

УДК 616-006:616-018

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3465381>

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Лукьянчук О.В.¹, Москаленко А.М.¹, Бокал И.И.¹, Гоженко А.И.²

¹ Одесский областной онкологический диспансер

² ГП УкрНИИ медицины транспорта, г. Одесса

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА РАК ШИЙКИ МАТКИ

Лук'яничук О.В.¹, Москаленко А.М.¹, Бокал І.І.¹, Гоженко А.І.²

¹ Одеський обласний онкологічний диспансер

² ДП УкрНДІ медицини транспорту, г. Одесса

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN CERVICAL CANCER PATIENTS

Lukyanchuk O.V.¹, Moskalenko A.M.¹, Bokal I.I.¹, Gozhenko A.I.²

¹ Odessa Regional Oncology Center

² Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Odessa

Summary / Резюме

The degree of endothelial damage in patients with cervical cancer during radiotherapy was studied in 11 patients aged 25 to 65 years. It has been shown that cervical cancer, like other oncological diseases, is associated with an increase in the degree of desquamation of the endothelium, which is manifested by an increase in the number of circulating endothelial cells. The severity of desquamation of the endothelium is always aggravated after radiation therapy to patients and does not depend on the type of tumor, the stage of the tumor process and the treatment option. The absence of significant violations of hemostasis in patients with cervical cancer indicates the priority role of endothelial damage in possible thrombotic complications. The change in the number of circulating endothelial cells in patients with radiation therapy for cervical cancer can be used to monitor the occurring endothelial dysfunction in order to prevent thrombotic complications.

Keywords: cervical cancer, endothelium, radiation therapy, prevention of thrombotic complications

Проведено вивчення та оцінка ступеня пошкодження ендотелію у хворих на рак шийки матки при проведенні радіотерапії у 11 пацієток у віці від 25 до 65 років. Показано, що рак шийки матки, як і інші онкологічні захворювання, асоціюється з підвищенням ступеня десквамації ендотелію, яка проявляється підвищенням кількості циркулюючих ендотеліальних клітин. Ступінь вираженості десквамації ендотелію завжди посилюється після проведення пацієткам променевої терапії і не залежить від виду пухлини, стадії пухлинного процесу і варіанти променевого лікування. Відсутність значущих порушень показників гемостазу у

пацієнток з раком шийки матки вказує на пріоритетну роль пошкодження ендотелію в можливих тромботичних ускладненнях. Зміна кількості ЦЭК у пацієнток при променевої терапії раку шийки матки можна використовувати для моніторингу виникає ендотеліальної дисфункції з метою запобігання тромботичних ускладнень.

Ключові слова: рак шийки матки, ендотелій, променева терапія, профілактика тромботичних ускладнень

Проведено изучение и оценка степени повреждения эндотелия у больных раком шейки матки при проведении радиотерапии у 11 пациенток в возрасте от 25 до 65 лет. Показано, что рак шейки матки, как и другие онкологические заболевания, ассоциируется с повышением степени десквамации эндотелия, которая проявляется повышением количества циркулирующих эндотелиальных клеток. Степень выраженности десквамации эндотелия всегда усугубляется после проведения пациенткам лучевой терапии и не зависит от вида опухоли, стадии опухолевого процесса и варианта лучевого лечения. Отсутствие значимых нарушений показателей гемостаза у пациенток с раком шейки матки указывает на приоритетную роль повреждения эндотелия в возможных тромботических осложнениях. Изменение количества ЦЭК у пациенток при лучевой терапии рака шейки матки можно использовать для мониторинга возникающей эндотелиальной дисфункции с целью предотвращения тромботических осложнений.

Ключевые слова: рак шейки матки, эндотелий, лучевая терапия, профилактика тромботических осложнений

Введение

Известно, что одними из важных изменений в организме онкологических больных является гиперкоагуляция [1, 2, 3]. Развитие гиперкоагуляционного синдрома (ГКС) чревато возникновением тяжёлых тромботических осложнений, особенно в послеоперационном периоде [4, 5, 13]. Возникновение ГКС у онкобольных обусловлено как патологической индукцией тромботических факторов (тканевого тромбопластина, ракового тромбогенного фактора) [6, 7, 8], так и повреждением эндотелия сосудов [9, 10]. При этом отмечаются как нарушения коагуляционного гемостаза (повышение содержания растворимого фибрина в плазме, повышение уровня D-димера, снижение уровня антитромбина, плазминогена и тромбоцитоз), так и повышение количества циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) [3, 9]. Общепризнанный характер таких нарушений

гемостаза у онкологических больных послужил основанием для обязательного применения антикоагулянтов, в первую очередь гепаринового ряда, для профилактики тромбозов [6, 7, 8, 11, 12].

