

НЕГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«КАЗАХСТАНСКО-РОССИЙСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

На правах рукописи



Олжаев Саяхат Таурбекович

**Эндотелиальная дисфункция и ее коррекция при хирургическом лечении
злокачественных опухолей абдоминальной локализации**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор
Титов Константин Сергеевич

Алматы – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ВЛИЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ	14
1.1. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе злокачественных опухолей. Современные мировые данные	14
1.2. Эндотелиальная дисфункция в хирургии онкологических заболеваний	24
1.3. Эндотелиальная дисфункция и способы ее коррекции при хирургическом лечении рака желудка	28
1.4. Эндотелиальная дисфункция и ее коррекция при хирургическом лечении рака головки поджелудочной железы	36
1.5. Эндотелиальная дисфункция и ее коррекция при хирургическом лечении гепатоцеллюлярной карциномы	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1. Общая характеристика клинических наблюдений. Дизайн исследования	47
2.2. Клиническая характеристика пациентов	50
2.2.1. Пациенты раком желудка	51
2.2.2. Пациенты раком головки поджелудочной железы	52
2.2.3. Пациенты гепатоцеллюлярной карциномой	52
2.2.4. Дополнительная лекарственная терапия	53
2.3. Характеристика пациентов в зависимости от эндотелиотропной терапии.....	53
2.4. Методы комбинированного лечения злокачественных новообразований абдоминальной локализации.....	56
2.4.1. Хирургическое лечение и режимы химиотерапии при раке желудка	56
2.4.2. Хирургическое лечение и режимы химиотерапии при раке головки поджелудочной железы	61

2.4.3. Хирургическое лечение и режимы химиотерапии при гепатоцеллюлярной карциноме.....	64
2.4.4. Методы терапевтической коррекции эндотелиальной дисфункции	65
2.5. Методы исследования.....	66
2.5.1. Приемы онкологического исследования (общетерапевтические и специфические).....	66
2.5.2. Лабораторные методы определения функционального состояния сосудистого эндотелия.....	67
2.5.3. Методы определения показателей системы гемостаза	71
2.5.4. Методы статистического анализа.....	74
ГЛАВА 3. СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ АБДОМИНАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ	77
3.1. Рак желудка.....	77
3.2. Рак головки поджелудочной железы.....	84
3.3. Гепатоцеллюлярная карцинома	88
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ, СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА.....	94
4.1. Влияние функциональных нарушений сосудистого эндотелия на развитие послеоперационного периода у пациентов раком желудка, раком головки поджелудочной железы и гепатоцеллюлярной карциномой	94
4.2. Клинические особенности у пациентов в зависимости от нарушений системы гемостаза.....	102
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВЕДЕННОЙ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ	109
5.1. Показатели функции эндотелия в периоперационный период	109
5.2. Показатели системы гемостаза в периоперационный период.....	118

5.3. Клинические результаты применения метода коррекции эндотелиальной дисфункции	133
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ОБСУЖДЕНИЕ	157
ВЫВОДЫ	163
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	165
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	166
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	169
ПРИЛОЖЕНИЕ А	214

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Заболеваемость злокачественными опухолями во многих странах мира неуклонно растет. Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности среди взрослого населения мира от неинфекционных болезней, приводя к значительной утрате трудового потенциала общества и его инвалидизации [56, 201].

За последние 20 лет произошёл существенный прорыв в лекарственном, лучевом и комбинированном лечении онкологических пациентов, а также изменились онкохирургические технологии [43, 46, 68].

На сегодняшний день способы лечебного воздействия на такие механизмы, как повреждение генома клетки, внеорганный диссеминация опухоли, неоваскуляризация первичной опухоли и метастазов остаются мало разработанными [168, 280].

К числу системных механизмов, во многом определяющих функциональное состояние как отдельных органов, так и организма в целом, относится функция сосудистого эндотелия [24, 88]. Роль нарушений со стороны системы гемостаза в развитии злокачественных новообразований трудно переоценить [45], также важно отметить, что тромбоэмболические осложнения находятся на втором месте в структуре причин смерти онкологических пациентов и в настоящее время представляют собой значимую проблему современной медицины [47, 161].

Сосудисто-тромбоцитарные факторы и активация системы гемостаза в значительной степени повышают риск развития отдаленных метастазов у онкологических пациентов в послеоперационном периоде [275, 345].

В значительной степени нарушения функции сосудистого эндотелия могут усугублять наиболее распространенные в онкологической практике методы лечения. Хирургическое лечение пациентов со злокачественными новообразованиями по-прежнему является основным этапом

комбинированного/комплексного противоопухолевого лечения и в настоящее время является сложной задачей современной онкологии [56, 68]. Имеются убедительные данные о негативном воздействии хирургического вмешательства (операционного стресса) на эндотелиальную функцию [201, 340], но при этом мало изучены патогенетические особенности эндотелиальной дисфункции у пациентов до и после проведения противоопухолевого лечения, особенно при радикальном хирургическом вмешательстве. Также неизбежное повреждение клеток эндотелия происходит в результате воздействия цитостатиков и ионизирующего излучения при проведении противоопухолевой терапии [286, 289]. Однако в мире не до конца разработаны и оценены по их эффективности методы коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с онкологическими заболеваниями, и в частности со злокачественными опухолями абдоминальной локализации.

Таким образом, эндотелиальная дисфункция и методики ее коррекции при онкохирургических операциях у пациентов со злокачественными опухолями абдоминальных локализаций изучены не в полном объеме, что и определяет актуальность данного диссертационного исследования для современной онкологии.

Степень разработанности темы исследования

В хирургической клинике состояние эндотелия рассматривается главным образом как один из основных предикторов и патогенетических компонентов синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [233, 283].

Анатомия и физиология эндотелия стенок сосудов вызывали интерес в онкологии после того, как была определена его роль в развитии васкуляризации солидных злокачественных опухолей [12]. Однако, уровень роли эндотелия в патогенезе онкологических заболеваний и послеоперационных осложнений после их радикального хирургического лечения изучен в недостаточной степени. Отсутствуют практические подходы к профилактике и коррекции эндотелиальной дисфункции в онкохирургических клиниках.

Таким образом, тема исследования по изучению встречаемости, выраженности эндотелиальной дисфункции, особенностей ее патогенеза и эффективной комбинированной коррекции у онкологических пациентов, включая пациентов, страдающих раком органов брюшной полости, на сегодняшний день является недостаточно разработанной и требует дополнительных и комплексных научных исследований.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Улучшить результаты хирургического лечения пациентов с резектабельными злокачественными опухолями абдоминальной локализации за счет разработки комбинированной коррекции эндотелиальной дисфункции на основе изучения ее патогенетических особенностей.

Задачи исследования:

1. Определить исходную частоту встречаемости и степень выраженности эндотелиальной дисфункции у пациентов с резектабельным раком желудка, раком головки поджелудочной железы и гепатоцеллюлярной карциномой до начала противоопухолевого лечения.
2. Изучить патогенетические особенности дисфункции сосудистого эндотелия и состояния системы гемостаза у пациентов страдающих раком органов брюшной полости в периоперационный период.
3. Оценить влияние степени выраженности эндотелиальной дисфункции на риск развития и частоту гнойно-септических и тромбоэмболических осложнений после радикального хирургического лечения пациентов раком желудка, раком головки поджелудочной железы и гепатоцеллюлярной карциномой.
4. Разработать методику комбинированной коррекции эндотелиальной дисфункции с учетом динамики состояния эндотелия и гемостаза в периоперационном периоде у пациентов со злокачественными опухолями абдоминальной локализации.

5. Оценить эффективность коррекции эндотелиальной дисфункции с помощью комбинированной методики и ее влияние на снижение количества ранних послеоперационных осложнений после радикального хирургического лечения у пациентов раком органов брюшной полости.

6. Определить влияние применения комбинированной коррекции эндотелиальной дисфункции на снижение риска прогрессии заболевания и показатели выживаемости пациентов со злокачественными опухолями абдоминальной локализации.

Научная новизна

1. Впервые изучены частота и степень выраженности эндотелиальной дисфункции при лечении пациентов раком желудка, раком головки поджелудочной железы и гепатоцеллюлярной карциномой.

2. Впервые изучены взаимосвязи состояния сосудистого эндотелия и системы гемостаза при хирургическом лечении резектабельного рака органов брюшной полости.

3. Впервые определена зависимость между степенью выраженности эндотелиальной дисфункции и частотой развития гнойно-септических и тромбоэмболических послеоперационных осложнений у пациентов раком желудка, раком головки поджелудочной железы и гепатоцеллюлярной карциномой.

4. Впервые сформулирована взаимосвязь выраженной эндотелиальной дисфункции с повышением риска прогрессирования опухолевого процесса у пациентов с резектабельными злокачественными опухолями абдоминальной локализации.

5. Впервые разработана и апробирована эффективная методика комбинированной коррекции эндотелиальной дисфункции при радикальном хирургическом лечении пациентов со злокачественными опухолями абдоминальной локализации.

