

ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ КАК МАРКЕР РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ПОЧКИ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Д. А. Дурнов — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры урологии; **В. Ю. Михайлов** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, аспирант кафедры урологии; **Н. Б. Захарова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующая ЦНИЛ, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, доктор медицинских наук; **А. Н. Понукалин** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры урологии, кандидат медицинских наук.

VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AS A MARKER OF DEVELOPMENT OF RELAPSES IN THE POSTOPERATIVE PERIOD IN KIDNEY AND BLADDER TUMORS

D. A. Durnov — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Urology, Post-graduate; **V. Yu. Mikhailov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Urology, Post-graduate; **N. B. Zakharova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Central Scientific Research Laboratory, Professor, Doctor of Medical Science; **A. N. Ponukalin** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 14.07.2011 г.

Дата принятия в печать — 07.09.2011 г.

Дурнов Д. А., Михайлов В. Ю., Захарова Н. Б., Понукалин А. Н. Фактор роста эндотелия сосудов как маркер развития рецидивов в послеоперационном периоде при злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 3. С. 711–714.

Цель: исследовать клиническое значение нарастания уровня фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) в сыворотке крови больных злокачественными новообразованиями почек и мочевого пузыря после оперативного лечения. **Материал и методы.** Среди обследованных: 75 первичных больных раком почки (РП) стадии pT1–pT3N0M0, 75 больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИРМП) стадии pTa–1NxMoG1–3, 25 больных с кистами почек, 30 практически здоровых лиц. **Результаты** исследования содержания ФРЭС у пациентов РП и НМИРМП в послеоперационном периоде подтверждают представления о роли процессов ангиогенеза как в развитии самой опухолевой ткани, так и при появлении рецидивов заболевания. **Заключение.** Исследование ФРЭС в сыворотке крови может быть экономически целесообразным дополнительным методом выявления у больных РП и НМИРМП после хирургического лечения рецидива заболевания и существенно влиять на продолжительность безрецидивного периода.

Ключевые слова: фактор роста эндотелия сосудов, ангиогенез, рак почки, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря.

Durnov D. A., Mikhailov V. Yu., Zakharova N. B., Ponukalin A. N. Vascular endothelial growth factor as a marker of development of relapses in the postoperative period in kidney and bladder tumors // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011. Vol. 7, № 3. P. 711–714.

Aim: The article considers the results of research of the vascular endothelial growth factor (VEGF) in blood serum in patients with kidney and bladder tumors after surgical intervention. **Materials and methods:** The total of investigated patients consisted of 75 primary patients with kidney cancer (stages pT1–pT3N0M0), 75 patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC), stages pTa–1NxMoG1–3, 25 patients with cysts of kidneys and 30 healthy patients. **Results** of research of content of VEGF in patients with kidney cancer and NMIBC in the postoperative period confirmed the role of angiogenesis processes both in the development of tumoral tissue and relapses of disease. **Conclusion:** Investigations of VEGF in blood serum may be additional method of revealing kidney cancer and NMIBC after surgical treatment of relapses of disease and may influence on the duration of recurrence-free period.

Key words: vascular endothelial growth factor, angiogenesis, kidney cancer, non-muscle-invasive bladder cancer.

Введение. Результаты исследований последних лет в области протеомики и биосистемный подход в молекулярной биологии позволили установить большое значение цитокинов и факторов роста в передаче межклеточных сигналов [1–3]. Наиболее известным и изученным является фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) [4]. ФРЭС — димер, гепаринсвязывающий белок с молекулярной массой 34–42 кДа — в настоящее время рассматривается как один из основных биомаркеров развития рецидивов и метастазирования [5, 6]. Установлено, что усиление пролиферации и миграции клеток эндотелия связано как со снижением секреции факторов, ингибирующих ангиогенез (тромбоспондины и др.), так и с увеличением продукции сти-

муляторов ангиогенеза (в первую очередь ФРЭС) [7]. Данные процессы приводят к активации протеолиза внеклеточного матрикса и инвазии эндотелиоцитов в ткани новообразования [3].

