

Олжаев С.Т.¹, Лазарев А.Ф.², Шойхет Я.Н.³

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ВЕРХНЕГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

¹ ГКП на ПХВ «Алматинский региональный онкологический диспансер», 050019, г. Алматы, Республика Казахстан;

² Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, 656049, г. Барнаул, Россия;

³ ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, г. Барнаул, Россия

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

Проанализированы результаты клинико-лабораторного и инструментального обследования у 295 больных раком желудка, головки поджелудочной железы (ГПЖ) и гепатоцеллюлярным раком (ГЦР).

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

Использовали следующие методы: определение содержания слущенных эндотелиоцитов в крови по Hladovec J. и соавт.; содержания фактора Виллебранда в сыворотке крови; доплер-эхокардиографическая проба с реактивной гиперемией на плечевой артерии.

Определено существенное повышение содержания циркулирующих эндотелиоцитов, фактора Виллебранда и снижение ЭЗВД во всех группах пациентов со злокачественными новообразованиями. Наиболее значительные изменения выявлены в группе обследованных с ГЦР раком. Нарушения функции эндотелия сочетались с патологической активацией сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза.

Ключевые слова: эндотелий; злокачественные новообразования желудка, головки поджелудочной железы и печени.

Для цитирования: Олжаев С.Т., Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н. Показатели функции эндотелия у пациентов со злокачественными новообразованиями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (6): 300–302. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-6-300-302>
Для корреспонденции: Олжаев Саяхат Таурбекович, канд. мед. наук, директор диспансера; 050019, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Демченко, д. 83, E-mail: s.olzhayev20@gmail.com.

Olzhayev S.T.¹, Lazarev A.F.², Shoykhet Ya.N.³

INDICES OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH CANCER OF THE DIGESTIVE TRACT

¹ *Almaty Regional Oncology Center, Almaty, 050019, Republic of Kazakhstan;*

² *Altaysky branch of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Barnaul, 656049, Russian Federation;*

³ *Altai State Medical University, Barnaul, 656038, Russian Federation*

The aim of the study was the determination of the degree of the pronouncement of the endothelial dysfunction in patients with stomach, pancreatic and liver cancer. Results of clinical-laboratory and instrumental observation of 295 patients with stomach, pancreatic and liver cancer were analysed. The study included 122 patients with stomach cancer, including 87 (71.3%) men and 35 (28.7%) women, aged of 62.2 ± 2.3 years. Pancreatic cancer (95 cases) was found in 52 (54.7%) men and 43 (45.3%) women, aged of 61.7 ± 2.1 years. Patients with liver cancer were presented by 57 (73.1%) men and 21 (26.9%) women, aged of 62.2 ± 3.0 years. The following methods were used: determination of the content of the desquamated endotheliocytes in blood according to Hladovec J. et al.; the maintenance of a von Willebrand factor (VWF) in serum; Doppler echocardiography test with a reactive hyperemic response of the brachial artery. There was noted the significant increase both of the maintenance of the circulating endotheliocytes and VWF and the decrease in endothelium-dependent vasodilatation in all groups of patients with malignancy. The most considerable changes were revealed in the group of patients with a liver cancer. Malfunction of endothelium was associated with the pathological activation of vascular-platelet link of hemostasis system.

Key words: *endothelium; neoplasm of the stomach, head of the pancreas and liver.*

For citation: Olzhayev S.T., Lazarev A.F., Shoykhet Ya.N. Indices of endothelial function in patients with cancer of the digestive tract. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21(6): 300–302. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-6-300-302>

For correspondence: *Sayakhat T. Olzhayev, MD, PhD, Head of the Almaty Regional Oncology Center; Almaty, 050019, Republic of Kazakhstan. E-mail: s.olzhayev20@gmail.com.*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 01 September 2016

Accepted 22 September 2016

Эндотелиальная дисфункция – один из важных патогенетических механизмов развития всех патологических процессов [1]. Одним из наименее изученных в настоящее время аспектов патогенетической значи-

мости 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 ключевая физиологическая роль эндотелия – определение физиологических свойств 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.

Степень его выраженности зависит в первую очередь от объема оперативного вмешательства. Выраженность эндотелиальной дисфункции в ходе операции и после вмешательства может быть ассоциирована с предшествующими нарушениями функции эндотелия [5]. При этом результирующая степень влияния эндотелиальных нарушений на клиническое течение и исходы не зависит от их генеза.

