

- lipid composition in UK subjects. *Brit. J. Nutr.* 2011; 106(9): 1408—15.
20. Otto S.J., van Drongelen M.M., van Houwelingen A.C., Hornstra G. Effect of storage of venous and capillary blood samples — the influence of deferoxamine and butylated hydroxytoluene on the fatty acid alterations in red-blood-cell phospholipids. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1997; 35: 907—13.
21. Metherel A.H., Hogg R.C., Buzikievich L.M., Stark K.D., Buty-
lated hydroxytoluene can protect polyunsaturated fatty acids in dry blood spots from degradation for up to 8 weeks at room temperature. *Lipids Health Dis.*, 12: 22. Published on-line, 2013, Feb 20, doi: 10.1186/1476-511X-12-22.
22. Reytlinger S.A. *The permeability of the polymeric materials. [Pronizae-most' polimernykh materialov]*. Moscow: Khimiya; 1974. (in Russian)

Поступила 01.03.17

Принята к печати 15.03.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.61-006.04-078.33:578.2.08

Герштейн Е.С.¹, Колпаков А.В.¹, Бежанова С.Д.¹, Морозов А.А.², Алфёров А.А.¹, Огнерубов Н.А.³, Казанцева И.А.², Кушлинский Н.Е.¹

ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И ЕГО РЕЦЕПТОРЫ 1-ГО И 2-ГО ТИПОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯЦИИ

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Россия

²ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, Россия

³Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, 392000, Тамбов, Россия

Успехи в лечении рака почки связаны с использованием антиангиогенных препаратов, поэтому изучение и поиск новых молекулярных маркеров, характеризующих его ангиогенную активность, не теряет актуальности. Цель настоящего исследования — сравнительная оценка содержания VEGF, VEGFR1 и VEGFR2 в сыворотке крови практически здоровых людей, больных раком и доброкачественными опухолями почки, анализ их взаимосвязи с основными клинико-морфологическими особенностями новообразований. Обследованы 94 больных раком и 10 больных доброкачественными опухолями почки. В контрольную группу вошли 80 человек. Концентрацию исследуемых белков определяли с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа Quantikine® (R&D Systems, США). Содержание VEGF, VEGFR1 и VEGFR2 в сыворотке крови больных раком почки было достоверно выше, чем в группе контроля. Уровень VEGF также был повышен у больных доброкачественными опухолями. При пороговом уровне VEGF, равном 365 пг/мл, диагностическая чувствительность выявления первичного рака почки составила 67%, специфичность — 70%. Со стадией заболевания и индексами T и N положительно коррелировал только уровень VEGFR1. Взаимосвязь уровня маркеров с гистологическим строением и степенью дифференцировки рака почки не установлена. Таким образом, VEGF и его рецепторы имеют ограниченное диагностическое значение при раке почки, но могут быть использованы для мониторинга и прогноза эффективности антиангиогенной терапии.

Ключевые слова: рак почки; VEGF; VEGFR1; VEGFR2; сыворотка крови; диагностические характеристики.

Для цитирования: Герштейн Е.С., Колпаков А.В., Бежанова С.Д., Морозов А.А., Алфёров А.А.¹, Огнерубов Н.А., Казанцева И.А., Кушлинский Н.Е. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы 1-го и 2-го типа в сыворотке крови больных раком почки: клинико-морфологические корреляции. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017; 62(9): 536-541. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-9-536-541>

Gershtein E.S.¹, Kolpakov A.V.¹, Bezhanova S.D.¹, Morozov A.A.², Alferov A.A.¹, Ognerubov N.A.³, Kazantseva I.A.², Kushlinskiy N.E.¹

THE GROWTH FACTOR OF ENDOTHELIUM OF VESSELS AND ITS RECEPTORS TYPE I AND II IN BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH KIDNEY CANCER: CLINICAL MORPHOLOGICAL CORRELATIONS

¹The N.N. Blokhin Russian oncological center of Minzdrav of Russia, 115478 Moscow, Russia

²The M.F. Vladimirkii Moscow oblast research clinical institute, 129110 Moscow, Russia

