



УДК 615.33-006.6-091: 611.018.74

С.Т. Олжаев¹, Я.Н. Шойхет², А.Ф. Лазарев³

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЖЕЛУДКА

¹ГКП на ПХВ «Алматинский региональный онкологический диспансер», 050019, ул. Демченко, 83, тел. 8-(727)-231-21-37, г. Алматы, Республика Казахстан;

²Алтайский государственный медицинский университет, 656038, пр. Ленина, 40, тел. 8-(3852)-36-88-48;

³Алтайский филиал Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, 656049, ул. Никитина, 77, тел. 8-(3852)-63-26-20, г. Барнаул

Резюме

С целью определения результатов способа коррекции нарушений функций эндотелия у оперированных больных раком желудка осуществлено комплексное обследование 122 больных со II и III клинической стадиями данного новообразования. Все больные подвергались радикальному хирургическому лечению. Дополнительно в основной группе применялись средства коррекции нарушений функции эндотелия. Исследованы показатели функции эндотелия и содержание циркулирующих эндотелиоцитов.

В результате работы выявлено, что применение L-аргинина и ингибитора АПФ обеспечивает снижение степени эндотелиальной дисфункции и повреждение эндотелия. В клиническом плане достигнуто снижение частоты осложнений раннего послеоперационного периода (RR=2,05; RR=2,38), уменьшение риска поздних осложнений в виде развития рецидивов и метастазов. При проспективном наблюдении было выявлено снижение числа неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: рак желудка, дисфункция эндотелия, коррекция, клинические исходы.

S.T. Olzhaev¹, Ya.N. Shoykhet², A.F. Lazarev³

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND THE RESULTS OF ITS CORRECTION IN GASTRIC NEOPLASM

¹Alma-Ata regional oncology clinic, Almati, Kazakhstan Republic;

²Altai State Medical University;

³Altai affiliate of Russian oncology center named after N.N. Blokhin, Barnaul

Summary

A complex examination of 122 patients with II and the III clinical stages of this new growth was carried out to define the results of correction of endothelial functions in the operated patients with stomach cancer. All patients underwent a radical surgical treatment. In addition, patients of the main group had preparation for correction of endothelial function. The authors studied the function indicators of endothelium and the content of circulating endothelial cells.

It is revealed that application of L-arginine and ACE inhibitor provides decrease in degree of endothelial dysfunction and damages.

Decrease in frequency of postoperative complications was showed (RR=2,05; RR=2,38) with a less risk of late complications in the form of relapses development, metastases and mortality. Prospective study revealed the decrease of negative outcomes.

Key words: gastric cancer, endothelial dysfunction, correction, clinical outcomes.

Мультифакторная природа злокачественных новообразований, участие в их патогенезе всех систем организма требует использования комплексного подхода и в лечении [1, 4].

В последние годы значительный интерес вызывает роль нарушений состояния сосудистого эндотелия при

онкологических заболеваниях. Эти нарушения могут способствовать как росту солидной опухоли, так и развитию отдаленных метастазов, что имеет наибольшую клиническую значимость [6, 9].

Хирургическое лечение злокачественных новообразований желудка в большинстве случаев являет-

ся радикальным [3]. В плане выживаемости больных ключевыми оказываются два фактора – наличие ранних послеоперационных осложнений, летальность при которых составляет от 20 % до 40 % и более [5], и развитие рецидивов и метастазов. Частота последних, по данным разных авторов, составляет от 10 % до 40-45 % [10].

Имеются основания полагать, что нарушение состояния эндотелия сосудов играет негативную роль как в первом, так и во втором случае. Поэтому направлением нашего исследования является анализ возможности коррекции эндотелиальной функции и ее эффективности в плане профилактики ранних и поздних послеоперационных осложнений у онкологических больных.

Цель исследования – определение результатов применения способа коррекции нарушений функций эндотелия у оперированных больных раком желудка.

Материалы и методы

Осуществлено комплексное обследование 122 больных со II и III клиническими стадиями рака желудка (62 и 60 пациентов соответственно), в том числе 87 мужчин и 35 женщин в возрасте от 41 до 70 лет (средний возраст – 64,2±2,3 года).

Все больные подвергались радикальному хирургическому лечению в виде операций гастрэктомии или субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией в объеме D2.

Из исследования были исключены пациенты с тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями. Обязательным критерием включения было наличие информированного согласия на осуществление дополнительных методов консервативного лечения и анонимное использование полученных данных в научном исследовании.

