

Получена: 3 марта 2016 / Принята: 11 апреля 2016 / Опубликовано online: 6 мая 2016

УДК 616.351-006-611.018.74-612.117-08

ОПЫТ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ

Лаура А. Пак, <http://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

Государственный медицинский университет города Семей,
Кафедра онкологии и визуальной диагностики,
г. Семей, Республика Казахстан

Резюме

Совершенствование консервативного лечения рака прямой кишки как одной из наиболее распространенных и опасных форм злокачественных новообразований, является важным направлением в современной онкологии.

Цель исследования – определение возможностей коррекции эндотелиальной дисфункции у больных раком прямой кишки и оценка ее влияния на состояние системы гемостаза и риск тромботических осложнений.

Материалы 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 исследования. Исследование показателей сосудистого эндотелия выявило наличие статистически значимого превышения содержания циркулирующих эндотелиоцитов, метаболитов NO в крови. Наблюдалось также значимое снижение показателей эндотелийзависимой вазодилатации. Степень нарушений зависела от клинической стадии. Эндотелиальная дисфункция сопровождалась нарушениями со стороны сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза. Последние выражались повышенной агрегацией тромбоцитов, снижением дезагрегации и превышением содержания фактора фон Виллебранда в крови. Гемостазиологические и эндотелиальные нарушения оказывали влияние на риск тромботических осложнений. Применение в составе лечения препарата из группы статинов способствовало коррекции нарушений эндотелия и гемостаза. В целом у всех обследованных больных частота тромбозов составила 36,0%. Имелись статистически значимые различия между подгруппами, выделенными в зависимости от применения статинов. Они составили 45,2%, $p=0,035$. При проведении коррекции развитие тромботических осложнений оказывалось более поздним.

Выводы. У больных раком прямой кишки наблюдается выраженная дисфункция сосудистого эндотелия. Применение препарата из группы статинов обеспечивает динамику к ее коррекции, что способствует уменьшению частоты и увеличению сроков развития тромботических осложнений.

Ключевые слова: рак прямой кишки; лучевая терапия; эндотелиальная дисфункция; статины.

Summary

**THE EXPERIENCE OF CORRECTION OF VASCULAR
ENDOTHELIAL FUNCTION AND HEMOSTASIS IN PATIENTS
WITH RECTAL CANCER**

Laura A. Pak, <http://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

**Semey State Medical University,
Department of Oncology and Visual Diagnostics, Semey, Kazakhstan**

A valuable trend in modern oncology it is improving the conservative treatment of rectal cancer, as one of the most common and dangerous form of malignancies

The purpose of the research – identifying of opportunities for correction of endothelial dysfunction in patients with rectal cancer and assessment of its impact on the state of the hemostatic system and the risk of thrombotic complications.

Materials 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; for endothelial function: the content of circulating endothelial cells, NO metabolites in the blood; endothelium-dependent vasodilation.

Results of the research. Investigated indicators of vascular endothelium revealed a statistically significant excess of circulating endothelial cells, NO metabolites in the blood. There was also a significant decline in endothelium-dependent vasodilation. The degree of disorders depended on the clinical stage. Endothelial dysfunction was accompanied by disorders of the vascular-platelet hemostasis. Recent expressed in increased platelet aggregation, disaggregation and decrease excess content of von Willebrand factor in the blood. Hemostatic and endothelial disorders influenced on the risk of thrombotic complications. Using, as part of the treatment, the drug from the statin group contributed to the correction of endothelial disorders and hemostasis. In general, in all patients the frequency of thrombosis was 36.0%. There were statistically significant differences between the groups allocated depending on the use of statins. They amounted for 45.2%, $p = 0.035$. Development of thrombotic complications, during the correction, proved later.

Conclusions. There is a pronounced dysfunction of the vascular endothelium in patients with rectal cancer. The using of the drug from the statin group provides dynamics to its correction, which helps to reduce the frequency and increase in terms of the development of thrombotic complications.

Keywords: rectal cancer; radiation therapy; endothelial dysfunction; statins.

