

Ю.В. Думанский¹
В.А. Степко¹
О.В. Синяченко¹
О.Ю. Столярова²

¹Донецкий национальный
медицинский университет
им. Максима Горького
МЗ Украины, Лиман

²Национальный институт
рака, Киев, Украина

Ключевые слова: рак желудка,
гастроэзофагеальная зона,
пищевод, кровь, сосуды,
реология.

АНГИОРЕОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ КРОВИ ПРИ РАКЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Цель: оценить ангиореологическое состояние крови при разных вариантах течения рака желудочно-пищеводной локализации, определить клинико-патогенетическую значимость изменений изученных показателей. **Объект и методы:** обследованы 52 больных ($\frac{2}{3}$ из них мужчины, $\frac{1}{3}$ — женщины) в возрасте от 34 до 78 лет. Частота гастральной, гастроэзофагеальной и эзофагеальной локализации опухолей соотносилась как 4 : 1 : 1. Никто из обследованных пациентов на предыдущих этапах химиотерапию не получал. Аденокарцинома выявлена у 54% пациентов, плоскоклеточный рак — 9%, перстневидно-клеточный — 16%, недифференцированный — 21%. Высокая степень дифференцировки опухоли установлена в 15% случаев, умеренная — 27%, низкая — 36%, недифференцированные опухоли — 22%. Соотношение IA : IB : IIA : IIIB : IIIV : IIIA : IV стадии опухолевого процесса составляет 1 : 1 : 2 : 2 : 3 : 4 : 4. Ангиореологические свойства крови (АРСК) изучали с помощью методов иммуноферментного, биохимического анализов, вискозиметрии, тензиометрии; проведен статистический анализ полученных данных. **Результаты:** у больных гастральным, эзофагеальным и гастроэзофагеальным раком изменения АРСК проявляются достоверным повышением показателей фибриногена, объемной вязкости, времени релаксации, P- и E-селективных, поверхностной упругости, модуля вязкоэластичности, уровня в крови фактора роста эндотелия сосудов соответственно в 96; 89; 82; 61; 52; 48; 43; 30 и 29% случаев. Параметры показателей зависят от локализации опухоли, наличия сопутствующей диафрагмальной грыжи, характера метастазирования (в парааортальные лимфатические узлы, печень, легкое, головной мозг, кости, надпочечник), степени дифференциации опухоли, интегральной тяжести течения заболевания. **Выводы:** изменение показателей АРСК при раке гастроэзофагеальной локализации может иметь патогенетическое, диагностическое и прогностическое значение.

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудочно-пищеводной зоны является одной из важнейших проблем онкологии, что объясняется запоздалой диагностикой в большинстве случаев заболевания, анатомо-топографическими особенностями поражаемых опухолью органов и низкой результативностью существующих методов лечения [11, 17]. Гастральный (gastric cancer — GC), эзофагеальный (esophageal cancer — EC) и гастроэзофагеальный (gastroesophageal cancer — GEC) рак остается в числе наиболее распространенных злокачественных новообразований [4]. На фоне некоторого снижения заболеваемости GC отмечается значительное увеличение количества случаев EC и GEC [7]. В настоящее время GC находится на втором месте в структуре онкологической смертности, а EC и GEC занимают шестую позицию [3, 6, 16].

Необходимо отметить, что «метаболическое микроокружение» рака желудочно-пищеводной зоны определяет внутриопухольевый кровоток и проницаемость сосудов. Главной детерминантой вазомоторного ответа у таких больных является ремоделирование сосудов — изменение их структуры и функции.

В патогенезе опухолевого процесса важным звеном является неоангиогенез; ведущая роль в последнем принадлежит фактору роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor — VEGF) [8], показатели которого коррелируют с неблагоприятным прогнозом заболевания [10]. Через активацию VEGF и провоспалительных цитокинов у больных GC, EC и GEC нарушается эндотелиальная функция сосудов [12]. Гипотетически, при раке этих локализаций изменения состояния сосудистого эндотелия будут способствовать нарушениям реологических (ангиореологических) свойств крови (АРСК) [21, 23].

