

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИОМАРКЕРА «ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ» ПРИ ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Н. Б. Захарова — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, профессор, доктор медицинских наук; **А. Н. Понукалин** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ клинической уронефрологии, заведующий отделением реконструктивной уронефрологии, доцент, кандидат медицинских наук; **С. А. Скриптова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры урологии.

THE PROSPECTS FOR APPLICATION OF BIOMARKER “VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR” IN PREDICTING THE TREATMENT OUTCOMES OF BLADDER CANCER

N. B. Zakharova — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Professor, Doctor of Medical Sciences; **A. N. Ponukalin** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental Clinical Uronephrology, Head of Department of Reconstructive Uronephrology, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences; **S. A. Skriptsova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Urology, Postgraduate.

Дата поступления — 19.02.2018 г.

Дата принятия в печать — 17.05.2018 г.

Захарова Н. Б., Понукалин А. Н., Скриптова С. А. Перспективы применения биомаркера «фактор роста эндотелия сосудов» при прогнозировании исходов лечения рака мочевого пузыря. Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (2): 268–272.

Цель: провести анализ диагностического значения VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) при прогнозировании исходов лечения рака мочевого пузыря (РМП). **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 264 человек: 204 больных РМП; 60 человек в возрасте от 21 до 60 лет составили группу сравнения. Больные РМП распределены по стадиям заболевания. С немышечно-инвазивным РМП (НМИРМП) в стадии T_a-1N_xM₀ было 75 больных. Из 129 больных мышечно-инвазивный РМП (МИРМП) в пределах органа (pT_{2a}N₀M₀-T_{2b}N₀M₀) выявлен у 69 человек. У 60 пациентов опухоль проросла в паравезикальную клетчатку и окружающие органы (pT_{3a-b}N₀M₀-41; pT_{3c}N₁M₀-11; pT₄N₁M₀-5; T₄N₁M₁-3); у 19 имелось метастатическое поражение подвздошных лимфатических узлов, установленное только после операции. У трех пациентов из девятнадцати помимо лимфоузлов метастазы обнаружены в легких. Опухоли имели следующие градации: G1–97; G2–37; G3–58. Всем пациентам НМИРМП (n=75) выполнена ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью. Больным МИРМП проведены: радикальная цистэктомия (n=117), открытая резекция мочевого пузыря (n=12), паллиативные операции (n=3). Срок наблюдения за пациентами после оперативного лечения составил 3,5±0,5 года. Количественное определение VEGF в сыворотке крови выполняли методом твердофазного ИФА. **Результаты.** Нарастание уровня VEGF сыворотки крови в группах больных с НМИРМП и с МИРМП имеет существенные различия как в до-, так и в послеоперационном периоде. Увеличение содержания данного биомаркера связано с агрессивностью опухолевого роста, развитием метастазов и рецидивов заболевания. **Заключение.** Нарастание содержания VEGF в сыворотке крови целесообразно использовать как показатель: риска развития рецидива в течение первого года после ТУР у больных НМИРМП; развития рецидивов и метастазов в до- и послеоперационном периодах у больных МИРМП.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, опухолеассоциированные макрофаги, фактор роста эндотелия сосудов, ангиогенез.

Zakharova NB, Ponukalin AN, Skriptsova SA. The prospects for application of biomarker “vascular endothelial growth factor” in predicting the treatment outcomes of bladder cancer. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (2): 268–272.

Purpose: assessment of the diagnostic value of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in predicting the outcome treatment of patients with muscle-invasive bladder cancer. **Material and Methods.** The study involved 264 people: 204 patients with RMP; 60 people aged 21 to 60 years were the comparison group. Patients with RMP are divided into stages of the disease. With non-muscle-invasive BC (NIRMP) under TA-1NxMo there were 75 patients. Out of 129 patients with muscle-invasive BC (MIRE) within the body (pT_{2a}N₀M₀-T_{2b}N₀M₀) was diagnosed in 69 of people. In 60 patients, the tumor sprouted paravesical tissue and surrounding organs (pT_{3a-b}N₀M₀-41; pT_{3c}N₁M₀-11; pT₄N₁M₀-5; T₄N₁M₁-3); 19 patients had metastases to the iliac lymph nodes are installed only after the operation. Metastases were found in three patients out of 19 in addition to the lymphonoduses in the lungs. Tumors had the following gradations: G1–97; G2–37; G3–58. All patients NMIN (n=75) completed a TUR of the bladder wall with the tumor. MERE patients underwent radical cystectomy (n=117), open resection of the bladder (n=12), palliative surgery (n=3). The period of follow-up after surgical treatment was 3.5±0.5 years. Quantitative determination of VEGF in blood serum was

