

УДК 616.351-006-008.6

Л.А. ПАК¹, З.А. МАНАМБАЕВА¹, Й. НОСО², Н.Ж. ЧАЙЖУНУСОВА¹, А.Е. МУСИНА¹¹Государственный медицинский университет г. Семей, Республика Казахстан,²Медицинский Университет Шиманэ, Ода, Япония

КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ



Пак Л.А.

Эндоthелиальная дисфункция – распространенное и важное в клиническом плане состояние, сопровождающее все тяжелые патологические процессы. В онкологической клинике ее роль малоизучена, а вопросы коррекции практически не разработаны.

Цель исследования. Разработка и клиническая апробация способа коррекции эндоthелиальной дисфункции у больных раком прямой кишки.

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±1,8 года). Определяли содержание циркулирующих эндоthелиоцитов, метаболитов NO, фактора фон Виллебранда в крови; степень эндоthелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД). Для коррекции функционального состояния эндоthелия использовали симвастатин.

Результаты и обсуждение. У всех больных раком прямой кишки выявлено наличие изменений показателей функции сосудистого эндоthелия, заключающееся в повышении числа циркулирующих эндоthелиоцитов, концентрации фактора фон Виллебранда и уменьшении ЭЗВД. Применение препарата из группы статинов, обладающего плейотропным эффектом в отношении эндоthелия, обеспечило коррекцию данных нарушений. В результате наблюдалось уменьшение числа и удлинение сроков развития тромботических осложнений. Выявлено увеличение выживаемости больных в течение 1 года с начала лучевой терапии.

Выводы. Применение препарата из группы статинов обеспечивает коррекцию эндоthелиальной дисфункции у больных раком прямой кишки, подвергавшихся лучевой терапии. Его использование способствует уменьшению частоты и увеличению сроков развития тромботических осложнений, увеличению продолжительности жизни больных.

Ключевые слова: рак прямой кишки, лучевая терапия, эндоthелиальная дисфункция, статины.

Лечение неоперабельных новообразований, склонных к прогрессированию и образованию отдаленных метастазов, таких как рак прямой кишки, – очень сложная клиническая задача, требующая многопланового многоуровневого подхода, соблюдения баланса интенсивности воздействия на опухоль и организм [1]. Использование вспомогательных методов лечения при лучевой терапии направлено на нивелирование ее побочных эффектов, а также на механизмы патогенеза опухолевого процесса и его осложнений, не охватываемые действием противоопухолевой терапии [2]. Одним из подходов может быть коррекция эндоthелиальной дисфункции.

Цель исследования – разработка и клиническая апробация способа коррекции эндоthелиальной дисфункции у больных раком прямой кишки.

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±1,8 года).

Критерии включения больных в исследование: верифицированный диагноз рака прямой кишки (III или IV клинической стадии); возраст от 45 до 70 лет; лучевая терапия; наличие информированного согласия на участие

в исследовании и анонимное использование полученных данных.

Критерии исключения: тяжелые формы сердечно-сосудистых заболеваний; системные васкулиты; прочие тяжелые соматические заболевания, сопровождающиеся высоким риском тромбозов; проведение оперативного лечения или химиолучевой терапии; отказ больного от участия в исследовании.

Лучевая терапия проводилась по стандартной методике в виде самостоятельного метода лечения (паллиативный режим). После R-стимуляции на аппарате «Terasic», 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.

В группе из 40 пациентов, в том числе 21 с III клин. стадией рака прямой кишки и 19 – с IV клин. стадией, в периоде после лучевой терапии с целью коррекции эндоthелиальной дисфункции использовали препарат симвастатин (антигиперхолестеринемическое средство – ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы), обладающий нормализующим действием на состояние сосудистого эндоthелия в дозе 40 мг в сутки.

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 c., Kazakhstan. Ph.: + 7 707 101 13 93, e-mail: laura_pak86@yahoo.com

Группу сравнения составили 46 пациентов, в т.ч. 26 – с III клин. стадией и 20 – с IV клин. стадией.

Исследовали показатели эндотелиальной функции: содержание слущенных (циркулирующих) эндотелиоцитов (ЦЭ) в периферической крови; содержание метаболитов NO (мет. NO) в крови; степень эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД); содержание в крови фактора фон Виллебранда (ФВ).

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 Манна–Уитни, анализ дискретных рядов – по одностороннему точному критерию Фишера [3]. Граничным показателем статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принято $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблице 1 представлены данные, характеризующие динамику показателей сосудистого эндотелия в группах пациентов с раком прямой кишки без коррекции и при применении симвастатина.