Цель данной работы — оценка АРСК при разных вариантах течения рака желудочно-пищеводной локализации, определение клинико-патогенетической значимости изменений этих показателей.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 52 больных в возрасте от 34 до 78 лет. Среди них было 35 ($\frac{2}{3}$) мужчин и 17 ($\frac{1}{3}$) женщин в возрасте соответственно $61,3 \pm 1,7$ и $64,5 \pm 1,8$ года. Все пациенты дали информированное согласие на включение в исследова-

ние и использование их биологического материала в исследовательских целях. GC, EC и GEC диагностированы в пропорции 4 : 1 : 1. Никто из обследованных пациентов на предыдущих этапах химиолучевую терапию не получал. Аденокарцинома выявлена у 54% пациентов, плоскоклеточный рак — 9%, перстневидно-клеточный — 16%, недифференцированный (низкодифференцированная диффузная аденокарцинома) — 21%. В 31% наблюдений заболевание протекало на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Высокая степень дифференцировки опухоли установлена в 15% случаев, умеренная — 27%, низкая — 36%, недифференцированные опухоли — 22%. Среди больных с GC антральный отдел был поражен в 8% наблюдений, тело желудка — в 26%, выходной отдел — в 55%, тотальное поражение — в 11%. Соотношение IA : IB : IIA : IIIB : IIB : IIIA : IV стадии опухолевого процесса (StT) составило 1 : 1 : 2 : 2 : 3 : 4 : 4. Метастазы в печени выявлены в 9 наблюдениях, воротах селезенки — 7, легком и парааортальных лимфатических узлах — 5, головном мозгу — 4, лимфоузлах брыжейки толстой кишки и кости — 3, надпочечнике — 2, скелетных мышцах, надключичных и подмышечных лимфоузлах — 1; множественные метастазы диагностированы более чем у половины пациентов StT IV. Помимо StT и степени дифференциации рака (DDT) определяли интегральный индекс тяжести опухоли (iWT) по формуле:

$$iWT = T + N^2 + (SM)^2,$$

где T — международный показатель размера опухоли, N — международный показатель поражения лимфатических узлов, SM — общее количество метастазов. Средний показатель DDT в обследованной группе больных составил $1,320 \pm 0,133$ балла, iWT — $6,880 \pm 0,756$ о.е.

Для диагностики заболевания использовали методы рентгенографии, компьютерной или магнитно-резонансной томографии пищевода и желудка (аппараты «Multix Compact Siemens», Германия, «Somatom Emotion 6 Siemens», Германия, «Gyugoscan Intera Philips», Нидерланды), фиброэзофагогастроскопию (аппарат «Olympus GIF-Q20», Япония) и сонографию внутренних органов (аппарат «Envisor Philips», Нидерланды).

С помощью иммуноферментного анализа (ридер «PR2100 Sanofi Diagnostic Pasteur», Франция) изучали содержание в сыворотке крови VEGF, эндотелина-1 (ET1), E-селектина (ESel) и P-селектина (PSel). Используя биохимический анализатор «Olympus AU-640» (Япония), определяли уровень фибриногена (FG). Объемную вязкость крови (VV) исследовали с помощью ротационного вискозиметра «Low-Shear-30» (Швейцария), параметры поверхностной вязкости (SV), поверхностной упругости (SE), поверхностного натяжения (ST), модуля вязкоэластичности (VE) и времени релаксации (TR) крови оценивали с использованием компьютерного тензиометра «PAT2-Sinterface» (Германия). В наших исследова-

ниях мы применяли быструю стрессовую деформацию расширения поверхности сыворотки крови (при $t = 1200$ с). После расширения капли ST медленно релаксировало, то есть возвращалось к своему первоначальному значению. TR характеризовало способность монослоя восстанавливать исходное состояние [1].

