

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

ЭФФЕКТЫ КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ОПЕРИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ЖЕЛУДКА

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

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, г. Барнаул, Россия;

³Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 656049, г. Барнаул, Россия

Цель исследования – оценка влияния коррекции эндотелиальной дисфункции у больных раком желудка на показатели функции сосудистого эндотелия и системы гемостаза.

Обследованы 102 пациента с раком желудка II (T13N12M0) и III (T24N23M0) клинической стадии. В состав контрольной группы были включены 40 клинически здоровых лиц аналогичного возрастного-полового состава.

Оценивали взаимосвязь степени эндотелиальной дисфункции и результатов ее коррекции с исходами лечения после оперативного вмешательства.

Пациенты были распределены на 2 группы – стандартного ведения (55) и дополнительного применения средств коррекции функции сосудистого эндотелия (47 пациентов). Сравнимые группы не имели существенных различий по общим и онкологическим параметрам. Дополнительная терапия предусматривала применение препарата L-аргинина в дозе 1,0 г/сут в сочетании с ингибитором АПФ.

Статистический анализ предусматривал определение степени значимости различий показателей между группами по методу Манна–Уитни. В качестве граничного показателя наличия статистической значимости принимали $p < 0,05$. Выявлено наличие существенных различий по степени повреждения (число циркулирующих эндотелиоцитов) и нарушений функционального состояния сосудистого эндотелия у больных, подвергавшихся воздействию стандартных (основная группа) методов лечения и применению дополнительных методов коррекции эндотелиальной дисфункции. В основной группе также достигнута существенная коррекция показателей системы гемостаза.

Ключевые слова: рак желудка; оперативное лечение; дисфункция эндотелия.

Для цитирования: Олжаев С.Т., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф. Эффекты коррекции дисфункции эндотелия у оперированных пациентов с раком желудка. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22 (2): 76–79. DOI: [10.18821/1028-9984-2017-22-2-76-79](http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-2-76-79)

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, Shoykhet Ya. N.², Lazarev A.F.³

EFFECTS OF CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS OPERATED FOR GASTRIC CANCER

¹Almaty Regional Oncological Center, Almaty, 050019, Republic of Kazakhstan;

²Altai State Medical University, Barnaul, 656038, Russian Federation;

³Altai Branch of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Barnaul, 656049, Russian Federation

The purpose of the study is the assessment of the effect of the correction of endothelial dysfunction on the indices of the function of vascular endothelium and hemostasis system in gastric cancer patients. There were examined 102 patients with advanced gastric cancer at the II (T1-3N1-2M0) and III (T2-4N2-3M0) clinical stage. The control group included 40 healthy subjects matched by age and gender. We evaluated the relationship degree of endothelial dysfunction and its correction results with the outcomes of the treatment after surgery. Patients were divided into 2 groups – the standard of reference (55) and the additional use of means of vascular endothelial function correction (47 patients). Compared group had no significant difference in general and oncological parameters. Additional treatment included the use of the drug L-arginine at a dose of 1.0 g / day in combination with an ACE inhibitor. Statistical analysis envisaged the determination of the degree of significance of differences between groups of indices on the method of Mann–Whitney. As an boundary indication of the presence of the statistical significance there was accepted $p < 0.05$. There was revealed the presence of significant differences in the degree of damage (the number of circulating endothelial cells) and violations of the functional state of the vascular endothelium in patients exposed standard (main group) treatment and the use of other methods of correction of endothelial dysfunction. In the study group there was also achieved significant correction of hemostasis.

Key words: gastric cancer; surgical treatment; endothelial dysfunction.

For citation: Olzhayev S.T., Shoykhet Ya. N., Lazarev A.F. Effects of correction of endothelial dysfunction in patients operated for gastric cancer. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. (Russian Journal of Oncology). 2017; 22(2): 76–79. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-2-76-79>

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

Коррекция дисфункции сосудистого эндотелия начала входить в число методов лечения многих заболеваний – от классических патологий, связанных с поражением сосудов (системные васкулиты, атеросклероз), до хирургических болезней, таких как гнойные инфекции [1–3]. В онкологической науке и практике признана роль эндотелиальных факторов в процессе неоваскуляризации солидных опухолей [4], тогда как другие патогенетические механизмы, связанные с дисфункцией эндотелия, исследованы недостаточно.

Цель работы – оценка влияния коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с раком желудка на показатели функции сосудистого эндотелия и системы гемостаза.

Материал и методы

Обследованы 102 больных раком желудка II (T13 N12M0) и III (T24N23M0) клинической стадии, в том числе 73 мужчины и 29 женщин в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст $62,2 \pm 1,9$ года).

