

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-02-10>

Клинико-патогенетические подходы в изучении крови больных раком мочевого пузыря

Т. Павлова¹, доктор медицинских наук, профессор,
В. Куликовский¹, доктор медицинских наук, профессор,
И. Павлов¹, кандидат медицинских наук,
М. Чаплыгина¹,
Д. Бессмертный²

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет
²Областной онкологический диспансер, Белгород
E-mail: pavlova@bsu.edu.ru

Исследование 86 образцов крови больных раком мочевого пузыря методами иммуноферментного анализа и атомно-силовой микроскопии показало, что морфометрические характеристики эритроцитов и концентрации TuM2Pк, ИЛ12, FGF, VEGF, IGF1, ФНО α и PSA варьируют в соответствии со стадией онкологического процесса и возрастом.

Ключевые слова: онкология, рак мочевого пузыря, биомаркеры, иммуноферментный анализ, атомно-силовая микроскопия.

Для цитирования: Павлова Т., Куликовский В., Павлов И. и др. Клинико-патогенетические подходы в изучении крови больных раком мочевого пузыря // Врач. – 2020; 31 (2): 45–47. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-02-10>

Рак мочевого пузыря (РМП) занимает значительное место в структуре онкоурологической патологии. Так, у женщин он стоит на 17-м месте, у мужчин – на 7-м. Это – полиэтиологическое заболевание, в развитии которого значительную роль играют зональная привязанность, генетическая предрасположенность, расовая принадлежность, промышленные, природные и бытовые канцерогены, лекарственные препараты, курение, особенности питания. Данное заболевание является причиной ухудшения качества жизни и высокой летальности [1, 2]. Большинство пациентов с РМП старше 60 лет [3, 4]. Несмотря на значительные успехи в диагностике РМП определить его на ранних стадиях формирования удается менее чем в половине случаев, что требует внедрения новых подходов в диагностику [5].

В связи с этим целью нашего исследования было изучение крови больных РМП с применением иммуноферментного метода определения содержания биомаркеров в плазме крови и исследование эритроцитов с использованием атомно-силовой микроскопии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 86 человек, в том числе 66 – с РМП. Реципиенты по нозологическому признаку составили следующие группы:

- 1-я – больные РМП (T1-3N0M0) среднего возраста (n=13) – $44,00 \pm 0,81$ года, пожилого возраста (n=12) – $70,17 \pm 1,06$ года;
- группа 2а (n=19) – больные РМП с метастатическим поражением региональных лимфатических узлов (T1-3N1-3M0) – среднего возраста (n=9) – $44,89 \pm 0,86$ года и пожилого возраста (n=10) – $70,10 \pm 1,04$ года;
- 2б (n=22) – пациенты с РМП и наличием отдаленных метастазов (T1-3N1-3M1) – среднего возраста (n=10) – $43,80 \pm 1,05$ года, пожилого возраста (n=12) – $68,67 \pm 1,41$ года;
- 3-я – контрольная (n=20), практически здоровые реципиенты: среднего возраста (n=10) – $44,01 \pm 0,71$ года и пожилого возраста (n=10) – $68,02 \pm 1,51$ года.