³The G.R. Derjavina Tambovskii state university, 392000 Tambov, Russia

The progress in treatment of kidney cancer is related to application of anti-angiogenic medications. Therefore, investigation and searching for new molecular markers characterizing its angiogenic activity is actual still. The purpose of study is to compare VEGF, VEGFR1 and VEGFR2 in blood serum of healthy people, patients with cancer and benign tumors of kidney and to analyze their relationship with main clinical morphological characteristics of neoplasms. The study sampling consisted of 94 patients with cancer and 10 patients with benign tumors of kidney. The control group included 80 individuals. The concentration of analyzed proteins was determined using QuantikineT (R&D Systems, USA), a reagents' kit for direct immune enzyme analysis. The content of VEGF, VEGFR1 and VEGFR2 in blood serum of patients with cancer of kidney was reliably higher than in control group. The level of VEGF also was increased in patients with benign tumors. Under threshold level of VEGF of 365 pg/ml the diagnostic sensitivity of detection of primary cancer of kidney amounted to 67% and specificity - 70%. The stage of disease and T and N

indices were correlated only with VEGFR1 level. The relationship between level of markers and histological structure and degree of differentiation of cancer of kidney was not established. Therefore, VEGF and its receptors have a limited diagnostic value under cancer of kidney but they can be applied for monitoring and prognosis of efficiency of anti-angiogenic therapy.

Key words: *cancer of kidney; VEGF; VEGFR1; VEGFR2; blood serum; diagnostic characteristics.*

For citation: *Gershtein E.S., Kolpakov A.V., Bezhanova S.D., Morozov A.A., Alferov A.A., Ognerubov N.A., Kazantseva I.A., Kushlinskii N.E. The growth factor of endothelium of vessels and its receptors type I and II in blood serum in patients with kidney cancer: clinical morphological correlations. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2017; 62 (9): 536-541. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-9-536-541>*

For correspondence: *Gershtein E.S.*, doctor of biological sciences, professor, leading researcher of the laboratory of clinical biochemistry. e-mail: esgershtein@gmail.com

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 03.05.2017
Accepted 15.05.2017

Введение. Рак почки занимает 3-е место среди опухолей мочеполовой системы и составляет около 3% всех злокачественных новообразований взрослого населения в России и во всем мире. Долгое практически бессимптомное течение становится причиной поздней диагностики рака почки: около 40% пациентов на момент постановки диагноза имеют большую первичную опухоль или отдаленные метастазы. К сожалению, после хирургического лечения метастазы развиваются и у 30% больных локализованным почечно-клеточным раком, а возможности адъювантного терапевтического лечения опухолей почки до недавнего времени были ограничены их низкой чувствительностью к стандартной химио- и лучевой терапии.

Успехи в лечении рака почки, в первую очередь, его наиболее распространенного светлоклеточного варианта, достигнутые в последние годы, связаны с использованием антиангиогенных препаратов, ингибирующих активность тирозинкиназных рецепторов факторов роста, вовлеченных в процесс ангиогенеза [1, 2]. Теоретической предпосылкой для применения этих препаратов у больных светлоклеточным раком почки стал тот факт, что ключевую роль в этиологии данного заболевания играет инактивирующая мутация в гене опухоль-супрессорного белка VHL, тесно связанного с гипоксическим фактором HIF-1 α и индукцией ангиогенеза [3]. Однако, несмотря на значительные успехи антиангиогенной терапии рака почки, многие вопросы, связанные с диагностикой, прогнозом заболевания и эффективности лечения, до настоящего времени не решены [4–6]. В связи с этим изучение и поиск новых молекулярных маркеров рака почки, в первую очередь, показателей, связанных с его ангиогенной активностью, по-прежнему актуальны.

В регуляции ангиогенеза участвуют многие известные факторы роста и цитокины, такие как основные и кислые факторы роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, α - и β -трансформирующие факторы роста, тромбоцитарный фактор роста эндотелиальных клеток/тимидинфосфорилаза, фактор некроза опухолей, интерлейкины и др. Однако важнейшим положительным регулятором ангиогенеза бесспорно служит фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF).

