

Секция: Онкология

Пак Лаура Алексеевна

Ph.D. докторант

Кафедры онкологии и визуальной диагностики

Манамбаева Зухра Алпысбаевна

Д.м.н., профессор кафедры онкологии и визуальной диагностики

Адилмуратова Гульмира Александровна

Резидент кафедры онкологии и визуальной диагностики

Кыстаубаева Акмарал Сериковна

Резидент кафедры онкологии и визуальной диагностики

Государственный Медицинский Университет г. Семей

г. Семей, Казахстан

ТІК ШЕК ОБЫРЫНА ШАЛДЫҚҚАН НАУҚАСТАРДАҒЫ ЭНДОТЕЛИАЛДЫ ДИСФУНКЦИЯ ЖӘНЕ БІРІКТІРІЛГЕН ЕМНІҢ ӘСЕРІ

Endothelial dysfunction in patients with colorectal cancer and the effect of combined treatment

The aim of this research is to determine the characteristics of endothelial factors in patients with rectal cancer, in the combined treatment.

The study included 47 patients with III clinical stage of colorectal cancer (TNM), subjected to the combined treatment (radical surgery and postoperative radiotherapy). Among the patients female were 26; men - 21 in age from 45 to 70 years (mean age $61,2 \pm 2,5$ years).

Patients with rectal cancer revealed a complex of disorders, indicating the presence of endothelial dysfunction, such as a sharp increase in the number of circulating endothelial cells, elevated levels of von Willebrand factor and nitric oxide metabolites. There was a sharp deterioration of the function of the endothelium important parameter - endothelium-dependent vasodilation. As a

result of operative treatment was noted further deterioration of endothelial function, which may cause cancer and late thrombotic complications.

Зерттеудің мақсаты – тік ішек обырына шалдыққан науқастардағы қан тамырлы эндотели көрсеткішінің өзгеру сатысын анықтау, оның ішінде біріктірілген ем үрдісінде.

Зерттеуге тік ішек обырының III клиникалық сатысындағы біріктірілген емге жатқызылған 47 науқас алынды (TNM), (радикалды операция және операциядан кейінгі сәулемен емдеу). Науқастар арасында 45-тен 70 дейінгі жас аралығындағы 26 - әйел, 21 - ер адам болды (орташа жас $61,2 \pm 2,5$ жыл).

Тік ішек обырына шалдыққан науқастарда эндотелиалды дисфункцияның бар екенін дәлелдейтін өзгерістер кешені анықталды, нақтысында айналмалы эндотелиоциттер санының күрт ұлғаюы, Виллебранд факторы құрамының және азот оксиді метаболиттерінің артуы. Эндотелидің маңызды қызмет параметрінің күрт нашарлауы байқалды – эндотелиге тәуелді вазодилатациялар. Операциялық емнің нәтижесінде эндотели қызметінің одан әрі нашарлауы байқалды, бұл тромботикалық және кеш анықталатын онкологиялық асқынуларға себеп болуы мүмкін.

Кіріспе:

Ағзаның барлық жүйелі реакциялары созылмалы, оның ішінде онкологиялық аурулардың дамуында нақты рөл атқарады. Ісіктің пайда болуы, оның өсуі және таралуы бірқатар механизмдердің бақылауында болады: апоптоз стимуляцияларының ішкі және сыртқы факторлары; иммун жүйесі, ісіктің микромаңайы; эндокринді; қан тамырлы және басқа [1, б. 212; 2, б. 455]. Осылардың барлығы өзара байланыста болады. Ісіктің дамуының нақты кезеңдерінде тамырлы механизмдер оның ағымы мен бастапқысын анықтау қатарына жатады [3, б. 1072]. Нақтысында, эндотели қызметінің ерекшелігін көлемді ісіктің неоваскулярлығына негіздейді және

сөйтіп, оның өсу мүмкіндігін де [4, б. 353-362]. Қан тамырлы эндотелидің күйі мен оның жүйелі өзгерістері сондай-ақ, ісікке емнен тыс әсер ретінде сияқты оларды жүзеге асыруда да метастаздану үрдісіне ықпал етуі мүмкін [5, б. 563-572].