Считается, что к современным методам обнаружения и своевременного удаления единичных трансформированных клеток первичной опухоли могут быть причислены показатели ангиогенеза и лекарственные препараты — его ингибиторы [8, 9]. Изучение ангиогенеза и естественных антиангиогенных факторов может найти широкое применение в клинической практике [10]. Ангиогенез считается одним из основных факторов, способствующих развитию злокачественных новообразований почек и мочевого пузыря [6, 11]. Исследования содержания ангиогенных факторов в крови, прежде всего ФРЭС, можно рассматривать как один из подходов при прогнозировании результатов

Ответственный автор — Михайлов Василий Юрьевич.
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.
Тел.: 8917 201 1227.
E-mail: vasylek777@rambler.ru

лечения злокачественных образования практически всех опухолевых образований мочевыводящих путей [6]. Данный сывороточный биомаркер имеет ряд существенных преимуществ, так как позволяет получить прогностическую информацию, которая не может быть получена с помощью обычных клинико-морфологических исследований [4, 6, 8].

Цель работы: исследование клинического значения нарастания уровня ФРЭС в сыворотке крови больных злокачественными новообразованиями почек и мочевого пузыря после оперативного лечения.

Методы. В исследование были включены результаты обследования 180 лиц, из которых: 75 первичных больных раком почки (РП) стадии pT1-pT3N0M0, 75 больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (НМИРМП) стадии pTa-1NxMoG1-3 и 30 практически здоровых лиц. Средний возраст пациентов составил 56±9,5 года, среди них мужчин 61,3, женщин 38,7% соответственно.

Исследование содержания ФРЭС в сыворотке проведено у 75 первичных больных РП до и после оперативного лечения: через 2 недели, 6 месяцев, 12 месяцев. У 75 больных НМИРМП содержание ФРЭС определяли до и через 6–12 месяцев после трансуретральной резекции мочевого пузыря (ТУР). Для определения количественного содержания ФРЭС в сыворотке крови использованы метод твердофазного иммуноферментного анализа и наборы реактивов фирм Bender Medsystems (Австрия) и ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

При статистическом анализе полученных результатов использовались пакеты компьютерных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.), SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc.), Microsoft Office Excel 2007. Изменения уровня ФРЭС сыворотки крови устанавливали методами описательной статистики, непараметрической статистики с расчетом медианы, межквартильного размаха, среднего значения, ошибки среднего, уровней достоверности различия между группами по критерию Манна — Уитни. Диагностическое значение изменения уровня ФРЭС определяли с помощью изучения чувствительности и специфичности, рассчитываемых при построении характеристических кривых (ROC-анализ).

Результаты. Результаты исследования содержания ФРЭС в сыворотке крови у пациентов РП и НМИРМП представлены в табл. 1–5.

Как видно из табл. 1, у больных РП содержание ФРЭС сыворотки крови значительно превышает уровень нормы, при этом достоверное увеличение показателя имеет место уже на T1-стадии. Наибольшее увеличение содержания ФРЭС в 11,85 раза выше нормы выявлено у больных T3-стадии ($P \leq 0.05$).

ROC-анализ уровня ФРЭС у пациентов с РП T1 и T2 не выявил достаточного диагностического соответствия данного показателя: чувствительность 74,7%, специфичность 56,25%. Диагностическая эффективность исследования содержания ФРЭС установлена у больных РП стадии T3 по отношению к пациентам со стадиями T1-2: чувствительность 71,4%, специфичность 72,7%. Это дает основание считать, что нарастание содержания ФРЭС в сыворотке крови с достаточной высокой долей вероятности коррелирует со степенью инвазии опухолевого процесса при РП.

Диагностический порог подбирался в соответствии с наиболее актуальными клиническими запросами. В этой ситуации за критерий выбора порога был принят уровень маркера с максимальной суммой чувствительности и специфичности (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой (свыше 70%) чувствительности и специфичности ФРЭС при РП со стадиями T1 и T2. Определение данного биомаркера может быть предложено для определения стадии заболевания у больных РП. В послеоперационном периоде практически у всех больных РП содержание ФРЭС значительно увеличивалось по сравнению с дооперационным уровнем (табл. 3). Однако через шесть месяцев после радикально выполненного оперативного лечения уровень показателя несмотря на значимое снижение оставался выше величин нормы на 67% ($P \leq 0.05$). Это подтверждает возможность у больных РП в любой момент развития экспоненциально растущей опухоли, которая в конечном счете приведет к появлению микрометастазов и возврату острой стадии заболевания. Последнее подтверждается результатами исследования трех пациентов, у которых как в до-, так и в послеоперационном периоде в течение года установлено нарастание содержания ФРЭС.

