

УДК 616.35-006.6-005.1-08+611-018.74

Л.А. ПАК¹, З.А. МАНАМБАЕВА¹, Й. НОСО², АБЫЛХАНОВ Т.А.¹, МУСУЛЬМАНОВА М.А.¹¹Государственный медицинский университет г. Семей, Казахстан²Медицинский Университет Шиманэ, г. Ода, Япония

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И РИСК ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ



Пак Л.А.

Состояние системы гемостаза – один из важных предикторов течения и исхода злокачественных новообразований. Тромботические осложнения находятся на втором месте в структуре смертности, связанной с опухолями. Эндотелий сосудов оказывает существенное влияние на начальные этапы свертывания крови, что вызывает интерес в плане вторичной профилактики.

Цель исследования. Определение особенностей функции эндотелия у больных раком прямой кишки и их влияние на показатели системы гемостаза и частоту развития осложнений у пациентов, получавших лучевую терапию.

Материал и методы. Обследованы 86 больных раком прямой кишки, в том числе 45 мужчин (52,3%), 41 женщина (47,7%) в возрасте от 45 до 70 лет (средний возраст $62,3 \pm 1,8$ года). Определяли показатели сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза: агрегация тромбоцитов; содержание в крови фактора фон Виллебранда (ФВ); для эндотелиальной функции: содержание циркулирующих эндотелиоцитов, метаболитов NO в крови; эндотелийзависимая вазодилатация.

Результаты и обсуждение. Исследование показателей сосудистого эндотелия выявило наличие статистически значимого превышения содержания циркулирующих эндотелиоцитов, метаболитов NO в крови. Наблюдалось значимое снижение показателей эндотелийзависимой вазодилатации. Выявлена взаимосвязь нарушений эндотелиальной функции и активации сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза, угнетения противосвертывающих механизмов. Для пациентов с выраженной эндотелиальной дисфункцией оказалось характерным частое и раннее развитие регионарных тромбозов, среди которых имели место инсульты, острые нарушения коронарного кровообращения, ТЭЛА и распространенные тромбозы вен, приводящие к терминальной венозной недостаточности конечностей. Степень корреляции эндотелиальной дисфункции (по показателю ЭЗВД) и риска тромбозов составила $r=0,76$ ($p=0,004$). Летальные исходы в группе выраженных нарушений сосудистого эндотелия были более чем в 50% случаев связаны с нарушениями регионарного кровообращения.

Выводы. У больных раком прямой кишки наблюдается выраженная дисфункция сосудистого эндотелия, оказывающая негативное влияние на показатели различных звеньев системы гемостаза. Со случаями эндотелиальной дисфункции связано большинство тромботических осложнений в раннем и отдаленном периодах после лучевой терапии.

Ключевые слова: рак прямой кишки, лучевая терапия, эндотелиальная дисфункция, гемостаз, тромботические осложнения.

Тромбозы у онкологических больных – одно из наиболее частых осложнений и важная причина летальности [10, 13]. При раке прямой кишки частота тромботических состояний весьма высока в отношении других форм злокачественных новообразований [5, 16, 21].

Системные нарушения со стороны сосудистого эндотелия могут быть одним из механизмов патологической активации гемостаза, в том числе при злокачественных новообразованиях [8, 17]. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, состояние, практически всегда сопутствующее тяжелым заболеваниям и играющее роль в их патогенезе [3]. Однако до настоящего времени степень выраженности и роль эндотелиальной дисфункции в генезе тромботических осложнений при раке практически не изучены.

Цель исследования – определение особенностей функции эндотелия у больных раком прямой кишки и

их влияния на показатели системы гемостаза и частоту развития осложнений у пациентов, получавших лучевую терапию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 86 больных раком прямой кишки (РПК), в том числе 45 мужчин (52,3%), 41 женщина (47,7%) в возрасте от 45 до 70 лет (средний возраст $62,3 \pm 1,8$ года).

При включении больных в исследование использованы следующие критерии: наличие верифицированного диагноза РПК (III или IV клинической стадии); возраст от 45 до 70 лет; проведение лучевой терапии; наличие информированного согласия на участие в исследовании и анонимное использование полученных данных в публикуемых и представляемых иным способом материалах.