С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрацию биомаркеров (фактор некроза опухоли- α – ФНО α , интерлейкин (ИЛ)-12, фибробластический фактор роста – FGF, фактор роста эндотелия сосудов – VEGF, инсулиноподобный фактор роста – IGF1, опухолевая пируваткиназа типа M2 – TuM2Pк, простатоспецифический антиген – PSA_{общ.}) с применением диагностических наборов фирмы Fujirebio Diagnostics (Швеция). Для исследования нативных эритроцитов проводили отмывание эритроцитарной массы и формирование мазков крови. Изучение выполняли на атомно-силовом микроскопе Ntegra-Aura. Обработку и построение АСМ-изображений проводили с помощью программного обеспечения NOVA (НТ-МДТ, Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование плазмы крови показало, что концентрация исследуемых биомаркеров при РМП варьирует в зависимости от степени распространения злокачественного процесса (табл. 1). Так, уровень содержания TuM2Pк, ИЛ12, FGF, VEGF, IGF1 и ФНО α выше при наличии метастатического процесса (I<IIa<IIб) в обеих возрастных группах. При этом статистически значимые различия (p<0,01) в группе пациентов среднего возраста отмечены в содержании ИЛ12 ($70,99 \pm 1,42$; $89,68 \pm 3,04$; $118,81 \pm 2,85$ пг/мл); FGF ($125,90 \pm 2,05$; $140,38 \pm 1,76$; $160,22 \pm 1,88$ пг/мл); VEGF ($346,90 \pm 11,05$; $546,41 \pm 24,01$; $714,18 \pm 26,43$ пг/мл); IGF1 ($152,26 \pm 3,03$; $184,57 \pm 2,60$; $225,0 \pm 4,54$ пг/мл). В группе пожилого возраста ИЛ12 ($60,60 \pm 1,55$; $70,04 \pm 1,84$; $96,04 \pm 2,51$ пг/мл); FGF ($102,03 \pm 1,76$; $120,77 \pm 1,99$; $134,97 \pm 2,46$ пг/мл); VEGF ($224,68 \pm 11,64$; $347,01 \pm 11,22$; $539,27 \pm 21,56$ пг/мл); IGF1 ($133,73 \pm 2,03$; $159,35 \pm 2,86$; $188,28 \pm 2,71$ пг/мл); ФНО α ($159,70 \pm 2,23$; $186,52 \pm 2,38$; $224,66 \pm 5,52$ пг/мл); PSA_{общ.} ($13,63 \pm 1,47$; $22,50 \pm 1,49$; $22,99 \pm 1,77$ нг/мл). Достоверные возрастные различия определены в содержании биомаркеров ИЛ12, FGF, VEGF, IGF1, концентрация которых в пожилом возрасте ниже в 1-й, 2а и 2б группах.

Таблица 1

Содержание биомаркеров в плазме крови при РМП

Биомаркер	Больные РМП среднего возраста (44,59±0,81)			Больные РМП пожилого возраста (69,65±1,06)		
	1-я – Т1-3НОМО (n=13)	2а – Т1-3Н1-3МО (n=9)	2б – Т1-3Н1-3М (n=10)	1-я – Т1-3НОМО (n=12)	2а – Т1-3Н1-3МО (n=10)	2б – Т1-3Н1-3М (n=12)
ТуМ2Рк, Ед/мл	33,79±2,08	41,12±1,13	43,27±0,86*	38,04±1,30*,**	45,37±0,95*,#	44,29±1,65*
ИЛ12, пг/мл	70,99±1,42	89,68±3,04*	118,81±2,85*,**	60,60±1,55*,**,***	70,04±1,84**,***,#	96,04±2,51*,***,##
FGF, пг/мл	125,90±2,05	140,38±1,76*	160,22±1,88*,**	102,03±1,76*,**,***	120,77±1,99**,***,#	134,97±2,46***,##
VEGF, пг/мл	346,90±11,05	546,41±24,01*	714,18±26,43*,**	224,68±11,64*,**,***	347,01±11,22*,***,#	539,27±21,56*,***,##
IGF1, пг/мл	152,26±3,03	184,57±2,60*	225,00±4,54*,**	133,73±2,03*,**,***	159,35±2,86**,***,#	188,28±2,71*,***,##
ФНОα, пг/мл	237,21±104,06	171,08±2,94	194,74±3,89**	159,70±2,23***	186,52±2,38*,#	224,66±5,52**,***,##
PSA _{общ.} , нг/мл	9,62±1,63	14,69±1,39	14,52±0,88	13,63±1,47	22,50±1,49*,**,***,#	22,99±1,77*,***,##

Примечание. Достоверность различий $p < 0,01$: * – с 1-й группой больных РМП среднего возраста; ** – со 2а группой больных РМП среднего возраста; *** – со 2б группой больных РМП среднего возраста; # – с 1-й группой больных РМП пожилого возраста; ## – со 2а группой больных РМП пожилого возраста.

