровень VEGF сыворотки крови становился выше в 1,34 раза ($p < 0,05$) только у пациентов с Т3 стадией заболевания. У больных ПКР со стадиями Т1а – Т2 содержание VEGF сыворотки крови увеличивалось в 1,47 до 1,97 раз только при сравнении с группой больных ДОП ($p < 0,05$). Диагностический порог VEGF сыворотки крови, характеризующий стадию развития ПКР, составил для пациентов с рТ1-2 стадиями – 314 -795 пг/мл; с рТ3 стадией – >705 пг/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные результаты исследования, полученные при обследовании 309 больных онкоурологическими заболеваниями, показали, что активность роста опухолевых клеток сопровождается подъемом уровня VEGF в периферическом сосудистом русле. Установлена значимая связь между высокими уровнями VEGF сыворотки крови и стадией заболевания или наличием мета-

Таблица 4. Клинико-диагностическое значение высоких концентраций VEGF сыворотки крови у больных опухолевыми заболеваниями ПЖ, почек, МИРМП

Table 4. Clinical and diagnostic value of high concentrations of VEGF serum in patients with tumor diseases of the pancreas, kidneys, MIBC

Группа больных Group of patients	Клинико-диагностическое значение Clinical diagnostic value
Больные с опухолевыми заболеваниями ПЖ Patients with tumor of the pancreas	<p>Определение концентрации в сыворотке крови VEGF у пациентов с «серой зоной» PSA имеет клиническое значение:</p> <ul style="list-style-type: none"> - при ведении пациентов с подозрением на РПЖ уже на этапе добиопсийной диагностики; - для дифференциальной диагностики между РПЖ и доброкачественной гиперплазией ПЖ при суммарном ПСА от 2 до 10 нг/мл; - при наблюдении за пациентами с отрицательными результатами биопсии, с предопухолевыми морфологическими изменениями. <p>The determination of the concentration in blood serum of VEGF in patients with a "gray zone" PSA has clinical significance:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in the management of patients with suspected prostate cancer already at the stage of pre-biopsy diagnosis; - for differential diagnosis between prostate cancer and benign pancreatic hyperplasia with a total PSA from 2 to 10 ng / ml; - when observing patients with negative biopsy results, with pre-tumor morphological changes.
Больные МИРМП Patients MIBC	<p>Подъем уровня VEGF в сыворотке крови - одну из характеристик агрессивности и злокачественности, а также метастатического потенциала опухоли. Повышение уровня маркера в послеоперационном периоде у больных МИРМП коррелирует с агрессивностью опухолевого роста и развитием метастазов.</p> <p>Raising the level of VEGF in serum is one of the characteristics of aggressiveness and malignancy, as well as the metastatic potential of the tumor. An increase in the marker level in the postoperative period in patients with MIBC correlates with aggressive tumor growth and the development of metastases.</p>
Больные с опухолевыми заболеваниями почек Patients with renal tumor	<p>Нарастание в сыворотке крови уровня VEGF имеет значение при проведении дифференциальной диагностики между злокачественными и доброкачественными опухолями почек и для оценки степени опухолевой инвазии. Это позволило включить определение уровня VEGF сыворотке крови в математическую модель «Способ оценки состояния почки пациента на наличие рака» [33].</p> <p>The increase in serum VEGF level is important in the differential diagnosis between malignant and benign tumors of the kidneys and to assess the degree of tumor invasion. This made it possible to include the determination of serum VEGF level in the mathematical model "A method for assessing a patient's kidney status for cancer" [33].</p>

стазирования. Содержание VEGF сыворотки крови может быть одной из характеристик прогрессии заболевания и развития метастазов у больных злокачественными образованиями ПЖ, мочевого пузыря, почек. Несмотря на то, что до настоящего времени данный биомаркер не вошел в клинические рекомендации, результаты проведенного исследования подтверждают возможность его использования в качестве потенциального маркера распространенности метастатического процесса.

Клинико-диагностическое значение высоких концентраций VEGF сыворотки крови представлено для каждой из групп обследованных больных в таблице 4.

Происходящие в последние годы изменения парадигмы терапии онкоурологических больных с высокими рисками прогрессии и развития метастазов рака ПЖ, мочевого пузыря, почек и проведение рандомизированных крупных исследований позволят установить возможность использовать показатели VEGF сыворотки крови при прогнозировании исходов заболеваний и эффективности терапии.