Критерии включения в исследование: наличие рака желудка II–III клинической стадии при первичном обследовании; возраст от 40 до 75 лет; осуществление радикального хирургического лечения; наличие информированного согласия пациентов на проведение комбинированного лечения, включающего применение дополнительных 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 (представление 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 васкулиты).

В контрольную группу включены 40 практически здоровых, адекватных группе пациентов по возрастному составу (27 мужчин и 13 женщин, средний возраст $60,3 \pm 1,4$ года).

Оценивали взаимосвязь степени эндотелиальной дисфункции и результатов ее коррекции с исходами лечения после оперативного вмешательства.

Пациенты были распределены на 2 группы. Группа сравнения (55 больных), в которой проводили стандартное лечение, включавшее оперативное вмешательство и противоопухолевую терапию в соответствии с клиническими стандартами. Основная группа (47 пациентов), в которой наряду со стандартным лечением провели коррекцию функции сосудистого эндотелия. Сравнимые группы не имели существенных различий по возрастной и половой характеристике, клинической стадии заболевания, сопутствующей патологии, проводимым хирургическим вмешательствам.

Дополнительная терапия, направленная на коррекцию дисфункции эндотелия, предусматривала

применение L-аргинина в дозе 1,0 г/сут в сочетании с ингибитором АПФ эналаприлом в дозе 5 мг/сут однократно.

Определяли следующие параметры, характеризующие состояние сосудистого эндотелия: количество циркулирующих эндотелиоцитов в крови [5]; содержание метаболитов оксида азота (NO) в крови и их экскрецию с мочой [6]; содержание фактора Виллебранда в крови [7]; уровень эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) при гипоксической (манжеточной) пробе на плечевой артерии [8].

Методы исследования системы гемостаза включали: определение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (СИАТ) и индекса их спонтанной дезагрегации в том же тесте; определение содержания фибриногена в плазме; определение концентрации ранних продуктов деградации фибрина (РПДФ) [7].

Статистический анализ предусматривал определение степени значимости различий показателей между группами по методу Манна–Уитни. Для опровержения нулевой гипотезы минимальную степень значимости различий принимали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные, характеризующие динамику показателей сосудистого эндотелия в послеоперационном периоде при раке желудка, представлены в табл. 1.

Число циркулирующих эндотелиоцитов у пациентов основной группы на всем протяжении периода наблюдения после оперативного вмешательства имело статистически значимое превышение аналогичных показателей в контрольной группе. Наиболее значительные различия зарегистрированы при обследовании на 3-и сутки (разница с контролем 4,36; $p < 0,01$). На 7-е сутки отмечали значимую динамику к уменьшению показателя ($p < 0,05$), степень различий с контролем снизилась до уровня 2,77 ($p < 0,01$).

Содержание фактора Виллебранда, значимо повышенное в срок обследования до оперативного вмешательства, через одни сутки также было больше, чем в контрольной группе (в 1,83 раза; $p < 0,05$). Далее отмечали динамику к уменьшению медианы показателя, и на 7-е сутки различия с контрольной группой были меньше, чем в исходе исследования (1,28; $p < 0,05$).

Уровень ЭЗВД, хотя и сниженный относительно контрольного во все сроки определения, не имел существенной динамики в послеоперационном периоде. Наиболее низкий уровень показателя определен через одни сутки после операции, различия с показателем в контрольной группе составили 1,52 раза; $p < 0,05$, наиболее высокий – на 7-е сутки (1,24 раза; $p > 0,05$).

Аналогично исследованы некоторые показатели системы гемостаза (табл. 2).

Индекс агрегации тромбоцитов в пробе с АДФ-зависимой агрегацией был статистически значимо выше у больных раком желудка основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы, максимальное значение показателя зарегистрировано через одни сутки после операции (1,31 раза; $p < 0,05$). Уровень СИАТ существенно превышал контрольный только на 1-е сутки (1,14 раза; $p < 0,05$). Значимым на всем протяжении ис-

Таблица 1

Динамика показателей состояния сосудистого эндотелия у оперированных пациентов с раком желудка при проведении коррекции эндотелиальной дисфункции