Известно, что о степени патологии эндотелия можно судить по состоянию его десквамации. Ранее нами было показано, что онкологическое заболевание у пациента в подавляющем большинстве случаев ассоциируется с повышением степени десквамации эндотелия и проявляется повышением ЦЭК в крови [9]. Степень выраженности ГКС может усугубляться при проведении онкобольным лечения, в частности, химиотерапии и лучевой терапии [7, 10], что вместе с наличием гиперкоагуляции может вызывать предрасположенность к развитию тромбоэмболических осложнений у пациентов [8, 9, 11].

В этой связи представляет интерес изучение функционального состояния эндотелия по показателю его десквамации, а также изучение состояния системы гемостаза у больных с раком шейки матки при проведении лучевой терапии.

Цель исследования - изучение и оценка степени повреждения эндотелия у больных раком шейки матки при проведении радиотерапии.

Материал и методы исследования

В работе изучалось содержание ЦЭК, общего анализа крови и показатели коагулограммы у 11 пациенток, проходивших лечение (радиотерапию) в январе-июне 2019 года в Одесском областном онкологическом диспансере. Возраст пациенток составил от 25 до 65 лет, в среднем 52,2 года. Все пациентки проходили лечение по поводу рака шейки матки: с I стадией – 2 больных, со II – 8 больных, с III стадией заболевания – 1 больная. Морфология опухолей: умереннодифференцированный плоскоклеточный неороговевающий рак отмечен в 9 случаях, умереннодифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак – 1 случай, низкодифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак – 1 случай.

За 2-3 месяца до проведения лучевой терапии хирургическое лечение было выполнено 3 пациенткам – 2 в объёме расширенной экстирпации матки с придатками, 1 – в объёме экстирпации матки с придатками и подвздошной лимфодиссекцией. Курсы сочетанной лучевой терапии на опухоль шейки матки, предшествовавшие изучаемому курсу за 2-10 месяцев, были проведены 2 пациенткам – при этом суммарные очаговые дозы (СОД) составили от 20 до 77,7 Гр в точке А и от 5 до 57,12 Гр в точке В.

В процессе лечения 9 пациенткам

проводилась сочетанная лучевая терапия – внутрисполостная и дистанционная гамма-терапия (ДГТ) на область опухоли шейки матки до СОД от 10 до 76,2 Гр в точке А, и от 20 до 56,25 Гр в точке В. 2 пациенткам проводилась послеоперационная ДГТ на параметральную клетчатку, при этом СОД в точке В составила от 30 до 40 Гр. Радиомодификация цисплатином в суммарной дозе от 200 до 400 мг за время лечения была выполнена 5 пациенткам. Однократное введение доксорубицина в дозе 150 мг на фоне проведения лучевой терапии было выполнено 2 пациенткам.

Содержание эндотелиоцитов в крови определялось по методике морфологической идентификации ЦЭК (по Hladovec J., 1978; Петрищев Н.Н., 2001 с модификацией) [14]. Метод основан на изоляции десквамированных эндотелиоцитов вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов адреналином, подсчёт ЦЭК осуществляется с помощью светового микроскопа после предварительной окраски клеток красителем.

Забор крови выполняется утром натощак путём пункции локтевой вены. В пластиковую пробирку брали 5 мл крови, стабилизировали её 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Для приготовления плазмы, содержащей ЦЭК, сразу после взятия кровь центрифугировалась 5 мин при 1500 об/мин. 2 мл полученной плазмы смешивали с 0,1 мл 0,1% раствора адреналина. Для удаления агрегатов тромбоцитов полученную смесь механически перемешивали 10 мин путём аккуратного встряхивания пробирок и центрифугировали 10 мин при 1000 об/мин. Переносили 1,6 мл супернатанта, свободного от тромбоцитов, в другую пробирку. Для концентрирования эндотелиоцитов супернатант центрифугировали 15 мин при 1000 об/