В обеих группах пациентов наблюдались значимые различия с контролем. Имелось существенное превышение числа ЦЭ с высокой степенью статистической значимости. Различия по содержанию фактора Виллебранда в группе коррекции с контролем были менее выражены. Также отмечалось несколько меньшее содержание в крови метаболитов NO при применении симвастатина.

Возможно, это связано с компенсацией системной реакции эндотелия на оксидативный стресс. Уровень ЭЗВД в группе коррекции был также выше, хотя и не достигал показателя контрольной группы. Тем не менее, статистическая значимость различий с контролем отсутствовала. С другой стороны, не было выявлено статистически значимой разницы между группами больных ни по одному исследованному показателю.

В таблице 2 показаны результаты аналогичного анализа у больных раком прямой кишки IV клин. стадии.

У больных данной категории также наблюдалась динамика к коррекции исследованных показателей эндотелиальной функции под влиянием симвастатина. Так, несмотря на резкое превышение содержания ЦЭ над показателем контрольной группы, при проведении коррекции средняя величина его была существенно (на 17,9%) ниже, чем в группе сравнения ($p = 0,002$). Ниже также было содержание ФВ (на 24,1%, $p > 0,05$) и метаболитов NO – на 14,5% ($p > 0,05$). Наиболее выраженные и значимые различия между группами больных определялись по показателю ЭЗВД. Превышение его в группе коррекции над группой сравнения составило 2,24 раза ($p = 0,013$).

Таким образом, при использовании симвастатина были выявлены значительные различия по показателям состояния сосудистого эндотелия с обычным ведением больных раком прямой кишки. Наиболее существенно, мы полагаем, достигнуто снижение повреждения эндотелиоцитов, проявлением которого является уменьшение числа ЦЭ, а также рост ЭЗВД.

Таблица 1 – Степень нарушений и сравнительные характеристики состояния сосудистого эндотелия у больных раком прямой кишки III клин. ст. в зависимости от коррекции ЭД

Показатель	Контрольная группа, n=40	Больные раком прямой кишки III клин. ст.		P1	P2	P3
		без коррекции ЭД, n=26	применение симвастатина, n=21			
ЦЭ, на 1000 тромбоцитов	2,0±0,1	7,7±0,2	7,1±0,2	<0,001	<0,001	0,055
ФВ, мкг/мл	49,6±3,6	98,6±11,5	79,5±6,7	0,032	0,037	0,079
Мет.NO, мкг/мл	38,5±2,5	80,3±9,5	64,2±7,2	0,030	0,041	0,094
ЭЗВД, %	22,3±1,4	14,1±1,2	18,0±1,3	0,029	0,051	0,053

Примечание: P1, P2 – статистическая значимость различий между контрольной группой и больными в группах соответственно, P3 – статистическая значимость различий между группами больных

Таблица 2 – Сравнительные характеристики состояния сосудистого эндотелия у больных раком прямой кишки IV клин. ст. в зависимости от коррекции ЭД

Показатель	Контрольная группа, n=40	Больные раком прямой кишки IV клин. ст.		P1	P2	P3
		без коррекции ЭД, n=20	применение симвастатина, n=19			
ЦЭ, на 1000 тромбоцитов	2,0±0,1	10,6±0,2	8,7±0,1	<0,001	<0,001	0,002
ФВ, мкг/мл	49,6±3,6	120,5±14,2	91,4±8,8	0,029	0,034	0,080
Мет.NO, мкг/мл	38,5±2,5	77,5±8,7	66,3±6,2	0,033	0,035	0,137
ЭЗВД, %	22,3±1,4	6,0±0,9	13,5±1,0	<0,001	0,015	0,013

Примечание: P1, P2 – статистическая значимость различий между контрольной группой и больными в группах соответственно, P3 – статистическая значимость различий между группами больных

Таблица 3 – Частота и сроки развития тромботических осложнений у больных раком прямой кишки в период после лучевой терапии в зависимости от коррекции эндотелиальной дисфункции

Группа в зависимости от лечения	Клиническая стадия					
	III стадия, n=47			IV стадия, n=39		
	абс.	%	средний срок, мес.	абс.	%	средний срок, мес.
Применения симвастатина, n=40	4	19,0	7,1±0,4	6	31,6	5,2±0,2
Сравнения, n=46	10	38,5	5,7±0,3	11	55,0	4,6±0,2

В таблице 3 показаны данные, полученные при анализе частоты тромботических осложнений у обследованных больных. В состав таковых включены случаи развившегося инсульта, инфаркта миокарда, регионарных артериальных тромбозов и тромбоэмболий в других областях.

