УДК 616.37-002-006-611.018.7-089

Я.М. Шойхет¹, С.Т. Олжаев², А.Ф. Лазарев¹¹Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина, г. Барнаул, Россия,²ГКП на ПХВ Алматинский региональный онкологический диспансер, г. Алматы, Казахстан

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Аннотация

Исследование проведено с использованием мультидисциплинарного направления современной медицины – изучения сосудистого эндотелия. Цель работы – определить значимость морфо-функциональных нарушений сосудистого эндотелия в плане течения послеоперационного периода у больных со злокачественными новообразованиями панкреатодуоденальной зоны. Обследованы 76 больных со злокачественными новообразованиями панкреатодуоденальной зоны II-IV клинической стадии. Полученные данные свидетельствуют о двух основных моментах. Степень эндотелиальной дисфункции у онкологических больных с послеоперационными осложнениями превышает таковую у пациентов без осложнений. При этом наиболее значимые нарушения выявляются в отношении показателей, ассоциированных с системой гемостаза. Потенциальным направлением для уменьшения риска послеоперационных осложнений в онкологической практике может быть коррекция эндотелиальных нарушений.

Ключевые слова: рак панкреатодуоденальной зоны, послеоперационные осложнения, эндотелиальная дисфункция.

Для современных биомедицинских специальностей сосудистый эндотелий – его физиология, патологические изменения, их прогностическая, диагностическая значимость и коррекция – становятся не менее важными, чем десятилетие назад иммунологические параметры. Недавно возникшая и бурно развивающаяся наука об эндотелии, ещё даже не имеющая общепринятого названия, относится к числу мультидисциплинарных в рамках теоретической и клинической медицины, поскольку сосудистая система – одно из важнейших связующих звеньев человеческого организма [1,2].

В то же время, в клинической онкологии до настоящего времени состояние сосудистого эндотелия практически не принимается во внимание. В качестве единственного параметра, ассоциированного с эндотелием и служащего прогностическим критерием у больных злокачественными новообразованиями, используется только эндотелиальный сосудистый фактор роста [3,4]. Данный показатель отражает только влияние эндотелия на статус неоваскуляризации опухоли, и не может быть использован для оценки эндотелиальноассоциированного риска метастазирования, риска развития тромбоэмболических осложнений [5].

Кроме того, как показывают результаты ряда недавних исследований, функциональное состояние эндотелия оказывает значимое воздействие на частоту осложнений раннего послеоперационного периода [6].

Гнойно-воспалительные осложнения при оперативных вмешательствах на органах желудочно-кишечного тракта всегда представляют наибольший риск неблагоприятных исходов. В онкохирургической практике следует учитывать как предрасполагающие факторы, так и потенцированное неблагоприятное влияние осложнений данной категории на исходы лечения. Во-первых, само по себе использование специфической противоопухолевой терапии снижает иммунный статус и естественную резистентность организма [7], во-вторых, ассоциированное с этими изменениями развитие осложнений резко увеличивает риск катастрофических нарушений со стороны анастомозов, обуславливающих наибольшую часть летальных случаев в раннем послеоперационном периоде [8].

Имея в виду комплексный анализ влияния нарушений состояния сосудистого эндотелия на клинические результаты лечения больных со злокачественными новообразованиями в панкреатодуоденальной зоне, мы изучили особенности некоторых показателей эндотелия в связи с развитием послеоперационных осложнений.

Цель исследования – определить значимость морфо-функциональных нарушений сосудистого эндотелия в плане течения послеоперационного периода у больных со злокачественными новообразованиями панкреатодуоденальной зоны.

Материалы и методы

В клинических условиях обследованы 76 больных со злокачественными новообразованиями панкреатодуоденальной зоны, в том числе 64 – с раком поджелудочной железы, 7 – с раком большого дуоденального сосочка и 5 – с раком терминального отдела общего желчного протока. При распределении больных по стадиям согласно классификации TNM, со II стадией новообразования было всего 6 пациентов (7,9%), с III стадией – 39 (51,3%) и с IV стадией – 31 (40,8%).