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

Материал и методы

Проанализированы результаты клинко-лабораторного и инструментального обследования у 295 больных раком желудка, головки поджелудочной железы (ГПЖ) и гепатоцеллюлярным раком (ГЦР).

Критерии включения в исследование: наличие рака желудка, ГПЖ или ГЦР II–III клинической 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 на проведение комбинированного лечения, включающего применение дополнительных, не входящих в протоколы лечения препаратов, а также на анонимное использование полученных данных в рамках научного исследования.

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 (предоставление обработанной информации); наличие тяжелых соматических заболеваний (острые формы ИБС, неконтролируемая артериальная гипертензия III степени, хроническая сердечная недостаточность II ФК и выше, бронхиальная астма, хронический обструктивный бронхит и хроническая обструктивная болезнь легких, сопровождающиеся хронической дыхательной недостаточностью II ФК и выше), хронический гломерулонефрит, пиелонефрит, сопровождающиеся хронической почечной недостаточностью, системные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.).

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

В соответствии с клинической стадией заболе-

Таблица 1

Нозология и клиническая стадия злокачественного новообразования

Клиническая стадия	Новообразования					
	рак желудка, n = 122		рак ГПЖ, n = 95		ГЦР, n = 78	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
II стадия	62	50,8	45	47,4	35	44,9
III стадия	60	49,2	50	52,6	43	55,1
<i>p</i>		>0,5		>0,25		>0,1

вания все пациенты были распределены на группы (табл. 1).

Рак желудка: II стадия соответствовала T1N2M0, T2N1M0, T3N0M0 (2a) или T1N3M0, T2N2M0, T3N1M0 (2b); III стадия – T2N3M0, T3N2M0, T4aN1M0 (3a), T3N3M0, T4aN2M0, T4bN0-1M0 (3b) или T4aN3M0, T4bN1-2M0.

Рак ГПЖ: II стадия – T3N0M0 (2a), T1-3N1M0 (2b); III стадия – T4N1M0.

ГЦР: II стадия – T2N0M0; III стадия – T1-2N1M0, T3N0M0.

В качестве контрольных данных использовали результаты обследования 40 здоровых лиц без признаков каких-либо заболеваний.

Методы исследования

Для исследования морфофункционального состояния сосудистого эндотелия использовали следующие методы: определение содержания слущенных эндотелиоцитов в крови по Hladovec J. и соавт.; содержания фактора Виллебранда в сыворотке крови (З, С); доплер-эхокардиографическая проба с реактивной гиперемией на плечевой артерии (эндотелийзависимая вазодилатация – ЭЗВД) по Celermajer D. и соавт. в модификации Затейщикова Д.А.

Численные величины представлены в виде медианы (Me), 25- и 75-перцентилей (P25 и P75). Использован непараметрический метод анализа по критерию Манна–Уитни. В качестве граничного критерия статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные, характеризующие исследованные показатели состояния сосудистого эндотелия у обследованных пациентов, представлены в табл. 2.

Во всех группах обследованных в крови отмечали статистически значимое превышение содержания циркулирующих эндотелиоцитов по сравнению с контрольной группой (при раке желудка различия составили 3,59 ($p < 0,01$), раке ГПЖ – 2,18 ($p < 0,01$), ГЦР – 3,68 ($p < 0,01$)).

Однако степень повышения содержания эндотелиоцитов различалась в группах пациентов, выделенных в зависимости от формы новообразования; более того, прослеживались также статистически значимые различия показателей в исследованных формах новообразования. При ГЦР зарегистрировано значимое превышение данного показателя как над средним при раке желудка (различия медианы показателя составили 1,43, $p < 0,01$), так и при раке ГПЖ (1,32, $p < 0,05$).

Различия по концентрации фактора Виллебран-

Основные показатели состояния эндотелия у обследованных пациентов

Показатель	Контрольная группа (n = 40)			Нозология								
				рак желудка (n = 122)			рак головки поджелу- дочной железы (n = 95)			гепатоцеллюлярный рак (n = 78)		
	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75
Число циркулирующих эндотелио- цитов 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 при $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

да были статистически значимыми с контролем – во всех группах больных злокачественными новообразованиями (при раке желудка – отмечали превышение на 1,66, раке ГПЖ – 1,49 ($p < 0,05$), а при ГЦР – 1,79 ($p < 0,05$)), а также между группами рака желудка и ГЦР (1,27, $p < 0,05$).