Экспериментальные исследования показали, что VEGF — индуктор роста клеток эндотелия — увеличивает проницаемость сосудов и, по-видимому, участвует в поддержании выживаемости эндотелиальных клеток *in vivo* и *in vitro*. Биологические эффекты VEGF опосредованы специфическими мембранными рецепторами,

принадлежащими к классу рецепторных тирозинкиназ.

Известно, что в регуляции опухолевого ангиогенеза принимают участие два типа рецепторов VEGF — VEGFR1/Flt-1 и VEGFR2/Flk-1/KDR, биологическая роль которых, по-видимому, различна. VEGFR1 индуцирует протеазную активность в эндотелиальных клетках и стимулирует миграцию в опухолевую ткань макрофагов, а VEGFR2 вызывает дифференцировку, пролиферацию и миграцию клеток эндотелия сосудов. Ряд фактов указывает на то, что VEGF обладает не только проангиогенной активностью, но может и непосредственно участвовать в ауто/паракринной регуляции пролиферации опухолевых клеток, воздействуя на соответствующие рецепторы, находящиеся на их мембранах [7].

Результаты клинико-лабораторных исследований свидетельствуют о роли VEGF в развитии рака почки и неблагоприятном прогностическом значении высокой тканевой экспрессии этого белка [6, 8, 9]. Роль и происхождение растворимых форм рецепторов VEGF, циркулирующих в периферической крови в норме и при различных патологических состояниях, до конца не изучены. Возможно, эти молекулы являются природными антагонистами VEGF и противодействуют его ангиогенной активности. В целом данные литературы о клиническом значении уровня VEGF и его рецепторов в физиологических жидкостях и тканях больных раком почки остаются противоречивыми [10–13].

Цель данного исследования — сравнительная оценка содержания VEGF, VEGFR1 и VEGFR2 в сыворотке крови практически здоровых людей, больных раком и доброкачественными опухолями почки, анализ их взаимосвязи с основными клинико-морфологическими особенностями заболевания.

Материал и методы. Обследованы 94 больных раком почки (54 мужчины и 40 женщин) в возрасте от 29—81 лет (медиана — 59 лет) и 10 больных доброкачественными новообразованиями почки (3 мужчины и 7 женщин) в возрасте 42—84 лет (медиана — 60 лет). У всех больных рак почки подтвержден данными гистологического исследования удаленной хирургическим методом первичной опухоли и ее метастазов согласно «Новой классификации опухолей урогенитальной системы Всемирной организации здравоохранения 2016 г.» [14]. По гистологическому строению большинство злокачественных опухолей почки представляли собой светлоклеточный почечно-клеточный рак (78/82,9%), хромобластный почечно-клеточный рак выявлен в 7/7,5%, папиллярный почечно-клеточный рак — в 9/9,6%.

У 53 пациентов почечно-клеточный рак выявлен в I

Таблица 1

Содержание VEGF, VEGFR1 и VEGFR2 в сыворотке крови больных опухолями почки и группы контроля

Обследованные группы	n	VEGF, пг/мл	VEGFR1, пг/мл	VEGFR2, пг/мл
Больные первичным раком почки (группа 1)	94	510 285—857	104 80,5—131	13,4 9,0—16,9
Больные доброкачественными опухолями почки (группа 2)	10	474 355—573	96,2 70,2—120	12,4 8,4—16,2
Контроль (К)	80	272 179—423	83,0 54,1—112	10,6 8,3—13,6
p		$p_{1vsK} < 0,00001$ $p_{2vsK} < 0,05$	$p_{1vsK} < 0,01$	$p_{1vsK} < 0,01$

стадии, у 10 — во II стадии, у 15 — в III стадии и у 16 пациентов — в IV стадии.

В контрольную группу вошли 80 практически здоровых доноров (27 мужчин и 53 женщины) в возрасте 19—77 лет (медиана — 42 года). Исследование проведено согласно требованиям комиссии по этике ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Концентрацию исследуемых белков в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, определяли с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа «Human VEGF Immunoassay», «Human VEGFR1 Immunoassay», «Human VEGFR2 Immunoassay» (Quantikine®, R&D Systems, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе ВЕР 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия).