Все больные были распределены на 2 группы в зависимости от наличия дополнительной терапии в периоперационном периоде, направленной на коррекцию эндотелиальной дисфункции (основная – 54, сравнения – 68 больных). Между пациентами выделенных

групп не было существенных различий по возрасту, полу, стадии новообразования, локализации опухоли в желудке, тяжести состояния в предоперационном периоде, сопутствующим заболеваниям и проведенным оперативным вмешательствам.

В качестве контрольной группы обследованы 40 практически здоровых лиц в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст – 57,3±2,0 года).

Исследованы показатели функции сосудистого эндотелия: содержание десквамированных (циркулирующих) эндотелиоцитов в крови (ЦЭ), концентрация фактора вон Виллебранда (ФВ) в плазме и степень эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) [2].

Клинические результаты рассматривались в плане выявления осложнений в раннем послеоперационном периоде (гнойно-септические, тромботические) и при проспективном наблюдении сроком 2,1±0,1 года в основной группе и 2,0±0,2 года – в группе сравнения.

Терапия, направленная на коррекцию дисфункции эндотелия, предусматривала применение препарата L-аргинина (вазотон, Барнаул, РФ) в дозе 1,0 г в сутки в сочетании с ингибитором АПФ (эналаприл) 5 мг в сутки и начиналась за 3-4 суток до оперативного вмешательства. Противопоказанием к применению ингибитора АПФ считалось систолическое АД ниже 90 мм рт. ст. Такие больные из исследования исключались.

Определение статистической значимости различий показателей в группах и в динамике осуществлялось по Манну – Уитни с использованием методики «бут-стреп» [7]. Представлены показатели медианы числовых рядов (Me), значения 25 и 75-перцентиля. Для опровержения нулевой гипотезы граничное значение статистической значимости принималось $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные, характеризующие средние величины исследованных показателей сосудистого эндотелия в группах больных и в контрольной, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Динамика показателей состояния сосудистого эндотелия у оперированных больных раком желудка

Показатель	Группа больных																				
	основная												сравнения								
	ЦЭ, на 10 ³ тромбоцитов				ФВ, %				ЭЗВД, %				ЦЭ, на 10 ³ тромбоцитов			ФВ, %			ЭЗВД, %		
	П25	Ме	П75	Р _{0-с}	П25	Ме	П75	Р _{0-с}	П25	Ме	П75	Р _{0-с}	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	–	1,9	2,2	2,5	43,6	51,7	62,8	14,0	18,6	23,0
Больные до операции (1) Р	4,3	7,7 <0,01	10,7	>0,05	65,3	76,2 <0,05	105,1	>0,05	10,0	14,5 <0,05	17,0	>0,05	4,5	8,1 <0,01	10,5	64,8	91,9 <0,05	103,2	9,0	13,6 <0,05	15,0
После операции (1 сутки) (2) Р Р ₁₋₂	5,2	9,2 <0,01 <0,05	12,6	<0,05	79,5	94,8 <0,01 >0,05	117,0	>0,05	9,1	12,2 <0,05 >0,05	14,9	>0,05	7,3	12,9 <0,01 <0,05	16,1	82,5	119,6 <0,01 <0,05	128,6	5,7	9,6 <0,01 <0,05	11,9
(3) 3 суток Р Р ₁₋₃ Р ₂₋₃	5,5	9,6 <0,01 <0,05 >0,05	13,0	<0,05	79,5	92,5 <0,01 >0,05 >0,05	111,3	<0,05	9,6	13,8 <0,05 >0,05 >0,05	15,3	<0,05	11,2	16,5 <0,01 <0,05 <0,05	19,8	93,7	125,2 <0,01 <0,05 >0,05	134,0	5,5	9,0 <0,01 <0,05 >0,05	11,2
(4) 7 суток Р Р ₁₋₄ Р ₂₋₄ Р ₃₋₄	3,8	6,1 <0,01 >0,05 <0,05 <0,05	8,5	<0,05	51,3	66,4 <0,05 >0,05 <0,05 <0,05	75,8	<0,05	10,5	15,0 <0,05 >0,05 >0,05 >0,05	19,2	>0,05	8,6	13,0 <0,01 <0,05 <0,05 >0,05	17,0	77,1	108,5 <0,01 >0,05 >0,05 >0,05	117,3	6,8	10,4 <0,05 <0,05 >0,05 >0,05	13,7

Примечание. Р – показатель статистической значимости различий с контрольной группой; Р_{п-п} – показатели статистической значимости различий в одной группе больных в динамике; Р_{0-с} – значимость различий между основной группой и группой сравнения.