При изучении эритроцитов с помощью атомно-силовой микроскопии было показано, что средние размеры эритроцитов при РМП составили $7,20 \pm 0,06$ мкм ($7,00 \pm 0,05$ мкм – у здоровых реципиентов среднего возраста и $7,80 \pm 0,08$ мкм – у пожилых). Диапазон размеров эритроцитов в группе пациентов с РМП находился в пределах $5,8 \pm 0,27 - 9,0 \pm 0,42$ мкм (в контроле – $5,6 \pm 0,28 -$

$8,60 \pm 0,22$ мкм). Показано, что соотношение эритроцитов по размеру у больных РМП среднего возраста в 1-й, 2а, 2б (контрольная группа) имело следующий вид: микроциты – $18,20 \pm 1,31$; $12,3 \pm 1,3$ и $10,20 \pm 1,11\%$ ($23,30 \pm 3,28\%$); нормоциты – $79,60 \pm 0,68$; $82,50 \pm 0,61$ и $84,60 \pm 0,34\%$; ($75,60 \pm 3,14\%$); макроциты – $2,20 \pm 0,62$; $5,20 \pm 0,26$ и $6,20 \pm 0,37\%$; ($1,1 \pm 0,28\%$) (табл. 2).

В группах пожилого возраста 1-й, 2а, 2б (контрольная группа) соотношение было следующим: микроциты – $17,0 \pm 1,21$; $10,20 \pm 1,03$; $8,2 \pm 1,2\%$; ($19,30 \pm 3,15\%$); нормоциты – $80,3 \pm 0,6$; $83,60 \pm 0,38$; $84,60 \pm 0,46\%$; ($77,10 \pm 3,21\%$); макроциты – $2,70 \pm 0,25$; $6,20 \pm 0,34$; $7,20 \pm 0,33\%$; ($3,50 \pm 0,39\%$). Статистически значимые различия ($p < 0,05$) представлены в табл. 2.

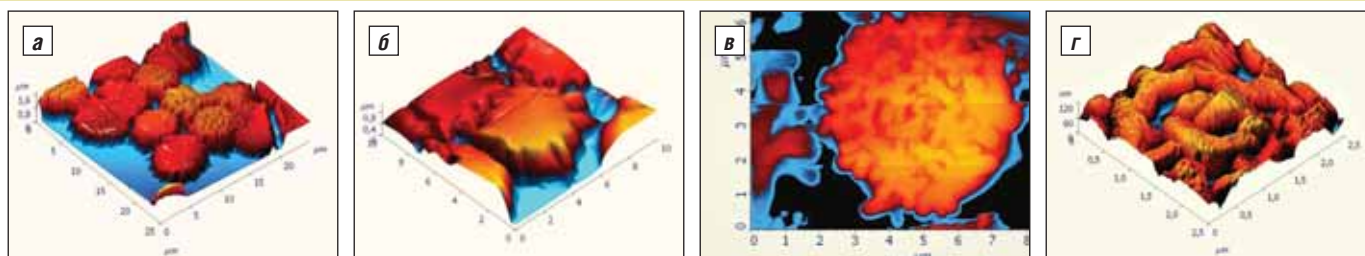
При изучении поверхности эритроцитов было показано, что глубина впадины дискоцитов, подсчитанная путем изучения профиля клетки в среднем, составляла $0,15 \pm 0,06$ мкм, что было значительно меньше, чем