performed by solid-phase ELISA. *Results.* Despite the fact that the increase in VEGF level of blood serum in groups of patients with NIMRE and MIRE has significant differences both before and in the postoperative period, it is associated with the aggressiveness of tumor growth, development of metastases and recurrences of the disease. *Conclusion.* The increase in the content of VEGF serum suitable for use as an indicator: the risk of relapse within the first year after TUR in patients NMIN; development of relapses and metastases in pre and postoperative periods in MERE patients.

Key words: bladder cancer, tumor associated macrophages, vascular endothelial growth factor, angiogenesis.

Введение. Рак мочевого пузыря (РМП) занимает заметное место в мировой статистике онкологической заболеваемости. Ежегодно в мире выявляется до 356 тыс. новых случаев заболевания. В течение последних десяти лет в России наблюдается постепенное увеличение заболеваемости РМП с 46 до 69 случаев на 100 тыс. населения [1, 2]. РМП подразделяют на две формы: немышечно-инвазивную (НМИРМП) и мышечно-инвазивную (МИРМП), последняя относится к одному из быстропрогрессирующих онкологических заболеваний. Без лечения больные с МИРМП погибают в течение 24 месяцев. Раково-специфическая выживаемость после радикальной цистэктомии, выполненной при МИРМП, составляет только 50%. НМИРМП после проведенного эндоскопического лечения рецидивирует в 60–70% случаев и в 15% переходит в МИРМП [3, 4]. В повышении эффективности методов лечения МИРМП наибольшее значение имеют методы оценки активности процессов опухолевого роста и контроля проводимого лечения [4–7]. В качестве одного из биомаркеров активности процессов опухолевого роста и метастазирования в настоящее время рассматривается фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF) [8–12].

В исследованиях последних лет показано, что подъем уровня VEGF в сыворотке крови при злокачественных новообразованиях связан с гипоксией опухолевой ткани и накоплением в ней ассоциированных с опухолью макрофагов (TAMs), отличных от нормальных макрофагов ткани (MTMs) [13, 14]. В участках гипоксии опухолевой ткани усиливается как образование индуцируемого гипоксией фактора-1 (HIF-1- регулятор экспрессии VEGF-A), так и образование проангиогенных факторов при участии TAMs [15, 16]. Следствием нарастания выработки VEGF в опухолевой ткани становятся повышение проницаемости вновь образованных сосудов, увеличение интерстициального и внутриопухолевого давления, проникновение опухолевых клеток в кровотоки и метастазирование [17, 19, 20]. Значение опухолевого ангиогенеза активно изучается и широко обсуждается с момента опубликования J. Folkman исследований (1971–1976), посвященных роли активации ангиогенеза в развитии злокачественных новообразований [21–23]. Однако в настоящее время представлены немногочисленные и порой противоречивые данные ретроспективных исследований, в которых проведен анализ диагностического значения изменения уровня VEGF в сыворотке крови у больных РМП в динамике проводимого лечения.

Цель: провести анализ диагностического значения VEGF при прогнозировании исходов лечения РМП.

Материал и методы. В исследовании, проведенном с 2010 по 2016 г., приняли участие 264 человек, находившихся на обследовании и лечении в клинике урологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского». В числе обследованных было 85 (32%) женщин и 179 (68%) мужчин от 44 до 79 лет. Из 264

человек обследованных больных раком мочевого пузыря было 204 человека. В группу сравнения включены 60 человек: 30 условно здоровых лиц от 21 года до 40 лет и 30 человек от 41 года до 60 лет, так как установлено, что с возрастом происходит повышение VEGF в сыворотке крови [24]. Отбор больных с РМП проведен в соответствии с клиническими критериями включения и исключения.