Зерттеудің мақсаты – тік ішек обырына шалдыққан науқастардағы қан тамырлы эндотели көрсеткішінің өзгеру сатысын анықтау, оның ішінде біріктірілген ем үрдісінде.

Зерттеу материалдары мен әдістері:

Жұмыс 2014-2015 жылдары Қазақстан Республикасы Семей қаласының өңірлік онкологиялық диспансері базасында орындалды.

Науқастарды зерттеуге алу барысында төмендегі критерилер қолданылды: тік ішек обырының верификацияланған диагнозының болуы; жас ерекшелігі 45-тен 70-ке дейін; біріктірілген ем немесе жеке сәулемен емдеу жүргізу; зерттеуге қатысуға хабардарлық келісімнің болуы және алынған деректердің жариялану және басқа да материал тәсілдері ретінде құпия (анонимді) пайдаланылуы.

Алуға болмайтын критерилер: жүрек қан-тамыр ауруларының күрделі формалары; жүйелі васкулиттер; тромбоз қаупі жоғары болатын басқа да күрделі соматикалық аурулар; химиосәулелі ем жүргізу; материалдарды өңдеуді аяқтауға алғы шарт болатын науқастың зерттеудің кез-келген кезеңінде оған қатысудан бас тартуы.

Зерттеуге тік ішек обырының III клиникалық сатысындағы біріктірілген емге жатқызылған 47 науқас алынды (TNM), (радикалды операция және операциядан кейінгі сәулемен емдеу). Науқастар арасында 45-тен 70-ке дейінгі жас аралығындағы 26 - әйел, 21 - ер адам болды (орташа жас $61,2 \pm 2,5$ жыл).

Операциялық әрекет іш құрсақ аралық экстирпация жолымен жүзеге асырылды. Сәулелі гамма- терапия «Терагам» аппаратында жүргізілді. Бір

реттік ошақтық мөлшер (РОД) - 2 Гр; Жиынтық ошақтық мөлшер (СОД) – 60 Гр.

Операциялық әрекет нәтижесін бағалау операциядан кейінгі 45 пациентте, біріктірілген әрекеттен кейінгі 39 пациентте жүзеге асырылды.

Бақылау тобы ретінде 45-тен 65-ке дейінгі жас аралығындағы дені сау 40 адам тексерілді оның ішінде – 22 әйел адам және 18 ер адам орташа жас – $53,7 \pm 2,1$ жыл.

Келесі параметрлер зерттелді: қанда айналмалы эндотелиоциттер құрамының болуы, қанда Виллебранд факторының болуы, қанда азот оксиді (NO) метаболиттерінің болуы; иық артериясына уақытша гипоксиялы сынама жасау кезіндегі доплерэхокардиография жолымен эндотелиге тәуелді вазодилатация.

Топтардағы көрсеткіш айырмашылығының статистикалық мәнін анықтау және гемостаз жүйесі мен эндотели қызметінің көрсеткіші арасындағы түзету дұрыстығы Student бойынша SPSS 11.0 бустреп әдісін қолдана отырып жүзеге асырылды. Нөлдік гипотезаны болғызбас үшін мәнің шектік көрсеткіші ретінде $p < 0,05$ қабылдады.

Зерттеу нәтижелері:

1-кестеде тік ішек обырына шалдыққан науқастардағы клиникалық сатысына байланысты қан тамырлы эндотелидің зерттелген параметрлерін сипаттайтын деректер көрсетілген.