В обеих группах больных имелись отклонения величин исследованных показателей от контрольных в исходном периоде, и была выявлена значимая, сопоставленная и закономерная динамика в раннем послеоперационном периоде.

Число ЦЭ у больных основной группы на всем протяжении периода наблюдения после оперативного вмешательства имело статистически значимое превышение над контролем. Наиболее значительные различия были зарегистрированы при обследовании на 3-и сутки ($Me/Me=4,36$; $p<0,01$). На 7-е сутки отмечалась значимая динамика к уменьшению показателя ($p<0,05$), степень различий с контролем снизилась до уровня $Me/Me=2,77$ ($p<0,01$).

Содержание фактора Виллебранда, значимо превышенное в срок обследования до оперативного вмешательства, через 1 сутки также было больше, чем контрольный показатель ($Me/Me=1,83$; $p<0,05$). Далее отмечалась динамика к уменьшению медианы показателя, и на 7-е сутки различия с контрольной группой были меньше, чем в исходе исследования ($Me/Me=1,28$; $p<0,05$).

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

У больных раком желудка имелись существенные и статистически значимые различия показателей содержания ЦЭ в крови в послеоперационном периоде, связанные с особенностями ведения. На 1-е сутки после операции отмечалось превышение показателя в группе сравнения по отношению к группе коррекции (основная), составившее $Me/Me=1,40$ ($p<0,05$). На 3-и сутки степень различий увеличилась до $Me/Me=1,72$ ($p<0,05$), на 7-е – $Me/Me=2,13$ ($p<0,01$). Содержание фактора Виллебранда превосходило показатель основной группы в группе сравнения на всем протяжении исследования. Статистически значимые различия были зарегистрированы через 3 суток после вмешательства ($Me/Me=1,35$; $p<0,05$) и через 7 суток ($Me/Me=1,63$; $p<0,05$).

В послеоперационном периоде у пациентов, подвергавшихся лечению с коррекцией дисфункции эндотелия, отмечалось превышение уровня ЭЗВД. Различия на 1-е сутки составили 1,627 раза ($p=0,05$), на 3-и сутки были наиболее выраженными ($Me/Me=1,53$, $p<0,05$) и на 7-е сутки сократились до 1,44 раза ($p<0,05$). В основной группе практически отсутствовали случаи снижения ЭЗВД ниже 10 % и полностью (в отличие от группы сравнения) – парадоксальные реакции сосудистого эндотелия. Данные особенности, как мы полагаем, создают условия для лучшего кровоснабжения, в том числе в зоне анастомоза, у пациентов, получавших разработанную терапию.

В таблице 2 представлены результаты анализа данных клинических показателей в зависимости от кли-

нической стадии и применения разработанного способа консервативного лечения.

Таблица 2

Результаты лечения больных раком желудка в зависимости от клинической группы и стадии новообразования

Показатель	II клиническая стадия				III клиническая стадия			
	группа сравнения (n=33)		основная группа (n=29)		группа сравнения (n=35)		основная группа (n=25)	
	абс. число	на 100 случаев	абс. число	на 100 случаев	абс. число	на 100 случаев	абс. число	на 100 случаев
Ранние осложнения	7	21,2	3	10,3	10	28,6	3	12,0
Поздние осложнения	8	24,2	3	10,3	11	31,4	4	16,0

Определенно видно, что частота осложнений обоих типов в основной группе, при применении разработанного способа коррекции дисфункции эндотелия, существенно снизилась.

Различия по относительной частоте раннего послеоперационного периода составили $RR=2,05$ при II клинической стадии и $RR=2,38$ – при III стадии ($p<0,05$ в обоих случаях). При II стадии различия между группами, выделенными в зависимости от лечения, были более значительными в отдаленном периоде ($RR=2,34$, $p<0,05$), а при III стадии – более значительными оказались различия по частоте ранних осложнений ($RR=1,96$; $p<0,05$).

При анализе полученных данных мы пришли к следующим основным результатам. Во-первых, примененный нами подход к коррекции эндотелиальной дисфункции у больных раком желудка действительно позволял снизить степень выявляемых отклонений от функционального состояния эндотелия в контрольной группе и, более того, способствовал уменьшению выраженности повреждений эндотелия, определяемого содержанием циркулирующих эндотелиоцитов.