Теоретическая и практическая значимость работы

В теоретическом плане доказана роль выраженной эндотелиальной дисфункции в патогенезе формирования послеоперационных осложнений, а также повышении риска прогрессии опухолевого процесса и неблагоприятных исходов противоопухолевого лечения пациентов со злокачественными опухолями абдоминальной локализации.

Практическая значимость заключается в определении принципиальной возможности коррекции эндотелиальной дисфункции при лечении пациентов раком желудка, раком головки поджелудочной железы и гепатоцеллюлярной карциномой. Разработанная методика на основе использования миниинвазивных радикальных операций в сочетании с применением лекарственных средств для профилактики и коррекции эндотелиальной дисфункции в периоперационный период позволяет добиться снижения частоты и риска развития послеоперационных осложнений, а также улучшения выживаемости у данных пациентов.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой проспективное, открытое, рандомизированное и наблюдательное исследование, проведенное в период с 2009 по 2019 г.г. на базе хирургического отделения коммунального государственного предприятия на праве хозяйственного ведения «Алматинская региональная многопрофильная клиника» (КГП на ПХВ «АРМК») Министерства здравоохранения (МЗ) Республики Казахстан (РК), г. Алматы. Объектом исследования явились 335 человек, в том числе 40 здоровых добровольцев (контрольная группа) и 295 онкологических пациентов с патоморфологически верифицированными злокачественными опухолями абдоминальной локализации во всех случаях. Применены специальные методы определения показателей системы гемостаза и лабораторные методы исследования эндотелиальной

дисфункции: выявление наличия слущенных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в крови, определение концентрации фактора фон Виллебранда (von Willebrand factor, vWF) и степени эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Сбор и обработка материала выполнялись в разработанной электронной базе с деперсонализированными данными пациентов с применением многопольных электронных таблиц программы Microsoft Office Excel (Microsoft, USA).

Статистический анализ проводился с использованием прикладных пакетов статистических программ STATISTICA 9.0 (StatSoft Inc., USA) и SPSS Statistics v.20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), а также пакета программ MedCalc® (MedCalc Software Ltd, Belgium).

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с резектабельными первичными злокачественными опухолями абдоминальной локализации исходно до начала лечения имеются нарушения функции сосудистого эндотелия. Степень их выраженности зависит от нозологической формы и стадии опухолевого процесса. Наибольшая выраженность эндотелиальной дисфункции характерна для пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой и III стадией заболевания.

2. Патогенетическими особенностями эндотелиальной дисфункции при резектабельных раке желудка, раке головки поджелудочной железы и гепатоцеллюлярной карциноме являются: увеличение содержания в крови десквамированных эндотелиоцитов, снижение степени вазодилатации, а также активация сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звена гемостаза.

3. Степень эндотелиальной дисфункции коррелирует с риском развития, частотой и тяжестью осложнений в раннем послеоперационном периоде. Прогрессирование онкологического заболевания после завершения противоопухолевого лечения чаще всего развивается у пациентов с выраженной дисфункцией эндотелия.

4. У пациентов раком органов брюшной полости, перенесших радикальные операции с использованием лапароскопического доступа и дополненные медикаментозной коррекцией эндотелиальной дисфункции, отмечены снижение риска прогрессирования опухолевого процесса и более лучшие показатели 3-летней безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с пациентами, которым выполнялся лапаротомный доступ без дополнительной медикаментозной коррекции.

5. Совместное применение миниинвазивных хирургических технологий и медикаментозной коррекции эндотелиальной дисфункции позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с резектабельными злокачественными опухолями абдоминальной локализации.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается соответствием дизайна исследования принятым в мировой науке критериям проспективного, рандомизированного и контролируемого клинического исследования; достаточным для адекватного анализа числа пациентов, включенных в работу, использованием комплекса объективных методов обследования с воспроизводимыми результатами; проведением комплексного статистико-математического и научного анализа результатов; отсутствием принципиальных противоречий в отношении существующих в мировой науке концепций по предмету исследования. Основные теоретические и методические положения, полученные в диссертационной работе, многократно докладывались автором и обсуждались на российских онкологических съездах, конференциях и форумах.

Личный вклад автора

Личный вклад автора в исследование заключается в самостоятельно проведенном анализе многочисленных источников литературы отечественных и

зарубежных авторов за последнее десятилетие; в разработке концепции, дизайна и направления диссертации; подборе пациентов и состава контрольной группы и групп сравнения; самостоятельном выполнении всех радикальных хирургических вмешательств у изученных пациентов, а также сборе, обработке, анализе и интерпретации полученных результатов исследования. Все публикации по выполненной работе и разработка формулы изобретения осуществлены лично автором.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-профилактическую работу КГП на ПХВ «АРМК», г. Алматы, РК и КГП на ПХВ «Центр ядерной медицины и онкологии», г. Семей, РК. Разработан и внедрен способ определения риска развития гнойно-септических осложнений после радикального хирургического лечения рака желудка (РЖ). Разработанный способ лечения на основе использования миниинвазивных хирургических вмешательств в сочетании с применением лекарственных средств для профилактики и коррекции эндотелиальной дисфункции (ЭД) в периоперационный период позволяет добиться снижения частоты и риска развития послеоперационных осложнений, а также уменьшения риска прогрессии опухоли.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Задачи и положения, выносимые за защиту диссертации, соответствуют паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки) согласно пункту 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний» и пункту 10 «Оценка

эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 38 научных работ, из них 7 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание степени доктора медицинских наук; 4 – в журналах, индексируемых международными базами данных Scopus, Web of Science, PubMed; 18 иных публикаций; 8 публикаций в сборниках материалов международных конференций; 1 патент.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы с характеристикой пациентов и описанием методов исследования, трех глав с результатами собственного исследования, заключения, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений и условных обозначений. Диссертация изложена на 214 страницах текста, иллюстрирована 16 рисунками, содержит 51 таблицу и 1 приложение. Список литературы включает 390 источников: 65 российских и 325 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ВЛИЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

1.1. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе злокачественных опухолей. Современные мировые данные

В настоящее время не подлежит сомнению взаимосвязь между злокачественными и нетрансформированными клетками, определяющими микроокружение опухоли (МКО), которое представляет собой высокопластичную экосистему опухоли, поддерживающая рост и распространение опухоли на различных стадиях канцерогенеза [137]. По данным L. J. V. Malhab и соавторов (2021), здоровые эндотелиальные клетки (ЭК) могут ограничивать рост опухоли, инвазивность и метастазирование, и наоборот, дисфункциональные ЭК, которые подверглись воздействию воспалительного МКО, могут поддерживать прогрессирование рака и метастазирование [65, 110]. Помимо раковых клеток, МКО солидной опухоли содержит сложный интерстициальный внеклеточный матрикс и различные стромальные клетки, которые рекрутируются из окружающих тканей и из костного мозга и включают в себя фибробласты [269], клетки иммунной системы, перициты, ЭК крови и лимфатических сосудов [250].

ЭК сосудов участвуют в патогенезе многочисленных заболеваний человека, активно регулируя стромальную воспалительную реакцию; однако мало что известно о роли эндотелиального воспаления в росте опухолей человека и его влиянии на прогноз рака у человека. Большая часть роста сосудов опосредована ангиогенезом, который участвует в пролиферации, миграции и созревании ЭК [149]. Возможность управления ангиогенезом опухоли впервые была озвучена около 50 лет назад [104], но и в настоящее время не потеряла своей актуальности [53, 386].

В конце 1960-х гг. группа исследователей под руководством Дж. Фолкмана выявила, что солидные опухоли содержат большое количество хрупких и геморрагических кровеносных сосудов, которые при отсутствии неоваскуляризации опухоли были жизнеспособны, но оставались маленькими, обычно 2–3 мм в диаметре (в экспериментах на мышах). На основании этого была выдвинута гипотеза Фолкмана: рост опухоли зависит от ангиогенеза и ингибирование ангиогенеза опухоли обеспечит новый терапевтический подход к лечению рака [174].

К основным причинам избыточного ангиогенеза при злокачественных опухолях можно отнести следующие [149]:

- 1) аномальная передача сигнала ангиогенного фактора роста из-за мутаций генов в раковых клетках;
- 2) секреция ангиогенного фактора роста инфильтрирующими иммунными клетками и стромальными клетками;
- 3) наличие проангиогенного состава МКО ввиду аномального метаболизма;
- 4) дисфункция сосудов и усугубление гипоксии [172] и кислого pH из-за дефицита поступления кислорода и нарушения утилизации отработанных конечных продуктов метаболизма [238].

Первые исследования метаболизма рака в начале 1920-х гг. показали, что раковые клетки фенотипически характеризуются аэробным гликолизом [381]. Это свойство, называемое эффектом Варбурга, считается отличительной чертой рака. Кислая внеклеточная жидкость, выделяемая раковыми клетками, вызывает злокачественный фенотип, включая инвазию и метастазирование [380]. Выживание раковых клеток зависит от критического баланса окислительно-восстановительного статуса, который регулируется метаболизмом аминокислот [100]. Метаболический профиль опухолевых тканей характеризуется низкими концентрациями глюкозы и высокими концентрациями лактата [377] и глутамата, образующегося из внеклеточного глутамина [64].