Критерии включения в исследование:

- пациенты с переходно-клеточным (уротелиальным) РМП: стадии Ta-4N0-3M0-1;
- первично выявленный РМП без предшествующего специального лечения (оперативное лечение, химио-, иммуно- или лучевая терапия);
- рецидивный РМП без лечения, направленного на данный рецидив;
- отсутствие острой задержки мочеиспускания, требующей установки уретральных катетеров, на момент забора биоматериала на исследование.

Критерии исключения:

- верифицированный при гистологическом исследовании тип опухоли: аденокарцинома, саркома, лейомиома и другие (не переходно-клеточный рак);
- наличие опухолей других локализаций (в т.ч. рак лоханки и мочеочника, рак простаты);
- неотложные состояния (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии);
- почечная и печеночная недостаточность;
- заболевания сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза;
- артериальная гипертония 3–4-й стадии.

До оперативных вмешательств все пациенты были распределены в соответствии со стадией заболевания и видом оперативного вмешательства (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных РМП по стадиям заболевания и видам оперативных вмешательств

Группа обследованных	Стадия заболевания	Виды оперативных вмешательств
НМИРМП, n=75	Ta-1NxMo, n=75	ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью, n=75
МИРМП в пределах органа, n=69	pT2aN0M0-T2bN0M0, n=69	радикальная цистэктомия, n=117;
МИРМП с прорастанием опухоли в паравезикальную клетчатку и окружающие органы, n=60	pT _{3a-8} N ₀ M ₀ , n=41; pT _{3b} N ₀ M ₀ , n=11; pT ₄ N ₁ M ₀ , n=5; T ₄ N ₁ M ₁ , n=3	открытая резекция мочевого пузыря, n=9; паллиативные операции, n=3

Опухоли имели следующие градации: G1–97; G2–37; G3–58.

Из 60 больных с МИРМП у 19 имелось метастатическое поражение подвздошных лимфатических узлов, установленное только после операции. У 3 пациентов из 19 больных МИРМП кроме лимфоузлов метастазы обнаружены также в легких.

Срок наблюдения за пациентами после оперативного лечения составил $3,5 \pm 0,5$ года. Из 75 больных НМИРМП у 27 (36%) в первый год после ТУР выявлен рецидив заболевания. Из них у 11 (14,6%) человек диагностирована прогрессия заболевания: у 4 (5,3%) пациентов — переход из стадии Та в стадию Т1, а у 3 (4%) — переход из НМИРМП в МИРМП. Из 126 радикально оперированных больных МИРМП в течение 12–18 месяцев у 32 (27,7%) человек возник рецидив заболевания: в 6 (50%) случаях после резекции мочевого пузыря и в 27 (23,4%) после цистэктомии. В данной группе больных МИРМП в течение двух лет 38 (29,4%) больных умерли от прогрессии онкологического заболевания, 91 (70,6%) пациент находится под наблюдением.

В дооперационном периоде проведен комплекс обследования, который помимо сбора жалоб, анамнеза и осмотра пациента включал: стандартное лабораторное обследование (ОАК, ОАМ, содержание мочевины и креатинина крови, цитологическое исследование осадка мочи); инструментальные неинвазивные и малоинвазивные методы (УЗИ почек, мочевого пузыря, в т.ч. ТРУЗИ и ТВУЗИ, простаты у мужчин, печени, регионарных лимфоузлов); обзорная и экскреторная урография с выполнением нисходящей цистограммы; рентгенография легких (с целью исключения метастазов); МРТ органов малого таза. У 20 (26,7%) пациентов проведена цистоскопия с цито- и гистологическими исследованиями биопсийного и операционного материала.

В качестве дополнительных лабораторных тестов всем обследованным методом твердофазного ИФА проведено исследование в сыворотке крови содержания VEGF с использованием наборов реактивов АО «Вектор Бест» (Новосибирск).