При III клин. стадии данные осложнения за период наблюдения с медианой 1,4±0,2 года развились в 29,8% случаев. При этом в подгруппе применения симвастатина их частота была в 2 раза ниже, чем без использования методов коррекции. При IV клин. стадии общая частота осложнений данной группы была выше (на 43,6%), зачастую они сопровождалась летальным исходом. Различия между подгруппами были более умеренными и составили 42,5%. Различия между подгруппами при отдельных стадиях заболевания не имели статистической значимости.

В целом у всех обследованных больных частота тромбозов составила 36,0%. Имелись статистически значимые различия между подгруппами, выделенными по признаку лечения. Они составили 45,2%, p=0,035.

Тромботические осложнения развивались в разные сроки, при этом в группе применения симвастатина – позже, чем в группе сравнения. При III клин. стадии различия составили 1,9 месяца (36,5%, p=0,046), а при IV клин. стадии – 1,1 месяца (23,9%, p=0,061).

В группе применения статины сроки дожития при медиане наблюдения 1,4±0,1 года были выше в среднем на 0,9 месяца при III клин. стадии и на 0,6 месяца – при IV стадии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Коррекция эндотелиальной дисфункции – активно развивающееся направление в клинике внутренних болезней. Несмотря на то, что воздействия на все функции экзокринного органа, диффузно «распределенного» по организму, весьма затруднены [4], существует несколько принципиальных направлений, которые обеспечивают достижение клинически значимых результатов. Для артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца таковыми являются восстановление адекватного сосудистого тонуса и профилактика микротромбозов [5].

Вторая из этих задач является актуальной и в онкологической практике. Коррекция функционального состояния плазменно-коагуляционного звена осуществляется прямыми и непрямыми антикоагулянтами, однако они оказывают лишь косвенное действие на тромбоциты [6]. Риск развития тромбозов крупных сосудов при этом снижается, но полностью не исчезает.

Дополнительная коррекция функции эндотелия позволяет добиться эффективного воздействия на сосудисто-тромбоцитарное звено [7]. Мы полагаем, что именно этот фактор может обеспечить не только снижение частоты тромбозов, но и подавление гематогенной диссеминации новообразования.

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 Brenner H., Kloor M., Pox C.P. Colorectal cancer // *Lancet*. – 2014. – Vol.383, 9927. – P. 1490-1502
- 2 Glynn-Jones R., Lim F. Anal cancer: an examination of radiotherapy strategies // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2011. – Vol. 79, 5. – P. 1290-1301
- 3 Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М., 2011. – 216 с.
- 4 Miyamoto M., Kotani K., Taniguchi N. Effect of non-antihypertensive drugs on endothelial function in hypertensive subjects evaluated by flow-mediated vasodilation // *Curr Vasc Pharmacol*. – 2015. – Vol. 13(1). – P. 121-127
- 5 Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // *Международ. мед. журн.* – 2001. – №3. – С. 202–208
- 6 Wada H., Matsumoto T., Yamashita Y. Diagnosis of thrombosis by hemostatic markers // *Nihon Rinsho*. – 2014. – Vol. 72, N 7. – P. 1232-1236
- 7 Owens A.P. 3rd, Mackman N. The antithrombotic effects of statins // *Annu Rev Med*. – 2014. – Vol. 65. – P. 433-445

REFERENCES

- 1 Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014;383(9927):1490-1502.
- 2 Glynn-Jones R, Lim F. Anal cancer: an examination of radiotherapy strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(5):1290-1301
- 3 Glanc S. *Mediko-biologicheskaja statistika* [Biomedical Statistics]. Moscow; 2011; 216 p.

4 Miyamoto M, Kotani K, Taniguchi N. Effect of non-antihypertensive drugs on endothelial function in hypertensive subjects evaluated by flow-mediated vasodilation. *Curr Vasc Pharmacol.* 2015;13(1):121-127

5 Buvalcev V. Endothelial dysfunction as a new concept of prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Intern. Med. J.* 2001;3:202-208

6 Wada H., Matsumoto T., Yamashita Y. Diagnosis of thrombosis by hemostatic markers. *Nihon Rinsho.* 2014;72(7):1232-1236

7 Owens AP. 3rd, Mackman N. The antithrombotic effects of statins. *Annu Rev Med.* 2014;65:433-445

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

Л.А. ПАК¹, З.А. МАНАМБАЕВА¹, Й. НОСО²,

Н.Ж. ШӘЙЖҮНІСОВА¹, А.Е. МУСИНА¹

¹Семей қаласының Мемлекеттік Медицина Университеті, Семей, Қазақстан Республикасы