Агрессивный рост популяции неопластических клеток может приводить к гипоксическим очагам и повышенной экспрессии проангиогенных факторов, что приводит к развитию дезорганизованных сетей кровеносных сосудов, которые

функционально и структурно отличаются от нормальной сосудистой сети [64, 310]. Гипоксия тканей из-за недостаточного кровоснабжения развивается очень рано во время формирования опухоли. Гипоксический стресс оказывает сильное влияние на биологию опухолевых клеток [198] и на гетерогенность, пластичность и резистентность опухоли [303]. Гипоксия опухоли, определяемая как недостаточная концентрация кислорода в опухолевых тканях, в основном способствует ангиогенезу опухоли [221].

В патологических условиях несостоятельность сосудистого эндотелия приводит к вазоконстрикции, снижению эластичности, повышению адгезии тромбоцитов, гиперкоагуляции с последующим развитием микротромбозов [180, 373], что вкуче формирует хроническую ишемию органов и тканей, которая запускает апоптоз клеток (в том числе и эндотелиоцитов) как результат нарушения баланса между доставкой и потребностью в кислороде [248].

Кровеносные сосуды опухоли состоят из ЭК, ассоциированных с опухолью и перицитов [251]. Аномалия опухолевых сосудов может быть вызвана дефектами перицитов, которые слабо прикреплены к ЭК опухоли и имеют аномальную форму [64, 364].

Проявления ЭД зависят от генетических полиморфизмов, которые представляют собой вариации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [109]. Опухолевые ЭК имеют цитогенетические аномалии, другой эпигенетический профиль [342] и сигнатуру экспрессии генов, в отличие от нормальных ЭК [333]. В целом генетические полиморфизмы обладают потенциалом модулировать экспрессию генов, нарушать функцию генов и изменять последовательности, кодирующие белок, тем самым влияя на уровни и/или активность белка. Следовательно, эти вариации ДНК могут модулировать восприимчивость к нескольким расстройствам, включая ЭД и ее проявления [109]. В общем, несмотря на противоречивость данных, генетические полиморфизмы, очевидно, влияют на процесс образования опухолей [64].

Предположение о связи опухоли с воспалением было высказано в середине XIX в. Р. Вирховым, эта концепция была повторно озвучена Х. Ф. Дворжаком более

века спустя [136]. На сегодня имеется достаточно доказательств участия воспаления в развитии различных видов рака [128]. В частности, развитие почечно-клеточного рака связывают с воспалением тканей [216]. В крупномасштабном исследовании с участием более миллиона человек показано ухудшение функции почек у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) значительно коррелирует с повышенным риском развития почечно-клеточного рака [116].

Нарушение метаболизма ЭК способствует сосудистым расстройствам через ЭД или избыточный ангиогенез [51, 149]. Связь между ЭК и опухолью на самом деле очень сложна. Было показано, что неповрежденная или здоровая сосудистая сеть подавляет пролиферацию раковых клеток, инвазию и реакцию на воспалительные медиаторы *in vitro*, а также рост опухоли и метастазирование *in vivo* [312].

Сосудистые ЭК являются барьером для интравазации и экстравазации опухолевых клеток. Клетки эндотелия играют жизненно важную роль в опухолевом ангиогенезе, который тесно связан со злокачественным прогрессированием опухолей, во время которого ЭК претерпевают эндотелиально-мезенхимальный переход (ЭМП), что еще больше способствует прогрессированию опухоли [126].

В МКО было идентифицировано несколько типов клеток с относительно стабильными фенотипами, включая ассоциированные с раком фибробласты [164], ассоциированные с опухолью макрофаги, нейтрофилы и естественные клетки-киллеры, которые, как было показано, модулируют пролиферацию раковых клеток, метастазирование и взаимодействие с иммунной системой, тем самым способствуя гетерогенности опухоли. Современные исследования показывают, что внеклеточные везикулы [385], продуцируемые опухолевыми клетками, перенося различные молекулы (например, рибонуклеиновая кислота (РНК), белки, пептиды и липиды), оказывают решающее влияние на трансформацию нормальных клеток МКО в их протуморогенные аналоги, связанные с опухолью [366].

В своем обзоре J. G. Cho и соавторы (2018) показали важность процесса ЭМП внутри ЭД при воспалении. Это сложный биологический процесс, при котором ЭК

теряют свои эндотелиальные характеристики, приобретают мезенхимальные фенотипы и экспрессируют маркеры мезенхимальных клеток. Следствием этого является дисфункция сосудистой системы: фиброз тканей, легочная артериальная гипертензия и атеросклероз [159].

Метаболическое перепрограммирование является одним из признаков рака [163]. Было доказано, что метаболическое перепрограммирование в МКО тесно связано с инициацией и злокачественным прогрессированием МКО [121].

Воспалительные реакции затрагивают почти каждый орган, что приводит к повреждению тканей, многие из которых связаны с ЭД и патологическим ангиогенезом [203]. Кровеносные сосуды неоднородны по своей структуре, а ЭК не только выполняют барьерную функцию, но и контролируют микросреду органоспецифичным образом [89].

Таким образом, все большее признание получает тот факт, что дисфункция сосудистых ЭК является одной из ключевых движущих сил метастазирования опухолей, а терапевтические стратегии, нацеленные на эти клетки, имеют потенциал стать эффективным средством противоопухолевой терапии [51, 352].

Обобщая, можно заключить, что воспаление при ангиогенезе опухоли в основном связано с привлечением макрофагов, ассоциированных с опухолью. ЭК опухоли активируют опухолевые макрофаги в условиях гипоксии, а они усиливают пролиферацию опухолевых ЭК, что приводит к прямой взаимосвязи между ангиогенезом опухоли и воспалением. Следовательно, понимание того, как опухолевые и стромальные клетки реагируют на гипоксию, позволит разработать инновационные методы лечения рака и новые стратегии противоопухолевого иммунитета [200, 311].

В настоящее время эндотелий рассматривают не только как полупроницаемую мембрану, но и в целом как активный эндокринный орган, взаимосвязанный со всеми органами и распространенный во всех тканях [292, 373]. Впервые о роли эндотелия в формировании различных заболеваний высказался Н. W. Florey (1966) [173].

На формирование ЭД оказывает огромное влияние оксидативный стресс, синтез вазоконстрикторных субстанций и цитокинов, подавляющих синтез главного вазодилатора – монооксида азота (с англ. *Nitrogen monoxide* – NO), который в норме постоянно продуцируется эндотелием [73]. По мнению исследователей, структурные изменения сосудистой стенки являются в первую очередь следствием ЭД как наиболее ранней фазы повреждения сосуда [372].

ЭД в значительной степени характеризуется снижением сосудистой биодоступности NO. Эндотелиальный NO в основном вырабатывается эндотелиальной NO-синтазой (с англ. *endothelial NO-synthase* – eNOS), которая генерирует NO из кислорода и аргинина в ответ на рецептор-зависимые агонисты (брадикинин, ацетилхолин, аденозинтрифосфат (АТФ) и напряжение сдвига стенки сосуда. В то же время ассоциированный диметиларгинин является эндогенным ингибитором NOS (с англ. *NO-synthase* – NO-синтаза). Поскольку ассоциированный диметиларгинин конкурирует с аргинином за связывание NOS, выработку NO можно выразить как соотношение между субстратом и ингибитором: соотношение аргинин/ассоциированный диметиларгинин [92]. Особенностью эндотелиального метаболизма аргинина/eNOS является «парадокс аргинина»: даже если в физиологических условиях eNOS будет полностью насыщен внутриклеточными уровнями аргинина, данные как *in vitro*, так и *in vivo* показывают, что увеличение внеклеточного аргинина дополнительно индуцирует выработку NO [149].

Среди эндотелиальных вазодилаторов NO занимает центральное положение, поскольку изменения высвобождения эндотелиального NO играют решающую роль в нарушении сосудистого гомеостаза и в развитии ЭД при многих заболеваниях. NO синтезируется из аминокислоты аргинина семейством ферментов, NOS и через путь аргинин-NO [327]. NO защищает сосудистую стенку, обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами [276].

Ангиогенез опухоли влечет за собой развитие новых кровеносных сосудов из устоявшихся сосудистых лож и, как таковой, отличается от васкулогенеза [293]. Ангиогенез регулируется посредством баланса между антиангиогенными и проангиогенными факторами. Семейства васкулоэндотелиальных факторов роста

(от англ. *Vascular endothelial growth factors* – VEGF) и ангиопоэтина, секретируемые опухолевыми клетками, вызывают ангиогенез опухоли, в то время как антиангиогенные факторы, включая тромбоспондин-1 и ангиостатин, поддерживают опухоль в состоянии покоя [367]. Экспрессия VEGF обнаруживается и повышается в большинстве опухолей человека, включая опухоли молочной железы, головного мозга и шейки матки, и коррелирует с плохим прогнозом [143]. Активация сигнального пути VEGF, способствующая ангиогенезу, вызывает пролиферацию, прорастание и миграцию ЭК опухоли и повышает проницаемость микрососудов [64, 374].