мин. Удаляли надосадочную жидкость, получая 0,1 мл концентрированной (в 16 раз) суспензии ЦЭК. Для лучшей визуализации ЦЭК проводили их окрашивание. Для этого полученную суспензию ЦЭК в объёме 0,1 мл переносили в другую пробирку, куда при перемешивании стеклянной палочкой добавляли метиленовый синий (1 капля 0,1% раствора) или аналогичное количество реактива Самсона. Подсчёт ЦЭК производили в камере Горяева.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что до начала проведения лучевой терапии у всех больных отмечается повышение уровня ЦЭК от 111 до 208 (в среднем $160,27 \pm 15,31$) в 100 мкл крови. Это повышение отмечено нами практически у всех пациенток независимо от морфологии опухолей и стадии опухолевого процесса, что соответствует ранее полученным данным [9].

После проведения курса радиотерапии у всех пациенток нами было отмечено дальнейшее повышение уровня ЦЭК в пределах от 180 до 282 в 100 мкл крови (в среднем $244,55 \pm 16,76$), что достоверно свидетельствует о нарастании степени выраженности повреждения эндотелия и, соответственно, возрастании эндотелиальной десквамации ($p < 0,01$).

Следует подчеркнуть, что проведение лучевой терапии приводило к увеличению ЦЭК у всех пациенток. Как ранее уже было нами отмечено, выявленный эффект не связан с морфологией и стадией опухолевого процесса. Следова-

тельно, увеличение количества ЦЭК скорее всего обусловлено преимущественным влиянием лучевой терапии [10]. Отсутствие существенных изменений клеточного состава периферической крови даёт нам основание предположить, что процесс десквамации эндотелиоцитов в основном не связан с влиянием радиотерапии на костный мозг, а, скорее всего, являются следствием прямого повреждающего воздействия на эндотелий. Можно предположить, что ускоренная десквамация эндотелиальных клеток у пациенток с раком шейки матки усиливается при проведении курса радиотерапии.

Международное нормализованное отношение (МНО), как один из основных показателей гемостаза, до начала проведения лучевой терапии больным раком шейки матки составило $1,01 \pm 0,06$, после завершения - $1,03 \pm 0,04$ ($p > 0,1$), т.е., существенно не изменилось.

На фоне проведения радиотерапии наряду с повышением содержания ЦЭК, нами не отмечено достоверных изменений со стороны клеточного состава периферической крови. Отмеченные нами отклонения у пациентов при проведении радиотерапии сходны с выявленными нами ранее изменени-

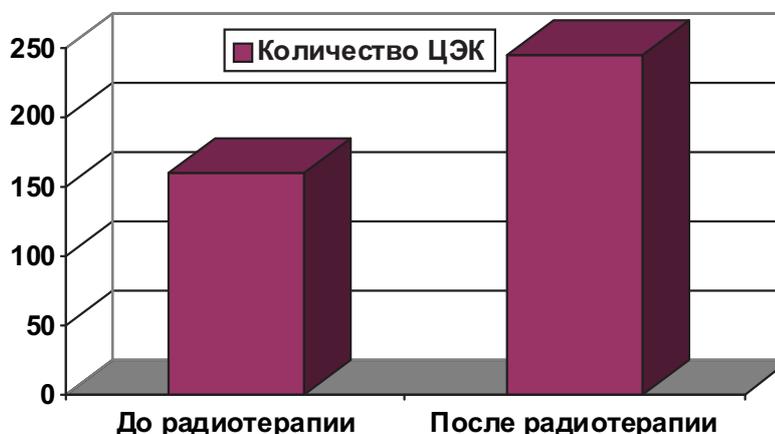


Рис. 1. Содержание ЦЭК в крови больных раком шейки матки до и после проведения радиотерапии (средние значения), $p < 0,01$

ями показателей крови пациентов при проведении химиотерапии дакарбазином [9]. Вышеизложенное позволяет обратить внимание на то, что проведение радиотерапии пациенткам с раком шейки матки повышает риск развития тромботических осложнений вследствие повреждения эндотелия, что необходимо учитывать при проведении комплексной терапии данного контингента больных

Выводы

1. Рак шейки матки, как и другие онкологические заболевания, ассоциируется с повышением степени десквамации эндотелия, которая проявляется повышением количества ЦЭК.
2. Степень выраженности десквамации эндотелия всегда усугубляется после проведения пациенткам лучевой терапии и не зависит от вида опухоли, стадии опухолевого процесса и варианта лучевого лечения.
3. Отсутствие значимых нарушений показателей гемостаза у пациенток с раком шейки матки указывает на приоритетную роль повреждения эндотелия в возможных тромботических осложнениях.
4. Изменение количества ЦЭК у пациенток при лучевой терапии рака шейки матки можно использовать для мониторинга возникающей эндотелиальной дисфункции с целью предотвращения тромботических осложнений.