Были исследованы также АРСК 30 практически здоровых людей сопоставимого среднего возраста (17 мужчин, 13 женщин), которые составили контрольную группу.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica Stat Soft», США). Оценивали средние значения (M), их стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты корреляции, критерии регрессии, дисперсии, Стьюдента, Уилкоксона — Рао, Макнемара — Фишера и достоверность статистических показателей (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У здоровых людей показатели VEGF составляли $89,8 \pm 5,2$ пг/мл, ET1 — $4,0 \pm 0,1$ пг/мл, ESel — $239,2 \pm 11,0$ нг/мл, PSel — $40,9 \pm 1,4$ нг/мл, FG — $1,7 \pm 0,1$ г/л, VV — $1,2 \pm 0,1$ мПа·с, SV — $14,0 \pm 0,5$ мН/м, SE — $39,7 \pm 0,6$ мН/м, ST — $41,7 \pm 0,2$ мН/м, VE — $18,8 \pm 0,8$ мН/м, TR — $102,4 \pm 2,4$ с. Как видно по данным рис. 1, у больных раком желудка-пищеводной зоны наблюдается достоверное повышение ($>M \pm SD$ здоровых) содержания в крови FG (в 2,2 раза), VV (на 75%), TR (на 68%), PSel (на 29%), ET1 (на 28%), ESel (на 28%), VEGF (на 21%), VE (на 15%) и SE (на 9%). Указанные изменения показателя АРСК выявлены соответственно в 96; 89; 82; 52; 61; 48; 29; 30 и 43% случаев (рис. 2). Показатели SV и ST не имели достоверных отличий от данных контрольной группы.

По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона — Рао, на интегральное состояние АРСК влияет наличие у пациентов рака гастральной (GC) или гастроэзофагеальной (GEC) локализации и диафрагмальной грыжи, а также характер метастазирования и показатель iWT. Как свидетельствует однофакторный анализ, GC оказывает воздействие на параметры VE, EC — на VV, GEC — на VV, E- и P-селектинов. С поражением антрального отдела желудка при GC тесно связано содержание VEGF, с поражением тела желудка — концентрация VE, с тотальным вовлечением органа в патологический процесс — уровень PSel. Количество метастазов влияет на значения VE и TR, а стадия опухолевого процесса (StT) и интегральный показатель его тяжести (iWT) — только на вязкоэластичные свойства крови.

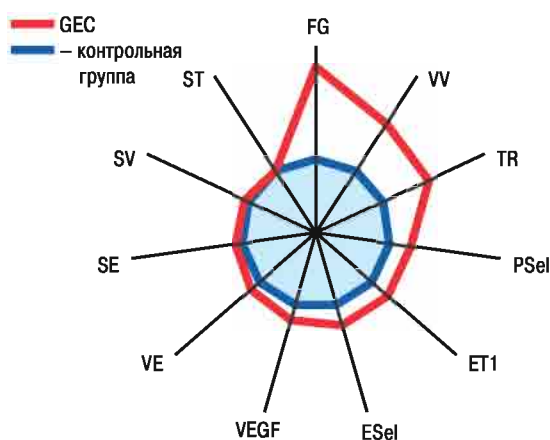


Рис. 1. Отличия показателей АРСК больных раком гастроэзофагеальной зоны (GEC) и практически здоровых лиц (контрольная группа). Значение каждого из показателей контрольной группы принято за 100%

Анализ множественной регрессии показал прямую зависимость АРСК от наличия рака желудка (GC) в целом и от поражения тела желудка в частности. Существует дисперсионная связь релаксационных свойств сыворотки крови с наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. У больных раком желудка-пищеводной зоны с наличием сопутствующей диафрагмальной грыжи выявлены достоверно сниженные параметры VE (на 10%) и увеличенные значения TR (на 31%). Показатель TR обратно коррелирует с DDT, прямо — с StT и iWT. Кроме того, существует прямая корреляция параметров StT с содержанием VEGF и PSel; имеют место отрицательные корреляционные связи значений DDT с TR, а также StT и iWT с VE.

После проведенной статистической обработки (вариационный, дисперсионный и корреляционный анализ) полученных данных сделано заключение, имеющее практическую направленность: признаками негативного прогноза при GC и EC являются показатели в крови $VE < 15$ мН/м и $TR > 220$ ($<M \pm SD>$ больных раком желудка-пищеводной зоны).