Ангиогенез и лимфангиогенез часто происходят в ответ на повреждение тканей или при наличии патологии (например, рака), и именно в таких средах активируются и увеличиваются в количестве макрофаги, которые играют важную роль в туморогенезе как таковом [231].

Спектр влияний NO на биологию опухолей является широким и охватывает его участие в клеточной трансформации, формировании неопластических процессов, иницировании и регуляции метастатического каскада. NO участвует в повреждении клеточного генома [350], что может обуславливать повреждение ДНК путем образования токсичных и мутагенных веществ, путем прямой модификации ДНК или ингибирования механизмов репарации ДНК. NO играет важную роль в прогрессировании опухоли за счет участия в регуляции ангиогенеза [7, 60, 349].

Эндогенный NO способствует увеличению кровотока в опухоли посредством дилатации артериол. Он снижает адгезионные взаимодействия лейкоцитов и повышает проницаемость сосудов [224]. Исследования показали, что VEGF, высвобождаемые в виде очищенного белка или продуцируемые опухолевыми клетками, требуют функционального пути NO/циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) на конечном этапе, что способствует неоваскуляризации [353]. NO ограничивает пролиферацию лейкоцитарных клеток, что имеет неблагоприятные последствия для противоопухолевого ответа организма [7, 258].

NO, как представляется, играет различные роли при злокачественных опухолях [129]. Понимание различных эффектов NO при этих новообразованиях на молекулярном уровне может помочь в получении диагностических или прогностических маркеров на основе NO, а также в разработке потенциальных стратегий профилактики и лечения этих видов рака.

Так, в своем обзоре С. Ching и соавторы (2021) [103] осветили влияние терапии рака молочной железы на сердечно-сосудистую систему с акцентом на ЭК и пришли к выводу, что исследование биомаркеров повреждения эндотелия может помочь в обнаружении ранних стадий сердечно-сосудистого повреждения.

По данным многочисленных исследований, в качестве маркеров дисфункции эндотелия рассматриваются дефицит NO [154], ангиотензин II, тканевой активатор плазминогена, vWF, белок тромбомодулин, ингибитор активатора плазминогена 1, инсулиноподобный фактор роста – соматомедин С [88, 284], а к основным медиаторам тонуса сосудов и регуляции их проницаемости относят простагландины, NO, простаглицин, VEGF и цитокины [95, 360]. В случае появления дисбаланса между продукцией вазодилаторных и вазоконстрикторных медиаторов возникает ЭД [4, 10]. Общеизвестно, что vWF является маркером ЭД [64, 70, 253].

В настоящее время широко изучается роль vWF в прогрессии и лечении онкологических заболеваний [355]. Так, S. Patmore и соавторы (2020) в своей обзорной статье отразили данные о том, что венозные тромбоэмболии были зарегистрированы у 20% пациентов с раком [270] и являются одной из основных причин смерти этих пациентов [55, 58, 99]. Некоторые авторы предполагают, что vWF может модулировать ангиогенез [290], пролиферацию клеток [354] и апоптоз, которые относят к нерегулируемым путям развития и прогрессирования рака [244]. Таким образом, по мнению S. Patmore и соавторов (2020), текущие результаты свидетельствуют о том, что ось vWF-эндотелий имеет решающее значение в прогрессировании опухоли [59, 270].

Другим маркером ЭД считается степень потери клеток (десквамации), которая оценивается по количеству ЦЭК в крови [11, 326]. В настоящее время

доказана связь ЦЭК и их аномалий с прогрессированием рака [126], в частности их вклад в ангиогенез [38, 362].

Существуют различные подходы к определению количества ЦЭК в крови [34]. Известны количественные [108], иммуноцитометрические и иммуномагнитные способы [285]. Существует также способ оценки ЭД, основанный на определении концентрации молекул тромбоцитарно-эндотелиоцитарной клеточной адгезии в плазме крови методом иммуноферментного анализа [326]. Золотым стандартом в количественном определении уровня ЦЭК в периферической крови является методика J. Hladovec и соавторов [112]. В России Л. Г. Краснова и соавторы (2002) в числе первых зарегистрировали изобретение «Способ диагностики ЭД у женщин» (патент Российской Федерации (РФ) № 2234094), согласно которому при определении в венозной крови количества десквамированных эндотелиоцитов выше $2,77 \times 10^5/\text{л}$ плазмы, диагностируют ЭД.

В своем обзоре Т. G. Agnihotri и соавторы (2023) показали, что ЦЭК, связанные с глиобластомой, устойчивы к цитотоксическому лечению и принципиально отличаются от здоровых ЦЭК. Для эффективной разработки антиангиогенного лечения крайне важно определить функциональные и фенотипические характеристики ассоциированных с опухолью ЦЭК [368]. А. Н. Cleveland и Y. Fan (2024) предложили проводить генетическое и метаболическое перепрограммирование ЭК в целях перепрограммирования иммуносупрессивного сосудистого микроокружения для преодоления резистентности к иммунотерапии [117].

По данным Т. Rakhurbekova и соавторов (2017), у пациентов с раком прямой кишки, подвергшихся хроническому воздействию ионизирующего излучения ядерного полигона, зарегистрирована ЭД, которая характеризовалась повышением продукцией NO на фоне снижения вазодилатационной функции, увеличения уровня vWF в крови и количества ЦЭК, а также потенциальным увеличением риска тромбозов [131, 152].

В систематическом обзоре Т. Hsu и соавторов (2019) обобщены данные, характеризующие молекулярные и клеточные изменения в сосудистом эндотелии, которые способствуют фиброзу тканей и, потенциально, образованию рака [195].

Т. V. Stepanova и соавторы (2019) изучали роль уровня метаболитов NO, асимметричного диметиларгинина, эндотелина-1, vWF, тромбомодулина и других маркеров ЭД и показали, что обнаружение специфических биохимических маркеров в крови является эффективным способом диагностики ЭД, характеризующим состояние эндотелия сосудов [33, 64, 236].

Эндотелиальный барьер имеет решающее значение для контроля скорости распространения рака как в первичных опухолях, так и в метастатических органах [41, 264]. Для образования раковые клетки должны дважды пересечь эндотелиальный барьер, во-первых, попав в кровоток в первичной опухоли (интравазация), а во-вторых, покинув кровоток в месте метастазирования в процессе экстравазации через трансэндотелиальные или парацеллюлярные пути [267]. Если защитная функция тромбоцитов нарушена, это может привести к повышенной проницаемости эндотелия и более эффективной интравазации раковых клеток в первичной опухоли и экстравазации раковых клеток в метастатических участках [134].

Метастазы являются основной причиной смерти от рака: более 60% пациентов с опухолями имеют метастазы на момент первичной диагностики опухоли. Поэтому важно понимать механизмы, участвующие в метастазировании, чтобы разрабатывать эффективные методы лечения опухолей [179].

В настоящее время существует теория механизма метастазирования, согласно которой циркулирующие опухолевые клетки захватываются капиллярами, так как их диаметр меньше размеров опухолевых клеток [84]. Помимо этого, необходимо изменение микросреды в отдаленных органах для благоприятной пролиферации опухолевых клеток – так называемый процесс образования премеастатических ниш [241], во время которого нарушается целостность барьера кровеносных сосудов, что способствует экстравазации опухолевых клеток, активации ЭК, привлечению стромальных клеток и их

поляризации, включая фибробласты, макрофаги и другие иммунные клетки [278]. Первичные опухоли ответственны за формирование ниш посредством секреции различных сигнальных молекул и везикул [226]. Однако другие авторы рассматривают иной механизм метастазирования, согласно которому происходит сбрасывание крупных цитоплазматических фрагментов циркулирующих опухолевых клеток пациентов в капиллярах [115], которые инициируют образование вышеуказанных ниш.

Многочисленные литературные данные показывают сложную связь между ЭД и раком, при том что ЭД играет многогранную роль в риске формирования и прогрессирования злокачественных новообразований [125, 308].

Таким образом, метастазирование остается ключевой характеристикой рака и является основным фактором смертности, связанной с раком, при этом МКО играет ключевую роль в содействии инвазии и пролиферации раковых клеток, позволяя опухолевым клеткам проходить через стромальные барьеры [239].

Резюмируя в целом данные, полученные в результате анализа современных научных данных, можно отметить, что ЭД в настоящее время придает важнейшее значение в патогенезе злокачественных новообразований и их прогрессировании [235].

1.2. Эндотелиальная дисфункция в хирургии онкологических заболеваний

Среди различных методов лечения злокачественных новообразований хирургические методы обладают наибольшей эффективностью на ранней стадии заболевания [256], при этом выбор оптимального варианта и объема хирургического вмешательства представляет собой предмет постоянных дискуссий [52, 169].