Исследование уровня VEGF всем больным РМП проводили до начала хирургического лечения. Повторный забор биоматериала (кровь) для определения уровня VEGF через 12–18 месяцев после оперативного лечения проводили у 27 больных НМИРМП с рецидивами в 1-й год после хирургического лечения и у 48 остальных пациентов при безрецидивном течении заболевания. В послеоперационном периоде повторное определение содержания в сыворотке крови VEGF было проведено 63 пациентам, разделенным на две аналитические группы: без и с рецидивами заболевания через 12–18 месяцев после оперативного лечения. Сроки повторного проведения исследования уровня VEGF у больных РМП (через 12–18 месяцев после оперативного вмешательства) выбраны не случайно, в эти сроки послеоперационного периода чаще всего развиваются рецидивы заболевания и метастазирование.

Для математического и статистического анализа полученных результатов использовались пакеты компьютерных программ Statistica 6.0 (Stat Soft Inc.), SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc.), Microsoft Office Excel 2007. Для определения вида распределения данных в выборке использовались критерии Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. В процессе статистической обработки использовались методы непараметрического анализа, который включал вычисление медианы, квартилей вариационного ряда, максимальных и минимальных значений. В качестве критерия достоверности отличия между двумя независимыми группами использовался непараметрический критерий (U) Манна — Уитни. Чувствительность и специфичность представленных методик диагностики определялись с помощью построения характе-

ристической кривой (ROC-анализ) при разных точках разделения значений лабораторных показателей.

Результаты. Анализ полученных результатов показал, что повышение содержания VEGF сыворотки крови есть у пациентов в группах с НМИРМП и МИРМП. Вместе с тем как в до-, так и в послеоперационном периоде степень повышения показателя у больных НМИРМП и МИРМП имеет значительные различия, связанные с размерами опухолевой ткани, активностью инвазивного роста и метастазирования.

В группе больных НМИРМП содержание VEGF в сыворотке крови до оперативного вмешательства увеличено только при сравнении с группой практически здоровых лиц в возрасте от 21 года до 40 лет. По сравнению с уровнем показателя в группе сравнения в возрасте от 41 года до 60 лет величины VEGF у больных НМИРМП снижены в 1,94 раза ($p < 0,05$).

У больных МИРМП до оперативного вмешательства содержание VEGF превышало его величины в группе сравнения в возрасте от 41 года до 60 лет (табл. 2.). У больных МИРМП в пределах органа уровень VEGF сыворотки крови превышал его содержание в указанной группе в 1,5 раза; в группе больных МИРМП при прорастании опухоли в паравезикальную клетчатку и окружающие органы — в 1,9 раза ($p < 0,05$).

Таблица 2

Содержание VEGF в сыворотке крови у больных РМП до оперативного вмешательства

Группа обследованных		VEGF пг/мл
Группа сравнения	от 21 до 40 лет, n=30	272 (171,6-349,05)
	от 41 до 60 лет, n=30	675,15 (550,3-776,1)
НМИРМП, n=75		348,5* (220,5-600,4)
МИРМП, 2a-bN0M0, n=69		1031,6** (772,4-989)
МИРМП, T3b-T4N0-1M0-1, n=60		1313,7** (769,5-1858,5)

Примечание: в табл. 2 и 3: * — $p < 0,05$ по критерию Манна — Уитни, при сравнении с группой сравнения в возрасте от 21 до 40 лет; ** — $p < 0,05$ по критерию Манна — Уитни, при сравнении с группой сравнения в возрасте от 41 до 60 лет; данные представлены в виде медианы и квартильного диапазона.

В послеоперационном периоде у больных НМИРМП без рецидивов содержание VEGF сыворотки крови оставалось на уровне нижних границ возрастной нормы.

В группе больных с рецидивами заболевания уровень VEGF сыворотки крови незначительно превышал его содержание до оперативного пособия и был в 1,3 раза выше его величины в группе сравнения для возрастной категории от 21 года до 40 лет ($p < 0,05$) (табл. 3). У пациентов МИРМП с рецидивом и метастазами содержание VEGF превышало величину показателя группы сравнения в возрасте от 41 года до 60 лет в 1,6 раза ($p < 0,05$). У больных МИРМП без метастазов и рецидивов показатель снизился в 0,7 раза по отношению к его величине в группе сравнения в возрасте от 41 года до 60 лет ($p < 0,05$).