Түйіндеме

**ТІК ІШЕКТІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІ БАР НАУҚАСТАРДА ТАМЫР
ЭНДОТЕЛИ ҚЫЗМЕТІ МЕН ГЕМОСТАЗ ЖҮЙЕСІНІҢ
БҰЗЫЛЫСТАРЫН КОРРЕКЦИЯЛАУ ТӘЖІРИБЕСІ**

Лаура А. Пак, <http://orcid.org/0000-0002-5249-3359>

**Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Онкология және
визуальді диагностика кафедрасы, Семей қаласы, Қазақстан Республикасы**

Қатерлі ісіктердің қауіпті және кең таралған түрлерінің бірі болып табылатын тік ішектің қатерлі ісігін консервативті емдеуді жетілдіру, заманауи онкологияның маңызды бағыты болып табылады.

Зерттеу мақсаты - тік ішектің қатерлі ісігі бар науқастарда эндотелиальді дисфункцияны түзету мүмкіндіктерін анықтау және оның гемостаз жүйесі мен тромбтық асқынулар дамудағы әсерін бағалау.

Материалдар және әдістер. Тік ішектің қатерлі ісігімен 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 көрсеткіштерін анықтады: тромбоциттердің агрегациясы; қандағы фон Виллебранд факторын (ВФ); эндотелиальді қызмет үшін: айналымдағы эндотелиоциттерді, қандағы NO метаболиттерін; эндотелий тәуелді вазодилатацияны.

Зерттеу нәтижелері. Тамырлық эндотелий көрсеткіштерін зерттеу айналымдағы эндотелиоциттер, қандағы NO метаболиттер деңгейінің статикалық айқын жоғарлағанын көрсетті. Сонымен қатар эндотелий тәуелді вазодилатацияның айқын төмендеуі байқалды. Бұзылыстар дәрежесі клиникалық кезеңіне байланысты болды. Эндотелиальді дисфункция гемостаз жүйесінің тамырлық-тромбоцитарлық түйіні жағынан бұзылыстармен бірге жүрді. Соңғылары қанда тромбоциттердің жоғарлаған агрегациясымен, дезагрегацияның төмендеуімен және фон Виллебранд факторының жоғарлауымен көрінді. Гемостазиологиялық және эндотелиальді бұзылыстар тромбтық асқынулар дамуына әсер етеді. Статиндер тобындағы препараттарды емдеу құрамында қолдану эндотелиальді және гемостаз бұзылыстарының бұзылыстарын түзетуге әсер етті. Жалпы барлық зерттелген науқастарда тромбоз жиілігі 36,0% құрады. Статиндерді қолдануға байланысты белгіленген топтар арасында айқын статикалық айырмашылықтар болды. Олар 45,2%, $p=0,035$ құрады. Коррекция жүргізген кезде тромбтық асқынулар дамуы кеш көрініс берді.

Қорытынды: Тік ішектің қатерлі ісігі бар науқастарда тамырлық эндотелидің айқын дисфункциясы байқалады. Статиндер тобындағы препараттарды қолдану коррекцияға деген қарқынды қамтамасыз етіп, тромбтық асқынулар даму уақытын ұзартады және жиілігінің азаюына әсер етеді.

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

Библиографическая ссылка:

Пак Л.А. Опыт коррекции нарушений функции сосудистого эндотелия и системы гемостаза у больных раком прямой кишки // Наука и Здоровоохранение. 2016. №2. С. 118-128.

Pak L.A. The experience of correction of vascular endothelial function and hemostasis in patients with rectal cancer. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 2, pp. 118-128.

Пак Л.А. Тік ішектің қатерлі ісігі бар науқастарда тамыр эндотелиі қызметі мен гемостаз жүйесінің бұзылыстарын коррекциялау тәжірибесі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №2. Б. 118-128.

Введение. Рак прямой кишки – одна из наиболее существенных проблем в современной онкологии. Несмотря на то, что по распространенности он находится на 6-7 месте среди всех локализаций злокачественных новообразований, по числу летальных исходов в развитых странах занимает одно из первых мест [5,8]. Достаточно часто это новообразование выявляется лишь на поздних стадиях, когда радикальное лечение невозможно или сопряжено с чрезмерно высоким риском. Выживаемость таких больных очень невысока [17].