По сравнению с больными GC, при EC выявлено достоверное повышение показателя VEGF (на 22%), а при GEC — показателей ESel (на 29%) и VV (на 35%). Кроме того, более высокими значениями E-селективинемии (на 18%) отличаются больные с GEC в сопоставлении с пациентами с EC (таблица). Можно говорить, что в целом состояние АРСК при различных локализациях рака желудка-пищеводной зоны изменяется с выраженностью «GEC > EC > GC».

По результатам однофакторного анализа (ANOVA), метастазы в парааортальных лимфатических узлах оказывают влияние на показатели VEGF, ET1, ST и TR, в лимфоузлах брыжейки толстой кишки — на уровень VEGF и ST, в печени — на VV и VE, головном мозгу — на ET1, FG, SV и VE, легком — на SV, костях — на FG, надпочечнике — на SE.

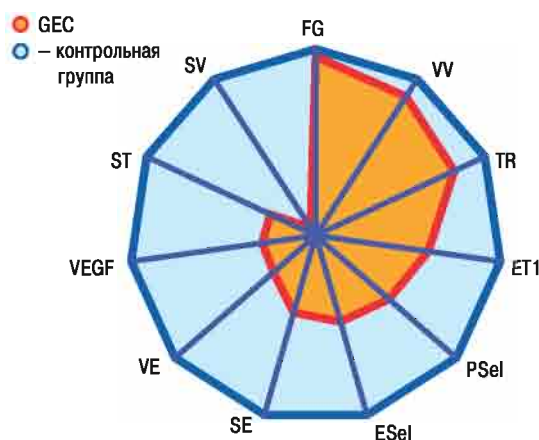


Рис. 2. Частота (%) отклонений отдельных показателей АРСК у больных гастроэзофагеальным раком (GEC) от аналогичных параметров у практически здоровых людей (контрольная группа)

Следующим этапом нашей работы была оценка нарушений АРСК в патогенетических построениях рака желудка-пищеводной зоны. Оказалось, что сдвиги релаксационных свойств крови оказывают влияние на параметры DDT и iWT, что демонстрирует однофакторный дисперсионный анализ. В частности, интегральная степень тяжести опухолевого процесса (iWT) зависит от концентраций в крови PSel, SE и VE.

Таблица

Показатели АРСК у больных с разной локализацией рака (M ± m)

Показатели	Локализация опухоли		
	GC	EC	GEC
VEGF, пг/мл	101,9 ± 4,4	124,2 ± 10,8 *	120,3 ± 15,3
ET1, пг/мл	5,0 ± 0,2	5,8 ± 0,5	5,2 ± 0,4
ESel, нг/мл	287,5 ± 10,1	314,0 ± 21,9	370,0 ± 10,8 ***
PSel, нг/мл	51,5 ± 1,6	53,2 ± 3,0	57,3 ± 5,9
FG, г/л	3,6 ± 0,2	4,3 ± 0,5	4,1 ± 0,6
VV, мПа·с	2,0 ± 0,1	2,2 ± 0,1	2,7 ± 0,3 *
SV, мН/м	14,9 ± 0,2	15,0 ± 0,5	14,1 ± 0,5
SE, мН/м	43,1 ± 0,6	44,0 ± 1,1	42,8 ± 0,4
ST, мН/м	41,3 ± 0,4	40,7 ± 0,5	43,1 ± 1,4
VE, мН/м	21,9 ± 0,6	21,7 ± 1,6	20,0 ± 1,0
TR, с	164,6 ± 7,8	180,2 ± 15,0	188,3 ± 13,7

$p < 0,05$; * — достоверность различий с GC; ** — достоверность различий между EC и GEC.

Состояние реологических свойств крови определяет уровень в них взвешенных плотных стойких частиц [15]. В процессе химиотерапевтического и лучевого лечения рака обычно уменьшается SV и увеличивается VE сыворотки крови, что, очевидно, связано с изменениями количественного состава в ней поверхностно-активных веществ (сурфактантов). Если терапия неэффективна, то у больных измененные показатели SV и SE, как правило, положительной динамики не претерпевают [1]. Изменения площади межфазной поверхности крови при опухолях нарушают адсорбционное равновесие и инициируют процессы, которые ведут к восстановлению равновесного (статического) состояния системы. Такими процессами являются адсорб-

ция/десорбция сурфактанта, конформационные изменения или агрегация адсорбированных молекул, химические реакции в поверхностном слое [9].

