

Олжаев С.Т.

Системные изменения сосудистой реактивности у больных раком печени и их клиническая значимость

Алматинский региональный онкологический диспансер, Республика Казахстан, г.Алматы

Olzhaev S.T.

Systemic changes of vasoreactivity in patients with hepatic cancer and its clinical importance

Резюме

Цель исследования – анализ функционального состояния сосудистого эндотелия и ассоциированных с ним патогенетических факторов у больных раком печени в динамике периоперационного периода. Обследованы 78 больных раком печени. Определялись показатели функции сосудистого эндотелия. Выявлено значимое повышение содержания циркулирующих эндотелиоцитов, фактора Виллебранда в крови и снижение ЭЗВД у всех обследованных больных и различия по исследованным параметрам между подгруппами, выделенными в зависимости от развития осложнений в послеоперационном периоде. Наличие эндотелиальной дисфункции, патогенетически связанное с развитием злокачественного новообразования, негативно влияло на течение послеоперационного периода.

Ключевые слова: рак печени; эндотелиальная дисфункция; оперативное лечение; рецидивы; метастазы

Summary

Research objective is the analysis of a functional state of endothelium and associated pathogenetic factors at patients with hepatic cancer in dynamics of the perioperation period. 78 patients with hepatic cancer are examined. Some parameters of endothelium were defined. Statistically significant increase of the maintenance of the circulating endotheliocytes, von Willebrand's factor in blood and decrease in EDVD at all examined patients was revealed. Also the importance of distinctions in all studied parameters between the subgroups allocated retrospectively depending on development of complications in the postoperative period is showed. The existence of endothelial dysfunction pathogenetic connected with pathogenesis of a malignant new growth negatively influences the current of the postoperative period.

Key words: hepatic cancer; endothelial dysfunction; surgery; recurrence; metastasizes

Введение

Рак печени – одна из наиболее опасных злокачественных опухолей [1,2]. Достаточно сложно выявить данную патологию клинически, а инструментальные обследования печени требуют в условиях современного отечественного здравоохранения наличие целевых показаний. Поэтому и протоковый, и гепатоцеллюлярный рак обычно выявляется на поздних стадиях, что не позволяет осуществить радикальное хирургическое лечение [3]. В этих условиях весьма значимым оказывается использование методов консервативного лечения, позволяющих улучшить результаты операции, снизить вероятность рецидивов новообразования, увеличить продолжительность и, в ряде случаев, качество жизни больных [4].

Значимым фактором, влияющим на успешность хирургического и консервативного лечения, может быть развитие синдрома системного воспалительного ответа, имеющего место как при оперативном лечении, так и при прогрессировании злокачественного новообразования [5,6]. Данный синдром тесно связан с проявлениями сосу-

дистой реакции, а именно – дисфункцией эндотелия. Исходя из имеющихся литературных и экспериментальных данных, мы полагаем, что выраженность синдрома системного воспалительного ответа у больных злокачественными новообразованиями в послеоперационном периоде может быть связана с нарушениями эндотелиальной функции, имеющимися в преоперационном периоде [7].

Цель исследования – анализ функционального состояния сосудистого эндотелия и ассоциированных с ним патогенетических факторов у больных раком печени в динамике периоперационного периода.

Материал и методы

Обследование, лечение и последующее наблюдение больных в стационарных и амбулаторных условиях проводилось на клинических базах Алматинского областного онкологического диспансера, Национального центра хирургии Министерства здравоохранения РК (г.Алматы) и Регионального онкологического диспансера г. Семей в течение 2008-2013 гг.

Обследованы 78 больных раком печени, в том числе 57 – 73,1% мужчин и 21 женщина – 26,9%, средний возраст по группе 62,2±3,0 года.

Из числа обследованных больных II клин. стадия была диагностирована у 35 (44,9%), а IIIA клин. стадия – у 43 больных (55,1%).

Критерии включения в исследование

- наличие рака печени II-III клин. стадии (T2N0M0 или T1-2N1M0, T3N0M0) при первичном обследовании;

- возраст от 40 до 75 лет;

- осуществление хирургического лечения изолированно или в сочетании с другими методами специфической терапии в качестве основного лечения;

- наличие информированного согласия пациентов на проведение комбинированного лечения, включающего применение дополнительных, не входящих в Протоколы лечения препаратов, воздействующих на состояние эндотелия, 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 ст., 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.).