У 24 больных раком почки также определяли содержание VEGF в опухоли и гистологически неизменной паренхиме почки. Для проведения иммуноферментного анализа образцы тканей лизировали, как описано ранее [12, 15]. Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 7.0. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна—Уитни и Краскела—Уолисса, проведение ROC-анализа, тест корреляции рангов Спирмена. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$. Во всех таблицах представлены показатели медианы, верхнего и нижнего квартилей.

Результаты. Содержание всех исследованных маркеров (VEGF, VEGFR1, VEGFR2) в сыворотке крови первичных больных раком почки было достоверно повышено по сравнению с контрольной группой. Содержание VEGF, но не его рецепторов, достоверно превышало показатели контрольной группы также и у больных доброкачественными новообразованиями почки (табл. 1).

В связи с тем, что процессы физиологического ангиогенеза связаны с полом и возрастом, перед проведением дальнейшего анализа важно отметить, что в обследованной нами группе больных новообразованиями почки никакого влияния пола и возраста на

уровни исследуемых маркеров не обнаружено. В то же время у женщин группы контроля уровень VEGFR1 достоверно отрицательно коррелировал с возрастом ($R = -0,62$; $p = 0,006$).

Наиболее выраженное увеличение сывороточной концентрации по сравнению с контрольной группой обнаружено для VEGF у больных почечно-клеточным раком — его медианный уровень у больных первичным раком почки был в 1,9 раза выше, чем в контрольной группе (см. табл. 1). Для VEGFR1 и VEGFR2 превышение составляло всего около 25%. Таким образом, единственным потенциальным серологическим маркером среди исследованных показателей активности ангиогенеза служит VEGF.

В табл. 2 представлены диагностические характеристики различных пороговых уровней VEGF по отношению к первичным злокачественным и доброкачественным опухолям почки. В качестве возможных пороговых уровней были выбраны показатели 95% доверительного интервала (ДИ), верхнего квартиля и 90% персентиля нормы.

Наилучшее соотношение чувствительности (67%) и специфичности (70%) отмечено при пороговом уровне VEGF 365 пг/мл, соответствующем 95% ДИ среднего показателя контрольной группы. Однако данный пороговый уровень превышен также у 70% больных доброкачественными опухолями почки, т.е. специфичность по отношению к этому «патологическому» контролю составляет всего 30%.

Таким образом, проведенный анализ продемонстрировал, с одной стороны, значительное увеличение концентрации трех маркеров ангиогенеза в сыворотке крови больных не только злокачественными, но и доброкачественными новообразованиями почки. С другой стороны, специфичность их повышения недостаточна для использования данных маркеров в диагностических целях. Однако можно предполагать, что изучаемые маркеры, в первую очередь VEGF, могут быть полезны для мониторинга больных, получающих антиангиогенные препараты, а также для прогноза чувствительности к такому лечению [16, 17].

В связи с этим значительный интерес представляло выяснение вопроса о том, в какой мере изменение концентрации VEGF в периферической крови отражает процессы, происходящие в ткани опухоли. Нам удалось

Таблица 2

Чувствительность и специфичность VEGF (пг/мл) в качестве серологического маркера новообразований почки (%)

Обследованные группы	Чувствительность		
	VEGF > 644 пг/мл (90%)	VEGF > 423 пг/мл (75%)	VEGF > 365 пг/мл (95%ДИ)
Больные первичным раком почки	41	62	67
Больные доброкачественными опухолями почки	20	60	70
	Специфичность		
«Рак — зло-ровые»	90	80	70

Таблица 3

Содержание VEGF, VEGFR1 и VEGFR2 в сыворотке крови больных первичным раком почки в зависимости от показателей распространенности опухолевого процесса