Совершенствование консервативного лечения, таким образом, оказывается одним из ведущих направлений решения данной проблемы.

Определение подходов, способствующих улучшению результатов лучевой терапии и снижению частоты осложнений, может быть полезным для улучшения продолжительности и качества жизни [10].

Цель исследования – определение возможностей коррекции эндотелиальной дисфункции у больных раком прямой кишки и оценка ее влияния на состояние системы гемостаза и риск тромботических осложнений.

Материалы и методы исследования

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).

При включении больных в исследование использованы следующие критерии: наличие верифицированного диагноза рака прямой кишки (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 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 гамматерапии 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 зависимости от проведенного дополнительного метода лечения больные были распределены на две группы:

1. Использования в периоде после лучевой терапии с целью коррекции эндотелиальной дисфункции препарата симвастатин (антигиперхолестеринемическое средство – ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы), обладающий

плейотропным нормализующим действием на состояние сосудистого эндотелия [4]. В группу включены 40 пациентов, в том числе 21 с III клин.стадией рака прямой кишки и 19 – с IV клин. стадией.

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

Методы исследования эндотелиальной функции: содержание слущенных (циркулирующих) эндотелиоцитов в периферической крови [11]; содержание метаболитов NO (мет. NO) в крови [15]; определение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) [6].

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 (ИДТ) 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 [2].

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 [1]. Граничным показателем статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принято $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

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

Таблица 1.

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.НО, 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
<i>Примечание</i> – P1, P2 – статистическая значимость различий между контрольной группой и больными в подгруппах соответственно, P3 – статистическая значимость различий между подгруппами						

Следует указать, что в обеих группах пациентов наблюдались статистически значимые различия с контролем. Имелось существенное превышение числа ЦЭ с очень высокой степенью статистической значимости. Зато 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. ст.

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.НО, 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
<i>Примечание</i> – P1, P2 – статистическая значимость различий между контрольной группой и больными в подгруппах соответственно, P3 – статистическая значимость различий между подгруппами						

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 весьма значительные различия по показателям состояния сосудистого эндотелия с обычным ведением больных раком прямой кишки. Наиболее существенным, мы полагаем, достигнуто снижение повреждения эндотелиоцитов, проявлением которого

является уменьшение числа ЦЭ, а также рост ЭЗВД. Если первое предполагает потенциальное снижение риска (укоренения) диссеминированных опухолевых клеток, то второе также может служить элементом предотвращения метастазирования за счет профилактики микротромбообразования, стаза и прикрепления опухолевых клеток к базальной мембране сосуда.

Динамика к нормализации функционального состояния эндотелия могла также привести к улучшению со стороны системы гемостаза. Мы провели соответствующий анализ, результаты которого представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3.

Сравнительные характеристики состояния системы гемостаза 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			
АДФ-ИА, %	40,9±3,6	61,5±4,7	55,2±3,8	0,040	0,039	0,115
АДФ-ИСА, %	49,4±3,8	68,7±5,3	61,6±4,3	0,043	0,050	0,141
ИДТ, %	19,6±1,4	11,4±1,3	14,5±1,5	0,033	0,046	0,083
ПИ, %	72,2±3,7	95,3±6,6	84,4±5,3	0,050	0,098	0,105
РПДФ, мкг/мл	0,5±0,1	2,6±0,2	1,9±0,1	<0,001	0,002	0,042
АТ-III, усл.ед.	95,3±5,9	47,3±3,9	61,7±4,6	0,016	0,041	0,047
<i>Примечание – P1, P2 – статистическая значимость различий между контрольной группой и больными в подгруппах соответственно, P3 – статистическая значимость различий между подгруппами</i>						

Таблица 4.