Первичная диагностика и верификация диагноза осуществлялась с использованием комплекса методов, включенных в отечественные Протоколы диагностики и лечения. Окончательная верификация диагноза осуществлялась по данным морфологического исследования операционного препарата и комплекса данных, полученных интраоперационно, причем при отсутствии верификации диагноза, предусмотренного критериями включения в исследование, данные пациента исключались из базы.

Для исследования морфофункционального состояния сосудистого эндотелия использовались следующие методы: определение содержания слущенных эндотели-

оцитов в крови по Hladovec J. et al.; содержания фактора фон Виллебранда в сыворотке крови; доплер-эхокардиографическая проба с реактивной гиперемией на плечевой артерии (эндотелий-зависимая вазодилатация – ЭЗВД) по D. Celermajer et al. в модификации Затеишикова Д.А.

При анализе клинических данных использованы параметрические и непараметрические методы. Численные (непрерывные) величины представлены в виде медианы и 25 и 75 процентилей. Используются непараметрические методы анализа – сравнение независимых выборок по критерию Манна-Уитни. Расчет осуществлен в MS Excel XP.

В качестве граничного критерия статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлены данные, полученные при анализе показателей сосудистого эндотелия у больных ГЦР.

Число циркулирующих эндотелиоцитов у больных было увеличено очень значительно (на 5,9 на 1000 тромбоцитов, относительные различия с контролем 3,68, $p < 0,01$).

Уровень фактора Виллебранда также имел статистически значимое превышение над средним показателем в контрольной группе. Различия составили 40,7%, относительные различия с контролем 1,79 ($p < 0,05$).

Степень снижения показателя ЭЗВД относительно контрольной группы достигала 8,9% от исходного диаметра артерии (1,91 раза, $p < 0,01$).

В ряде случаев у обследованных больных развились осложнения послеоперационного течения, среди которых мы выделили гнойно-воспалительные и связанную с ними несостоятельность анастомоза.

В таблице 2 представлены данные, характеризующие взаимосвязи между уровнем нарушений функционального состояния в исходном периоде и развитием осложнений оперативного вмешательства.

У больных были выявлены весьма резкие различия по показателям содержания циркулирующих эндотелиоцитов с контролем и между выделенными подгруппами.

Степень превышения медианы содержания ЦЭ над контрольным показателем достигла 5,27 раза, $p < 0,01$, тогда как при неосложненном течении – 3,13, $p < 0,01$. Между подгруппами различия составили 1,68 раза, $p < 0,05$.

Таблица 1. Показатели состояния сосудистого эндотелия у больных гепатоцеллюлярным раком

Показатель	Контрольная группа (n=40)			Больные (n=78)			
	П25	Me	П75	П25	Me	П75	p<
ЦЭ, на 10 ³ тромбоцитов	1,9	2,2	2,5	5,3	8,1	11,0	0,01
ФВ, %	43,6	51,7	62,8	68,1	92,4	104,0	0,05
ЭЗВД, %	14,0	18,6	23,0	7,7	9,8	12,8	0,01

p - статистическая значимость различий с контрольной группой

Таблица 2. Особенности исходного состояния сосудистого эндотелия у больных раком печени в зависимости от послеоперационного течения

Показатель	Рак печени, n=39																				
	Контроль, n=40					течение п/о периода					наличие рецидивов и/или метастазов										
	без осложнений, n=31					осложнено, n=8					ис развились, n=24					развились, n=12					
	П25	Me	П75	p1<	p2	П25	Me	П75	p1<	p2	П25	Me	П75	p1<	p2	П25	Me	П75	p1<	p2	
ЦЭ, на 10 ³	1,9	2,2	2,5	0,01	0,05	4,4	6,9	7,7	0,01	0,05	9,0	11,6	13,8	0,01	0,05	4,7	7,3	9,4	0,01	0,01	
тромбоцитов	43,6	51,7	62,8	0,05	0,05	60,5	86,4	94,2	0,05	0,05	80,4	99,7	119,5	0,01	>0,05	59,5	83,1	88,0	0,05	0,05	
ФВ, %	14,0	18,6	23,0	0,05	0,05	9,2	11,8	14,6	0,05	0,05	4,9	6,8	8,2	0,01	<0,05	8,6	10,9	13,3	0,05	0,05	
ЭЗВД, %																					

Примечание – p1 – статистическая значимость различий между показателями контрольной группы и больных соответствующей подгруппы, p2 – статистическая значимость различий между подгруппами больных

В подгруппе с последующим развитием онкологических осложнений степень превышения содержания ЦЭ над контролем была также высокой (4,95 раза, p<0,01). Различия между группами также достигали степени статистической значимости (1,49 раза, p<0,05).