Критерии исключения: тяжелые формы сердечно-сосудистых заболеваний (декомпенсированные пороки

Контакты: Пак Лаура Алексеевна, PhD докторант по специальности «Медицина», Государственный медицинский университет г. Семей, Казахстан. Тел.: + 7 707 101 13 93, e-mail: laura_pak86@yahoo.com

Contacts: Laura Alekseevna Pak, PhD doctoral specialty "Medicine", State Medical University of Semey, Kazakhstan. Ph.: + 7 707 101 13 93, e-mail: laura_pak86@yahoo.com

сердца, острые формы ИБС и стенокардия напряжения IV ФК, неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия, персистирующая форма мерцательной аритмии, сердечная недостаточность III-IV ФК); системные васкулиты (СКВ, РА, ССД); прочие тяжелые соматические заболевания, сопровождающиеся высоким риском тромбозов; проведение оперативного лечения или химиолучевой терапии; отказ больного от участия в исследовании на любом этапе, предшествующем завершению обработки материалов.

Лучевая терапия проводилась по стандартной методике в виде самостоятельного метода лечения (паллиативный режим). После R-стимуляции на аппарате «Terasix» осуществлялся дистанционный курс гамма-терапии на аппарате «Teragam». Первичную опухоль и регионарное метастазирование облучали в конвенциональном (стандартном) режиме облучения. РИО – 100, ритм 5, РОД 2,0 Гр, 5 фракций в неделю до СОД 60-70 Гр, непрерывным или расщепленным курсом.

Методы исследования эндотелиальной функции: содержание слущенных (циркулирующих) эндотелиоцитов в периферической крови [12]; содержание метаболитов NO (мет. NO) в крови [20]; определение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) [7].

Использованы следующие методы исследования показателей сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза: определение агрегации тромбоцитов по З.С. Баркаган (определяемые параметры: индекс спонтанной агрегации (ИАТ); суммарный индекс агрегации (СИАТ) и индекс спонтанной дезагрегации (ИДГ) тромбоцитов); определение содержания в крови фактора фон Виллебранда (ФВ). Исследованы также функции плазменно-коагуляционного гемостаза – определяли протромбиновый индекс (ПИ), содержание ранних продуктов деградации фибрина (РПДФ). Для оценки контроля свертывающей системы крови проводили определение активности антитромбина-III [4].

Статистический анализ проведен путем определения статистической значимости различий по Стьюденту (ограничения: равенство дисперсий – метод Колмогорова-Смирнова; проверка нормальности распределения – метод Фишера), при невозможности использования параметрического метода – анализ статистической значимости по Манну-Уитни, анализ дискретных рядов – по одностороннему точному критерию Фишера [2]. Граничным показателем статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принято $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблице 1 показаны данные, характеризующие ис-

следованные параметры сосудистого эндотелия у больных РПК в зависимости от клинической стадии.

Очень значительно было повышено содержание циркулирующих эндотелиоцитов. Превышение над уровнем контрольной группы составляло при III клин. стадии 4,25 раза, а при IV – 5,61 раза ($p < 0,001$ в обоих случаях). Различия между подгруппами пациентов составили 1,32 раза. По уровню ФВ также имелось очень значительное превышение, составившее 2,11 и 2,57 раза соответственно ($p = 0,005$ и $p = 0,004$). Причем между подгруппами существенной разницы не было. Наиболее высокое содержание метаболитов NO было выявлено в подгруппе больных с III клин. стадией. Различия с контролем составили 2,29 раза ($p = 0,005$). При IV клин. стадии различия составили 1,69 раза ($p = 0,023$). Отмечалось резкое снижение средней величины ЭЗВД в обеих группах, преимущественно при IV клин. ст., где различия с контролем составили 3,53 раза ($p = 0,002$). В группе больных с III клин. ст. соответствующий показатель составил 1,92 ($p = 0,011$). Статистически значимыми были также различия между подгруппами больных (1,84 раза, $p = 0,015$).

Для дальнейшего анализа нами были выделены две подгруппы больных раком прямой кишки в каждой из клинических групп. В одну из них включали пациентов с умеренными изменениями функции сосудистого эндотелия. Граничным показателем служил принятый в кардиологической практике уровень ЭЗВД, равный 10% [1].