Мужчин, в группе обследованных было 49 (64,5%), женщин – 27 (35,5%). Обследованные находились в возрасте от 47 до 70 лет, средний возраст по группе составил $62,2 \pm 1,4$ года).

Принимая во внимание особенности частоты выявления злокачественных опухолей данной локализации, предполагающие в отечественных условиях большое количество запущенных новообразований, в исследование были включены пациенты, требующие радикальных вмешательств, осуществляемых открытым способом, с большим объемом удаляемых тканей и лимфодиссекцией.

Соответственно, учитывая наличие злокачественного новообразования и связанного с ним системного поражения, необходимость применения дополнительных методов противоопухолевой терапии, все пациенты относились к группе высокого риска развития послеоперационных осложнений.

В качестве методов исследования сосудистого эндотелия использованы: определение содержания слущенных (циркулирующих) эндотелиоцитов в крови по Hladovec J. et al, 1978; анализ концентрации фактора

Виллебранда в крови на формализированных тромбоцитах по З.С. Баркаган; выявление степени эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) путем доплерокардиографической пробы по D. Celermajer et al. [9]; определение содержания метаболитов оксида азота в крови по Navarro J.A., Molina J.A. в модификации Карпюк В.Б. и соавт.

Статистический анализ предусматривал определение степени значимости различий выраженности эндо-

телиальных нарушений у лиц с наличием и отсутствием послеоперационных осложнений с использованием непараметрического метода (по Манну-Уитни). Граничным показателем наличия статистической значимости различий было принято $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

Структура осложнений раннего послеоперационного периода представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Ранние послеоперационные осложнения.

Вид осложнения	Число больных	%
Несостоятельность анастомоза	4	5,3
Нагноение послеоперационной раны	23	30,3

Наиболее частые ранние местные послеоперационные осложнения – нагноение послеоперационной раны – отмечались в трети клинических случаев, а наиболее грозные – несостоятельность сформированного анастомоза – только у 5,3% больных.

При развитии несостоятельности анастомоза, как гораздо более опасного осложнения, наличие нагноения послеоперационной раны (имевшее место в 3 из 4 случаев) не учитывалось.

Таблица 2.

Показатели, характеризующие состояние сосудистого эндотелия, в общей группе обследованных больных в сравнении с контролем.

Показатель	Контрольная группа	Обследованные больные
Число циркулирующих эндотелиоцитов в крови (на 1000 тромбоцитов)	2,2	8,5
Концентрация фактора Виллебранда (мкг/мл)	51,7	113,2
ЭЗВД (%)	18,6	12,3
Метаболиты NO в крови (мкг/мл)	41,3	59,6

Примечание - * - различия между группами статистически значимы, $p < 0,01$

У обследованных пациентов в общей группе было выявлено статистически значимое превышение содержания циркулирующих в периферической крови эндотелиоцитов. Степень различий со средним показателем группы сравнения достигала 3,9 раза ($p < 0,01$).

Также о выраженном повреждении сосудистого эндотелия при наличии злокачественных новообразований свидетельствовало более чем двукратное превышение концентрации в крови фактора Виллебранда ($p < 0,01$).

Напротив, степень эндотелий зависимой вазодилатации, определяющая способность к расширению сосудов после ишемии или в результате ишемического воздействия на области кровоснабжения, была значительно снижена (на 34,0%, $p < 0,05$).

Повреждения эндотелия сосудов на фоне региональной или локальной (что более характерно для злокачественных новообразований) ишемии приводит обычно к увеличению продукции важнейшего вазодилатирующего фактора – оксида азота. Данный процесс имеет весьма сложные связи с генезом новообразования, процессом неоваскуляризации и обеспечением кровоснабжения ткани опухоли в различных условиях. Тем не менее, важно отметить, что повышение продукции метаболитов NO далеко не всегда соответствует положительным для организма в целом явлениям в случае наличия сосудистой патологии или новообразования [10].

В нашем исследовании отмечалось относительное повышение концентрации NO у больных, степень которого в среднем достигала 44,0% ($p < 0,01$).