Показатель распространности	n	VEGF, пг/мл	VEGFR1, пг/мл	VEGFR2, пг/мл
Стадия				
I	53	511 266—823	101 74,2—114	11,2 8,6—23,2
II	10	481 285—508	110 93,2—115	15,5 7,6—18,3
III	15	835 243—653	123 89,1—165	13,5 11,1—16,6
IV	16	549 300—1082	131 95,3—151	13,8 11,3—16,8
<i>p</i>		$p_{I,II,III} = 0,0005$ $p_{IV,III} = 0,01$	$p_{I,II,III,IV} < 0,05$	$p > 0,05$
Распространенность опухоли (T)				
T ₁	49	555 292—839	101 75,7—110	13,9 9,6—18,3
T ₂	17	494 325—815	115 95,6—144	13,5 11,7—18,1
T ₃	25	523 221—996	123 95,3—165	12,2 8,3—14,5
T ₄	3	269 244—371	72 59,6—89,8	11,4 7,4—14,9
<i>p</i>		$p > 0,05$	$p_{T_{33}} = 0,002$	$p > 0,05$
Метаастазы в лимфатических узлах (N)				
N ₀	78	529 292—857	104 83,0—125	13,4 9,6—17,8
N ₁	8	419 244—450	83,7 60,5—168	13,9 10,9—14,5
N ₂	8	563 276—948	143 107—208	10,1 6,4—14,6
<i>p</i>		$> 0,05$	$p_{N_{22}} = 0,03$	$p_{N_{22}} = 0,11$
Отдаленные метастазы (M)				
M ₀	84	510 266—839	105 83,7—130	13,1 8,9—16,8
M+	10	522 300—1081	119 75,8—168	14,2 11,3—18,1
<i>p</i>		$> 0,1$	$> 0,1$	$> 0,1$

определить содержание VEGF в цитозолях опухоли и гистологически неизменной паренхиме почки у 24 обследованных больных почечно-клеточным раком. Как и в проведенном нами ранее пилотном исследовании [12,

15], уровень VEGF был достоверно и значительно повышен в опухолях 96% (23/24) пациентов по сравнению с гомологичной нормальной тканью почки (11,1—1692 пг/мг белка, медиана — 611 пг/мг белка и 9,1—11 пг/мг белка, медиана — 48,4 пг/мг белка соответственно; $p < 0,0001$). Однако статистически значимой корреляции концентрации VEGF в сыворотке крови и ткани опухоли не обнаружено ($R = 0,33$; $p > 0,1$). Следовательно, как и при изучении большинства биологических маркеров, следует признать, что уровень VEGF в периферической крови является результирующей различных процессов, а не только его продукции тканью опухоли.

Следует отметить, что уровни VEGF и VEGFR1 в сыворотке крови больных раком почки слабо, но достоверно положительно коррелировали ($R = 0,28$; $p = 0,006$), в то время как в контрольной группе такая корреляция отсутствовала, но была выявлена положительная взаимосвязь между уровнями VEGFR1 и VEGFR2 ($R = 0,33$; $p = 0,019$). Таким образом, можно высказать предположение об изменении взаимосвязей между различными показателями активности ангиогенеза у больных раком почки.

На следующем этапе исследования проведен анализ соотношения уровней VEGF и его рецепторов в сыворотке крови с основными показателями распространенности почечно-клеточного рака (табл. 3). Значимой тенденции к увеличению сывороточной концентрации VEGF с увеличением стадии заболевания не обнаружено, однако следует отметить, что медианный уровень этого маркера у больных с III стадией достоверно превышал показатели не только пациентов с менее распространенным процессом, но также был достоверно выше, чем у больных IV стадией. Уровень VEGF превышал пороговый уровень 365 пг/мл только у 73% больных с III стадией, тогда как частота его превышения при I, II и IV стадиях рака почки составила 74, 80 и 94% соответственно.

Уровень VEGFR1 достоверно возрастал с увеличением стадии рака почки ($p = 0,018$ по тесту Краскела—Уоллиса) и был достоверно выше у больных I—II, чем III—IV стадиями опухолевого процесса. Уровень VEGFR2 достоверно не зависел от стадии заболевания.

Что касается отдельных показателей распространенности рака почки по системе TNM, то достоверные различия выявлены только для VEGFR1: его уровень был выше у больных с T₃ (опухоль распространяется на главные вены или вторгается в надпочечник либо окружающую ткань, но не прорастает почечную фасцию), чем у больных с T₁ (опухоль максимальным размером до 7 см, ограниченная почкой), а также у пациентов с множественным метастатическим поражением лимфатических узлов (N₂) по сравнению с пациентами без регионарных метастазов (N₀).