Несмотря на то что больные с НМИРМП имеют наиболее благоприятный прогноз, исследование уровня ФРЭС до проведения ТУР показало, что практически у всех больных отмечается подъем данного

Таблица 1

Результаты исследования содержания ФРЭС в сыворотке крови у пациентов с РП

Группа обследованных больных	Медиана ФРЭС (нг/мл)	1-й квартиль (нг/мл)	3-й квартиль (нг/мл)	Диапазон значений ФРЭС (нг/мл)		X±SX (нг/мл)
				min	max	
Контрольная	68,5	33,85	112,38	11	175	78,9±55,8
T1NoMo	446,5*/**	354,05	710,05	173	1278,6	546,4±324,9
T2NoMo	612*/**	442	665	206	1192,6	593,6±269,2
T3NoMo	812*/**	491	904,55	440	1630,2	810,8±384,7

Примечание: Р между контрольной группой и группами больных с объемными образованиями почек — * (≤ 0.05); Р между группой сравнения и РП — ** (≤ 0.05).

Таблица 2

Диагностический порог чувствительности и специфичности ФРЭС сыворотки крови у пациентов с РП

Диагностическое значение	Величина ФРЭС (нг/мл)	Специфичность, %	Чувствительность, %
Пациенты со стадиями pT1-2	от 207,5 до 633	85,7	96,2
Пациенты со стадией pT3	>633	70,3	71,4

показателя. По данным ROC-анализа, уровень ФРЭС является диагностически значимым для диагностики НМИРМП. При установленном диагностическом уровне выше 153,18 пг/мл чувствительность 82,7%, специфичность 87,5% (табл. 4).

При выявлении диагностического значения количественного определения уровня ФРЭС после ТУР пациенты НМИРМП в послеоперационном периоде разделены на 2 группы. В первую вошли пациенты, не имеющие рецидива заболевания на момент контрольного обследования (через 6–12 месяцев), во вторую — пациенты с рецидивом РМП. Полученные результаты уровня ФРЭС представлены в табл. 5.

Как видно, содержание ФРЭС в сыворотке крови больных НМИРМП после оперативного вмешательства через 6 месяцев связано с рецидивом заболевания. В случае отсутствия рецидива при контрольном исследовании отмечается снижение его уровня более чем в 2 раза ($p=0,002$) уже через 6 месяцев. В то же время уровень ФРЭС у пациентов с рециди-

вом увеличивался в 2,5 раза относительно его уровня у больных без рецидива. Методом ROC-анализа установлено, что исследование уровня ФРЭС может быть эффективным при выявлении группы больных с рецидивом рака мочевого пузыря после ТУР относительно больных без рецидива заболевания. Рассчитанный дискриминационный уровень (cut off) при контрольном обследовании пациентов через 6 месяцев составляет выше 198,2 пг/мл (чувствительность 76,9%, специфичность 80%).

Обсуждение. Как известно, один из основных маркеров ангиогенеза, ФРЭС, не является строго специфичным для злокачественного роста показателем. Его уровень может меняться в результате активации воспалительных процессов [1, 3]. Вместе с тем представленные результаты подтверждают, что оценка количественного содержания данного показателя в крови может быть достаточно точным подходом в прогнозировании рецидивов злокачественных новообразований почки и мочевого пузыря.

Таблица 3

Динамика содержания ФРЭС сыворотки крови у больных РП Т1-3 через 2 недели, 6 и 12 месяцев после оперативного лечения

Группа обследованных	Показатели		Содержание до оперативного лечения (нг/мл)	Содержание через 2 нед. после оперативного лечения (нг/мл)	Содержание через 6 мес. после оперативного лечения (нг/мл)	Содержание через 12 мес. после оперативного лечения (нг/мл)
	min	max				
Больные РП Т 1-2	Диапазон значений	min	173	378,5	63,25	33,6
		max	1278,6	1473,2	206,5	221,5
	Медиана		482*	805,01*	98,1	91,15
	X±SX		565,5±289,9	777,36±313,33	112,4±50,5	111,55±54,45
РП Т3 до операции	Диапазон значений	min	436	614,8	22,1	33,6
		max	1630,2	1570,2	395,4	769,3
	Медиана		812*	1008,7*	83,8	104,9
	X±SX		810,8±384,07	1029,1±366,04	107,24±90,52	215,75±246,5

Примечание: P относительно исходного уровня * $\geq 0,05$.