Показатель	Циркулирующие эндотелиоциты, на 10 ³ тромбоцитов			Фактор Виллебранда, %			Эндотелийзависимая вазодилатация, %		
	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75
Контрольная группа	1,9	2,2	2,5	43,6	51,7	62,8	14,0	18,6	23,0
Основная группа больных									
До операции	4,3	7,7	10,7	65,3	76,2	105,1	10,0	14,5	17,0
<i>p</i>	< 0,01			< 0,05			< 0,05		
После операции (1 сут)	5,2	9,2	12,6	79,5	94,8	117,0	9,1	12,2	14,9
<i>p</i>	< 0,01			< 0,01			< 0,05		
3 сут	5,5	9,6	13,0	79,5	92,5	111,3	9,6	13,8	15,3
<i>p</i>	< 0,01			< 0,01			< 0,05		
7 сут	3,8	6,1	8,5	51,3	66,4	75,8	10,5	15,0	19,2
<i>p</i>	< 0,01			< 0,05			< 0,05		
Группа сравнения									
До операции	4,5	8,1	10,5	64,8	91,9	103,2	14,0	18,6	23,0
<i>p</i>	< 0,01			< 0,05			1		
<i>p_{о-с}</i>	> 0,05			> 0,05			> 0,05		
После операции (1 сут)	7,3	12,9	16,1	82,5	119,6	128,6	9,0	13,6	15,0
<i>p</i>	< 0,01			< 0,01			< 0,05		
<i>p_{о-с}</i>	< 0,05			> 0,05			> 0,05		
3 сут	11,2	16,5	19,8	93,7	125,2	134,0	5,7	9,6	11,9
<i>p</i>	< 0,01			< 0,01			< 0,01		
<i>p_{о-с}</i>	< 0,05			< 0,05			< 0,05		
7 сут	8,6	13,0	17,0	77,1	108,5	117,3	5,5	9,0	11,2
<i>p</i>	< 0,01			< 0,01			< 0,01		
<i>p_{о-с}</i>	< 0,05			< 0,05			> 0,05		

Примечание. Здесь и в табл. 2.: *p* – показатель статистической значимости различий с контрольной группой; *p_{о-с}* – значимость различий между основной группой и группой сравнения.

следования было уменьшение ИДТ. Наибольшие различия с контрольной группой выявлены через трое суток после вмешательства – на 5% относительного показателя (1,39 раза; *p* < 0,05). Со стороны плазменно-коагуляционного звена системы гемостаза зарегистрировано уменьшение АПТВ, наиболее значимые на 1-е сутки после операции различия между значениями медианы 8,0 с (1,26 раза; *p* < 0,05). Начиная с 3-х суток, статистически значимых различий не на-

Таблица 2

Динамика показателей состояния сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у пациентов с раком желудка в послеоперационном периоде в зависимости от лечения

Показатель	Индекс агрегации тромбоцитов, %			Суммарный индекс агрегации тромбоцитов, %			Индекс дезагрегации тромбоцитов, %		
	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75
Контрольная группа	47,0	52,5	58,0	61,0	67,3	75,0	14,0	17,8	22,0
Основная группа больных									
До операции	57,2	64,3	86,6	66,4	72,5	79,8	10,5	13,7	16,1
<i>p</i>	< 0,05			> 0,05			< 0,05		
После операции (1 сут)	61,0	68,7	77,3	69,5	76,1	84,1	9,9	13,1	14,9
<i>p</i>	< 0,05			< 0,05			< 0,05		
3 сут	57,0	63,5	75,8	67,4	75,8	80,8	9,6	12,8	14,5
<i>p</i>	> 0,05			> 0,05			< 0,05		
7 сут	56,1	60,3	73,2	61,6	70,0	75,2	11,2	14,4	16,8
<i>p</i>	< 0,05			> 0,05			< 0,05		
Группа сравнения									
До операции	62,3	69,4	82,6	68,4	76,2	90,1	9,3	12,5	14,0
<i>p</i>	< 0,05			< 0,05			< 0,05		
<i>p_{о-с}</i>	> 0,05			> 0,05			> 0,05		
После операции (1 сут)	66,3	74,6	89,7	71,5	88,5	92,0	6,5	11,0	13,0
<i>p</i>	< 0,01			< 0,05			< 0,05		
<i>p_{о-с}</i>	< 0,05			< 0,05			> 0,05		
3 сут	65,9	73,1	89,0	70,3	84,3	89,6	5,7	10,5	11,4
<i>p</i>	< 0,05			< 0,05			< 0,05		
<i>p_{о-с}</i>	< 0,05			> 0,05			< 0,05		
7 сут	67,4	70,2	85,6	69,2	77,6	83,2	7,6	11,6	13,8
<i>p</i>	< 0,05			< 0,05			< 0,05		
<i>p_{о-с}</i>	< 0,05			> 0,05			< 0,05		

блюдали. Протромбиновый индекс, хотя и превышавший контрольный показатель, не имел статистически значимых различий. Медиана содержания фибриногена в исходе имела наиболее высокие значения, но далее снижалась лишь на 0,2 г/л. На всем протяжении наблюдения данный показатель оставался значимо превышенным по сравнению с контрольным. Степень превышения содержания РФМК была наибольшей на 1-е сутки после операции (9,2), РПДФ – на 3-и сутки (7,80 раза; *p* < 0,01 в обоих случаях). По уровню РФМК на 7-е сутки сохранялось более выраженное превышение, чем по РПДФ (4,0, 3,1 раза; *p* < 0,01 в обоих случаях).