Сравнительные характеристики состояния системы гемостаза 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			
АДФ-ИА, %	40,9±3,6	80,4±5,5	67,9±3,8	0,015	0,027	0,050
АДФ-ИСА, %	49,4±3,8	85,8±5,9	72,7±4,5	0,022	0,035	0,063
ИДТ, %	19,6±1,4	6,8±0,6	12,1±0,8	0,006	0,030	0,026
ПИ, %	72,2±3,7	102,7±6,6	97,5±5,7	0,041	0,045	0,177
РПДФ, мкг/мл	0,5±0,1	5,5±0,4	4,3±0,2	<0,001	<0,001	0,040
АТ-III, усл.ед.	95,3±5,9	41,6±4,3	58,2±5,1	0,021	0,041	0,038
<i>Примечание – P1, P2 – статистическая значимость различий между контрольной группой и больными в подгруппах соответственно, P3 – статистическая значимость различий между подгруппами</i>						

У больных раком прямой кишки III клин. ст. была выявлена умеренная тенденция к нормализации исследованных гемостазиологических показателей в группе коррекции эндотелиальной дисфункции. Не было статистически значимых различий между группами по показателям агрегации и дезагрегации тромбоцитов. Напротив, у больных группы применения симвастатина значимо ниже в отдаленном периоде было содержание в крови РПДФ (на 26,9%, $p=0,042$) и, напротив, выше активность АТ-III (на 30,4%, $p=0,047$). На первый взгляд результат является парадоксальным, потому что «мишенью» для воздействия симвастатина мы считали нарушение функции эндотелия и, соответственно, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз. Однако следует учитывать, что исходно нарушения его показателей в численном выражении были меньшими, чем плазменно-коагуляционного. Кроме того, плазменно-коагуляционное звено вторично активируется после патологической активации сосудисто-тромбоцитарного посредством каскадных механизмов. Степень отклонений при этом обычно нарастает.

У пациентов с IV клин. ст. рака прямой кишки были определены более выраженные отклонения от контрольной группы в исходе, что определило наличие больших различий между группами коррекции и сравнения. Так, по уровню АДФ-индуцированной агрегации различия составили 15,5% ($p=0,050$), аналогичный уровень различий был по суммарному индексу агрегации. Средняя величина ИДТ была в группе применения симвастатина на 77,9% выше, чем в группе сравнения ($p=0,026$). Как и при III клин. ст., не

было существенных различий между подгруппами по величине протромбинового индекса. Аналогично, отмечалось относительное снижение РПДФ (на 21,8%, $p=0,040$) и более значительное превышение активности АТ-III, составившее 40,0% ($p=0,038$).

В целом полученные данные свидетельствовали о снижении риска в первую очередь тромботических осложнений у больных, принимавших симвастатин. Однако это вовсе не определяет необходимость его применения, поскольку, как известно, существует ряд методов коррекции нарушений системы гемостаза, куда более эффективных, чем плеотропное действие гиполипидемических препаратов. Мы полагаем, что более существенным основанием для использования препаратов данной группы является именно эндотелийстабилизирующий эффект. Его позитивное действие не ограничивается профилактикой тромботических осложнений, а может быть связано с общей реакцией организма на наличие новообразования. Это послужило одной из причин для выбора в качестве группы обследования пациентов с неоперабельным раком прямой кишки. Сохранение новообразования в организме позволило проанализировать влияние коррекции эндотелиальной дисфункции на его течение и риск развития тромбозов.

В таблице 5 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.

Таблица 5.

Частота 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				Всего	
	III стадия, n=47		IV стадия, n=39			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Применения симвастатина, n=40	4	19,0	6	31,6	10	25,0
Сравнения, n=46	10	38,5	11	55,0	21	45,6
Всего	14	29,8	17	43,6	31	36,0

При III клин. стадии данные осложнения за период наблюдения с медианой $1,4 \pm 0,2$ 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 сопровождались 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 (рисунок 1).