Таблица 4

Уровень ФРЭС сыворотки крови больных НМИРМП

Группа обследованных больных	Среднее значение ± среднее отклонение (пг/мл)	Медиана (пг/мл)	1-й квартиль (пг/мл)	3-й квартиль (пг/мл)	Min (пг/мл)	Max (пг/мл)
Контрольная группа1	78,9±55,8	68,5	33,8	112,38	11	175
Пациенты НМИРМП2	354,34±168,41	294,7	204,45	479,8	45,38	948,6

Примечание: $P_{1,2} < 0,01$ (по критерию Манна–Уитни).

Таблица 5

Динамика содержания ФРЭС сыворотки крови у больных НМИРМП через 6-12 месяцев после ТУР

Группа обследованных больных	Среднее значение ± среднее отклонение (мкг/мл)	Медиана (мкг/мл)	1-й квартиль (мкг/мл)	3-й квартиль (мкг/мл)	Min (мкг/мл)	Max (мкг/мл)
Контрольная группа0	78,9±55,8	68,5	33,8	112,38	11	175
Группа больных НМИРМП перед оперативным лечением1	354,34±168,41	294,68	204,45	479,8	45,38	948,6
Группа больных НМИРМП, у которых констатировано отсутствие рецидива заболевания в послеоперационном периоде2	166,23±99,54	134,4	63,01	195,85	28,7	512,3
Группа больных НМИРМП, у которых диагностирован рецидив заболевания в послеоперационном периоде3	420,13±271,29	329,38	199,7	676,8	47,4	1035,8

Примечание: $P_{0,1}, P_{0,2} < 0,001$ (по критерию Манна–Уитни); $P_{1,2} = 0,002$ (по критерию Манна–Уитни); $P_{2,3} = 0,01$ (по критерию Манна–Уитни); $P_{1,3} = 0,71$ (по критерию Манна–Уитни).

По-видимому, сохранение достаточно высокого уровня ФРЭС через 12 месяцев после оперативного вмешательства больных РП свидетельствует о том, что практически у всех пациентов в послеоперационном периоде сохраняется высокая активность процессов ангиогенеза. Это подтверждает возможность у больных РП в любой момент развития экспоненциально растущей опухоли, которая в конечном счете приведет к появлению микрометастазов и возврату острой стадии заболевания [8]. Последнее подтверждается результатами исследования трех пациентов, у которых как в до-, так и в послеоперационном периоде в течение года установлено нарастание содержания ФРЭС. У больных НМИРМП количественное определение уровня ФРЭС также может быть рекомендовано в комплексной диагностике развития рецидива РМП после ТУР. После незначительного повышения уровня ФРЭС снижается на 6–12-й месяцы послеоперационного периода примерно в 2 раза в случае отсутствия рецидива. При неадекватно выполненной ТУР либо развитии рецидива уровень ФРЭС остается на том же уровне или начинает расти.

Заключение. Результаты исследования содержания ФРЭС у пациентов РП и НМИРМП в послеоперационном периоде подтверждают представления о роли процессов ангиогенеза как в развитии самой опухолевой ткани, так и при появлении рецидивов заболевания. При этом у больных РП все применяемые методы лечения, по-видимому, не позволяют обнаружить и устранить отдельные трансформированные клетки опухоли. Хроническое применение ингибиторов ангиогенеза после удаления опухолевой ткани почки может предотвратить рост микрометастазов и повысить эффективность применяемого метода лечения данного заболевания. Совершенно очевидно, что исследование ФРЭС может быть экономически целесообразным дополнительным методом выявления у больных РП и НМИРМП после хирургического лечения рецидива заболевания или существенно влиять на продолжительность безрецидивного периода.

Библиографический список

1. Angiogenesis in cancer/O. Sezer, C. Jakob, K. Niemoller [et al.] // J. Clin. Oncol. 2001. Vol. 19. P. 3299–3301.
2. Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth // Semin. Cancer Biol. 1992. Vol. 3. P. 65–71.
3. Carmeliet P., Jain R.K. Angiogenesis in cancer and other diseases // Nature. 2000. Vol. 407. P. 249–257.
4. Concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the serum of patients with malignant bone tumors/G. Holzer, A. Obermair, M. Koschat [et al.] // Med. Pediatr. Oncol. 2001. P. 601–604.
5. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clearcell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy/T.K. Choueiri, J.A. Garcia, P. Elson [et al.] // Cancer. 2007. Vol. 110. P. 543–550.

6. Serum levels of vascular endothelial growth factor as a prognostic factor in bladder cancer/S. Bernardini, S. Fauconnet, E. Chabannes [et al.] // J. Urol. 2001. Vol. 166. P. 1275–1279.