Наиболее оптимальными в настоящее время представляются комплексные подходы к лечению солидных злокачественных опухолей [67, 249], предусматривающие максимальную циторедукцию новообразования, а также подавление систем, способствующих опухолевому росту [29, 390].

Еще в 1856 г. Рудольф Вирхов распознал роль эндотелия и его дисфункции как одного из основных факторов в патогенезе тромбоэмболических осложнений [90]. В результате патологической стимуляции эндотелия нарушается нормальная функция ЭК, что в итоге приводит к апоптозу и некрозу эндотелия, результатом чего является отслоение эндотелия и образование ЦЭК [388]. Важно, что тем самым формируется соответствующий сдвиг в сторону рака, поскольку провоспалительное состояние эндотелия способствует росту и прогрессированию опухоли. Помимо этого, ингибирование вазодилатации, характерное для ЭД, поддерживает пролиферацию клеток и антиапоптотические реакции, усиливая ее связь с раком [125].

Методология оценки сосудодвигательной функции эндотелия в эксперименте *in vivo* и в клинических условиях предусматривает определение степени влияния эндотелий связанного стимула (химического или механического) на диаметр артерии или скорость кровотока [199]. Оценка нарушения ЭЗВД в результате уменьшения синтеза NO, как основной механизм развития дисфункции эндотелия при хирургической инфекции, предполагает развитие методов воздействия на эндотелий [27, 327].

В недавнем проспективном когортном исследовании S. Ekeloef и соавторы (2024) изучали ЭД неинвазивно с помощью цифровой пульсовой тонометрии с измерением индекса реактивной гиперемии и оценкой взаимосвязи этого индекса с NO в послеоперационный период у пациентов, перенесших обширную операцию по поводу рака толстой кишки. Помимо этого, регистрировали плазменные концентрации аргинина, асимметричного диметиларгинина, общего биоптерина и его метаболитов [153]. Авторы пришли к выводу, что ЭД связана с нарушениями пути аргинина и NO, а вмешательства, способные защитить функцию эндотелия, могут потенциально привести к снижению периоперационного сердечно-сосудистого риска [153].

Многие исследователи использовали ультразвуковую оценку дилатации плечевой артерии (ПА), опосредованную потоком (оценка ЭЗВД) как показатель периферической эндотелиальной функции в условиях реактивной гиперемии

в целях изучения возможного влияния операции, анестезии и послеоперационного периода на формирование ЭД [37]. Например, V. Schick и соавторы (2021) установили, что показатель ЭЗВД в сочетании со статусом ASA (с англ. *American Society of Anesthesiologists* – ASA) и продолжительностью операции не имел дополнительного значимого прогностического эффекта для показателя 30-дневного пребывания пациента на дому после операции и оценки по шкале Клавьена – Диндо [201].

Существенным моментом, оказывающим влияние на исходы хирургической инфекции во взаимосвязи с ролью ЭД, является возраст пациента. ЭД является ранней и особенно тяжелой у людей старшего возраста [155].

ЭД при тяжелой хирургической инфекции приводит к несоответствию перфузии/оксигенации и аномалиям коагуляции, что влечет резкое повышение риска летального исхода [237]. Несмотря на то, что ослабление ЭЗВД может иметь различные причины, большинство авторов главной причиной дисфункции эндотелия считают снижение продукции эндотелиального NO [39, 375, 379]. Нарушения функции эндотелия при инфекции в хирургии, в том числе при сепсисе [61], способствуют нарушению локальной регуляции сосудистой реакции; нарушениям сосудистой ауторегуляции; несоответствию тканевого метаболизма уровню перфузии; повышению внутрисосудистого свертывания и адгезии, а также активации тромбоцитов и нейтрофилов [73, 300]. Одной из основных причин смерти при тяжелой хирургической инфекции и сепсисе является прогрессирующая сосудистая дисфункция [118]. Различные формы нарушений кровообращения при шоке связаны с развитием ЭД, а именно с нарушением способности ЭК к продукции NO [118].

Так, супероксиданион, окисляющий NO, может блокировать функцию NOS посредством подавления синтеза одного из кофакторов данного фермента [389]. Снижение синтеза NO является главным в развитии ЭД у пациентов с хирургической инфекцией.

S. Ekeloef и соавторы (2019) использовали индекс реактивной гиперемии при изучении эндотелиальной функции и пришли к выводу, что плановые,

небольшие по объему абдоминальные операции приводят к нарушению системной эндотелиальной функции в ранние сроки после операции [63, 263]. Другие авторы показали, что крупные операции на органах брюшной полости приводят к значительному повышению уровня биомаркеров отторжения эндотелиального гликокаликса, повреждения эндотелия и хирургического стресса [20, 232].

Индекс активации эндотелия и стресса EASIX (с англ. – *Endothelial Activation and Stress Index* – EASIX) используется многими авторами в качестве раннего предиктора смертности и общей выживаемости (ОВ) в первую очередь у онкогематологических пациентов [148]. В свою очередь, J. S. Gu и соавторы (2022) в своем исследовании пришли к выводу, что оценка по шкале EASIX отражает ЭД у пациентов, оперированных в объеме нефруретерэктомии по поводу уротелиальной карциномы верхних мочевыводящих путей и является прогностическим фактором онкологических исходов: безрецидивной выживаемости и ОВ [282]. Другая группа авторов во главе с Н. В. Xu (2023) установила, что высокий показатель EASIX был достоверно связан с повышенным риском 28-дневной и 90-дневной смертности от всех причин у пациентов с сепсисом [85]. Индекс EASIX широко используется также при оценке прогноза летальности и при других заболеваниях: D. Finke и соавторы (2024) показали, что EASIX является потенциальным биомаркером для прогнозирования смерти пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), независимо от времени наступления смерти до или после катетеризации [140].

Таким образом, система синтеза NO поддается коррекции вне зависимости от причин, вызвавших его дефицит [304]. Особое значение это имеет при изучении возможности воздействия на функцию эндотелия у хирургических пациентов, особенно при имеющейся хирургической инфекции [214, 233].

1.3. Эндотелиальная дисфункция и способы ее коррекции при хирургическом лечении рака желудка

РЖ остается актуальной проблемой современной онкологии и занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности в структуре онкологических заболеваний взрослого населения мира. При РЖ прогноз зависит от распространенности опухолевого процесса на момент установления диагноза. По данным различных авторов, местнораспространенные стадии РЖ первично выявляются у 20–44,5 % пациентов. Хирургический метод в лечении РЖ занимает ведущую роль. Различают «открытую» операцию лапаротомным доступом и с использованием минимально инвазивных технологий: лапароскопический или робот-ассистированный доступы [142].

РЖ рассматривается как многоступенчатый прогрессирующий процесс [94]. Ранним показателем предрасположенности к РЖ является аномальная гиперпролиферация эпителиальных клеток желудка при таких состояниях, как хронический атрофический гастрит, дисплазия и кишечная метаплазия, которые считаются предраковыми [268].

Хроническая инфекция хеликобактер пилори (от англ. *Helicobacter pylori* – *HP*) является основной причиной РЖ, на ее долю приходится около 89% случаев дистального РЖ во всем мире [359].

В исследовании, проведенном L. С. Р. Dharshini и соавторами (2023) [296], когда поражение прогрессировало от нормального состояния слизистой оболочки до хронического поверхностного гастрита, хронического атрофического гастрита, кишечной метаплазии, дисплазии и, наконец, до РЖ, наблюдался значительный рост показателей содержания/активности белка p53, индуцибельной синтазы NO (с англ. *Inducible Nitric Oxide Synthase* – iNOS) и VEGF. Результаты данного исследования показали, что положительные уровни iNOS хорошо коррелировали с метастазами в лимфатических узлах. Все эти данные свидетельствуют о роли NO в инициации и прогрессировании РЖ. Повышенная экспрессия iNOS имеет значительную связь с плохой выживаемостью при раке [225].

NOS также может участвовать в процессе дезаминирования ДНК и вызывать мутации генов-супрессоров опухолей и, возможно, других онкогенов, таких как протоонкоген «с-Met» (от англ. *Methionine* – Met) и инициировать генетические изменения клеток слизистой, приводящие к злокачественной опухоли желудка [75].

Взаимодействие эпителиальных клеток желудка и бактерий вызывает образование активных форм кислорода и активации iNOS, а это может приводить к генетическим изменениям и РЖ. При прогрессировании степени диспластических изменений слизистой оболочки желудка от гастрита до инвазивного РЖ увеличивается частота аномалий белка p53. Мутации пары нуклеотидов CT (от англ. *Carnitine and Tyrosine* – карнитин и тирозин) в белке p53, которые могут быть результатом инфекции *HP*, индуцируются NO [224].

Исходя из этих данных, можно сделать заключение, что *HP* может привести к развитию РЖ посредством чрезмерной продукции NO в качестве одного из механизмов [187, 298].

Несколько признаков канцерогенеза имеют решающее значение в индукции РЖ, включая хроническое воспаление, усиленный ангиогенез и начало ЭМП [178]. Другие авторы считают, что инфекция *HP* не связана с повышенным метаболизмом аргинина у пожилых людей [87].