В таблице 2 показаны сравнительные уровни исследованных параметров у больных с III клин. ст. новообразования.

Как видно из таблицы, существенные отклонения были выявлены по всем исследованным параметрам, а не только по ЭЗВД, являвшейся критерием для распределения подгрупп. Так, превышение содержания ЦЭ в группе выраженных изменений над контролем составило 6,6 раза, а над уровнем подгруппы с умеренными изменениями – 2,29 раза ($p = 0,041$). У пациентов первой из вышеуказанных подгрупп наблюдалось резкое превышение содержания в крови ФВ.

Разница между подгруппами составила 1,95 раза ($p = 0,038$). Также выше был уровень метаболитов NO, хотя различия между подгруппами не были статистически значимыми. Наконец, сам по себе показатель ЭЗВД различался на 37,3% между подгруппами ($p = 0,047$).

В таблице 3 сведены те же данные для больных раком прямой кишки IV клин. ст.

Заметно, что соотношение числа пациентов с различно выраженными изменениями состояния эндотелия в этой группе было иным, нежели при III клин. ст. Там число больных с умеренными изменениями было больше, а в данном

Таблица 1 – Особенности показателей состояния эндотелия у больных РПК

Показатель	Контрольная группа, n=40	Больные РПК III клин. ст., n=47	Больные РПК IV клин. ст., n=39	P1	P2
ЦЭ, на 1000 тромбоцитов	2,0±0,1	8,5±0,3	11,2±0,4	<0,001	<0,001
ФВ, мкг/мл	49,6±3,6	104,7±9,1	126,5±14,0	0,005	0,004
Мет. NO, мкг/мл	38,5±2,5	88,3±7,4	64,9±6,2	0,005	0,023
ЭЗВД, %	22,3±1,4	11,6±1,4	6,3±0,8	0,011	0,002
Примечание: P1 – статистическая значимость различий между контрольной группой и больными РПК III клин. ст., P2 – IV клин. ст.					

Таблица 2 – Сравнительные характеристики состояния сосудистого эндотелия в зависимости от степени нарушений в выделенных подгруппах (РПК III клин. ст.)

Показатель	Контрольная группа, n=40	Больные РПК III клин. ст.		P1	P2	P3
		умеренные изменения, n=30	выраженные изменения, n=17			
ЦЭ, на 1000 тромбоцитов	2,0±0,1	5,8±0,2	13,3±0,4	0,031	<0,001	0,041
ФВ, мкг/мл	49,6±3,6	77,9±6,8	152,0±17,8	0,048	0,022	0,038
Мет.НО, мкг/мл	38,5±2,5	75,2±6,3	111,4±12,8	0,042	0,029	0,061
ЭЗВД, %	22,3±1,4	13,4±1,6	8,4±1,1	0,037	0,021	0,047

Примечание: P1, P2 – статистическая значимость различий между контрольной группой и больными в подгруппах соответственно, P3 – статистическая значимость различий между подгруппами

Таблица 3 – Сравнительные характеристики состояния сосудистого эндотелия в зависимости от степени нарушений в выделенных группах (РПК IV клин. ст.)

Показатель	Контрольная группа, n=40	Больные РПК IV клин. ст.		P1	P2	P3
		умеренные изменения, n=18	выраженные изменения, n=21			
ЦЭ, на 1000 тромбоцитов	2,0±0,1	7,0±0,3	14,8±0,5	0,014	<0,001	0,015
ФВ, мкг/мл	49,6±3,6	88,6±9,8	159,0±20,0	0,031	0,025	0,034
Мет.НО, мкг/мл	38,5±2,5	57,8±5,5	71,0±8,7	0,046	0,032	0,058
ЭЗВД, %	22,3±1,4	10,8±1,3	2,8±0,4	0,020	<0,001	0,007

Примечание: P1, P2 – статистическая значимость различий между контрольной группой и больными в подгруппах соответственно, P3 – статистическая значимость различий между подгруппами

случае – меньше, чем с выраженными. Также в большей степени различались и уровни исследованных показателей. Степень превышения числа ЦЭ над контролем составила 7,4 раза, а между подгруппами – 2,11 раза (p=0,015). Почти двукратным было превышение содержания фактора Виллебранда в группе с умеренными изменениями (p=0,034). Так же, как у больных раком прямой кишки III клин. ст. у пациентов с выраженными изменениями отмечалось относительное повышение содержания метаболитов NO в крови. Впрочем, точно так же не было и статистически значимых различий между подгруппами. Очень резкое снижение было выявлено по средней величине ЭЗВД. Более чем в половине случаев в подгруппе со значительными изменениями зарегистрировано отсутствие вазодилатационной реакции или даже вазоконстрикция. Средняя величина показателя различалась с контролем почти в 8 раза, а с группой умеренных изменений – в 3,86 раза (p=0,007).