По гистологическому строению большинство злокачественных опухолей почки представляли собой светлоклеточный почечно-клеточный рак — 78/82,9%, хромофобный почечно-клеточный рак выявлен в 7/7,5%, папиллярный почечно-клеточный рак — в 9/9,6% наблюдений.

Достоверных различий сывороточных концентраций VEGF и его рецепторов в зависимости от гистологического строения и степени дифференцировки опухоли не обнаружено (табл. 4). Следует лишь отметить, что наиболее высокие медианные уровни всех маркеров наблюдали при папиллярном почечно-клеточном раке, а уровень VEGF был наиболее высоким у больных с высокодифференцированными опухолями (G1).

Таблица 4

Содержание VEGF, VEGFR1 и VEGFR2 в сыворотке крови больных раком почки в зависимости от гистологического строения и степени дифференцировки опухоли

Критерий	n	VEGF, пг/мл	VEGFR1, пг/мл	VEGFR2, нг/мл
Гистологическое строение опухоли				
Светлоклеточный почечно-клеточный рак	78	508 267—857	104 87,9—151	13,3 8,8—16,9
Хромофобный почечно-клеточный рак	7	401 292—883	107 30,5—265	12,8 9,0—25,6
Папиллярный почечно-клеточный рак	9	667 486—728	125 114—135	14,6 12,2—17,4
Степень дифференцировки опухоли				
G1	9	823 419—1146	117 97,1—135	15,8 10,9—17,4
G2	59	506 288—832	103 79,0—124	13,0 8,7—16,7
G3	15	501 349—779	114 92,5—163	13,5 8,3—15,3
G4	11	524 240—1155	115 101—141	12,5 10,2—20,1

Заключение. При исследовании содержания VEGF и его рецепторов 1-го и 2-го типов в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком и здоровых доноров продемонстрировано значительное увеличение концентрации этих маркеров ангиогенеза, в первую очередь самого VEGF, в сыворотке крови больных не только злокачественными, но и доброкачественными новообразованиями почки. Однако чувствительность и специфичность VEGF в качестве маркера рака почки не превышали 70%, а его уровень не зависел от стадии заболевания. Не обнаружено и значимой корреляции между содержанием этого маркера в сыворотке крови и ткани опухоли, что свидетельствует о неопухоловом происхождении, по крайней мере, части циркулирующего в крови VEGF. В наибольшей степени с распространенностью рака почки был связан уровень растворимого рецептора VEGFR1, однако превышение показателей контрольной группы для этого маркера составляло не более 25%, что ограничивает его диагностические возможности. Уровень растворимого VEGFR2, играющего, по нашим данным, значимую роль при раке молочной железы и яичников [18], при раке почки меняется незначительно. Несмотря на вышеуказанные ограничения, мы полагаем, что исследованные в настоящей работе маркеры, в первую очередь VEGF, могут быть полезны для мониторинга больных раком почки, получающих антиангиогенные препараты, а также для прогноза чувствительности к такому лечению.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1—6, 8—13, 16, 17
см. REFERENCES)

- Щербаков А.М., Герштейн Е.С., Короткова Е.А., Овчинникова Л.К., Овсий О.Г., Ермилова В.Д., Генс Г.П., Кушлинский Н.Е. 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.
- Бежанова С.Д. Опухоли почек. Новая классификация опухолей уrogenитальной системы Всемирной организации здравоохранения 2016 г. *Архив патологии*. 2017; 79(2): 48—52.
- Кушлинский Н.Е., Трапезникова М.Ф., Герштейн Е.С., Глыбин П.В., Казанцева И.А., Кычаков А.А., Морозов А.П. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор 2 типа при раке почки. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2008; 5: 31—3.
- Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н. Фактор роста эндотелия сосудов как основной регулятор ангиогенеза и клинически значимый показатель при различных злокачественных новообразованиях. *Технологии живых систем*. 2013; 2: 18—33.