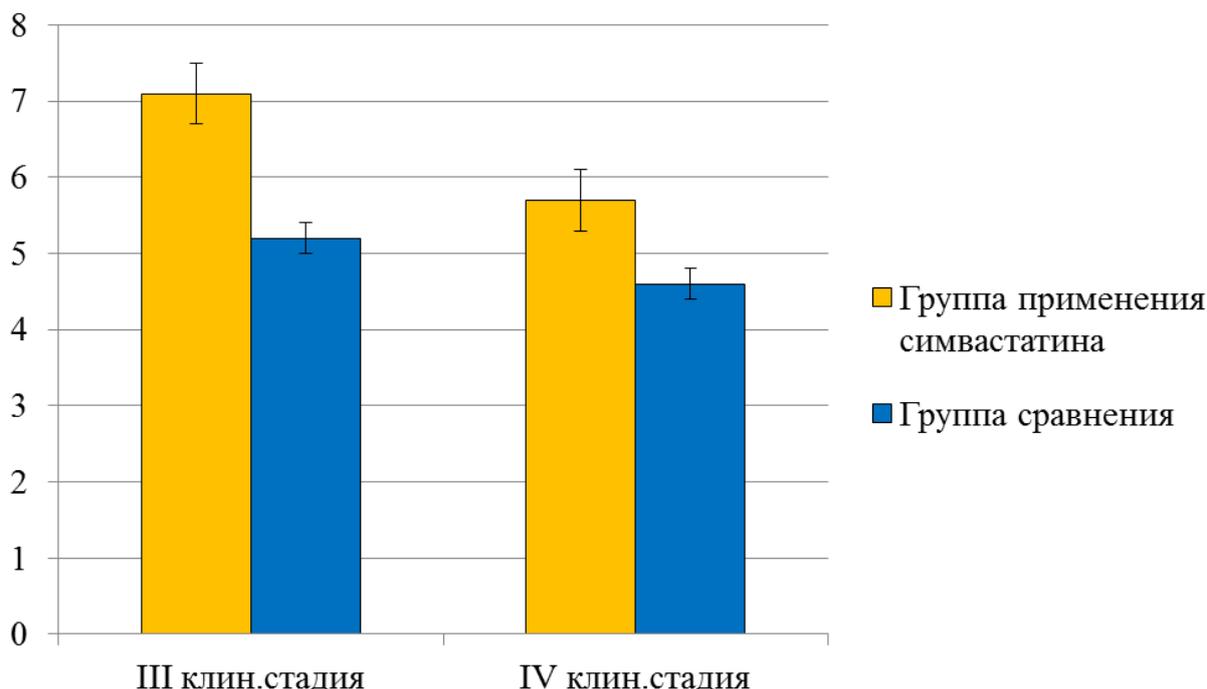


Рисунок 1 - Сроки развития тромботических осложнений у больных в зависимости от стадии и проводимого лечения (медиана наблюдения – $1,4 \pm 0,2$ года)

При III клин. стадии различия составили 1,9 месяца (36,5%, $p=0,046$), а при IV клин. стадии – 1,1 месяца (23,9%, $p=0,061$).

Обсуждение

Эндотелиальная дисфункция – патогенетический фактор, роль которого при заболеваниях различных классов оценивается по-разному. Наибольшую роль ей придают в кардиологической практике [3,12]. Однако общность механизмов развития осложнений в кардиологии, хирургии, онкологии позволяет сходные выводы и применять сходные подходы.

Одним из важнейших механизмов развития острых осложнений во всех этих случаях является избыточное тромбообразование. Как

и при острых сосудистых катастрофах в кардиологической практике, во всех остальных случаях трудно переоценить роль сосудистого эндотелия в их развитии. Однако, в отличие от плазменно-коагуляционного звена, хорошо контролируемого применением прямых и непрямых антикоагулянтов, коррекция сосудисто-тромбоцитарного гемостаза обычно менее эффективна [9,24].

Ещё меньше развиты подходы к коррекции эндотелиальной дисфункции. К числу последних относится стимуляция NO-продуцирующей функции, защита от свободнорадикальных процессов, поддержка метаболизма [14]. Свойствами нормализовать функцию эндотелия обладают доноры NO-

групп (L-аргинин, некоторые бета-адреноблокаторы), препараты полиненасыщенных жирных кислот, некоторые антиоксиданты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины. У каждой из групп препаратов существуют собственные особенности влияния на эндотелий [19,21].

В своем исследовании мы выбрали препарат из группы статинов как возможный фактор коррекции эндотелиальной дисфункции, не имеющий ограничений и прямых противопоказаний в применении у больных злокачественными новообразованиями [20]. Более того, имеются пока неполные данные в пользу возможности прямого действия статинов на метаболизм опухолевых клеток и регуляцию опухолевого роста, дающего позитивный клинический эффект [7,18].