Различия в степени подъема уровня VEGF сыворотки крови, связанные с прогрессией опухолевого роста, развитием рецидивов и метастазов, показали целесообразность определения диагностической

Таблица 3

Содержание VEGF сыворотки у больных РМП после оперативного вмешательства через 12–18 месяцев

Группа обследованных		VEGF пг/мл
Группа сравнения	от 21 до 40 лет, n=30	272 (171,6-349,05)
	от 41 до 60 лет, n=30	675,15* (550,3-776,1)
Больные с рецидивами НМИРМП, n=27		376,8* (58,3-684,3)
Без метастазов и рецидивов МИРМП, T2-T3aНОМО, n=38		506,8* (414,3-584,3)
С метастазами и рецидивами МИРМП, T4N2-3M1, n=25		1121,9** (914,8-1368)

значимости подъема величин показателя у больных НМИРМП до оперативных вмешательств и у пациентов МИРМП в до- и послеоперационном периоде.

Анализ диагностической значимости VEGF у больных НМИРМП в качестве маркера активности опухолевого роста и инвазии проведен с учетом кривой ROC и рассчитанного порогового значения. Пороговый уровень VEGF для прогноза развития рецидивов в послеоперационном периоде у больных НМИРМП выявлен по наиболее оптимальному сочетанию значений чувствительности и специфичности. Для его определения строили графики зависимостей чувствительности и специфичности от концентрации VEGF сыворотки крови и находили искомую концентрацию в точке пересечения построенных кривых. Пороговый уровень VEGF, значимый для прогноза развития рецидивов в послеоперационном периоде, у больных НМИРМП составил 266,1 пг/мл (чувствительность 92,3%, специфичность 61,5%). Уровень показателя выше порогового значения имелся у 27 пациентов НМИРМП до оперативного вмешательства. В 100% случаев у пациентов НМИРМП с уровнем VEGF выше 266,1 пг/мл через год после ТУР выявлены рецидивы заболевания.

У больных МИРМП кривая ROC и пороговое значение VEGF сыворотки крови, подтверждающее развитие рецидивов и метастазов в послеоперационном периоде, составили 796,92 нг/мл (чувствительность 71,4%, специфичность 87,5%). Уровень VEGF сыворотки крови в послеоперационном периоде выше порогового значения выявлен у 25 больных МИРМП с рецидивами и метастазами заболевания. Метастазы в легочной ткани крови лимфоузлов имели 3 пациента. Смертность больных данной группы в течение двух лет достигла 100%.

Обсуждение. В до- и послеоперационном периодах отсутствие подъема уровней VEGF в сыворотке крови у больных РМП дает основание считать, что клетки иммунной системы сохраняют достаточно высокую активность противоопухолевого иммунного ответа. В настоящее время VEGF сыворотки крови при онкологических заболеваниях рассматривается не только как индикатор процессов «включения» опухолевого ангиогенеза, но и как маркер «иммунного редактирования» опухолевого роста. Нарастание уровня VEGF сыворотки крови считается следствием подавления противоопухолевых защитных свойств клеток иммунной системы. Эти процессы определяют выявленные различия в степени нарастания VEGF сыворотки крови в до- и послеоперационном периодах в группах больных НМИРМП и МИРМП. Нарастание уровня показателя у больных НМИРМП,

не выходящее за пределы возрастной нормы, свидетельствует о локализации процесса в пределах опухолевой ткани и достаточно высокой активности механизмов противоопухолевого надзора организма. У пациентов МИРМП высокие концентрации в периферической крови VEGF являются следствием процессов уклонения опухолевого роста от иммунного ответа. Гипоксия при прогрессии опухолевого роста создает условия репрограммирования, поляризации и активации иммуносупрессирующих свойств клеток иммунной системы опухолевого микроокружения. Лимфоциты и макрофаги, мигрируя в очаг опухолевого роста, начинают секретировать целые ростовые факторы (VEGF и др.), которые усиливают пролиферативную активность опухолевой ткани, рост сосудов и привлекают в очаг другие лейкоциты и макрофаги. Модуляция цитокинпродуцирующей функции клеток опухолевого микроокружения (лимфоцитов, макрофагов), повышение интерстициального давления, ограничение доступности питательных веществ и кислорода с формированием гипоксических зон, производство активных форм кислорода, атаки иммунной системы у больных МИРМП приводят к увеличению выброса VEGF не только в пределах опухолевой ткани, но и в системный кровоток. Это дает основание считать, что по степени нарастания содержания VEGF сыворотки крови можно провести оценку противоопухолевых защитных свойств клеток иммунной системы опухолевого микроокружения у больных НМИРМП и МИРМП как до оперативного вмешательства, так и в послеоперационном периоде. Таким образом, нарастание уровня VEGF в сыворотке крови у больных РМП позволяет установить характерные этапы перехода опухолевой ткани к агрессивному росту и метастазированию и обосновать целесообразность применения данного показателя для прогноза исходов лечения заболевания в до- и послеоперационном периодах.