REFERENCES

- Domblides C., Gross-Goupil M., Quivy A., Ravaud A. Emerging antiangiogenics for renal cancer. *Expert Opin. Emerg. Drugs*. 2013; 18(4): 495—511.
- Moch H., Montironi R., Lopez-Beltran A., Cheng L., Mischo A. Oncotargets in different renal cancer subtypes. *Curr. Drug Targets*. 2015; 16(2): 125—35.
- Oya M. Renal cell carcinoma: biological features and rationale for molecular-targeted therapy. *Keio J. Med.* 2009; 58(1): 1—11.
- Aziz S.A., Sznol J.A., Adeniran A., Parisi F., Kluger Y., Camp R.L., Kluger H.M. Expression of drug targets in primary and matched metastatic renal cell carcinoma tumors. *BMC Clin. Pathol.* 2013; 13: 3.
- Virman J.P., Bono P., Luukkaala T.H., Sunela K.L., Kujala P.M., Kellokumpu-Lehtinen P.I. Combined Angiogenesis and Proliferation Markers' Expressions as Long-Term Prognostic Factors in Renal Cell Cancer. *Clin. Genitourin Cancer*. 2016; 14(4): e283—e289.
- van der Mijl J.C., Mier J.W., Broxterman H.J., Verheul H.M. Predictive biomarkers in renal cell cancer: insights in drug resistance mechanisms. *Drug Resist. Updat.* 2014; 17(4-6): 77—88.
- Scherbakov A.M., Gershtein E.S., Korotkova E.A., Ovsii O.G., Ermilova V.D., Gens G.P., Kushlinskiy N.E. Regulatory Proteins of Epithelial-Mesenchymal Transition and Some Components of VEGF Signaling Pathway in Breast Cancer. *Bulleten' experimental'noy biologii i meditsiny*. 2015; 160(12): 773—8. (in Russian)
- Sharpe K., Stewart G.D., Mackay A., Van Neste C., Rofe C., Berney D., Kayani I., Bex A., Wan E., O'Mahony F.C., O'Donnell M., Chowdhury S., Doshi R., Ho-Yen C., Gerlinger M., Baker D., Smith N., Davies B., Sahdev A., Boleti E., De Meyer T., Van Criekinge W., Beltran L., Lu Y.J., Harrison D.J., Reynolds A.R., Powles T. 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.
- Tran H.T., Liu Y., Zurita A.J., Lin Y., Baker-Neblett K.L., Martin A.M., Figlin R.A., Hutson T.E., Sternberg C.N., Amado R.G., Pandite L.N., Heymach J.V. Prognostic or predictive plasma cytokines and angiogenic factors for patients treated with pazopanib for metastatic renal-cell cancer: a retrospective analysis of phase 2 and phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2012; 13(8): 827—37.
- Zurita A.J., Jonasch E., Wu H.K., Tran H.T., Heymach J.V. Circulating biomarkers for vascular endothelial growth factor inhibitors in renal cell carcinoma. *Cancer*. 2009; 115(10 Suppl): 2346—54.
- van der Veldt A.A., Vrolijk L., de Haas R.R., Koolwijk P., van de Eertwegh A.J., Haanen J.B., van Hinsbergh V.W., Broxterman H.J., Boven E. Sunitinib-induced changes in circulating endothelial cell-related proteins in patients with metastatic renal cell cancer. *Int. J. Cancer*. 2011; 131(4): E484—493.