Таким образом, обращает на себя внимание комплексность изменений, затрагивающих все численные и функциональные параметры эндотелия, которые оценивались в нашем исследовании.

Всего за период наблюдения тромботические осложнения были выявлены в 31 случае из 86 (36,0%). В их числе наблюдались 9 инсультов и ПНМК, 3 инфаркта миокарда, 15 случаев тромбоза в системе нижней полой вены, в том числе 6 – осложненных тромбозом легочной артерии и 4 другие локализации. По крайней мере 7 случаев смерти больных (8,1%) были непосредственно связаны с региональными тромбозами.

При распределении данных осложнений по группам выявлено, что подавляющее большинство случаев тромбоза было связано с подгруппами больных с выраженной эндотелиальной дисфункцией (рис. 1).

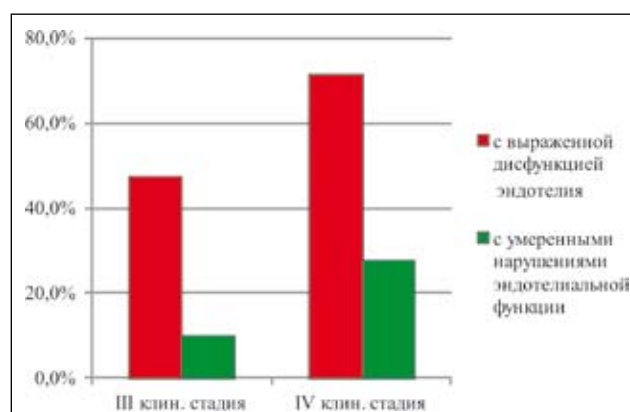


Рисунок 1 – Соотношение частоты тромботических осложнений у больных различных клинических групп

Тромбозы были более характерны для IV клин. стадии РПК, где они наблюдались в 20 случаях, в том числе 15 – с выраженной дисфункцией эндотелия (71,4%) против 5 (27,8%) – с умеренной дисфункцией (p=0,007). При III клин. стадии было 11 случаев тромботических осложнений – 8 (47,1%) и 3 (10,0%) соответственно (p=0,006). Без учета клинической стадии частота тромботических осложнений в группах составила 60,5% и 16,7% соответственно, различия 3,63 раза (p<0,001).

ОБСУЖДЕНИЕ

Степень выраженности нарушений функции эндотелия при патологических состояниях может быть различной, что связано не только с характеристикой патологии, но и с особенностями организма пациента [11, 22]. Напротив, выраженность некоторых системных изменений напрямую

связана со степенью эндотелиальной дисфункции [18]. В частности, эта закономерность характерна для взаимосвязи состояния эндотелия и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

Поэтому связанный с эндотелиальными нарушениями компонент риска тромботических осложнений онкологических заболеваний может быть различным. В работе нами была проверена гипотеза о повышенной частоте тромбозов у больных с тяжелыми запущенными формами рака прямой кишки, не подлежащими радикальному лечению.

Следует заметить, что выживаемость таких больных невысока. В отсутствии оперативного лечения 5-летняя выживаемость больных с III стадией новообразования не превышает 30%, а с IV – 10%. Более того, значительная часть летальных исходов наступает в достаточно ранние сроки от момента выявления новообразования и начала консервативного лечения. Очень существенная часть этих исходов связана с тромбозами [23, 25].

Ведущим механизмом тромбозов при злокачественных новообразованиях является формирование фибриновых тромбов [24, 27]. Существуют известные механизмы активации плазменно-коагуляционного гемостаза, коррекция которых хорошо разработана и достаточно распространена в онкологической клинике [6, 26].