Таким образом, ЭД возникает при нарушении генерации или доступности NO, полученного из эндотелия, что приводит к снижению вазодилаторной реакции, а также к протромботическому и провоспалительному эндотелию [31, 39, 151].

Внутриклеточные везикулы (ВВ) представляют собой связанные с мембраной нанокompартменты, продуцируемые опухолевыми клетками [346]. Они содержат белки, нуклеиновые кислоты и липиды и являются средой межклеточной коммуникации, способствуя инвазии и метастазированию РЖ за счет ремоделирования МКО, подавления иммунитета, содействия ангиогенезу, ЭМП и мезотелиально-мезенхимальному переходу [339].

В норме ЭК сохраняют базальную сосудистую проницаемость на низком уровне и увеличивают проницаемость в ответ на воспаление. Нарушение регуляции

эндотелиальной проницаемости вызывает хроническое воспаление, астму, сепсис, анафилаксию, опухолевый ангиогенез и т.д. Сосудистый эндотелиальный кадгерин является компонентом межклеточных адгезивных соединений в ЭК и играет важную роль в регуляции сосудистой проницаемости [299]. Жесткая регуляция сосудистой проницаемости ЭК отвечает за поддержание гомеостаза. Гуанозин-5'-трифосфатаза усиливает сосудистые кадгерин-опосредованные эндотелиальные межклеточные адгезии и функцию сосудистого барьера, что актуально для острого повреждения легких и злокачественных новообразований [291].

W. Cai и соавторы (2022) показали, что клетки РЖ синтезируют vWF, который опосредует адгезию раковых клеток к ЭК, способствует ЭМП и усиливает ангиогенез [177]. В дальнейшем эта же группа авторов пришла к выводу, что более высокие уровни связанных с vWF ВВ были ассоциированы с агрессией РЖ и плохими клиническими исходами для пациентов [28, 171].

Некоторые авторы предлагают использовать vWF и как маркер васкулотоксичности [376] при карциноме желудка. В. Li и соавторы (2018) изучали роль прогениторных ЭК и ЭК в периферической крови пациентов с РЖ, экспрессию VEGF, а также плотность микрососудов в тканях РЖ [305] и заключили, что прогениторные ЭК в периферической крови играют важную роль в развитии РЖ и могут быть перспективным индикатором диагностики и прогноза РЖ [64].

С. Chen и соавторы (2020) показали в эксперименте с культивацией раковых клеток «HGC-27», выращенных в условиях гипоксии, что они способны к перепрограммированию без стволовых клеток в функциональные ЭК, *in vitro* [160].

М. А. Senchukova (2021) в своем крупномасштабном обзоре обсуждает факторы, влияющие на ангиогенез, механизмы формирования микрососудов опухоли и особенности их морфологии, а также их роль в прогрессировании РЖ [313]. Резюме этого обзора: происхождение, степень зрелости, морфологические особенности и функциональность микрососудов опухоли имеют решающее значение для доставки лекарственных препаратов к опухоли и, кроме того, определяют чувствительность микрососудов опухоли к ангиогенной терапии.

Как было сказано выше, гипоксия может стимулировать клетки к секреции экзосом и ВВ, содержащих проангиогенные цитокины. В свою очередь ВВ, происходящие из раковых клеток, в условиях гипоксии напрямую транспортируют VEGF или активируют путь VEGF в ЭК-предшественники, что приводит к опухолевому ангиогенезу [170].

Васкулогенная мимикрия – это образование прогениторными ЭК патологической сосудоподобной сети. Образующиеся сосуды не имеют ЭК, т.е. не являются кровеносными сосудами, при этом сам процесс васкулогенной мимикрии опосредуется за счет способности ЭК самоорганизовываться в трехмерную сосудистую сеть под воздействием VEGF и других активаторов ангиогенеза, согласно Консенсусных рекомендаций по использованию и интерпретации анализов ангиогенеза [124, 313].

Развитие опухоли может протекать также без образования новых сосудов за счет кооптации (неангиогенный тип васкуляризации опухоли, при котором раковые клетки используют уже существующие кровеносные сосуды) с сосудами органа и васкулогенной мимикрией [274]. В настоящее время кооптация сосудов, при которой наблюдается периваскулярное расположение опухолевых клеток [79], считается основным механизмом развития химиорезистентности при злокачественных новообразованиях [215].

В исследовании W. Zhang и соавторов (2024) в целях изучения молекулярного биологического механизма, лежащего в основе быстрого развития РЖ, использовали секвенирование РНК отдельных клеток для характеристики МКО [318].

Недавние исследования противоречат традиционному восприятию нейтрофилов, продемонстрировав их иммуносупрессивную функцию в опухолях. Нейтрофилы также могут напрямую атаковать раковые клетки, вырабатывая активные формы кислорода и АТФ [369]. A. J. Gentles и соавторы (2015) проанализировали плотность групп иммунных клеток и время выживания пациентов с 39 типами рака, включая 3000 солидных опухолей, и обнаружили, что группа с высокой плотностью инфильтрации нейтрофилов имела самый

неблагоприятный прогноз [348]. Исследования показали, что нейтрофильные внеклеточные ловушки играют важную роль в содействии прогрессированию опухоли [130]. Нейтрофильные внеклеточные ловушки, продуцируемые в микросреде РЖ, воздействуют на ЭК, достигая неоваскуляризации и способствуя прогрессированию РЖ. Следовательно, воздействие на нейтрофильные внеклеточные ловушки может быть потенциальной терапевтической стратегией для антиангиогенеза и может улучшить ситуацию с прогрессированием РЖ, вызванного резистентностью к препаратам [255].

Общеизвестно, что злокачественные новообразования, в частности солидные опухоли, экспрессируют VEGF, так как без дополнительного кровообращения эти опухоли не могут развиваться и метастазировать. Так, F. Macedo и соавторы (2017) в своей обзорной публикации рекомендуют использовать ангиогенный фактор VEGF-A в качестве маркера прогрессирования заболевания и ремиссии, но не в целях диагностики карциномы желудка, при этом высокие уровни ангиогенных и ростовых факторов в сыворотке и опухолях связаны с худшими результатами у пациентов с карциномой желудка [175].

Анти-VEGF-терапия применялась при РЖ и показала благоприятные клинические результаты [254] однако, как и в случае с другими методами лечения, у некоторых пациентов в конечном итоге развивается резистентность к VEGF-терапии [98].

У. Kirichenko и соавторы (2020) изучили динамику показателей ЭД, жесткости сосудистой стенки и состояния микроциркуляции у пациентов РЖ и доказали достоверное усиление нарушений ЭД на фоне химиотерапии [376]. А. Olsen и соавторы (2021) изучали развитие тяжелого синдрома мезентериальной тракции при гастрэктомии и пришли к заключению, что это связано с предоперационным повышением уровня адреналина в плазме и более выраженной провоспалительной реакцией и повреждением эндотелия сосудов [314].

Общей чертой как химиотерапии, так и новых методов лечения рака является частое возникновение сосудистой токсичности, в основном опосредованной

повреждением эндотелия. Хотя механизмы могут различаться, клинические проявления могут перекрываться и варьировать от гипертонии, вазоспастических и тромботических артериальных событий (ишемия миокарда и инфаркт, периферическая ишемия и гангрена конечности), артериальной [188, 252] и венозной тромбоземболии (тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА) [211] до синдрома капиллярной утечки [97]. Возможные механизмы действия препаратов, приводящие к ишемическим осложнениям, разнообразны, но включают ЭД, агрегацию тромбоцитов, снижение уровня NO и повышение уровня активных форм кислорода, а также вазоспазм [107].

В аспекте кардиотоксичности J. D. Terwoord и соавторы (2022) обсуждали степень влияния противораковых препаратов на эндотелий сосудов сердца [338]. В целях минимизации кардиальной и сосудистой токсичности, а также уменьшения долгосрочных последствий терапии у пациентов с раком необходим междисциплинарный командный подход, в котором онкологи, кардиологи и флебологи будут работать вместе [96, 371].

Помимо этого, опухолевые клетки более чувствительны к проангиогенной сигнализации, имеют лучшие стратегии выживания [91] и более устойчивы к химиотерапевтическим и антиангиогенным препаратам [192].

В 2004 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США одобрило бевацизумаб – нейтрализующее антитело к фактору роста эндотелия сосудов VEGF, в качестве первого антиангиогенного препарата для лечения метастатического колоректального рака [361].

Имеются данные, что фармакологическое ингибирование тромбоцитов комбинацией аспирина и клопидогреля способствовало дисфункции сосудистой сети первичной опухоли, вызывая индукцию сосудистой мимикрии, которая увеличивала злокачественность рака [134].