В ранее проведенных исследованиях было показано плеiotропное действие статинов на многие факторы развития сосудистых катастроф. Ведущим из них признано влияние на сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза [16,22].

В нашем исследовании также было определено опосредованное эндотелий-стабилизирующим эффектом статинов улучшение показателей сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, но также и плазменно-коагуляционного, реактивация ферментативных компонентов противосвертывающих механизмов. Последнее, вероятно, связано с блокировкой каскада свертывания, в конечном счете истощающего возможности восстановления плазменного АТ-III [13,23].

Лабораторные изменения, выявленные в ходе применения статинов, соответствовали наличию некоторых клинических результатов. Наиболее обнадеживающим служит снижение общей частоты тромбозов, хотя оно и не привело к существенному увеличению продолжительности жизни пациентов. Последнее более вероятно при применении метода у больных, имеющих большую выживаемость, особенно в результате проведения радикальных оперативных вмешательств.

Литература:

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М., 2011. – 216 с.
2. Момот А.П. Патология гемостаза принципы и алгоритмы клиничко-лабораторной диагностики. СПб., 2006. – 185 с.
3. Bertoluci M.C., Cé G.V., da Silva A.M., Wainstein MV, Boff W, Puñales M. Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular disease in type 1 diabetes. *World J Diabetes*. 2015 Jun 10;6(5):679-92.
4. Blum A. HMG-CoA reductase inhibitors (statins), inflammation, and endothelial progenitor cells-New mechanistic insights of atherosclerosis. *Biofactors*. 2014 May-Jun;40(3):295-302.
5. Brenner H., Kloor M., Pox C.P. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1490-502.
6. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32 Suppl 3:S29-32.
7. Corcos L., Le Jossic-Corcos C. Statins: perspectives in cancer therapeutics. *Dig Liver Dis*. 2013 Oct;45(10):795-802.
8. Favoriti P., Carbone G., Greco M., Pirozzi F., Pirozzi R.E., Corcione F. Worldwide burden of colorectal cancer: a review. *Updates Surg*. 2016 Apr 11.
9. Franchini M., Bonfanti C., Lippi G. Cancer-associated thrombosis: investigating the role of new oral anticoagulants. *Thromb Res*. 2015 May;135(5):777-81.
10. Glynn-Jones R., Lim F. Anal cancer: an examination of radiotherapy strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Apr 1;79(5):1290-301.
11. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol Bohemoslov*. 1978;27(2):140-4.
12. King T.F., McDermott J.H. Endothelial progenitor cells and cardiovascular disease. *J Stem Cells*. 2014;9(2):93-106.
13. Levi M. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol*. 2014 Jun;36(3):228-36.
14. 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):121-7.