Выводы:

1. Нарастание уровня VEGF в сыворотке крови до и после оперативных вмешательств у больных НМИРМП и МИРМП характеризует активность процессов опухолевого роста до оперативного вмешательства и развитие рецидивов и метастазов в послеоперационном периоде.

2. Подъем уровня VEGF в сыворотке крови у больных РМП в группах больных с НМИРМП и МИРМП имеет существенные различия и характеризует активность защитных свойств клеток иммунной защиты на уровне опухолевого микроокружения.

3. Установлен пороговый уровень VEGF сыворотки крови больных НМИРМП до операции для прогноза риска развития рецидива в течение первого года после ТУР: выше 266,1 пг/мл (чувствительность 92,3%, специфичность 61,5%).

4. Нарастание уровня VEGF в сыворотке >796,92 нг крови больных МИРМП является показателем прогноза риска регионального метастазирования (чувствительность 71,4%, специфичность 87,5%).

Конфликт интересов. Материалы подготовлены в рамках темы госзадания Минздрава России.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, утверждение рукописи для публикации — Н.Б. Захарова, А.Н. Понукалин; получение и обработка данных, написание статьи — Н.Б. Захарова, А.Н. Понукалин, С.А. Скрипцова.

References (Литература)

1. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, eds. State of cancer care in Russia in 2015. Moscow, 2016; 236 p. Russian (Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФБГУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016; 236 с.).
2. Apolikhin OI, Sivkov AV, Moskal'yeva NG, et al. Analysis of urological and nephrological morbidity and lethality in Russian Federation in 2010–2011. *Experimental and Clinical Urology* 2013; (2): 10–7. Russian (Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации в 2010–2011 годах. Экспериментальная и клиническая урология 2013; (2): 10–7).
3. Matveyev BP, ed. *Clinical Oncourology*. Moscow, 2011; 357 p. Russian (Клиническая онкоурология / под ред. Б.П. Матвеева. М., 2011; 357 с.).
4. *Clinical Recommendations of European Urological Association*, 2014, 968 p. Russian (Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов, 2014; 968 с.).
5. Massari F, Santoni M, Ciccacese C, et al. Emerging concepts on drug resistance in bladder cancer: Implications for future strategies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 96: 81–90.
6. Glybochko PV, Shahpazyan NK, Ponukalin AN, Zakharova NB. Molecular markers in diagnostics of non-muscle-invasive bladder cancer. *Clinical Laboratory Diagnostics* 2011; (5): 16–20. Russian (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).
7. Ponukalin AN, Popkov VM, Zakharova NB, Mikhaylov VYu. Oncologic markers in diagnostics of the stage of bladder cancer invasion. *Bashkortostan Medical Bulletin* 2013; 8 (2): 213–7. Russian (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).
8. Fernandez-Gomez J, Solsona E, Unda M, et al. Prognostic factors in patients with nonmuscle-invasive bladder cancer treated with Bacillus Calmette — Guérin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. *Eur Urol* 2008; 53: 992–1002.
9. Carmeliet P, Jain R. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature Med* 2010; 407: 249–57.
10. Folkman J. Is angiogenesis an organizing principle in biology and medicine? *J Pediatr Surg* 2007; 42 (1): 1–11.
11. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002; 29: 15–8.
12. Mnikhovich MV, Gershzon D, Brickman MI, et al. Morphological and genetic mechanisms of cell interaction in angiogenesis. *Journal of Anatomy and Histopathology* 2012; 1 (3): 63–5. Russian (Мнихович М.В., Гершзон Д., Брикман М.И. др. Морфогенетические механизмы клеточных взаимодействий в процессе ангиогенеза. Журнал анатомии и гистопатологии 2012; 1 (3): 63–5).
