<http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2618-8783-2019-4-1-21-24>

УДК: 616.33. 616.36. 616.37. - 611.018.74

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Олжаев С.Т.

*ГКП на ПХВ «Алматинский региональный онкологический диспансер»,
г. Алматы, Республика Казахстан*

Аннотация. Цель исследования – определение эндотелиальной дисфункции у больных со злокачественными новообразованиями желудка, головки поджелудочной железы и печени.

Материалы и методы: Проанализированы результаты клинко-лабораторного и инструментального обследования у 295 больных: раком желудка – 122 пациента, головки поджелудочной железы (РГПЖ) – 95 и гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) – 78 человек. Использовались следующие методы: определение содержания слущенных эндотелиоцитов в крови по Hladovec J. et al.; содержания фактора фон Виллебранда в сыворотке крови; доплер-эхокардиографическая проба с реактивной гиперемией на плечевой артерии. Результаты исследования Определено существенное повышение содержания циркулирующих эндотелиоцитов, фактора Виллебранда и снижение ЭЗВД во всех группах больных злокачественными новообразованиями. Наиболее значительные изменения выявлены в группе обследованных с гепатоцеллюлярным раком. Нарушения функции эндотелия сочетались с патологической активацией сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза.

Эндотелиальная дисфункция является одним из важных патогенетических механизмов развития всех патологических процессов [1]. Одним из наименее изученных в настоящее время аспектов патогенетической значимости эндотелиальной дисфункции является таковая у больных злокачественными новообразованиями [2].

Хорошо известен эндотелиальный фактор роста сосудов, активность которого в большой степени определяет неоваскуляризацию новообразований. В качестве фактора риска прогрессирования этот показатель известен при раке молочной железы, простаты, поджелудочной железы и других опухолях [3, 4].

Однако ключевой физиологической ролью эндотелия является регулирование тонуса сосудов и обеспечение их селективной проницаемости. Обе эти функции также страдают при злокачественных новообразованиях. Дополнительный негативный эффект оказывает оперативное лечение, осуществление которого ассоциировано с развитием выраженного и многокомпонентного стресса. Выраженность такового зависит в первую очередь от объема оперативного вмешательства. Степень эндотелиальной дисфункции в ходе операции и после оперативного вмешательства может быть ассоциирована с предшествующими нарушениями функции эндотелия [5]. При этом

результатирующая степень влияния эндотелиальных нарушений на клиническое течение и исходы не зависит от их генеза.

Цель исследования – определение эндотелиальной дисфункции у больных со злокачественными новообразованиями желудка, головки поджелудочной железы и печени.

Материалы и методы исследования. Проанализированы результаты клинико-лабораторного и инструментального обследования у 295 больных раком желудка (РЖ), головки поджелудочной железы (РГПЖ) и гепатоцеллюлярным раком (ГЦР).

Критерии включения в исследование: наличие РЖ, РГПЖ или ГЦР II-III клин. стадии при первичном обследовании; возраст от 40 до 75 лет; осуществление хирургического лечения изолированно или в сочетании с другими методами противоопухолевой терапии в качестве основного лечения; наличие информированного согласия пациентов.

Критерии исключения из исследования: возраст менее 40 и более 75 полных лет; отсутствие информированного согласия или отказ от участия в исследовании на любом этапе кроме последнего (представление обработанной информации); наличие тяжелых соматических заболеваний, системные заболевания.

В число обследованных были включены 122 больных РЖ, в том числе 87 – 71,3% мужчин и 35 женщин – 28,7%, средний возраст по группе $62,2 \pm 2,3$ года. Среди больных РГПЖ (95 человек) были 52 мужчины – 54,7% и 43 женщины – 45,3%, средний возраст – $61,7 \pm 2,1$ года. Соответствующие показатели у больных ГЦР составили 57 мужчин (73,1%), 21 женщина (26,9%) и $62,2 \pm 3,0$ года.

Методы исследования. Для исследования морфофункционального состояния сосудистого эндотелия использовались следующие методы: определение содержания слущенных эндотелиоцитов в крови по Hladovec J. et al.; содержания фактора фон Виллебранда в сыворотке крови (ЗС); доплер-эхокардиографическая проба с реактивной гиперемией на плечевой артерии (эндотелий-зависимая вазодилатация – ЭЗВД) по D. Celermajer et al. в модификации Затейщикова Д.А.

Статистический анализ. Численные величины представлены в виде медианы (Me), 25- и 75-перцентилей (П25 и П75). Использован непараметрический метод анализа по критерию Манна-Уитни. В качестве граничного критерия статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Данные, характеризующие исследованные показатели состояния сосудистого эндотелия у обследованных больных, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Основные показатели состояния эндотелия у обследованных больных

Показатель	Контрольная группа, n=40			Нозология								
				РЖ, n=122			РГПЖ, n=95			ГЦР, n=78		
	П25	Me	П75	П25	Me	П75	П25	Me	П75	П25	Me	П75
Число ЦЭ в крови (на 10^3 тромбоцитов)	1,9	2,2	2,5	4,3	7,9**	10,7	3,7	4,8**	6,0	5,3	8,1**	11,0
Концентрация ФВ (мкг/мл)	43,6	51,7	62,8	64,8	86,1*	105,1	53,9	77,2*	89,6	68,1	92,4*	104,0
ЭЗВД (%)	14,0	18,6	23,0	9,0	14,0*	17,0	7,6	11,1*	15,2	7,7	9,8**	12,8

Примечание - * различия с контрольной группой статистически значимы, $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

Во всех группах обследованных больных отмечалось статистически значимое превышение содержания циркулирующих эндотелиоцитов в крови над контролем (при РЖ различия составили 3,59, РГПЖ – 2,18, ГЦР – 3,68, $p < 0,01$ во всех случаях).