Воздействие на механизмы сосудисто-тромбоцитарного звена является менее принятым подходом, хотя он в настоящее время активно разрабатывается и, по существующему мнению, мог бы дать положительные результаты [9, 14, 15, 19].

Очень важным аспектом может быть определение показаний к применению методов коррекции состояния сосудистого эндотелия и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Проведенное нами исследование дает некоторые лабораторные показатели этих систем, характеризующих высокий риск тромбозов. В сочетании с уровнем нарушений плазменно-коагуляционного звена и фибринолиза они могут лечь в основу системы целенаправленной и дифференцированной профилактики тромбозов у онкологических больных.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Алмазов В.А., Беркович О.А., Ситникова М.Ю. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни сердца в разном возрасте // Кардиология. – 2011. – № 5. – С. 26–34
 2 Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М., 2011. – 216 с.
 3 Лупинская З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлей-

фер С.Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. – Бишкек, 2008. – 372 с.

4 Момот А.П. Патология гемостаза, принципы и алгоритмы клиничко-лабораторной диагностики. – СПб., 2006

5 Brenner H., Kloor M., Pox C.P. Colorectal cancer // Lancet. – 2014. – Vol. 383(9927). – P. 1490-1502

6 Cameron A.C., Touyz R.M., Lang N.N. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy // Can J Cardiol. – 2015. pii: S0828-282X(15)01694-3

7 Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound // J Cardiovasc Pharmacol. – 1998. – Vol. 32(3). – P. 29-32

8 Falanga A., Marchetti M., Russo L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis // Thromb Res. – 2015. – Vol. 135(1). – P. 8-11

9 Franco A.T., Corken A., Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer // Blood. – 2015. – Vol. 126(5). – P. 582-588

10 Fuentes H.E., Tafur A.J., Caprini J.A. Cancer-associated thrombosis // Dis Mon. 2016. – Vol. 62(5). – P. 121-158

11 Hamilton S.J., Watts G.F. Endothelial dysfunction in diabetes: pathogenesis, significance, and treatment // Rev Diabet Stud. – 2013. – Vol. 10(2-3). – P. 133-156

12 Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // Physiol Bohemoslov. – 1978. – Vol. 27(2). – P. 140-144

13 Ikushima S., Ono R., Fukuda K., Sakayori M., Awano N., Kondo K. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis // Jpn J Clin Oncol. – 2016. – Vol. 46(3). – P. 204-208

14 Lepantalo A. Treatment of venous thrombosis in a cancer patient // Duodecim. – 2015. – Vol. 131(7). – P. 637-644

15 Li N. Platelets in cancer metastasis: To help the “villain” to do evil // Int J Cancer. 2016. – Vol. 138(9). – P. 2078-2287

16 Matsumura A., Hatakeyama T., Ogino S., Takemura M., Mugitani T., Akami T., Okano S., Ueda Y. Two Cases of Colorectal Cancer with Tumor Thrombus in the Inferior Mesenteric Vein // Gan To Kagaku Ryoho. – 2015. – Vol. 42(12). – P. 2224-2246

17 Matsuzawa Y., Guddeti R.R., Kwon T.G., Lerman L.O., Lerman A. Secondary prevention strategy of cardiovascular disease using endothelial function testing // Circ J. – 2015. – Vol. 79(4). – P. 685-694

18 Matsuzawa Y., Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment // Coron Artery Dis. – 2014. – Vol. 25(8). – P. 713-724.

19 Mezouar S., Frere C., Darbousset R., Mege D., Crescence L., Dignat-George F., Panicot-Dubois L., Dubois C. Role of platelets in cancer and cancer-associated thrombosis: Experimental and clinical evidences // Thromb Res. – 2016. – Vol. 139. – P. 65-76

20 Molina J.A., Jimenez-Jimenez F.J., Navarro J.A., Ruiz E., Arenas J., Pérez-Sempere A., Egido J.A., Soriano-Soriano C., Ayuso-Peralta L., Fernández-Calle P. Serum levels of nitrates in focal cerebral ischemia // Eur J Neurol. – 1995. – Vol. 2(3). – P. 225-227

21 Riess H., Habbel P., Juhling A., Sinn M., Pelzer U. Primary prevention and treatment of venous thromboembolic events in patients with gastrointestinal cancers – Review // World J Gastrointest Oncol. – 2016. – Vol. 8(3). – P. 258-270