ВЫВОДЫ

1. С возрастом происходит нарастание содержания VEGF сыворотки крови у практически здоровых лиц;

2. Диагностическое значение исследование уровня VEGF сыворотки крови при онкоурологических заболеваниях приобретает на этапе прогрессии опухолевого роста, в периоде развития метастазов;

3. Определение в ходе клинико-лабораторных исследований с помощью метода иммуно-ферментного анализа такого белкового маркера как VEGF в сыворотке крови может найти применение в качестве прогностического теста при метастатических формах онкоурологических заболеваний в силу невысокой стоимости и наличия производства отечественных наборов реактивов. Отдельного внимания заслуживает возможность с помощью определения уровня VEGF сыворотки крови повышение качества индивидуального мониторинга эффективности методов лечения пациентов с онкоурологическими заболеваниями, прежде всего таких, как таргетная терапия ингибиторами ангиогенеза и иммунных контрольных точек. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. [Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 236 с.
2. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003–2013 гг. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2015;2:4–12.
3. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов. 2017, 968 с.
4. Капланская И.Б., Гласко Е.Н., Франк Г.А. Ангиогенез, межклеточные контакты и стромально-паренхиматозные взаимоотношения в норме и патологии. *Российский онкологический журнал* 2005; 4: 53–7.
5. van Royen N, Piek JJ, Buschmann I, Hoefer I, Voskuil M, Schaper W. Stimulation of arteriogenesis; a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. *Cardiovasc Res* 2001;49(3):543–53. doi: 10.1016/S0008-6363(00)00206-6.
6. Harshman LC, Xie W, Bjarnason GA, Knox JJ, MacKenzie M, Wood L, et al. Conditional survival of patients with metastatic renal-cell carcinoma treated with VEGF-targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 2012;13(9):927-35. doi:10.1016/S1470-2045(12)70285-1.
7. Folkman J. Is angiogenesis an organizing principle in biology and medicine? *J Pediatr Surg* 2007;42(1):1–11. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2006.09.048.
8. Domblides C, Gross-Goupil M, Quivy A, Ravaud A. Emerging antiangiogenics for renal cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* 2013;18(4):495-511. doi: 10.1517/14728214.2013.858697.
9. Кушлинский Н.Е., Фридман М.В., Морозов А.А., Герштейн Е.С., Кадагидзе З.Г., Матвеев В.Б. Современные подходы к иммунотерапии рака почки. *Онкоурология* 2018;14(2):54-67. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-54-67.
10. Sharpe K, Stewart GD, Mackay A, Van Neste C, Rofe C, Berney D, et al. The effect of VEGF targeted therapy on biomarker expression in sequential tissue from patients with metastatic clear cell renal cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(24):6924-34. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1631.
11. van der Veldt AA, Vrolijk L, de Haas RR, Koolwijk P, van den Eertwegh AJ, Haanen JB, et al. Sunitinib-induced changes in circulating endothelial cell-related proteins in patients with metastatic renal cell. *Int J Cancer* 2011;131(4):484-93. doi: 10.1002/ijc.26456.
12. Fujita N, Okegawa T, Terado Y, Tambo M, Higashihara E, Nutahara K. Serum level and immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor for the prediction of postoperative recurrence in renal cell carcinoma. *BMC Res Notes* 2014;7:369. doi: 10.1186/1756-0500-7-369.
13. Chen PC, Cheng HC, Wang J, Wang SW, Tai HC, Lin CW, Tang CH. Prostate cancer derived CCN3 induces M2 macrophage infiltration and contributes to angiogenesis in prostate cancer microenvironment. *Oncotarget* 2014;5(6):1595–1608. doi: 10.18632/oncotarget.1570.
14. Hornbrey E, Gillespie P, Turner K, Han C, Roberts A, McGrouther D, et al. A critical review of vascular endothelial growth factor (VEGF) analysis in peripheral blood: is the current literature meaningful? *Clin Exp Metastasis* 2002;19(8):651-663. doi: 10.1023/A:1021379811308.
15. Macarthur M, Hold GL, El-Omar EM. Inflammation and cancer: II. Role of chronic inflammation and cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal malignancy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286(4):515-20. doi: 10.1152/ajpgi.00475.2003.
16. Kubisz P, Chudý P, Staško J, Galajda P, Hollý P, Vyšehradský R, et al. Circulating vascular endothelial growth factor in the normo- and/or microalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2010;47(2):19-24. doi: 10.1007/s00592-009-0127-2.
17. Zachary I, Mathur A, Yla-Herttuala S, Martin J. Vascular protection: A novel nonangiogenic cardiovascular role for vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(6):1512-1520. doi: 10.1161/01.ATV.20.6.1512.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