Однако степень повышения содержания эндотелиоцитов различалась между группами пациентов, выделенных в зависимости от формы новообразования, более того, прослеживались также статистически значимые различия между исследованными формами новообразования. При ГЦР было зарегистрировано значимое превышение данного показателя как над средним показателем при РЖ (различия медианы показателя составили 1,43, $p < 0,01$), так и при РГПЖ (1,32, $p < 0,05$).

Различия по концентрации фактора Виллебранда были статистически значимыми с контролем – во всех группах больных злокачественными новообразованиями (при РЖ отмечалось превышение в 1,66 раза, РГПЖ – 1,49, а при ГЦР – 1,79), а также между группами РЖ и ГЦР (1,27 раза, $p < 0,05$).

В то же время, уровень ЭЗВД имел статистически значимые различия только в группах больных с контрольной группой – в сторону снижения, различия составили 0,25, 0,40 и 0,47 соответственно, ($p < 0,05$, $p < 0,05$, $p < 0,01$).

Полученные в результате исследования данные определили наличие эндотелиальной дисфункции у всех обследованных больных и наличие статистической значимости изменений показателей содержания циркулирующих эндотелиоцитов, фактора фон Виллебранда и уровня ЭЗВД при наличии новообразования. Следует отметить, что представители контрольной группы находились в той же возрастной градации и не имели существенных различий с основной по частоте сопутствующих заболеваний, могущих оказывать негативное влияние на состояние сосудистого эндотелия [6]. Таким образом, все различия, зарегистрированные между группами, мы можем объяснить только наличием злокачественного новообразования.

Известно, что развитие опухолевого процесса сопровождается выраженной реакцией со стороны системной регуляции местного сосудистого роста [7,8]. Основанием для этого являются реакции эндотелия на ишемию, но, в не меньшей мере, и системные процессы, определяемые комплексом регуляторных функций распределенных эндокринных систем. Ведущим в структуре таковых является именно эндотелий.

Значительную часть в структуре негативных исходов составляют осложнения оперативного лечения.

Именно эта клиническая проблема в наибольшей степени связана с состоянием эндотелия и может быть решена, как мы полагаем, посредством коррекции его дисфункции. Нами были выявлены статистически значимые связи осложнений раннего послеоперационного периода с состоянием эндотелиальной функции. Этот результат позволил объективизировать направление исследования и четко определил возможность использования средств и методов ее коррекции при хирургическом лечении рака.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Rajendran P. The vascular endothelium and human diseases / P. Rajendran, T. Rengarajan, J. Thangavel, Y. Nishigaki, D. Sakthisekaran, G. Sethi, I. Nishigaki // *Int J Biol Sci.* – 2013. – Vol.9(10). – P.1057-1069.
2. Radenković M. Therapeutic approach in the improvement of endothelial dysfunction: the current state of the art / M. Radenković, M. Stojanović, T. Potpara, M. Prostran // *Biomed Res Int.* – 2013. – Vol.2013: 252158.
3. Щербаков А.М., Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е., Анурова О.А. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы первого и второго типа при раке молочной железы / А.М. Щербаков, Е.С. Герштейн, Н.Е. Кушлинский, О.А. Анурова // *Вопросы онкологии.* – 2005. - №3. – С.317-321.

4. Li M. Pancreatic carcinoma cells express neuropilins and vascular endothelial growth factor, but not vascular endothelial growth factor receptors / M. Li, H. Yang, H. Chai, W.E. Fisher, X. Wang, F.C. Brunicardi Q. Yao, C. Chen // *Cancer*. – 2009. – Vol.101(10). – P.2341-2350.
5. Madoiwa, S. Cancer and thrombosis / S. Madoiwa // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2011. – Vol.36(11). – P.1781-1787.
6. Dinh Q.N. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension / Q.N. Dinh, G.R. Drummond, C.G. Sobey, S. Chrissobolis // *Biomed Res Int*. – 2014. – Vol.2014: 406960.
7. Ichihara E, Kiura K, Tanimoto M. Targeting angiogenesis in cancer therapy // *Acta Med Okayama*. 2011 Dec;65(6):353-62.
8. Keefe D., Bowen J., Gibson R., Tan T., Okera M., Stringer A. Noncardiac vascular toxicities of vascular endothelial growth factor inhibitors in advanced cancer: a review // *Oncologist*. 2011;16(4):432-444.

THE COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF ENDOTHELIAL FUNCTION AT PATIENTS WITH CANCER OF DIGESTIVE TRACT

Olzhayev S.T.

Almaty regional oncology dispensary, Almaty, Republic of Kazakhstan

Annotation. Research **objective** – definition of endothelial dysfunction at patients with stomach, pancreatic and liver cancer.

Materials and methods: Results of clinical-laboratory and instrumental inspection at 295 patients with stomach (122), pancreatic (95) and liver cancer (78) are analysed. The following methods were used: definition of the contents the desquamated endotheliocytes in blood on Hladovec J. et al.; the maintenance of a factor of von Willebrand in serum; doppler-echocardiographic test with a reactive hyperemia on a humeral artery.

Results: Essential increase of the maintenance of the circulating endotheliocytes, Vilebrand's factor and decrease in endothelium-dependent vasodilatation is defined in all groups of patients with malignancy. The most considerable changes are revealed in group surveyed with a liver cancer. Malfunction of endothelium were combined with pathological activation of vascular-platelet link of hemostasis system.