Кроме того, между всеми исследованными численными показателями, характеризующими эндотелиальную функцию, были определены взаимосвязи, проявляющиеся в рамках проведенного анализа корреляци-

ями высокой и умеренной силы. Так, число смещенных эндотелиоцитов имело статистически значимую прямую корреляционную связь с концентрацией фактора Виллебранда ($r = 0,73$, $p = 0,0038$), обратную – со степенью ЭЗВД ($r = -0,66$, $p = 0,0047$). Не была статистически значимой связь первого из указанных показателей только с содержанием метаболитов NO в крови, которое подчинялось более сложной закономерности.

В таблице 3 представлены данные, характеризующие состояние сосудистого эндотелия у больных в зависимости от наличия ранних послеоперационных осложнений.

Степень превышения содержания циркулирующих эндотелиоцитов в группе без послеоперационных осложнений составила 3,1 раза, а с наличием осложнений – 5,3 раза ($p < 0,05$, $p < 0,01$ соответственно). Различия между группами в сторону превышения при наличии тяжелых осложнений составили 70,0% ($p < 0,01$).

Аналогично, в весьма значительной степени различались в выделенных подгруппах показатели содержания фактора Виллебранда. Степень превышения такового у больных без осложнений в раннем послеоперационном периоде составила 91,3% ($p < 0,05$), с послеоперационными осложнениями – 171,2% ($p < 0,01$). Также статистически значимыми были различия между подгруппами больных (41,9%, $p < 0,05$).

Снижение среднего показателя ЭЗВД отмечалось в обеих подгруппах, однако, степень таковой при отсутствии послеоперационных осложнений составляла только 25,2% ($p < 0,05$), а при наличии осложнений – 48,8% ($p < 0,01$). При этом статистически значимой оказалась и разница между подгруппами, достигающая 32,3% ($p < 0,05$).

Таблица 3.

Показатели состояния сосудистого эндотелия в зависимости от наличия ранних послеоперационных осложнений.

Показатель	Контрольная группа	Больные со злокачественными новообразованиями панкреатодуоденальной зоны	
		без ранних осложнений	с ранними послеоперационными осложнениями
Число циркулирующих эндотелиоцитов в крови (на 1000 тромбоцитов)	2,2	6,8	11,6
Концентрация фактора Виллебранда (%)	51,7	98,5	139,9
ЭЗВД (%)	18,6	13,9	9,4
Метаболиты NO в крови (мкМ/л)	41,3	44,2	87,5

Практически не наблюдалось особенностей содержания метаболитов оксида азота у больных без ранних послеоперационных осложнений. Данный факт оказывается существенно интересным, учитывая наличие эндотелиальной дисфункции по всем прочим исследованным показателям.

По нашему мнению, повреждение сосудистого эндотелия у больных со злокачественными новообразованиями, оперированных без развития осложнений в большой степени компенсируется в функциональном плане пожилым возрастом, наличием сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Известно, что у пожилых лиц и при артериальной гипертензии продукция NO эндотелием может снижаться [11].

Развитие гнойно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде резко меняет картину преобладающих влияний на сосудистый эндотелий. Известны прямые и опосредованные воздействия, заставляющие его при наличии оксидативного стресса производить большой объем свободного NO, который, тем не менее, не обеспечивает адекватной вазодилатации в виду нарушения чувствительности эффекторных клеток и компартмента воздействия [12].

В ряде проведенных ранее исследований было показано, что эндотелиальная дисфункция в широком смысле этого термина, предусматривающая морфологические изменения сосудистого эндотелия и функциональные нарушения, ассоциирована с повышенным риском развития гнойно-воспалительных хирургических осложнений [6,13]. Однако до настоящего времени исследования в данном направлении не затрагивали больных со злокачественными новообразованиями. В то же время, у последних развитие любых осложнений в гораздо большей степени связано с риском для жизни, нежели в любых других неургентных хирургических ситуациях.