18. Carmeliet P, Jain R. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature Med* 2010;407:249-57. doi: 10.1038/35025220.
19. Italiano JE, Richardson JL, Patel-Hett S, Battinelli E, Zaslavsky A, Short S, et al. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood* 2008;111:1227-1233. doi: 10.1182/blood-2007-09-113837.
20. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. *Український кардіологічний журнал* 2011;(4):86-95.
21. Захарова Н.Б., Варакин Н.А., Терешкина Н.Е. Тарасова Ю.В., Шатылко Т.В., Дружинина Ю.В. и др. Концентрация фактора роста эндотелия сосудов в крови практически здоровых лиц зависит от возраста. *Новости Вектор-Бест: информационный бюллетень* 2014; 71 (1):11-5.
22. Zachary I, Mathur A, Yla-Herttuala S, Martin J. Vascular protection: a novel nonangiogenic cardiovascular role for VEGF. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(6): 12-20.
23. Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Дегтярь В.Г. Фактор роста эндотелия сосудов как основной регулятор ангиогенеза и клинически значимый показатель при различных злокачественных новообразованиях. *Технологии живых систем* 2013;10:18-33.
24. Глыбочко П.В., Дурнов Д.А., Понукалин А.Н., Захарова Н.Б., Блюмберг Б.И., Россоловский А.Н. Диагностическое значение метаболического онкомаркера TuM2Pк и фактора роста эндотелия сосудов в стадировании опухолевого процесса при раке почки. *Медицинский вестник Башкортостана* 2011; 6(2):234-239.
25. Глыбочко П.В., Шахпазян Н.К., Понукалин А.Н., Захарова Н.Б. Молекулярные маркеры в диагностике мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря. *Клиническая лабораторная диагностика* 2011;5:16-20.
26. Понукалин А.Н., Попков В.М., Захарова Н.Б., Михайлов В.Ю. Онкомаркеры в диагностике стадии инвазии рака мочевого пузыря. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013;8(2):213-7.
27. Попков В.М., Понукалин А.Н., Захарова Н.Б. Фактор роста эндотелия сосудов в диагностике метастазов мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. *Онкоурология* 2016;12(2):53-7.
28. Попков В.М., Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Тонкошкур А.Н. Диагностическая значимость биомаркеров ангиогенеза и воспаления у пациентов с заболеваниями простаты. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2016;12(4): 593-9.
29. Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Скрипцова С.А. Перспективы применения биомаркера "фактор роста эндотелия сосудов" при прогнозировании исходов лечения рака мочевого пузыря. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2018; 14(2): 268-72.
30. Щербаков А.М., Герштейн Е.С., Короткова Е.А., Овчинникова Л.К., Овсий О.Г., Ермилова В.Д., и др. Белки-регуляторы эпителиально-мезенхимального перехода и некоторые компоненты VEGF-сигнального пути в опухолях молочной железы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2015;160 (12): 773-8.
31. Трапезникова М.Ф., Глыбин П.А., Морозов А.П., Кылычбеков М.Б., Кушлинский Н.Е. Ангиогенные факторы при почечно-клеточном раке. *Онкоурология* 2008;(4):82-87.
32. Shariat SF, Semjonow A, Lilja H, Savage C, Vickers AJ, Bjartell A. Tumor markers in prostate cancer I: blood-based markers. *Acta Oncologica* 2011;50(Suppl 1): 61-75. doi: 10.3109 / 0284186X.2010.542174.
33. Никольский Ю.Е., Москалева А.В. Программа для оценки состояния почки пациента на наличие рака. URL: <http://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=96bdccaa276ac698e32c6deb47d89a2e>

Сведения об авторах:

Захарова Н.Б. – д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского», lipidgornon@mail.ru, AuthorID 712752.

Zakharova N.B. – Dr. Med. Sc., professor of department of clinical laboratory diagnostics of FSBEI "Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky" of Ministry of Health Of Russian Federation, lipidgornon@mail.ru, ORCID 0000-0001-9410-2240

Понукалин А.Н. – к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», ponukalin@bk.ru, AuthorID 412895

Ponukalin A.N. – PhD, associate professor of department of urology of FSBEI «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» of Ministry of Health of Russian Federation, ponukalin@bk.ru, ORCID 0000-0003-2547-5654

Комягина Ю.М. – соискатель кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», komiagina.jul@yandex.ru, AuthorID 1036824

Komiagina Yu.M. – applicant of department of urology of FSBEI «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» of Ministry of Health of Russian Federation, komiagina.jul@yandex.ru, ORCID 0000-0001-7603-1012

Королев А.Ю. – к.м.н., ассистент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», kay1973@bk.ru, AuthorID 715000

Korolev A.Yu. – PhD, assistant of department of urology of FSBEI urology of FSBEI «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» of Ministry of Health of Russian Federation, kay1973@bk.ru, ORCID 0000-0002-6763-8143

Никольский Ю.Е. – ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии им. проф. Н.Е. Штерна, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», yu480@yandex.ru, AuthorID: 650388

Nikolsky Yu.E. – assistant of the department of radiation diagnostics and radiation therapy named after prof. N.E. Stern of urology of FSBEI «Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky» of Ministry of Health of Russian Federation, yu480@yandex.ru ORCID 0000-0003-0258-5375

Вклад авторов:

Захарова Н.Б. – разработка дизайна исследования, написание текста рукописи
Понукалин А.Н. – определение аспектов, представляющих наибольший научный и практический интерес
Комягина Ю.М. – сбор и анализ данных, получение и анализ статистических данных
Королев А.Ю. – разработка дизайна исследования, подведение итогов исследования
Никольский Ю.Е. – поиск и обзор публикаций по теме исследования

Authors' contributions:

Zakharova N.B. – developing the research design, article writing
Ponukalin A.N. – identification of aspects of the highest scientific and practical interest
Komiagina Yu.M. – data collection and analysis, obtaining and analyzing statistical data
Korolev A.Yu. – developing the research design, research summary
Nikolsky Yu.E. – search and analysis of publications on the topic of the article

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 26.06.19.

Received: 26.06.19.

Принята к публикации: 15.07.19.

Accepted for publication: 15.07.19.