13. Spirina LV, Kondakova IV, Usynin EA, et al. Proteasome activity and growth factors content in kidney, bladder and endometrial cancer. *Russian Journal of Oncology* 2010; (1): 23–5. Russian (Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А. и др. Активность протеасом и содержание ростовых факторов при раке почки, мочевого пузыря и эндометрия. Российский онкологический журнал 2010; (1): 23–5).
14. Kharchenko EP. Carcinogenesis: immune system and immunotherapy. *Immunology* 2011; 32 (1): 50–6. Russian (Харченко Е.П. Канцерогенез: иммунная система и иммунотерапия. Иммунология 2011; 32 (1): 50–6).
15. Li C, Liu B, Dai Z, Tao Y. Knockdown of VEGF receptor-1 (VEGFR-1) impairs macrophage infiltration, angiogenesis and growth of clear cell renal cell carcinoma (CRCC). *Cancer Biol Ther* 2011; 12 (10): 872–80.
16. Behnes CL, Bremmer F, Hemmerlein B, et al. Tumor-associated macrophages are involved in tumor progression in papillary renal cell carcinoma. *Virchows Arch* 2014; 464 (2): 191–6.
17. Franklin RA, Liao W, Sarkar A, et al. The cellular and molecular origin of tumor-associated macrophages. *Science* 2014; 344: 921–5.
18. Spirina LV, Usynin EA, Kondakova IV, et al. Influence of targeted therapy on molecular tumor markers in patients with disseminated kidney cancer. *Advances in Molecular Oncology* 2015; 2 (4): 83–84. Russian (Спирина Л.В., Усынин Е.А., Кондакова И.В. и др. Влияние таргетной терапии на молекулярные маркеры опухоли у больных с диссеминированным раком почки. Успехи молекулярной онкологии 2015; 2 (4): 83–84).
19. Luo Y, Askeland EJ, Newton MR, et al. Immunotherapy of Urinary Bladder Carcinoma: BCG and Beyond, 2013; p. 319–57 (Chapter 15).
20. Popkov VM, Ponukalin AN, Zakharova NB. Vascular endothelial growth factor in the diagnosis of metastases of muscle-invasive bladder cancer. *Oncourology* 2016; 12 (2): 53–7. Russian (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).
21. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182–6.
22. Folkman J. Anti-angiogenesis: new concept for therapy of solid tumors. *Ann Surg* 1972; 175: 408–16.
23. Folkman J. The vascularization of tumors. *Sci Am* 1976; 234: 58–73.
24. Zakharova NB, Varaksin NA, Tereshkina NE, et al. The concentration of vascular endothelial growth factor in the blood of healthy individuals depends on the age. *News Vector-Best: Newsletter* 2014; 71 (1): 11–15. Russian (Захарова Н.Б., Вараксин Н.А., Терешкина Н.Е. и др. Концентрация фактора роста эндотелия сосудов в крови практически здоровых лиц зависит от возраста. Новости Вектор-Бест: информ. бюллетень 2014; 71 (1): 11–15).

УДК 616.65–006.6–08:534.292

Оригинальная статья

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ОБСТРУКТИВНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ HIFU-АБЛАЦИИ ПРОСТАТЫ С ПОМОЩЬЮ ГОЛЬМИЕВОГО ЛАЗЕРА

В.М. Попков — ректор ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заслуженный врач России, заведующий кафедрой урологии, профессор, доктор медицинских наук; **Р.Н. Фомкин** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры урологии, старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, доцент, кандидат медицинских наук; **Т.В. Шатылко** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры урологии.

ENDOSCOPIC CORRECTION OF OBSTRUCTIVE COMPLICATIONS AFTER HIFU-ABLATION OF THE PROSTATE WITH HOLMIUM LASER

V.M. Popkov — Rector of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Urology, Professor, Doctor of Medical Sciences; **R.N. Fomkin** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant Professor, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Sciences; **T.V. Shatylo** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant.

Дата поступления — 20.03.2018 г.

Дата принятия в печать — 17.05.2018 г.