Содержание ФВ существенно не различалось между подгруппами, выделенными в зависимости от развития хирургических осложнений в раннем послеоперационном периоде. Существенные различия имелись в зависимости от последующего развития рецидивов и метастазов (1,28 раза, p<0,05).

Уровень ЭЗВД был статистически значимо ниже, чем в контроле, в обеих подгруппах, выделенных в зависимости от течения послеоперационного периода. Однако при отсутствии осложнений различия были меньшими (1,57 раза, p<0,05), чем при наличии осложнений (2,74 раза, p<0,01). Существенно меньшими были взаимосвязи данного показателя с риском онкологических осложнений в отдаленном периоде. Степень различий составила 1,24 раза, p>0,05.

В настоящее время в качестве определяемых критериев нарушений функций эндотелия приняты изменения параметров реакции сосудистой стенки, контролируемых эндотелиальными механизмами [8], особенности продукции эндотелием факторов межклеточного взаимодействия [9], параметры, непосредственно отражающие повреждение эндотелия и эндотелиальные факторы системы гемостаза [10]. Сочетание всех этих аспектов определяют, с точки зрения современной науки, состояние сосудистого эндотелия.

Считается, что очень трудно оказывать целенаправленное воздействие на мультифункциональные системы, осуществляющие эндокринные функции. Однако позитивные клинические результаты, полученные при коррекции эндотелиальной дисфункции в кардиологической и ангиохирургической практике [11], свидетельствуют об обратном.

Заключение

Таким образом, взаимосвязи эндотелиальной дисфункции с осложнениями, выявленными после хирургического лечения злокачественных новообразований печени, свидетельствуют о потенциальной клинической значимости лечения больных с данной нозологией с применением методов коррекции эндотелиальной дисфункции. ■

Олжаев Саяхат Таурбекович, Государственное казенное предприятие на праве хозяйственного ведения «Алматинский региональный онкологический диспансер», Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Демченко, 83. Тел: +7(727)231-0566. e-mail: s.olzhayev20@gmail.com

Литература:

1. Bruix J, Han KH, Gores G, Llovet JM, Mazzaferro V. Liver cancer: Approaching a personalized care. *J Hepatol*. 2015; 62(1S): S144-S156.
2. Okabayashi T, Shima Y, Iwata J. et al. Surgical outcomes for 131 cases of carcinosarcoma of the hepatobiliary tract. *J Gastroenterol*. 2014; 49(6): 982-91.
3. Salgia R, Singal AG. Hepatocellular carcinoma and other liver lesions. *Med Clin North Am*. 2014; 98(1): 103-18.
4. Liou IW. Management of end-stage liver disease. *Med Clin North Am*. 2014; 98(1): 119-52.
5. Шано В.П., Гольмамедов Ф.И., Нестеренко А.Н. и соавт. Варианты лечения критических состояний с учетом патогенеза SIRS-синдрома системного воспалительного ответа. *Анестезиология и реаниматология*. 1997; 6: 48-53.
6. Афанасьева А.Н. Роль синдрома системного воспалительного ответа в нарушении гомеостаза при хирургическом и комбинированном лечении рака желудка: автореф. дисс. докт. Томск, 2008; 238 с.
7. Yu D.C., Chen J., Ding Y.T. Hypoxic and highly angiogenic non-tumor tissues surrounding hepatocellular carcinoma: the 'niche' of endothelial progenitor cells. *Int J Mol Sci*. 2010; 11(8): 2901-9.
8. Barua R.S., Ambrose J.A., Srivastava S. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation*. 2003; 107(18): 2342-47.
9. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Винтизенко С.И. Регуляция ангиогенеза при злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря. *Сибирский онкологический журнал*. 2008; 4: 65-70.
10. Boivry C, Gheldof D, Chatelain C, Mullier F, Dogné JM. Contributing role of extracellular vesicles on vascular endothelium haemostatic balance in cancer. *J Extracell Vesicles*. 2014; 11: 3.
11. Boros M. Microcirculatory dysfunction during intestinal ischemia-reperfusion. *Acta Physiol Hung*. 2003; 90(4): 263-79.