22 Sena C.M., Pereira A.M., Seica R. Endothelial dysfunction – a major mediator of diabetic vascular disease // *Biochim Biophys Acta*. – 2013. – Vol. 1832(12). – P. 2216-2231

23 Smart P.J., Burbury K.L., Lynch A.C., Mackay J.R., Heriot A.G. Thromboembolism during neoadjuvant therapy for rectal cancer: a systematic review // *Colorectal Dis*. – 2013. – Vol. 15(9). – P. 496-502

24 Thaler J., Pabinger I., Ay C. Anticoagulant Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: The Present State of the Art // *Front Cardiovasc Med*. – 2015. – Vol. 2. – P. 30

25 Toth L., Szakall S., Kaposzta Z., Udvardy M. Cerebral deep vein thrombosis associated with rectal cancer // *Orv Hetil*. – 2010. – Vol. 141(46). – P. 2493-2496

26 Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M., Tait R.C., Makris M. British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis // *Br J Haematol*. – 2015. – Vol. 170(5). – P. 640-648

27 Yamashita Y. Hypercoagulable State in Cancer // *Rinsho Byori*. – 2015. – Vol. 63(12). – P. 1435-1442

REFERENCES

1 Almazov VA, Berkovich OA, Sitnikova MU. Endothelial dysfunction among patients with debut of ischemic heart disease in different ages. *Kardiologiya = Cardiology*. 2011;5:26-34 (In Russ.)

2 Glante S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [Biomedical Statistics]. Moscow; 2011. 216 p.

3 Lupinskaya ZA, Zarifyan AG, Gurovich TS, Shleipher SG. *Endotelii. Funkciya i disfunkciya* [Function and Dysfunction of Endothelium]. Bishkek, 2008. 372 p.

4 Momot AP. *Patologiya gemostaza, principy i algoritmy kliniko-laboratornoi diagnostiki* [Pathology of hemostasis, principles and algorithms of clinical-laboratory diagnostics]. St. Petersburg; 2006

5 Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014; 383(9927):1490-502

6 Cameron AC, Touyz RM, Lang NN. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy. *Can J Cardiol*. 2015;S0828-282X(15)01694-3

7 Celermajer DS. Testing endothelial function using ultrasound. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32(3):29-32

8 Falanga A, Marchetti M, Russo L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis. *Thromb Res*. 2015;135(1):8-11

9 Franco AT, Corken A, Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood*. 2015;126(5):582-8

10 Fuentes HE, Tafur AJ, Caprini JA. Cancer-associated thrombosis. *Dis Mon*. 2016;62(5):121-58

11 Hamilton SJ, Watts GF. Endothelial dysfunction in diabetes: pathogenesis, significance, and treatment. *Rev Diabet Stud*. 2013;10(2-3):133-56

12 Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol Bohemoslov*. 1978;27(2):140-4

13 Ikushima S, Ono R, Fukuda K, Sakayori M, Awano N, Kondo K. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. *Jpn J Clin Oncol*. 2016;46(3):204-8

14 Lepantalo A. Treatment of venous thrombosis in a cancer patient. *Duodecim*. 2015;131(7):637-44

15 Li N. Platelets in cancer metastasis: To help the “villain” to do evil. *Int J Cancer*. 2016;138(9):2078-287

16 Matsumura A, Hatakeyama T, Ogino S, Takemura M, Mugitani T, Akami T, Okano S, Ueda Y. Two Cases of Colorectal Cancer with Tumor Thrombus in the Inferior Mesenteric Vein. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2015;42(12):2224-46

17 Matsuzawa Y, Guddeti RR, Kwon TG, Lerman LO, Lerman A. Secondary prevention strategy of cardiovascular disease using endothelial function testing. *Circ J*. 2015;79(4):685-94

18 Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis*. 2014; 25(8):713-24

19 Mezouar S, Frere C, Darbousset R, Mege D, Crescence L, Dignat-George F, Panicot-Dubois L, Dubois C. Role of platelets in cancer and cancer-associated thrombosis: Experimental and clinical evidences. *Thromb Res*. 2016;139:65-76