Достигнутый результат хорошо коррелировал с клинической эффективностью способа. В частности, у больных при достижении полной коррекции эндотелиальной дисфункции не наблюдалось случаев летальных исходов, а также рецидивов и метастазов в сроки проспективного клинического наблюдения, а в целом по группе частота осложнений значимо снижалась. Причинами могут быть: улучшение гемодинамики, в том числе в области осуществления оперативного вмешательства в раннем послеоперационном периоде; уменьшении степени нарушений системы гемостаза в послеоперационном периоде и далее, в процессе дальнейшего лечения.

Недоказуемым в рамках нашего исследования, но перспективным моментом является возможность ограничения метастазирования за счет уменьшения возможности адгезии диссеминированных клеток новообразования к эндотелию в послеоперационном периоде [8].

Литература

1. Абелев Г.И., Эрайзер Т.Л. На пути к пониманию природы рака // Биохимия. – 2008. – Т. 73, № 5. – С. 605-618.
2. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции // Consilium Medicum Ukraina. – 2008. – № 11. – С. 17-25.
3. Ена И.И., Шаназаров Е.А. Современные подходы к хирургическому лечению рака желудка // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10. – С. 204-211.
4. Кубышкин В.А., Вишневский В.А. Рак поджелудочной железы. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 375 с.
5. Куликов Е.П., Загадаев А.П. Комбинированные операции при раке желудка // Российск. медико-биол. вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2009. – № 11. – С. 161-169.
6. Bernardini S., Fauconnet S., Chabannes E., Henry P.C., et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor as a prognostic factor in bladder cancer // J. Urol. – 2010. – Vol. 166. – P. 1275-1279.
7. Efron B., Tibshirani R.J. An introduction to the bootstrap. – New York: Chapman & Hall, Software, 1993. – 277 p.
8. Goon P.K., Boos C.J., Stonelake P.S., Lip G.Y. Circulating endothelial cells in malignant disease // Future Oncol. – 2005. – Vol. 1 (6). – P. 813-820.
9. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases // Int. J. Biol. Sci. – 2013. – Vol. 9 (10). – P. 1057-1069.
10. Saka M., Morita S., Fukagawa T., Katai H. Present and future status of gastric cancer surgery // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 41 (3). – P. 307-313.

Literature

1. Abelev G.I., Eraser T.L. On a way to understand the nature of cancer // Biochemistry. – 2008. – Vol. 73 (5). – P. 605-618.
2. Golovchenko Yu.I., Treschinskaia M.A. Review of modern knowledge about endothelial dysfunction // Consilium Medicum Ukraine. – 2008. – № 11. – P. 17-25.
3. Ena I.I. Shanazarov E.A. Modern pathways of gastric cancer surgical treatment // Fund. Invest. – 2011. – № 10. – P. 204-211.
4. Kubyshkin V.A., Vishnevski V.A. Pancreatic cancer. – М.: Medpractica-M, 2003. – 375 p.
5. Kulikov E.P., Zagadaev A.P. Combined operations in patients with gastric cancer // Russ. Med.-Biol. Bull, 2009. – № 11. – P. 161-169.
6. Bernardini S., Fauconnet S., Chabannes E., Henry P.C., et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor as a prognostic factor in bladder cancer // J. Urol. – 2010. – Vol. 166. – P. 1275-1279.
7. Efron B., Tibshirani R.J. An introduction to the bootstrap. – New York: Chapman&Hall, Software, 1993. – 277 p.
8. Goon P.K., Boos C.J., Stonelake P.S., Lip G.Y. Circulating endothelial cells in malignant disease // Future Oncol. – 2005. – Vol. 1 (6). – P. 813-820.
9. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases // Int. J. Biol. Sci. – 2013. – Vol. 9 (10). – P. 1057-1069.
10. Saka M., Morita S., Fukagawa T., Katai H. Present and future status of gastric cancer surgery // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 41 (3). – P. 307-313.

Координаты для связи с авторами: Олжаев Саяхат Таурбекович – канд. мед. наук, директор Алматинского регионального онкологического диспансера; Шойхет Яков Нахманович – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАМН, зав. кафедрой факультетской хирургии АГМУ; Лазарев Александр Федорович – д-р мед. наук, профессор, директор Алтайского филиала РОНЦ центра им. Н.Н. Блохина.