Экспериментальные и клинические исследования показали, что различные используемые в настоящее время или исследуемые препараты, такие как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-1, ангиотензин-1, антиоксиданты, бета-блокаторы,

блокаторы кальциевых каналов, усилители эндотелиальной NO-синтазы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5, сфингозин-1-фосфат и статины, оказывают эндотелиально-протекторное действие [327]. Из-за разницы в механизмах действия эти препараты необходимо использовать в соответствии с конкретными механизмами, лежащими в основе ЭД [327].

A. Nagy и соавторы (2023) изучали эффекты гидрофильного лизиноприла в дозе $8,3 \pm 3,0$ мг/сутки и липофильного эналаприла ($5,5 \pm 2,3$ мг/сутки) у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией (АГ) на основании оценки эндотелиальной функции с помощью поток-опосредованной дилатации плечевой артерии, артериальной жесткости (артериография) и суточного мониторинга артериального давления (АД) в течение 30 дней [147]. Авторы пришли к заключению, что опосредованное эналаприлом улучшение функции артериального эндотелия положительно коррелировало с его эффектом снижения АД. По данным других авторов, ингибирование ангиотензин-превращающего фермента и рецептора ангиотензина 2 связано с лучшей функцией эндотелия, чем у пациентов, получавших лечение блокаторами кальциевых каналов или бета-рецепторов [122, 123]. Идентификация вазодилатирующего фактора как NO позволила по-новому взглянуть на механизмы фармакологического действия многих гипотензивных средств [331]. Косвенное влияние на ЭД при сердечно-сосудистых заболеваниях уже выявлено у препаратов из группы иАПФ [141], которые нормализуют функцию эндотелия опосредованно, через не прямое повышение синтеза и уменьшение деградации NO [154]. В экспериментах на животных в модели с атеросклерозом показано, что иАПФ играют важную роль в замедлении прогрессирования и/или регрессе дисфункции эндотелия, восстанавливая опосредованную эндотелием релаксацию сосудов [297]. Основное действие иАПФ на функцию эндотелия заключается в реализации брадикининового механизма [297].

Бета-блокаторы улучшают функцию эндотелия, оцененную с помощью методики поток-опосредованной дилатации [204].

Статины широко используются для лечения гиперлипидемии и оказывают плеiotропное действие на сосудистую систему, регулируя сигнализацию eNOS-NO, а также активируют сигнализацию цикла аутофагии мочевины для повышения внутриклеточных уровней аргинина [69].

M. S. Dzeshka и соавторы оценивали эффекты аспирина на эндотелиальную функцию и их клиническое значение при АГ [139] и резюмировали, что несмотря на плеiotропные эффекты аспирина на эндотелиальную функцию применение аспирина может принести дополнительные клинические преимущества у отдельных пациентов с АГ для первичной профилактики неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Некоторые исследователи полагают, что применение антиоксидантов, в частности ряда витаминов, способствует коррекции ЭД [302]. Рандомизированные контролируемые клинические испытания показали, что добавки с коэнзимом Q10 или коэнзимом Q10 плюс селен снижают смертность примерно на 50% у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями за счет коррекции сосудистой дисфункции [234].

Ряд авторов обсуждают механизм, посредством которого статины влияют на метаболизм аргинина, предшественника биосинтеза NO [69].

Применение аргинина, донатора NO в послеоперационный период улучшает его течение, ускоряет заживление ран, сокращает сроки лечения, что обусловлено собственно антирадикальными и антиоксидантными свойствами аргинина за счет увеличения выработки NO [384].

По данным Y. Satoh и соавторов (2020), в эксперименте на мышах с карциномой толстой кишки добавление аргинина потенциально повышало терапевтическую эффективность химиоиммунотерапии [328]. Несколько недавних исследований показали благотворное влияние аргинина на людей с ожирением, резистентностью к инсулину и диабетом [309].

В настоящее время методы коррекции дисфункции эндотелия при раке брюшной полости, в том числе при РЖ, разрабатываются и требуют дальнейших

рандомизированных исследований. К потенциально значимым методам можно отнести применение антиоксидантов и вазодилататоров, в частности аргинина, который напрямую соотносится с продукцией NO ЭК [358, 384].

1.4. Эндотелиальная дисфункция и ее коррекция при хирургическом лечении рака головки поджелудочной железы

Протоковая аденокарцинома поджелудочной железы – агрессивное эпителиальное злокачественное новообразование с высокой летальностью [266] и, по прогнозам, станет второй по значимости причиной смерти от злокачественных новообразований к 2030 г. [330].

По данным R. Verloy и соавторов (2020), показатели 5-летней выживаемости составляют 8% при использовании традиционных методов лечения – химиотерапии, радиотерапии и хирургии [119].

Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) со времени ее внедрения в 1935 г. американским хирургом А. Whipple [382] и до сих пор является стандартом в комбинированном лечении пациентов с резектабельными злокачественными опухолями головки поджелудочной железы.

При раннем обнаружении рака поджелудочной железы (примерно у 20% пациентов) хирургическая резекция первичной опухоли с последующей комбинированной химиотерапией может обеспечить 5-летнюю ОВ 30–50% [294]. Другие авторы считают, что рак поджелудочной железы ограничен к воздействию химиотерапии и не имеет эффективных методов таргетной терапии [257]. Учитывая это, многие исследователи рекомендуют изучать механизм метастазирования, углублять поиск биомаркеров для раннего выявления и определения новых терапевтических мишеней рака поджелудочной железы [40, 165]. Более глубокое понимание динамических механизмов, используемых циркулирующими опухолевыми клетками в микроциркуляторном русле, которые в конечном счете приводят к метастазированию, может открыть новые терапевтические возможности [30, 271].

Эндотелий опухоли динамически регулирует метаболизм, оксигенацию, ангиогенез, васкулогенез, доставку лекарств и метастазирование, что реализуется разнообразием внутриопухолевых ЭК [208], которые в МКО влияют на эффективность противоопухолевой терапии, которая, в свою очередь, ремоделирует статус и распределение ЭК [78].

ЭК являются основным клеточным компонентом в тканях пациентов [319]. Кроме того, ЭК в МКО поддерживают самообновление и поддержание субпопуляции химиорезистентных, иницирующих рак клеток через сигнализацию Notch, TGF- β , NO, белка SHH (с англ. *Sonic Hedgehog*), интегрина и путь Wnt [315].

P. Bailey и соавторы (2023) в своем экспериментальном клиническом исследовании выявили критическую роль МКО в определении природы химио- и иммунорезистентности при раке поджелудочной железы [294].

Экзосомы, высвобождаемые из клеток поджелудочной железы в микросреде опухоли, могут действовать как новый стимулятор ангиогенеза [166]. Экзосомы содержат клеточный белок и специфические молекулы РНК, которые могут предоставить обширную информацию о сигнатуре прогрессирования опухоли поджелудочной железы [363]. Было доказано, что экзосомы могут высвобождаться всеми типами клеток и связаны с раком поджелудочной железы. Высказано предположение, что они коррелируют с биогенезом, прогрессированием, метастазированием и иммунитетом опухоли при раке поджелудочной железы [357].

В частности, M. Ammendola и соавторы (2015) предположили, что скорость ангиогенеза и пролиферации клеток в первичной опухолевой ткани у пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы превышала таковую при сравнении с прилегающей нормальной тканью, что обеспечивает возможность для использования новых комбинаций ингибиторов ангиогенеза и антипролиферативных химиотерапевтических препаратов [242].

I. A. Kravovichko и соавторы (2016) использовали уровень VEGF как показатель ЭД для оценки прогноза осложнений и летальности у оперированных пациентов с хроническим панкреатитом и первичным раком головки

поджелудочной железы (РГПЖ) [281]. S. Li и соавторы (2019) исчерпывающе объяснили различные пути ангиогенных и неангиогенных типов васкуляризации при раке поджелудочной железы, указав на возможные механизмы низкой эффективности антиангиогенной терапии [76]. К таковым относятся кооптация сосудов, васкулогенная мимикрия и васкулогенез, поскольку они, по-видимому, играют ключевую роль в неэффективности классической антиангиогенной терапии при опухолях поджелудочной железы [76].

В настоящее время лечение рака поджелудочной железы остается сложной задачей [6, 17, 32, 317]. Изучаются перспективные области исследований, включая жидкую биопсию, персонализированную медицину, редактирование генов (редактирование генома CRISPR/Cas9 с помощью искусственного интеллекта), сигнальные молекулярные пути, такие как KRAS [197], Notch [111] и Hedgehog, которые демонстрируют потенциал для разработки новых стратегий диагностики и лечения [209]. Например, R. D. Leone и соавторы (2019) продемонстрировали, что лечение мышей с опухолями с использованием препаратов на основе антагониста глутамин 6-диазо-5-оксо-1-норлейцина подавляло метаболические программы рака поджелудочной железы и усиливало противоопухолевый иммунный ответ [183].

Развитие технологии секвенирования РНК отдельных клеток полностью изменило взгляд на МКО поджелудочной железы. Данные секвенирования подтвердили существование многочисленных популяций, связанных с раком макрофагов в опухолях поджелудочной железы человека и мышей [127].