²Шиманэ Медицина Университеті, Ода, Жапония

ТІК ІШЕК ҚАТЕРЛІ ІСІГІ БАР НАУҚАСТАРДЫҢ ЭНДОТЕЛИАЛДЫ ДИСФУНКЦИЯСЫН КОРРЕКЦИЯЛАУ

Эндотелиалды дисфункция – клиникалық тұрғыда кең тараған және маңызды жағдай, ол өзімен барлық патологиялық үрдістерді алып жүреді. Онкологиялық клиникаларда оның маңыздылығы аз зерттелген, оларды реттестіру мәселелері тәжірибелік тұрғыда қарастырылмаған.

Зерттеудің мақсаты. Тік ішек қатерлі ісігі бар науқастардың эндотелиалды дисфункциясын коррекциялау әдісін құрастыру және клиникалық апробациядан өткізу.

Материал және әдістері. Тік ішек қатерлі ісігі бар 86 науқас тексерілді, олардың 45 ер адам (52,3%), 41 әйел (47,7%) жас аралықтары 45 тен 70 жас (орташа жас көрсеткіші 62,3±1,8 жас). Циркуляциядағы эндотелиоциттер құрамын анықтадық, NO метаболиттер, қан құрамындағы фон Виллебранд факторын; эндотелийтәуелділік вазодилатация деңгейін (ЭТВД). Эндотелидің функционалды жағдайын коррекциялау үшін симвастатин қолданылды.

Нәтижелері және талқылау. Тік ішек қатерлі ісігі бар барлық науқастарда қантамыр эндотелиінің функциясының көрсеткіштерінің өзгергені анықталды, циркуляциядағы эндотелиоциттер құрамының жоғарлауымен көрінді, фон Виллебранд факторын концентрациясы және ЭТВД азаюы орын алды. Статиндер тобының дәрілерін қолдану, эндотелиге деген плеотропты әсері бар, осы бұзылыстарды коррекциялауға көмектесті. Нәтижесінде қанның ұюымен жүретін асқинулар санының

азаюы байқалады. Сәулелі терапиядан кейін 1 жыл мезгілінде науқастардың өмір сүру ұзақтығының артқаны байқалды.

Қорытынды. Статиндер тобының дәрілерін қолдану, сәулелі терапиядан кейінгі эндотелидегі бұзылыстарды коррекциялауға көмектеседі. Оны қолдану нәтижесінде қанның ұюы секілді қатар жүретін асқинулар санының азаюы және науқастардың өмір сүру ұзақтығы артады.

Негізгі сөздер: тік ішек қатерлі ісігі; сәулелі терапия; эндотелиалды дисфункция; статиндер.

SUMMARY

L.A. PAK¹, Z.A. MANAMBAEVA¹, Y. NOSO²

N.Zh. CHAIZHUNUSOVA¹, A.Ye. MUSSINA¹

¹Semey State Medical University, Semey c., Kazakhstan

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

CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH RECTAL CANCER

Endothelial dysfunction – is a common and clinically important condition and it is accompanied by severe pathological processes. In the oncology the role of endothelial function insufficiently studied and questions of correction is not developed.

The purpose of the research. Development and clinical testing of a method of endothelial dysfunction correction in patients with rectal cancer.

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±1,8 years). The content of circulating endothelial cells, NO metabolites, von Willebrand factor in the blood; degree endothelium vasodilation (EDVD) were determined. Simvastatin was used for correction of functional state of endothelium.

Results of the research. The presence of changes in indicators of vascular endothelial function, is to increase the number of circulating endothelial cells, the concentration of von Willebrand factor and reducing EDVD were revealed in all patients with rectal cancer. Using of the drug from the statin group, having pleiotropic effect in relation to the endothelium, provided correction of these disorders. As a result, there was a decrease in the number and elongation of the terms of thrombotic complications. An increase in survival of patients within 1 year from the beginning of radiotherapy was revealed.

Conclusions. Use of the drug from the statin group provides correction of endothelial dysfunction in patients with rectal cancer undergoing radiation therapy. Its use helps to reduce the frequency and increase in terms of the development of thrombotic complications, increase the duration of patient's life.

Key words: rectal cancer; radiation therapy; endothelial dysfunction; statins.

Для ссылки: Пак Л.А., Манамбаева З.А., Носо Й., Чайжунусова Н.Ж., Мусина А.Е. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных раком прямой кишки // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – No 5 (167). – P. 41-44

Статья поступила в редакцию 07.05.2016 г.

Статья принята в печать 12.05.2016 г.