12. Kushlinskii N.E., Trapeznikova M.F., Gershtein E.S., Glibin P.A., Kazantseva I.A., Kilichbekov M.B. Vascular endothelial growth factor and its type 2 receptor in tumors and serum of patients with renal cancer. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2008; 145(6): 744—7.
13. 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 post-operative recurrence in renal cell carcinoma. *BMC Res. Notes.* 2014; 7: 369.
14. Bezhanova S.D. Tumors of the kidney. The new 2016 WHO classification of tumors of the genitourinary system. *Arkhiv Patologii.* 2017; 79(2): 48—52. (in Russian)
15. Kushlinskii N.E., Trapeznikova M.F., Gershtein E.S., Glibin P.A., Kazantseva I.A., Kichakov A.A., Morozov A.P. Vascular endothelial growth factor and its type 2 receptor in renal cancer. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii.* 2008; 5: 31—3. (in Russian)
14. Golshayan A.R., Brick A.J., Choueiri T.K. Predicting outcome to VEGF-targeted therapy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma: data from recent studies. *Future Oncol.* 2008; 4(1): 85—92.
15. Kontovinis L.F., Papazisis K.T., Touplikioti P., Andreadis C., Mouratidou D., Kortsaris A.H. Sunitinib treatment for patients with clear-cell metastatic renal cell carcinoma: clinical outcomes and plasma angiogenesis markers. *BMC Cancer.* 2009; 9: 82.
16. Gershtein E.S., Kushlinsky D.N. Vascular endothelial growth factor as a key angiogenesis regulator and clinically valuable marker in different malignant neoplasms. *Technologii zhivyykh system.* 2013; 2: 18—33. (in Russian)

Поступила 03.05.17
Принята к печати 15.05.17

КОАГУЛОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.36-006.04-089.168-06:616.151.511

Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Матвеева И.И., Корнюшенко У.А.

НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ТРОМБОТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЁСШИХ ОПЕРАЦИЮ НА ПЕЧЕНИ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, 115478, Москва

Хирургические вмешательства у больных со злокачественными опухолями печени вызывают развитие различных форм синдрома ДВС со значительным повышением концентрации маркеров внутрисосудистого свёртывания крови на фоне резкого снижения активности факторов протромбинового комплекса, уровня естественных антикоагулянтов и компонентов фибринолитической системы. У 12 больных с подострой формой ДВС-синдрома развились тромбозы вен различной локализации. Применение низкомолекулярных гепаринов в сочетании с концентратом антитромбина III и свежезамороженной плазмой снижает интенсивность внутрисосудистого свёртывания крови, приводит к восстановлению факторов свёртывания и является эффективным и адекватным методом лечения тромбозов и тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) у онкологических больных. Значительное повышение уровня Д-димера, фактора Виллебранда на фоне резкого снижения протромбиновой активности, содержания антитромбина III и уровня плазминогена являются гемостазиологическими факторами развития тяжёлой печёночной недостаточности, своевременная диагностика и коррекция которых позволяет улучшить результаты хирургического лечения больных со злокачественными опухолями печени.

Ключевые слова: *резекция печени; система гемостаза; тромботические осложнения; печёночная недостаточность.*

Для цитирования: *Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Матвеева И.И., Корнюшенко У.А. Нарушения системы гемостаза и тромботические осложнения у онкологических больных, перенёсших операцию на печени. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62(9): 541-545. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-9-541-545>*

Somonova O.V., Elizarova A.L., Matveeva I.I., Korniyushenko U.A.

THE DISORDERS OF HEMOSTASIS SYSTEM AND THROMBOTIC COMPLICATIONS IN ONCOLOGIC PATIENTS HAVING LIVER OPERATION

The N.N. Blokhin Russian oncologic research center of Minzdrav of Russia, 115478 Moscow, Russia

The surgical interventions in patients with malignant tumors of liver cause a development of various forms of disseminated intravascular coagulation (DIC) with significant increasing of concentration of markers of intravascular blood coagulation against the background of dramatic decreasing of activity of factors of prothrombin complex, level of natural anti-coagulants and components of fibrinolytic system. The thrombosis of veins of various localization developed in 12 patients with subacute form of DIC. The application of low-molecular heparin in combination with concentrate of anti-thrombin III and freshly frozen plasma decreases intensity of intra-vascular blood coagulation and results in reduction of factors of coagulation and is an efficient and adequate method of treatment of thrombosis and thromboembolism of pulmonary artery in oncologic patients. The significant increasing of level of D-dimer, von Willebrand factor against the background of dramatic decreasing of prothrombin activity, content of anti-thrombin III and level of plasminogen are hemostasiologic factors of development of severe liver insufficiency. The corresponding timely diagnostic and correction permits to ameliorate results of surgical treatment of patients with malignant tumors of liver.

Для корреспонденции: *Сомонова Оксана Васильевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ; e-mail: somonova@mail.ru*