Доказана клиническая значимость изучения адсорбционно-реологических свойств сыворотки крови при злокачественных опухолях желудка, поджелудочной железы, печени, молочной железы, матки, ее придатков и др. [2, 13, 19, 20, 22]. Предпринимаются попытки исследовать ST и VE в культурах опухолевых клеток [5, 14, 24], поскольку предполагается, что это даст возможность глубже осмыслить процессы онкогенеза и метастазирования. Адсорбционные свойства гомогенатов опухолевых тканей оценивают для прогнозирования степени радиочувствительности [2, 18].

ВЫВОДЫ

1. У больных раком желудочно-пищеводной зоны наблюдаются изменения АРСК, которые проявляются достоверным повышением в крови показателей FG, VV, TR, ESeI, PSeI, ET1, SE, VE и VEGF соответственно в 96; 89; 82; 61; 52; 48; 43; 30 и 29% случаев.

2. АРСК зависят от локализации опухоли (ГС, ЕС или GEC) и наличия сопутствующей диафрагмальной грыжи, характера метастазирования (в парааортальные и брыжеечные лимфатические узлы, печень, легкие, головной мозг, кости, надпочечник), степени дифференциации опухоли и интегральной тяжести течения заболевания.

3. Показатели VE и TR обладают прогностической значимостью; вязкоэластичные и релаксационные свойства крови участвуют в патогенетических механизмах при раке гастроэзофагеальной локализации.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Думанский ЮВ. Физико-химические адсорбционно-реологические исследования в медицине. Донецк: Донецчина, 2011. 480 с.
2. Anand P, Huilgol N, Banerjee R. Interfacial properties as predictors of radioresistance in cervical cancer. *J Coll Interf Sci* 2007; **314** (1): 63–70.
3. Aprile G, Ongaro E, Del Re M, et al. Angiogenic inhibitors in gastric cancers and gastroesophageal junction carcinomas: A critical insight. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; **95** (2): 165–78.
4. Bilici A. Treatment options in patients with metastatic gastric cancer: current status and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; **20** (14): 3905–15.
5. Butler CM, Foty RA. Measurement of aggregate cohesion by tissue surface tensiometry. *J Vis Exp* 2011; **50** (8): 2739–45.
6. Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas A, Lanás Arbeloa A. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol* 2015; **21** (26): 7933–43.
7. Drahos J, Xiao Q, Risch HA, et al. Age-specific risk factor profiles of adenocarcinomas of the esophagus: A pooled analysis from the international BEACON consortium. *Int J Cancer* 2015; **114** (7): 163–9.
8. Eng L, Azad AK, Qiu X, et al. Discovery and validation of vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway polymorphisms in esophageal adenocarcinoma outcome. *Carcinogenesis* 2015; **25** (5): 188–95.
9. Fainerman VB, Aksenenko EV, Mys AV, Petkov JT. Adsorption layer characteristics of mixed SDS/C(n)EO(m) solutions: Dy-

namics of adsorption and surface dilational rheology of micellar solutions. *Langmuir* 2010; **26** (4): 2424–9.

10. Hong CC, Chen PS, Chiou J, et al. miR326 maturation is crucial for VEGF-C-driven coractin expression and esophageal cancer progression. *Cancer Res* 2014; **74** (21): 6280–90.

11. Jang R, Darling G, Wong RK. Multimodality approaches for the curative treatment of esophageal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; **13** (2): 229–38.

12. Kawasaki Y, Ohara S, Abe Y. The role of serum myeloid-related protein 8/14 complex. *Pediatr Nephrol* 2012; **27** (1): 65–71.

13. Kazakov VN. Application of surface tensiometry of biological liquids from healthy person and patients with different diseases in diagnostics and treatment control. *Clin Laboratory* 2011; **47** (11–12): 620–1.

14. Ketene AN, Schmelz EM, Roberts PC, Agah M. The effects of cancer progression on the viscoelasticity of ovarian cell cytoskeleton structures. *Nanomedicine* 2011; **23** (7): 88–95.