20 Molina JA, Jimenez-Jimenez FJ, Navarro JA, Ruiz E, Arenas J, Pérez-Sempere A, Egido JA, Soriano-Soriano C, Ayuso-Peralta L, Fernández-Calle P. Serum levels of nitrates in focal cerebral ischemia. *Eur J Neurol*. 1995;2(3):225-7

21 Riess H, Habbel P, Juhling A, Sinn M, Pelzer U. Primary prevention and treatment of venous thromboembolic events in patients with gastrointestinal cancers – Review. *World J Gastrointest Oncol*. 2016;8(3): 258-70

22 Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction – a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(12):2216-31

23 Smart PJ, Burbury KL, Lynch AC, Mackay JR, Heriot AG. Thromboembolism during neoadjuvant therapy for rectal cancer: a systematic review. *Colorectal Dis*. 2013;15(9):496-502

24 Thaler J, Pabinger I, Ay C. Anticoagulant Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: The Present State of the Art. *Front Cardiovasc Med*. 2015;2:30

25 Toth L, Szakall S, Kaposzta Z, Udvardy M. Cerebral deep vein thrombosis associated with rectal cancer. *Orv Hetil*. 2010;141(46):2493-6

26 Watson HG, Keeling DM, Laffan M, Tait RC, Makris M. British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol*. 2015;170(5):640-8

27 Yamashita Y. Hypercoagulable State in Cancer. *Rinsho Byori*. 2015;63(12):1435-42

ТҰЖЫРЫМ

Л.А. ПАК¹, З.А. МАНАМБАЕВА¹, Й. НОСО²,
Т.А. ӘБІЛХАНОВ¹, М.А. МҰСЫЛМАНОВА¹

¹Семей қаласының Мемлекеттік Медицина Университеті, Қазақстан

²Шиманэ Медицина Университеті, Жаппы хирургия кафедрасы, Медицина факультетінің Ода оқу орталығы, Жапония

ТІК ІШЕКТІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ БАР НАУҚАСТАРДАҒЫ ЭНДОТЕЛИЙ ДИСФУНКЦИЯСЫ ЖӘНЕ ОНЫҢ ГЕМОСТАЗ ЖҮЙЕСІ ЖАҒДАЙЫ МЕН ТРОМБТЫҚ АСҚЫНУЛАР ДАМУЫНА ӘСЕРІ

Гемостаз жүйесінің жағдайы – қатерлі жаңа түзілістің ағымы мен нәтижесінің маңызды предикторларының бірі. Ісіктермен байланысты өлім құрылымында тромбтық асқынулар екінші орында. Тамыр эндотелий қан ауырының бастапқы кезеңдеріне айтарлықтай әсер етеді, бұл аурудың қайталануының алдын – алуға қызығушылық тудырады.

Зерттеу мақсаты. Сәулелі терапия алған, тік ішектің қатерлі

ісігі бар науқастардағы эндотелий функциясы ерекшеліктерін және оның гемостаз жүйесі көрсеткіштері мен науқастарда асқынулардың даму жиілігіне әсер етуін анықтау.

Материал және әдістері. Тік ішектің қатерлі ісігі бар 86 науқас тексерілді, оның ішінде 45-тен 70 жас аралығындағы (орташа жас $62,3 \pm 1,8$) 45 ер адам (52,3%), 41 әйел (47,7%). Гемостаз жүйесінің тамырлық-тромбоцитарлық түйінінің көрсеткіштері анықталды: тромбоциттердің агрегациясы; қандағы фон Виллебранд факторының құрамы (ВФ); эндотелиальді қызмет үшін: айналымдағы эндотелиоциттер, қандағы NO метаболиттер; эндотелийге тәуелді вазодилатация.