Соотношение размеров эритроцитов у больных РМП

Таблица 2

Группа	Микроциты	Нормоциты	Макроциты	Глубина впадины дискоцитов, мкм
<i>Больные РМП среднего возраста (44,59±0,81)</i>				
1-я – Т1-3НОМО (n=13)	$18,20 \pm 1,31$	$79,60 \pm 0,68$	$2,20 \pm 0,62$	$0,18 \pm 0,07$
2а – Т1-3Н1-3МО (n=9)	$12,30 \pm 1,30^*$	$82,50 \pm 0,61$	$5,20 \pm 0,26^*$	$0,15 \pm 0,05$
2б – Т1-3Н1-3М1 (n=10)	$10,20 \pm 1,11^*$	$84,60 \pm 0,34^*$	$6,20 \pm 0,37^*$	$0,13 \pm 0,04$
<i>Больные РМП пожилого возраста (69,65±1,06)</i>				
2б – Т1-3Н1-3М (n=12)	$17,00 \pm 1,21$	$80,30 \pm 0,60$	$2,70 \pm 0,25$	$0,16 \pm 0,04$
2а – Т1-3Н1-3МО (n=10)	$10,20 \pm 1,03^*$	$83,60 \pm 0,38$	$6,20 \pm 0,34^*$	$0,14 \pm 0,05$
2б – Т1-3Н1-3М (n=12)	$8,20 \pm 1,20^*$	$84,60 \pm 0,46$	$7,20 \pm 0,33^*$	$0,10 \pm 0,05$

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой больных РМП среднего возраста.



Эритроциты в крови пациента среднего возраста с РМП с метастазами в регионарные лимфатические узлы. Атомно-силовая микроскопия; а, б, г – трехмерная гистограмма; в – двухмерная гистограмма. Наблюдаются преимущественно нормоциты. В отдельных клетках – гемолиз (а). Часть клеток складжирована (а, б). Изменена вогнутость клеток и состояние отростков (а, б). Часть клеток с большим их содержанием имеет на поверхности выступы (а, в, г). Строение плазмолеммы и пор на ее поверхности нарушено (а, б)

в контрольной группе ($0,25 \pm 0,06$ мкм). При изменении нормальной дискоидальной формы на поверхности эритроцитов наряду с такими структурами формировались более крупные выступы. Строение пор было нарушено (см. рисунок).

Содержание патологически измененных клеток (переходных форм: эллипсы, плоские диски, дискоциты с гребнем, с одним и множественными выростами, эритроциты в виде «тутовой ягоды»), а также предгемолитические (куполообразные, сферические, в виде «спущенного мяча») и дегенеративные формы находятся в прямой зависимости как от стадии РМП, так и от возраста пациента. Аналогичным образом возрастал рейтинг нарушения кровообращения (стаз, сладж), а также появление гемолизированных клеток (см. рисунок). Изменение строения плазмолеммы и пор на поверхности эритроцитов прогрессировало в той же последовательности.

Таким образом, при РМП средние значения TuM2Pк, ИЛ12, FGF, VEGF, IGF1, ФНО α и PSA_{общ.} и морфофункциональные параметры эритроцитов в периферической крови варьируют в соответствии со степенью онкологического процесса и возрастным диапазоном.

* * *

Конфликт интересов отсутствует.

Литература/Reference

1. Карякин О.Б., Каприн А.Д. Рак мочевого пузыря: что нового в 2017 году // Онкоурология. – 2018; 14 (1): 157–65 [Karyakin O.B., Kaprin A.D. Bladder cancer: what's new in 2017 // Cancer Urology. – 2018; 14 (1): 157–65 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-1-157-165>.
2. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends // Eur. Urol. – 2017; 71 (1): 96–108. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.010.
3. Pavlova T., Bashuk V., Pilkevich N. et al. Innovative methods of studying blood with atomic force microscopy in geriatrics // Indo Am. J. Pharm. Scie. – 2018; 5 (7): 7006–13.
4. Pavlova T., Bessmertny D., Pavlov I. et al. Scanning microscopy as diagnostic test of cancer of organs of urinary system // Virchows Archiv. – 2015; 467 (Suppl. 1): S1–S233.
5. Павлова Т.В., Лыков Ю.А., Павлов И.А. Новые сведения о морфогенезе рака мочевого пузыря // Уральский мед. журн. – 2017; 4: 56–60 [Pavlova T.V., Lykov Y.A., Pavlov I.A. New data on the morphogenesis of bladder cancer // Ural'skii med. zhurn. – 2017; 4: 56–60 (in Russ.)].