15. Koos E, Willenbacher N. Capillary forces in suspension rheology. *Science* 2011; **331** (6019): 897–900.

16. Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol* 2014; **6** (5): 112–20.

17. Olefson S, Moss SF. Obesity and related risk factors in gastric cardia adenocarcinoma. *Gastric Cancer* 2015; **18** (1): 23–32.

18. Preetha A, Banerjee R, Huilgol N. Tensiometric profiles and their modulation by cholesterol: implications in cervical cancer. *Cancer Invest* 2007; **25** (3): 172–81.

19. Qiu Y, Sridhar M, Tsou JK, Lindfors KK. Ultrasonic viscoelasticity imaging of nonpalpable breast tumors: preliminary results. *Acad Radiol* 2008; **15** (12): 1526–33.

20. Seth R, Bhat AS. Management of common oncologic emergencies. *Indian J Pediatr* 2011; **78** (6): 709–17.

21. Sudano I, Hermann M, Ruschitzka FT. Endothelin-receptor antagonists in arterial hypertension: further indications? *Curr Hypertens Rep* 2011; **9** (1): 59–65.

22. Trukhin DV, Syniacbenko OV, Kazakov VN, Lylyk SV. Dynamic surface tension and surface rheology of biological liquids. *Coll Surf B Biointerfac* 2010; **21** (1–3): 231–8.

23. Van den Broek CN, Pullens RA, Frobert O, Rutten MC. Medium with blood-analog mechanical properties for cardiovascular tissue culturing. *Biorheology* 2011; **45** (6): 651–61.

24. Zhou D, Wu Y, Xu S. Effects of CANELIM capsule drug-contained serum on viscoelasticity and adhesive mechanical properties of cholangiocarcinoma cells. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi* 2009; **26** (1): 93–6.

THE ANGIORHEOLOGICAL STATE OF BLOOD AT CANCER OF GASTROESOPHAGEAL AREA

Y.V. Dumansky, V.A. Stepko, O.V. Siniachenko, O.Y. Stoliarova

Summary. Aim: to estimate the angiorheological state of blood at the different variants of flow of cancer of gastroesophageal localization, to define clinicopathogenetical meaningfulness of changes of the studied indexes. **Object and methods:** 52 patients (2/3 from them men, 1/3 are women) in age from 34 till 78 were inspected. Frequency of gastric, gastroesophageal and esophageal localizations of tumors was correlated as 4: 1: 1. Nobody of the inspected patients on the previous stages a chemotherapy did not get. An adenocarcinoma found out for 54% patients, squamous cell cancer — 9%, signet ring cell cancer — 16%, undifferentiated — 21%. The high degree of differentiation of tumour is set in 15% cases, moderate — 27%, low — 36%, undifferentiated tu-

mors — 22%. The correlation of 1A : 1B : 2A : 3B : 2B : 3A : 4 stages of tumor is 1 : 1 : 2 : 2 : 3 : 4 : 4. Angiorheological properties of blood was studied using ELISA, biochemical analysis, viscosimetry, tensiometry; the statistical analysis of the data is evaluated. **Results:** in patients with gastric, esophageal and gastroesophageal cancer angiorheological properties of blood changes manifest a significant increase of fibrinogen, bulk viscosity, relaxation time, P- and E-selectin, surface elasticity, viscoelasticity modulus, rate of blood vascular endothelial growth factor, respectively, 96; 89; 82; 61; 52; 48; 43; 30 and 29%. Performance parameters depend on the location of the tumor, presence of concomitant diaphragmatic hernia, the nature of metastases (in the para-aortic lymph nodes, liver, lung, brain, bone, adrenal gland), degree of tumor differentiation, integrated disease severi-

ty. **Conclusions:** changes in angiorheological properties of blood in gastroesophageal cancer localization may have a pathogenetic, diagnostic and prognostic value.

Key Words: gastric cancer, gastroesophageal zone, esophagus, blood, vessels, rheology.

Адрес для переписки:

Думанский Ю.В.

84404, Украина, Донецкая область,

г. Лиман, ул. Кирова, 27

Донецкий национальный медицинский университет им. Максима Горького МЗ Украины

E-mail: oncologdopc@gmail.com;

stepco81@mail.ru

Получено: 23.11.2015