1-кесте

Тік ішек обырына шалдыққан науқастардағы эндотелий күйі көрсеткіштерінің ерекшеліктері

Көрсеткіш	Бақылау тобы, n=40	Тік ішек обырына шалдыққан науқастар, n=47	P1
ЦЭ, %	$2,0 \pm 0,1$	$8,5 \pm 0,3$	$<0,001$
ФВ, мкг/мл	$49,6 \pm 3,6$	$104,7 \pm 9,1$	0,005
Мет.NO, кг/мл	$38,5 \pm 2,5$	$88,3 \pm 7,4$	0,005
ЭЗВД, %	$22,3 \pm 1,4$	$11,6 \pm 1,4$	0,011

Ескерту – P1 – бақылау тобы және ТЮ шалдыққан Шклиникалық сатыдағы P2 – IV клиникалық сатыдағы науқастар арасындағы айырмашылықтың статистикалық мәні.

Айналмалы эндотелиоциттердің құрамы анағұрлым жоғары болды. Бақылау тобы деңгейінен артуы 4,25 есені құрады ($p < 0,001$). ФВ деңгейі бойынша да 2,11 ($p = 0,005$) есені құрап, анағұрлым жоғары болды. Метаболиттер NO құрамының жоғары болуы да анықталды, бақылаумен айырмашылық 2,29 есені ($p = 0,005$) құрады. ЭЗВД орташа көлемінің күрт төмендеуі байқалды, бақылаумен айырмашылық 1,92 есені ($p = 0,011$) құрады.

2-кестеде емдеу үрдісіндегі эндотелиалды қызмет параметрлері динамикасының деректері берілген.

2 – кесте.

Тік ішек обырының III клиникалық сатысындағы науқастарды емдеу кезіндегі эндотелий көрсеткішінің динамикасы

Көрсеткіш	Бақылау тобы, n=40	Тік ішек обырына шалдыққан науқастар			1	2	3	4	5
		Бастапқы, n=47	Операциядан кейін, n=45	СЕ курсы аяқталғаннан кейін, n=39					
ЦЭ, %	2,0±0,1	8,5±0,3	14,8±0,4	10,7±0,2	0,001	0,001	0,001	0,01	0,04
ФВ, мкг/мл	49,6±3,6	104,7±9,1	125,2±14,7	115,8±13,6	0,005	0,003	0,004	0,06	0,09
Мет.NO, мкг/мл	38,5±2,5	88,3±7,4	103,3±11,9	94,2±10,8	0,005	0,002	0,005	0,07	0,15
ЭЗВД, %	22,3±1,4	11,6±1,4	9,5±1,2	12,6±1,6	0,006	0,004	0,007	0,09	0,13

Ескерту – P1 – бақылау тобымен тік ішек обырының Шклиникалық сатысындағы науқастар арасындағы айырмашылықтың статистикалық мәні, бастапқыда, P2 – операциядан кейін, P3 – Сәулемен емдеуден кейін, P4 – бастапқы мен операциядан кейінгі жағдай аралығы, P5 – бастапқы мен СЕ аяқталу арасындағы.

Операциялық емнен кейін пациенттерде бастапқыға қарағанда қанда ЦЭ құрамының анағұрлым ұлғаюы байқалды. Бастапқымен салыстырғанда арту сатысы 1,74 есені құрады ($p = 0,01$), ал бақылау тобына қатысты артуы

7,42 есені құрады ($p < 0,001$). Сондай-ақ, аталмыш көрсеткіштің өсуі сәулемен емдеу кезінде де байқалды. Аталмыш жағдайда бақылаудан артып кетуі 5,35 есені құрады ($p < 0,001$).

Сондай-ақ, патология мен операциялық әрекет нәтижесінде эндотелидің зақымдануын көрсететін ФВ құрамының көбеюі де анықталды. Операциядан кейінгі бірден арту сатысы 2,52 есені құрады ($p = 0,003$), ал сәулемен емдеу курсы аяқтау бойынша – 2,32 есені құрады ($p = 0,004$). Осының өзінде бастапқымен статистикалық мәндегі айырмашылық болған жоқ.

NO метаболиттер құрамының одан әрі өсуі тіркелді. Операциядан кейінгі бақылаумен айырмашылық 2,68 есеге жетті ($p = 0,002$), сәулемен емдеу курсының аяқталуы бойынша – 2,45 есені құрады ($p = 0,005$).