Литература

1. Проблемы тромбофилии и тромбозов у онкологических больных. А.Д. Макацария, А.В. Воробьев. "Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология" №1 (2008), с 10-21.
2. Нарушение системы гемостаза у онкологических больных О.А. Тарабрин, А.И. Мазуренко, Онкогинекология № 3

- 2015, с 48-56.

3. Показатели коагуляционного гемостаза у онкологических больных. А.Н Шилова с соавт, Сибирский онкологический журнал, 2011, приложение № 1, с 124-125.
4. Stein PD, Matta F, Sabra MJ. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis following laparoscopic cholecystectomy. Clin Appl Thromb Hemost. 2014;20:233-7. doi: 10.1177/1076029613502255.
5. Ulrych J, Kvasnicka T, Fryba V, et al. 28 day post-operative persisted hypercoagulability after surgery for benign diseases: a prospective cohort study. BMC Surg. 2016;16:16. Published 2016 Apr 6. doi:10.1186/s12893-016-0128-3.
6. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Смирнов А.Н., Погорельская Е.П., Маркова М.Л. Тромбозы и тромбофилии: классификация, диагностика, лечение, профилактика. Русский медицинский журнал. 2013; 17: 896-901.
7. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М., Шевелев А.А., Горгидзе Л.А., Кременецкая О.С., Шкловский-Корди Н.Е., Гематология и трансфузиология. 2016; 61(3), с 116-122
8. Carrier M et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2018 Dec 4; [e-pub]. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814468>).
9. О состоянии эндотелиальной десквамации у онкологических больных. О.В. Лукьянчук, А.М. Москаленко, И.И. Бокал, А.И. Гоженко. Журнал «Актуальні проблеми транспортної медицини» №4 (54), 2018, с 88-93.
10. Эндотелиальная дисфункция при проведении радиотерапии у онкологических больных. О. В. Лукьянчук, А. М. Москаленко, И. И. Бокал, В. В. Яцкив, А. И Гоженко. Вісник морської медицини, № 1(82), 2019, с 38-43.
11. Тромбозы и тромбоемболии в онкологии. Современный взгляд на проблему. Соимова О. В., Маджуга А. В., Елизарова А. Л. Журнал «Злокачественные опухоли», № 3 (2014), с 172-176.

Таблица 1

Содержание форменных элементов и гемоглобина в крови у пациенток с раком шейки матки, $p > 0,1$

Содержание	До проведения радиотерапии	После проведения радиотерапии
Эритроциты, Т/л	4,41 ± 0,17	4,11 ± 0,22
Гемоглобин, г/л	126,5 ± 6,2	116,6 ± 6,2
Лейкоциты, Г/л	5,77 ± 0,97	4,47 ± 0,74
Тромбоциты, Г/л	291,4 ± 43,8	257,6 ± 33,2