CLINICAL AND PATHOGENETIC APPROACHES TO EXAMINING BLOOD FROM PATIENTS WITH BLADDER CANCER

Professor **T. Pavlova**¹, MD; Professor **V. Kulikovskiy**¹, MD; **I. Pavlov**¹, Candidate of Medical Sciences; **M. Chaplygina**¹; **D. Bessmertny**²

¹Belgorod State National Research University

²Regional Oncology Center, Belgorod

Examination of 86 blood samples from patients with bladder cancer by enzyme immunoassay and atomic force microscopy has shown that the morphometric characteristics of red blood cells and the concentrations of TuM2Pк, IL12, FGF, VEGF, IGF1, TNF α , and PSA vary according to the stage of the oncological process and age.

Key words: oncology, bladder cancer, biomarkers, enzyme immunoassay, atomic force microscopy.

For citation: Pavlova T., Kulikovskiy V., Pavlov I. et al. Clinical and pathogenetic approaches to examining blood from patients with bladder cancer // Vrach. – 2020; 31 (2): 45–47. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-02-10>

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-02-11>

Опыт применения БАД Остеомед Форте в комплексной программе реабилитации пациентов с переломом дистального отдела предплечья на фоне системного остеопороза

О. Юрова¹,

Л. Марченкова², кандидат медицинских наук

¹ООО «СМ-Клиника», Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва

E-mail: marchenkova@nmcirk.ru

Цель данной работы – оценка эффективности комплексной реабилитации пациентов с переломом предплечья на фоне системного остеопороза (ОП) с включением БАД Остеомед Форте.

Материал и методы. Исследуемую группу составили 17 мужчин и женщин в возрасте старше 50 лет, перенесших перелом предплечья при низком уровне травмы за 1–60 дней до момента включения в исследование. У пациентов были признаки успешной консолидации перелома после ношения лангеты или оперативного лечения. Пациентам был назначен комплекс реабилитации длительностью 20 дней (3 нед) для восстановления функций и мелкой моторики травмированной руки. В течение периода реабилитации, а также в последующие 5 нед наблюдения пациенты получали БАД Остеомед Форте в дозе 2 таблетки 2 раза в день.

Результаты. Применение комплексной реабилитации ассоциировалось с повышением качества жизни, снижением уровня депрессии и тревожности у пациентов, перенесших перелом дистального отдела предплечья на фоне ОП. Отмечались также повышение кальциемии и фосфатемии и снижение скорости костного ремоделирования. Выявлена хорошая переносимость комплексного курса реабилитации.

Ключевые слова: терапия, реабилитация, перелом предплечья, остеопороз, Остеомед Форте.

Для цитирования: Юрова О., Марченкова Л. Опыт применения БАД Остеомед Форте в комплексной программе реабилитации пациентов с переломом дистального отдела предплечья на фоне системного остеопороза // Вrach. – 2020; 31 (2): 47–52. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-02-11>

Остеопороз (ОП) – одно из самых распространенных в мире заболеваний пожилых людей. В Европе у 21% женщин менопаузального возраста диагностируется ОП по критериям ВОЗ [1]. Распространенность остеопорозных переломов типичной локализации у женщин Европейского союза составляет 40%, что выше заболеваемости раком молочной железы (12%) и приближается к частоте сердечно-сосудистой патологии