Полученные данные свидетельствуют о двух основных моментах. Во-первых, степень эндотелиальной дисфункции у онкологических больных значительно превышает таковую при прочих формах хирургической патологии желудочно-кишечного тракта. При этом наиболее значимые нарушения выявляются в отношении показателей, ассоциированных с системой гемостаза.

Тромбоэмболические осложнения и нарушения локального кровообращения определяют развитие большинства ранних послеоперационных осложнений. Даже несостоятельность анастомозов, как показывают результаты патофизиологических исследований, ассоциирована с тромбозами в зоне анастомоза или другими причинами недостаточности местного кровообращения [14]. Потенцирование таковых при злокачественных новообразованиях за счет системных изменений эндотелия резко повышает степень риска. Поэтому уровень

нарушения эндотелиальной функции может служить прогностическим критерием, для определения значимости которого требуются дальнейшие исследования.

Более того, потенциальным направлением для уменьшения риска послеоперационных осложнений в онкологической практике может быть коррекция эндотелиальных нарушений, пути реализации которой могут заключаться в воздействии на системные и местные механизмы.

Литература:

1. Versari D., Daghini E., Viridis A., Ghiadoni L., Taddei S. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human // Br J Pharmacol. 2009; 157(4): 527-36.
2. Zhang Z., Helman J.I., Li L.J. Lymphangiogenesis, lymphatic endothelial cells and lymphatic metastasis in head and neck cancer--a review of mechanisms // Int J Oral Sci. 2010; 2(1): 5-14.
3. Keefe D., Bowen J., Gibson R., Tan T., Okera M., Stringer A. Noncardiac vascular toxicities of vascular endothelial growth factor inhibitors in advanced cancer: a review. Oncologist. 2011; 16(4): 432-44.
4. Bridges E.M., Harris A.L. The angiogenic process as a therapeutic target in cancer. Biochem Pharmacol. 2011; 81(10): 1183-91.
5. Cappetta A., Lonardi S., Pastorelli D., Bergamo F., Lombardi G., Zagonel V. Advanced gastric cancer (GC) and cancer of the gastro-oesophageal junction (GEJ): focus on targeted therapies. Crit Rev Oncol Hematol. 2012; 81(1): 38-48.
6. Савельев В.С., Петухов В.А. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции в хирургии (интернет-ресурс) // <http://medi.ru/doc/250902.htm>.
7. Бабышкина Н.Н., Стахеева М.Н., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В., Гарбуков Е.Ю. Иммунологические параметры и уровень продукции цитокинов у больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы. Цитокины и воспаление. 2006; 5,1: 37-43.
8. Селихова Ю.Б. Характеристика иммунной и кровяной системы у больных раком молочной железы на различных этапах противоопухолевой терапии: автореф. дисс. к.м.н. Новосибирск, 2008: 23.
9. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Spiegelhalter D.J. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. J. Am. Coll. Cardiol. 1994; 24: 471-76.
10. Невзорова В.А., Помоголова О.Г., Настрадаин О.В. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании метаболического синдрома от факторов риска до сосудистых катастроф. Тихоокеанский мед. журн. 2008; 3: 69-74.

11. Мартынов А.И., Аветян Н.В., Акатова Е.В. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью. Кардиология. 2005; 10: 101-4.

12. Винокурова Л.В., Березина О.И., Дроздов В.Н., Петраков А.В., Нилова Т.В. Значение оксида азота и малонового диальдегида в диагностике обострения хронического панкреатита и эффективности его лечения. Лечащий врач. 2011; 2: 39-43.

13. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека. Лаб. Медицина. 2005; 7: 19-24.

14. Шарипов И.И. Профилактика несостоятельности анастомозов полых органов желудочно-кишечного тракта (экспериментальное исследование): автореф. дисс. к.м.н. Уфа, 2007: 25.