12. Питання тромбгеморагічних ускладнень у хворих на рак ендометрію: що нового? Тарабрін О.О., Бобирь А.Л., Босенко К.В., Дузенко О.О. Медицина неотложных состояний, № 4(91), 2018, с 57-60.
13. Об изменениях в системе гемостаза у онкобольных. О.В. Лукьянчук, А.М. Москаленко, А.И. Гоженко. Журнал «Актуальні проблеми транспортної медицини» №1(55), 2019, с 137-143.
14. Козловский В.И., Солодков А.П., Мяделец О.Д., Акулёнок А.В. Методы определения числа циркулирующих в крови эндотелиоцитов. Методические рекомендации. Учреждения разработчики: Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет. Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный медицинский университет», Витебск 2008, 28 страниц.
1. Problems of thrombophilia and thrombosis in cancer patients. HELL. Makatsiya, A.V. Vorobiev. "EFFECTIVE PHARMACOTHERAPY. Oncology, Hematology and Radiology" No. 1 (2008), 10-21.
2. Violation of the hemostatic system in cancer patients OA Tarabrin, A.I. Mazurenko, Oncogynecology No. 3'2015, p. 48-56.
3. Indicators of coagulation hemostasis in cancer patients. A.N. Shilova et al., Siberian Oncology Journal, 2011, appendix No. 1, pp. 124-125. Stein PD, Matta F, Sabra MJ. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis following laparoscopic cholecystectomy. Clin Appl Thromb Hemost. 2014;20:233-7. doi: 10.1177/1076029613502255.
4. Ulrych J, Kvasnicka T, Fryba V, et al. 28 day post-operative persisted hypercoagulability after surgery for benign diseases: a prospective cohort study. BMC Surg. 2016;16:16. Published 2016 Apr 6. doi:10.1186/s12893-016-0128-3.
5. Vasiliev S. A, Vinogradov V. L., Smirnov A N., Pogorelskaya E. P., Markova M. L. Thrombosis and thrombophilia: classification, diagnosis, treatment, prevention. Russian medical journal. 2013; 17: 896-901.
6. Hypercoagulable syndrome: classification, pathogenesis, diagnosis, therapy. Vorobev A.I., Vasiliev S.A., Gorodetsky V.M., Shevelev AA, Gorgidze L.A, Kremenetskaya O.S., Shklovsky-Kordi N.E., Hematology and transfusiology. 2016; 61 (3), s 116-122
7. Carrier M et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2018 Dec 4; [e-pub]. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814468>).
8. The state of endothelial desquamation in cancer patients. O.V. Lukyanchuk, A.M. Moskalenko, I.I. Glass A.I. Gozhenko. Journal "Actual Problems of Transport Medicine" No. 4 (54), 2018, pp. 88-93.
9. Endothelial dysfunction during radiotherapy in cancer patients. O. V. Lukyanchuk, A. M. Moskalenko, I. I. Bokal, V. V. Yatskiv, A. And Go-zhenko. Newsletter of Morskoy Medicine, No. 1 (82), 2019, pp. 38-43.

References

10. Thrombosis and thromboembolism in oncology. A modern view of the problem. So-monova O. V., Majuga A. V., Elizarova A. L. Journal of Malignant Tumors, No. 3 (2014), pp. 172-176.
11. Question of thrombohemorrhagic complications in patients with endometrial cancer: what's new? Tarabrin OO, Bobir AL, Bosenko KV, Duzenko OO Emergency Medicine, No. 4 (91), 2018, pp. 57-60.
12. About changes in the hemostatic system in cancer patients. O.V. Lukyanchuk, AM. Mos-kalenko, AI. Gozhenko. Journal "Actual Problems Of Transport Medicine" No. 1 (55), 2019, p. 137-143.
13. Kozlovsky V.I., Solodkov AP., Owner O.D., Akulenok AV. Methods of op-division of the number of endotheliocytes circulating in blood. Methodical recommendations. Institutions developers: Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University. Publisher and polygraphic design of UE "Vitebsk State Medical University", Vitebsk 2008, 28 pages.

*Впервые поступила в редакцию 11.07.2019 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.36-002.12-036.12-018.22: 575.17.

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3465435>

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ НА РАЗВИТИЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИКСТ-ГЕПАТИТОМ

Усыченко Е.Н.

*Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина
usichenko2006@gmail.com*

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ЦИТОКІНІВ НА РОЗВИТОК ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ МІКСТ-ГЕПАТИТ

Усиченко К.М.

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

PECULIARITIES OF THE EFFECT OF POLYMORPHISM CYTOKINE'S GENES ON THE DEVELOPMENT OF LIVER FIBROSIS IN PATIENTS WITH A CHRONIC MIXT-HEPATITIS

Usychenko E.N.

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Summary / Резюме

There are different points of view on the course of mixed hepatitis. Chronic viral mixed — hepatitis is often caused by a combination of HCV and HBV, or HCV + + HBV + HDV. At the same time, replication of more than one virus contributes to the progression of a chronic process with subsequent transformation into cirrhosis of the liver.

The association of polymorphic markers of the genes of the immune system with pathogenetically significant signs, the rate of development of liver fibrosis in patients