ЭЗВД орташа көлемінің азаюы тек операциядан кейінгі кезеңде ғана бақылаумен айырмашылық 2,35 есені құраған кезде ($p = 0,004$) анықталды. Сәулемен емдеу жүргізу кезінде көрсеткіштің өсу тенденциясы болды.

Қорытынды:

Тік ішек обырына шалдыққан науқастарда анық эндотелиалды дисфункция туралы нақтылайтын көрсеткіштер кешені байқалады. Ісік үрдісінің, сондай-ақ жартылай қосалқы аурулардың болуы эндотелиоциттердің физикалық зақымдануын негіздейді. Осы үрдістер және осы жасушалардың апоптоз белсенділігі айналмалы эпителиоциттер санының күрт ұлғаюының болуымен нақтыланады. Бір мезгілде негізгі көзі эндотелий болып табылатын, Виллебранд факторы - гемостаз белсендіргіштер қатарына жататын қосылыстар құрамының жоғарылауы байқалады [6, б. 823-830]. Эндотелидің зақымдануы мен дисфункциясының тағы бір белгісі ретінде азот оксиді метаболиттер құрамының артуы [8, б. 115-121]. Біздіңше, аталмыш жағдай аймақтық қан айналымының өзгерісі бар науқастардағы оксидативті күйзеліспен пара-

пар [9, б. 443-459]. Қорытындысында ЭЗВД – эндотелидің маңызды функционалдық параметрінің күрт нашарлауы байқалады [10, б. 719-741].

Аталмыш өзгерістер бірқатар жағымсыз нәтижелерге себеп болуы мүмкін. Қатерлі ісікке шалдыққан науқастардағы тромботикалық асқынулардың ұлғаю қаупі анағұрлым дәлелді деп саналады [11, б. 70-75]. Операциядан кейінгі асқынулардың даму қаупіне эндотелиалды дисфункцияның жағымсыз ықпалының мүмкіндігі, сондай-ақ алшақ кезеңдегі рецидивтер мен метастаздар аз зерттелген.

Әдебиеттер:

1. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярлы онкология: клиникалық аспектілер / Е.Н. Имянитов, К.П. Хансон // – СПб: МАПО. - 2007. – Б. 212.

2. Брюсова П.Г., Зубарева П.Н. Клиникалық онкология / П.Г. Брюсова, П.Н. Зубарева // – СПб. СпецЛит. - 2012. – Б. 455.

3. Чиссова В.И., Давыдова М.И. М.Онкология. Ұлттық басшылық // В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. – М. Гэотар-Медиа. – 2008. – Б. 1072.

4. Ichihara E, Kiura K, and Tanimoto M. Targeting Angiogenesis in Cancer Therapy / E. Ichihara, K. Kiura, and M. Tanimoto // Acta Med. Okayama. - 2011. - Vol.65. – Б. 353-362

5. Chambers AF, Groom AC, MacDonald IC. Metastasis: Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites / AF Chambers, AC Groom, IC MacDonald // Nat Rev Cancer. – 2002. – Б. 563-572.

6. Al-Dissi AN, Haines DM, Singh B, Kidney BA. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor associated with tumor cell proliferation in canine cutaneous squamous cell carcinomas and trichoepitheliomas / AN Al-Dissi, DM Haines, B Singh, BA Kidney // J.Pathol. - 2007. – Б. 823-830.

7. Olas B. Gasomediators (NO, CO, and H₂S) and their role in hemostasis and thrombosis. B. Olas / Clin Chim Acta // 2015. – 445. – Б. 115-121.

8. Vairappan B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress. B. Vairappan / *World J Hepatol* // 2015. -7(3). – Б. 443-459.
9. Su JB. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. JB Su / *World J Cardiol* // 2015. - 7(11). Б. 719-741.
10. Levi M. Cancer-related coagulopathies. M. Levi / *Thromb Res* // 2014. - 133 Suppl 2. - Б. 70-75.