Тұжырым

ҚАТЕРЛІ ІСКІПЕН АУЫРҒАН ОТА ЖАСАЛҒАН НАУҚАСТАРҒА ЭНДОТЕЛИИ ДИСФУНКЦИЯСЫНЫҢ ҚӨРСЕТКІШТЕРІНІҢ МАНЫЗЫ

Я.М. Шойхет¹, С.Т. Олжаев², А.Ф. Лазарев¹

Ресей, Барнаул қ, Н.Н. Блохин атындағы Алтай бөлімі, РОҒО

Қазақстан Республикасы, Алматы қ, өңірлік онкологиялық диспансері

Осы зерттеу замануи медицинаның көпжанды бағыты бойынша жүргізілген - тамыр эндотелий зерттелген. Жұмыс мақсаты – қатерлі ісіктері бар ота жасалған науқастарда, тамыр эндотелиінде морфологиялық өзгерістерінің маңызы. 76 ұйқы безінің қатерлі ісігі бар 2-4 клиникалық кезеңі, науқастар зерттелген. Зерттеу нәтижелері бойынша екі қорытынды шығарылған. 1) отадан кейін тамыр эндотелийдың бұзылысының дәрежесі жоғары, басқа науқастармен салыстырғанда. 2) Өте қиын бұзылыстар гемостаз жүйесінің қарсақшылықтарымен байланысты. Болашақта онкологиялық емдеуде отадан кейін асқынуларды азайту үшін тамыр эндотелийдың бұзылыстарын коррекциялау керек.

Негізгі сөздер: ұйқы безінің және онекілі ішек аймағының қатерлі ісігі, отадан кейін асқынулар, эндотелий дисфункциясы.

Summary

PROGNOSTIC SIGNIFY OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CANCER PATIENTS AFTER SURGERY

Ya.M. Shoikhet¹, S.T. Olzhaev², A.F. Lazarev¹

¹Altay branch of N.N. Blokhin Russian oncological scientific center,

²Almaty regional oncological clinic

The investigation is provided with use of the multidisciplinary direction of modern medicine – studying of vascular endothelium. The purpose of research was to define the importance of morphofunctional violations of vascular endothelium in respect of a current of the postoperative period at patients with malignancy of a pancreatoduodenal site. 76 patients with malignant neoplasm of a pancreatoduodenal site with II-IV clinical stage are surveyed. The obtained data testify to two highlights. Degree of endothelial dysfunction at oncological patients with postoperative complications exceeds that at patients without complications. Thus the most significant violations come to light concerning the indicators associated with hemostasis system. Correction of endothelial violations can be the potential direction for reduction of risk of postoperative complications in oncological practice.

Keywords: cancer of a pancreatoduodenal location, postoperative complications, endothelial dysfunction.

УДК 616.121-053.2-089

В.Л. Березуцкий, О.С. Мукашев, А.А. Дюржанов, Ж. Болатбекулы, Т.А. Раимханов, Д.К. Жакипбаев, А.Ш. Сарсекеева, Е.И. Хагай, Д.А. Антикеев, Р.З. Сарин, А.М. Мусина

РГП на ПХВ «Региональный Кардиохирургический Центр в г. Павлодар»

Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Павлодар

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЛИЖАЙШИХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕФЕКТОВ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ У ДЕТЕЙ

Аннотация

В данной статье отражен результат хирургического лечения дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП). В РКЦ г.Павлодар проведено 32 оперативных вмешательства при ДМЖП. В 8 случаях ДМЖП сочетался с высокой легочной гипертензией. В раннем послеоперационном периоде отмечено уменьшение размеров правых отделов сердца и снижение давления в легочной артерии, исчез систолический шум.

Ключевые слова: дефект межжелудочковой перегородки, высокая легочная гипертензия, хирургическое лечение.

Цель и задачи исследования: Анализ и клиническая оценка результатов хирургического лечения дефектов межжелудочковой перегородки у детей (ДМЖП).

Эмбриология порока ДМЖП: После того, как первичная кардиальная трубка делает поворот петли вправо или влево в течение четвертой недели беременно-

сти, начинается септация желудочкового компонента кардиальной трубки с диафрагмальной или нижней поверхности сердца². Мышечная внутрижелудочковая перегородка формируется путем сближения в складку желудочковой мышцы. По мере роста она обычно присоединяется к конической перегородке, которая отделя-