Нәтижелері және талқылауы. Тамырлық эндотелий көрсеткіштерін зерттеу айналымдағы эндотелиоциттер, қандағы NO метаболиттер деңгейінің статикалық айқын жоғарылағандығын көрсетті. Сонымен қатар эндотелийге тәуелді вазодилатацияның айқын төмендеуі байқалды. Эндотелиальді қызмет бұзылысы мен тамырлы – тромбоцитарлы және плазмалық – коагуляциялық гемостаз белсенденуі және ұюға қарсы механизмдердің тежелуі арасында байланыс анықталды. Айқын эндотелиальді дисфункциясы бар науқастарда жиі инсульт, тәждік қан айналымның жедел бұзылысы, мүшелердің терминальды көктамырлық жетіспеушілігіне әкелетін ӨАТЭ және көктамырларынан таралған тромбозы секілді ерте аймақтық тромбоздардың дамуы тән екендігі анықталды. Эндотелиальді дисфункцияның (ЭТВД көрсеткіші бойынша) корреляция деңгейі және тромбоз қаупі $r=0,76$ ($p=0,004$) құрады. Айқын тамырлық эндотелиальды бұзылыстар тобындағы өлім-жітім нәтижелер 50% аса жағдайларда аймақтық қан айналым бұзылысына байланысты болды.

Қорытынды. Тік ішектің қатерлі ісігі бар науқастарда гемостаз жүйесінің түрлі түйіндерінің көрсеткіштеріне кері әсер ететін, тамырлық эндотелийдің айқын дисфункциясы байқалады. Сәулелі терапиядан кейінгі ерте және алыстатылған кезеңдердегі тромбтық асқынулардың көбі эндотелиальді дисфункция жағдайларымен байланысты.

Негізгі көздер: тік ішектің қатерлі ісігі, сәулелі терапия, эндотелиальді дисфункция, гемостаз, тромбтық асқынулар.

SUMMARY

L.A. PAK¹, Z.A. MANAMBAEVA¹, Y. NOSO²,
ABYLKhanov T.A.¹, MUSULMANOVA M.A.¹

¹Semey State Medical University, Semey c., Kazakhstan

²Shimane Medical University, Department of General Surgery,
Ohada General Medicine Education Center, Japan

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER AND ITS IMPACT ON THE HEMOSTATIC SYSTEM AND THE RISK OF THROMBOTIC COMPLICATIONS

Hemostatic system – is one of the important predictors of the course and outcome of malignant tumors. Thrombotic complications are on the second place in the structure of mortality associated with tumors. Vascular endothelium has a significant effect on the initial stages of blood clotting, which is of interest in terms of secondary prevention.

The purpose of the research. To determine the features of endothelial function in patients with rectal cancer and their effect on the hemostatic system and the incidence of complications in patients receiving radiation therapy.

Material and methods. The study included 86 patients with rectal cancer, including 45 men (52.3%), 41 women (47.7%) aged 45 to 70 years (mean age $62,3 \pm 1,8$ years). The indices of vascular-platelet hemostasis systems: platelet aggregation; content of von Willebrand factor (vWF); for endothelial function: the content of circulating endothelial cells, NO metabolites in the blood; endothelium-dependent vasodilation.

Results and discussion. Examination indicators of vascular endothelium revealed a statistically significant excess of circulating endothelial cells, NO metabolites in the blood. There was a significant decline of endothelium-dependent vasodilation. The correlation between endothelial function disorders and activation of vascular-platelet and plasma-coagulation hemostasis, also oppression of anticoagulant mechanisms were revealed. Patients with severe endothelial dysfunction has been characterized by frequent and early development of regional thrombosis, among which there were strokes, acute disorders of coronary circulation, pulmonary embolism and venous thrombosis, leading to the terminal extremity venous insufficiency. Degree of correlation of endothelial dysfunction (measured EDVD) and the risk of thrombosis was $r = 0,76$ ($p = 0,004$). Lethal outcomes in the group with expressed vascular endothelial disorders were more than 50% of cases related to disorders of regional circulation.

Conclusions. In patients with rectal cancer there is a pronounced vascular endothelial dysfunction, has a adverse impact on the indicators of various parts of the hemostatic system. The most of thrombotic complications in the early and late periods after radiotherapy are associated with cases of endothelial dysfunction.

Key words: rectal cancer, radiation therapy, endothelial dysfunction, hemostasis, thrombotic complications.

Для ссылки: Пак Л.А., Манамбаева З.А., Носо Й, Адылханов Т.А., Мусульманова М.А. Эндотелиальная дисфункция у больных раком прямой кишки и ее влияние на состояние системы гемостаза и риск тромботических осложнений // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – No 5 (167). – P. 35-40

Статья поступила в редакцию 05.05.2016 г.

Статья принята в печать 12.05.2016 г.