15. Molina J.A., Jiménez-Jiménez 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 Jul;2(3):225-7.
16. Owens A.P. 3rd, Mackman N. The antithrombotic effects of statins. *Annu Rev Med.* 2014;65:433-45.
17. Palefsky J.M. Screening to prevent anal cancer: Current thinking and future directions. *Cancer Cytopathol.* 2015 Sep;123(9):509-10.
18. Pisanti S., Picardi P., Ciaglia E., D'Alessandro A., Bifulco M. Novel prospects of statins as therapeutic agents in cancer. *Pharmacol Res.* 2014 Oct;88:84-98.
19. Profumo E., Buttari B., Saso L., Rigano R. Pleiotropic effects of statins in atherosclerotic disease: focus on the antioxidant activity of atorvastatin. *Curr Top Med Chem.* 2014;14(22):2542-2551.
20. Strykowska-Góra A., Karczmarek-Borowska B., Góra T., Krawczak K. Statins and cancers. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015;19(3):167-75.
21. Su J.B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol.* 2015 Nov 26;7(11):719-741.
22. Undas A., Brummel-Ziedins K.E., Mann K.G. Anticoagulant effects of statins and their clinical implications. *Thromb Haemost.* 2014 Mar 3;111(3):392-400.
23. Violi F., Calvieri C., Ferro D., Pignatelli P. Statins as antithrombotic drugs. *Circulation.* 2013 Jan 15;127(2):251-7.
24. Wada H., Matsumoto T., Yamashita Y.. Diagnosis of thrombosis by hemostatic markers. *Nihon Rinsho.* 2014 Jul;72(7):1232-6.
15. Molina J.A., Jiménez-Jiménez 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, Jul;2(3):225-7.
4. Blum A. HMG-CoA reductase inhibitors (statins), inflammation, and endothelial progenitor cells-New mechanistic insights of atherosclerosis. *Biofactors.* 2014, May-Jun;40(3):295-302.
5. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet.* 2014 Apr 26;383(9927):1490-502.
6. Celermajer D.S. Testing endothelial function using ultrasound. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998, 32, Suppl 3, P.29-32.
7. Corcos L., Le Jossic-Corcos C. Statins: perspectives in cancer therapeutics. *Dig Liver Dis.* 2013, Oct;45(10):795-802.
8. Favoriti P, Carbone G, Greco M, Pirozzi F, Pirozzi RE, Corcione F. Worldwide burden of colorectal cancer: a review. *Updates Surg.* 2016, Apr 11.
9. Franchini M., Bonfanti C., Lippi G. Cancer-associated thrombosis: investigating the role of new oral anticoagulants. *Thromb Res.* 2015, May;135(5):777-81.
10. Glynne-Jones R., Lim F. Anal cancer: an examination of radiotherapy strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011, Apr 1;79(5):1290-301.
11. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol Bohemoslov.* 1978, 27(2):140-4.
12. King T.F., McDermott J.H.. Endothelial progenitor cells and cardiovascular disease. *J Stem Cells.* 2014, 9(2):93-106.
13. Levi M. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol.* 2014, Jun;36(3):228-36.
14. 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):121-7.
15. Molina J.A., Jiménez-Jiménez 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, Jul;2(3):225-7.
16. Owens A.P. 3rd, Mackman N. The antithrombotic effects of statins. *Annu Rev Med.* 2014, 65, P. 433-45.

References:

1. Glanc S. Mediko-biologicheskaya statistika [Biomedical Statistics]. – M., 2011, 216 p.
2. Momot A.P. Patologiya gemostaza printsipy i algoritmy kliniko-laboratornoi diagnostiki [Principles and algorithms for clinical and laboratory diagnosis of hemostasis pathology]. SPb., 2006, 185 p
3. Bertoluci M.C., Cé G.V., da Silva A.M, Wainstein MV, Boff W, Puñales M. Endothelial dysfunction as a predictor of cardiovascular

17. Palefsky J.M. Screening to prevent anal cancer: Current thinking and future directions. *Cancer Cytopathol.* 2015, Sep;123(9):509-10.

18. Pisanti S., Picardi P., Ciaglia E., D'Alessandro A., Bifulco M. Novel prospects of statins as therapeutic agents in cancer. *Pharmacol Res.* 2014, Oct;88:84-98.

19. Profumo E., Buttari B., Saso L., Rigano R. Pleiotropic effects of statins in atherosclerotic disease: focus on the antioxidant activity of atorvastatin. *Curr Top Med Chem.* 2014, 14(22):2542-2551.

20. Strykowska-Góra A., Karczmarek-Borowska B., Góra T., Krawczak K. Statins and cancers. *Contemp Oncol (Pozn).* 2015, 19(3):167-75.

21. Su J.B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol.* 2015, Nov 26;7(11):719-741.

22. Undas A., Brummel-Ziedins K.E., Mann K.G. Anticoagulant effects of statins and their clinical implications. *Thromb Haemost.* 2014, Mar 3;111(3):392-400.

23. Violi F., Calvieri C., Ferro D., Pignatelli P. Statins as antithrombotic drugs. *Circulation.* 2013, Jan 15;127(2):251-7.

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

Контактная информация:

Пак Лаура Алексеевна – PhD докторант, по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: Восточно-Казахстанская область, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103

E-mail: laura_pak86@yahoo.com

Телефон: +7(707)1011393