В то же время уровень эндотелийзависимой вазодилатации имел статистически значимые различия только в группах пациентов по сравнению 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 ГЦР и статистическую значимость изменений показателей содержания циркулирующих эндотелиоцитов, фактора Виллебранда и уровня ЭЗВД при наличии новообразования.

Представители контрольной группы 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 служат реакции эндотелия на ишемию, а также системные процессы, определяемые комплексом регуляторных функций распределенных эндокринных систем. Ведущим в структуре таковых оказывается именно эндотелий. В нашей работе проведен анализ наличия различных проявлений эндотелиальной дисфункции у пациентов с ГЦР, который до настоящего времени остается одним из наиболее опасных злокачественных новообразований ввиду затруднений в диагностике и проблематичности радикального лечения. Летальность при данном злокачественном новообразовании остается весьма высокой [9].

Значительную часть в структуре негативных исходов составляют осложнения оперативного лечения.

Эта клиническая проблема связана с состоянием эндотелия и может решаться посредством коррекции его дисфункции. Выявлена статистически значимая связь осложнений раннего послеоперационного периода с состоянием эндотелиальной функции. Полученные результаты исследования свидетельствуют о целесообразности использования средств и методов коррекции эндотелиальной дисфункции при хирургическом лечении гепатоцеллюлярного рака.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., Nishigaki I. The vascular endothelium and human disease. *Int. J. Biol. Sci.* 2013; 9(10): 1057–69.
- Radenković M., Stojanović M., Potpara T., Prostran M. Therapeutic approach in the improvement of endothelial dysfunction: the current state of the art. *Biomed Res. Int.* 2013; 2013/ 252158.
- Щербakov A.M., Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е., Анурова О.А. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы первого и второго типа при раке молочной железы. *Вопросы онкологии.* 2005; (3): 317–21.
- Li M., Yang H., Chai H., Fisher W.E., Wang X., Brunicardi F.C., Yao Q., Chen C. Pancreatic carcinoma cells express neuropilins and vascular endothelial growth factor, but not vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer.* 2009; 101(10): 2341–50.
- Madoiwa S. Cancer and thrombosis. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2011; 36(11): 1781–7.
- Dinh Q.N., Drummond G.R., Sobey C.G., Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014. 406960.
- Ichihara E., Kiura K., Tanimoto M. Targeting angiogenesis in cancer therapy. *Acta Med. Okayama.* 2011; 65(6): 353–62.
- 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): 432–44.
- Maida M., Orlando E., Cammà C., Cabibbo G. Staging systems of hepatocellular carcinoma: a review of literature. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(15): 4141–50.

REFERENCES

- Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., Nishigaki I. The vascular endothelium and human disease. *Int. J. Biol. Sci.* 2013; 9(10): 1057–69.
- Radenkovic M., Stojanovic M., Potpara T., Prostran M. Therapeutic approach in the improvement of endothelial dysfunction: the current state of the art. *Biomed Res. Int.* 2013; 2013/ 252158.
- Shcherbakov A.M., Gershteyn E.S., Kushlinskiy N.E., Anurova O.A. The growth factor of vascular endothelium and its receptor the first and second type in breast cancer. *Voprosy onkologii.* 2005; (3): 317–21. (in Russian)
- Li M., Yang H., Chai H., Fisher W.E., Wang X., Brunicardi F.C., Yao Q., Chen C. Pancreatic carcinoma cells express neuropilins and vascular endothelial growth factor, but not vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer.* 2009; 101(10): 2341–50.
- Madoiwa S. Cancer and thrombosis. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2011; 36(11): 1781–7.
- Dinh Q.N., Drummond G.R., Sobey C.G., Chrissobolis S. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014. 406960.
- Ichihara E., Kiura K., Tanimoto M. Targeting angiogenesis in cancer therapy. *Acta Med. Okayama.* 2011; 65(6): 353–62.
- 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): 432–44.
- Maida M., Orlando E., Camma C., Cabibbo G. Staging systems of hepatocellular carcinoma: a review of literature. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(15): 4141–50.

Поступила 01.09.16
Принята к печати 22.09.16