7. Charlesworth, Philip J.S., Adrian L. Harris mechanisms of disease: angiogenesis iurologic malignancies // Nature Clinical Practice Urology. 2006. Vol. 3. P. 157–169.

8. Circulating protein biomarkers of pharmacodynamic activity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: modulation of VEGF and VEGF-related proteins/S.E. Deprimo, C.L. Bello, J. Smeraglia [et al.] // J. Transl. Med. 2007. Vol. 5. P. 32–33.

9. Rapamycin inhibits in vitro growth and release of angiogenic factors in human bladder cancer/G. Fechner, K. Classen, D. Schmidt [et al.] // Urology. 2009. Vol. 73 (3). P. 665–668.

10. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор 2-го типа в сыворотке крови, опухоли и паренхиме почки больных почечно-клеточным раком/М.Ф. Трапезникова, П.В. Глыбин, В.Г. Туманян [и др.] // Урология. 2010. № 4. С. 3–7.

11. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma/R. J. Motzer, M. D. Michaelson, B. G. Redman [et al.] // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. P. 16–24.

References

1. Angiogenesis in cancer/O. Sezer, C. Jakob, K. Niemoller [et al.] // J. Clin. Oncol. 2001. Vol. 19. P. 3299–3301.
2. Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth // Semin. Cancer Biol. 1992. Vol. 3. P. 65–71.
3. Carmeliet P., Jain R.K. Angiogenesis in cancer and other diseases // Nature. 2000. Vol. 407. P. 249–257.
4. Concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the serum of patients with malignant bone tumors/G. Holzer, A. Obermair, M. Koschat [et al.] // Med. Pediatr. Oncol. 2001. P. 601–604.
5. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clearcell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy/T.K. Choueiri, J.A. Garcia, P. Elson [et al.] // Cancer. 2007. Vol. 110. P. 543–550.
6. Serum levels of vascular endothelial growth factor as a prognostic factor in bladder cancer/S. Bernardini, S. Fauconnet, E. Chabannes [et al.] // J. Urol. 2001. Vol. 166. P. 1275–1279.
7. Charlesworth, Philip J.S., Adrian L. Harris mechanisms of disease: angiogenesis iurologic malignancies // Nature Clinical Practice Urology. 2006. Vol. 3. P. 157–169.
8. Circulating protein biomarkers of pharmacodynamic activity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: modulation of VEGF and VEGF-related proteins/S.E. Deprimo, C.L. Bello, J. Smeraglia [et al.] // J. Transl. Med. 2007. Vol. 5. P. 32–33.
9. Rapamycin inhibits in vitro growth and release of angiogenic factors in human bladder cancer/G. Fechner, K. Classen, D. Schmidt [et al.] // Urology. 2009. Vol. 73 (3). P. 665–668.
10. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор 2-го типа в сыворотке крови, опухоли и паренхиме почки больных почечно-клеточным раком/М.Ф. Трапезникова, П.В. Глыбин, В.Г. Туманян [и др.] // Урология. 2010. № 4. С. 3–7.
11. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma/R. J. Motzer, M. D. Michaelson, B. G. Redman [et al.] // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. P. 16–24.

УДК 616.613–003.7–022.7

Оригинальная статья

МИКРОБНЫЙ СПЕКТР МОЧИ ПРИ КОРАЛЛОВИДНОМ НЕФРОЛИТИАЗЕ

М. И. Коган — ГБОУ ВПО Ростовский ГМУ Минздравсоцразвития России, кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека ФПК и ППС с курсом детской урологии и андрологии, заведующий кафедрой, профессор, доктор медицинских наук; **А. В. Хасигов** — ГБОУ ВПО Ростовский ГМУ Минздравсоцразвития России, кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека ФПК и ППС с курсом детской урологии и андрологии, докторант, кандидат медицинских наук; **И. И. Белоусов** — ГБОУ ВПО Ростовский ГМУ Минздравсоцразвития России, кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека ФПК и ППС с курсом детской урологии и андрологии, доцент, кандидат медицинских наук.

BACTERIAL SPECTRUM OF URINE IN STAGHORN CALCULI NEPHROLITHIASIS

M. I. Kogan — Rostov-on-Don, Rostov State Medical University, Head of Department of Urology and Reproductive Health of Raising Skills Faculty, Professor, Doctor of Medical Science; **A. V. Hasigov** — Rostov-on-Don, Rostov State Medical University, Department of Urology and Reproductive Health of Raising Skills Faculty, Candidate of Medical Science; **I. I. Belousov** — Rostov-on-