Динамика времени фибринолиза, как и в группе без коррекции эндотелиальной дисфункции, была двухфазной. На 1-е сутки после операции отмечали подъем показателя, достигающий превышения над уровнем контрольной группы (1,47 раза; $p < 0,05$), а далее его постепенное снижение, свидетельствующее о повышении фибринолитической активности.

Проведенная оценка частоты тромботических осложнений показала отсутствие таковых в основной группе в течение 1 года против развития 4 (7,3%) случаев в группе сравнения.

Заключение

Выявлено существенное различие по уровню прямого повреждения (число циркулирующих эндотелиоцитов) и нарушений функционального состояния сосудистого эндотелия у больных, которых лечили стандартными (основная группа) методами и к которым применили дополнительные методы коррекции эндотелиальной дисфункции. В основной группе также достигнута существенная коррекция показателей системы гемостаза.

Исходя из современных данных о негативной роли гемостазиологических нарушений в выживаемости онкологических больных [9], коррекционное влияние примененного метода лечения на состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза было оценено как существенное.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Triplett D.A. Antiphospholipid antibodies: proposed mechanisms of action. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1992; 28(3–4): 211–5.
2. Murdaca G., Colombo B.M., Cagnati P., Gulli R., Spanò F., Puppo F. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis.* 2012; 224(2): 309–17.
3. Gutiérrez E., Flammer A.J., Lerman L.O., Elízaga J., Lerman A., Fernández-Avilés F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2013; 34(41): 3175–81.
4. Hall M., Gourley C., McNeish I., Ledermann J., Gore M., Jayson G. et al. Targeted anti-vascular therapies for ovarian cancer: current evidence. *Br. J. Cancer.* 2013; 108(2): 250–8.

5. Bory M. Detection of circulating cells: a new diagnostic test of angina at rest. *Arch. Mal. Coeur.* 1995; 88(12): 1827–31.
6. Карпюк В.Б., Черняк Ю.С., Шубич М.Г. Лабораторные критерии оценки NO-синтетазной активности у больных сосудистыми заболеваниями головного мозга. *Клин. лаб. диагн.* 1998; (8): 40.
7. Кишкун А.А. *Руководство по лабораторным методам диагностики.* М.: Гэотар-Медиа; 2009: 316–7.
8. Celermajer D., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340: 1111–5.
9. Ройтман Е.В., Морозов К.М., Андрианова М.Ю., Колесникова И.М. Вопросы выбора антитромботических препаратов. II. Взгляд на выбор низкомолекулярных гепаринов в онкологии. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2014; 60(4): 23–6.

REFERENCES

1. Triplett D.A. Antiphospholipid antibodies: proposed mechanisms of action. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1992; 28(3–4): 211–5.
2. Murdaca G., Colombo B.M., Cagnati P., Gulli R., Spanò F., Puppo F. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis.* 2012; 224(2): 309–17.
3. Gutiérrez E., Flammer A.J., Lerman L.O., Elízaga J., Lerman A., Fernández-Avilés F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2013; 34(41): 3175–81.
4. Hall M., Gourley C., McNeish I., Ledermann J., Gore M., Jayson G. et al. Targeted anti-vascular therapies for ovarian cancer: current evidence. *Br. J. Cancer.* 2013; 108(2): 250–8.
5. Bory M. Detection of circulating cells: a new diagnostic test of angina at rest. *Arch. Mal. Coeur.* 1995; 88(12): 1827–31.
6. Karpyuk V.B., Chernyak Yu.S., Shubich M.G. Laboratory evaluation criteria NO-synthetase activity in patients with vascular diseases of the brain. *Klin. lab. diagn.* 1998; (8): 40. (in Russian)
7. Kishkun A.A. *Guide to laboratory methods of diagnostics.* M: Geotar-Media; 2009: 316–7. (in Russian)
8. Celermajer D., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340: 1111–5.
9. Roytman E.V., Morozov K.M., Andrianova M.Yu., Kolesnikova I.M. The choice of antithrombotic drugs. II. Look at a selection of low molecular weight heparins in cancer. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2014; 60(4): 23–6. (in Russian)

Поступила 01.09.16
Принята к печати 22.09.16