В эксперименте, результаты которого опубликованы в 2022 г. группой авторов во главе с M. Roy-Luzarraga [329], показано, что подавление экспрессии фокальной адгезивной киназы ЭК после лечения гемцитабином уменьшает развитие метастазов у пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы. Это подтверждается исследованиями других авторов, пришедших к выводу, что ингибирование фокальной адгезивной киназы ЭК усиливает иммунный контроль за счет преодоления фиброзного и иммуносупрессивного

МКО аденокарциномы поджелудочной железы и делает опухоли восприимчивыми к иммунотерапии [337].

В настоящее время генетические мутации, приводящие к раку поджелудочной железы, достаточно известны. Например, мутации KRAS выявляются в образцах у более чем 90% пациентов [207] и являются иницирующим генетическим событием, приводящим к экзокринной неоплазии [247]. Программирование МКО опосредовано онкогенным перепрограммированием мутации KRAS клеток аденокарциномы поджелудочной железы [265]. Поляризация МКО активирует сигнальные пути и экспрессию фермента аргиназы-1. Истощение аргинина миелоидными клетками, опосредованное аргиназой, является метаболическим медиатором подавления иммунитета за счет ограничения аргинина цитотоксическими Т-клетками [336].

Терапия, нацеленная на метаболизм аргинина, в последнее время привлекает все большее внимание [212]. Аргинин связан с метаболическими путями, которые важны для возникновения и прогрессирования опухолей, включая пути синтеза NO, креатина и полиаминов [205]. Установлено, что NOS катализирует выработку NO из аргинина, при этом и iNOS, и eNOS сверхэкспрессируются в тканях опухоли поджелудочной железы, а высокий уровень экспрессии iNOS связан с прогрессированием рака поджелудочной железы [158].

Так, R. E. Menjivar и соавторы (2023) показали, что фермент аргиназа-1, вырабатываемая в макрофагах, ассоциированных с опухолью поджелудочной железы, как *in vivo*, так и *in vitro*, запускает иммунную супрессию при раке поджелудочной железы, истощая аргинин и ингибируя активацию Т-клеток [80].

Общеизвестно, что в физиологических условиях синтез NO из аргинина происходит с помощью ферментов NOS, вторым продуктом реакции является цитруллин. Часть аргинина, не метаболизовавшаяся в печени, используется как субстрат для продукции NO. Основным поставщиком эндогенного аргинина является обмен белка в организме, однако эндогенный синтез аргинина не играет важной роли в регуляции гомеостаза у здоровых взрослых людей. Различные

исследования свидетельствуют, что активация аргиназы I или аргиназы II ведет к нарушению продукции NO и, как следствие, к ЭД [81, 347].

Другие исследования показывают, что добавление аргинина не оказывало положительного эффекта [86], а иногда даже усугубляло ЭД [229]. Все это указывает на неоднозначную роль аргинина в регуляции функции eNOS.

Под действием провоспалительных факторов, окислительного стресса и дефицита аргинина димерная структура eNOS нарушается [223]. Уменьшение уровня аргинина в крови в результате активности ферментов аргиназы и iNOS, метаболизирующих аргинин, было описано при сепсисе [230], хирургических травмах [242] и других состояниях, и рассматривается как одна из возможных причин ЭД [245].

Предполагается, что внеклеточный пул аргинина в основном используется eNOS для продукции NO, тогда как внутриклеточный пул в равной степени доступен как для eNOS, так и для аргиназы. Поэтому увеличение активности аргиназы приводит к относительному дефициту субстрата для eNOS и снижению продукции NO [246]. Активация аргиназы индуцируется повреждающими и провоспалительными факторами: цитокинами, тромбином, гипоксией [245] и др. Часто развитие ЭД сопровождается одновременным повышением активности аргиназы и продукции ассиметричного диметиларгинина [145].

Таким образом, в настоящее время нет четких убедительных данных о клинических эффектах применения аргинина, несмотря на обилие экспериментальных исследований. Одни авторы предлагают искусственно создавать дефицит внеклеточного аргинина, другие же, наоборот, придерживаются стратегии увеличения концентрации аминокислоты в организме.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для точной идентификации и характеристики ключевых регуляторов ангиогенеза в целях разработки новых методов лечения [76]. Будущее будет сосредоточено на реализации персонализированной антиангиогенной терапии с учетом молекулярных сигнальных путей [135].

1.5. Эндотелиальная дисфункция и ее коррекция при хирургическом лечении гепатоцеллюлярной карциномы

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) остается глобальной проблемой здравоохранения – заболеваемость более 1 млн случаев в 2025 г. [189]. Прогноз ГЦК крайне неблагоприятный, а 5-летняя выживаемость составляет менее 10% [378].

В настоящее время ключевым методом лечения гепатоцеллюлярного рака остается хирургический [26]. Существуют также альтернативные терапевтические мероприятия, такие как радиочастотная термоабляция [228], химическая абляция [287], радиочастотная эмболизация с микросферами и химиоэмболизация печеночной артерии [288], использование которых в основном зависит от тяжести сопутствующих заболеваний и распространенности опухоли.

Распространенность летальных исходов после хирургического лечения рака печени находится в пределах от 3,5 до 21,8% [277], при этом основной причиной является развитие печеночной недостаточности.

Несмотря на усилия по скринингу, большинство пациентов обращаются с запущенным заболеванием, что увеличивает высокий риск рецидива после радикальной операции. Традиционная химиотерапия не изменила характер течения запущенной и метастатической ГЦК [144]. Таргетные препараты и ингибиторы контрольных точек являются стандартом терапии для пациентов, которым требуется системная терапия при прогрессирующей ГЦК [106].

ГЦК является наиболее распространенным первичным раком печени с плохим прогнозом. ГЦК характеризуется богатой васкуляризацией. Было доказано, что нерегулируемый фактор роста эндотелия сосудов является ключевым регулятором развития ГЦК [66, 260].

Эндотелий печени в основном состоит из синусоидальных ЭК печени, расположенных на границе между кровью и кишечником, с одной стороны, и гепатоцитами и звездчатыми клетками печени – с другой [186].

При патологии ЭК печени капилляризируются (так называемая потеря фенестрации), способствуют ангиогенезу и не способны поддерживать звездчатые клетки печени в состоянии покоя, что, в свою очередь, приводит к фиброзу, воспалению и другим хроническим заболеваниям печени [227]. Изменение структуры сосудов печени влечет за собой нарушение взаимодействия между ЭК и паренхиматозными клетками, которые активируют иммунные реакции, приводящие к воспалению и хроническим заболеваниям печени. Активированные ЭК печени становятся провоспалительными и секретируют различные цитокины и хемокины, которые активируют макрофаги – клетки Купфера. Помимо этого, при патологических состояниях капилляризированные печеночные ЭК повышают регуляцию молекул клеточной адгезии, привлекая лейкоциты крови [341].

Ангиогенез при хронических заболеваниях печени является результатом чрезмерной экспрессии факторов роста, матриксных металлопротеиназ, интегринов и тканевой гипоксии. Фактор, индуцируемый гипоксией-1 α (с англ. *Hypoxia-inducible factors* – HIF-1 α) повышает уровень VEGF и ангиопоэтина-1 в активированных звездчатых клетках печени, что еще больше усугубляет ангиогенез во время фиброза [191]. Блокирование пути ангиопоэтина-2 улучшало ЭД, стеатогепатит и фиброз печени [77]. Аналогичным образом воспалительные макрофаги участвуют в патологическом ангиогенезе во время повреждения печени и фиброза [105].

Среди сосудистой сети различных органов синусоиды печени демонстрируют структурное и функциональное разнообразие, играя особую роль в иммунитете печени и воспалении [157]. Однако роль ангиогенеза в инфильтрации клеток в МКО ГЦК остается неясной [74].

Экзосомы играют важную роль в выяснении путей передачи сигнала между клетками гепатомы в ангиогенезе и ранней диагностике ГЦК. Кроме того, экзосомальные вещества также могут использоваться в качестве маркеров для скрининга раннего рака печени [356]. Экзосомы играют ключевую роль в установлении микросреды ГЦК, а также в развитии, прогрессировании, инвазии, метастазировании и даже в диагностике, лечении и прогнозировании ГЦК [378].

Так, L. Zhang и соавторы (2024) показали, что гиперэкспрессия специфичной для сосудистых ЭК опухоли печени гамма-диацилглицеролкиназы, вызванная гипоксией, способствует ангиогенезу опухоли и отклонению от иммунного ответа, что позволяет предположить, что фермент гамма-диацилглицеролкиназа является потенциальной терапевтической мишенью для лечения ГЦК [150]. В свою очередь, Y. Zhou и соавторы (2018) выявили, что клетки ГЦК демонстрируют способность преобразовывать нормальные звездчатые клетки печени в ассоциированные с раком фибробласты посредством экзосом [190].

Циркулирующие малые ВВ (экзосомы) пациентов с ГЦК на поздней стадии значительно усиливают ангиогенез, адгезию опухоли к эндотелию, легочную сосудистую проницаемость и метастазы [383], которые значительно скомпрометированы антителами против vWF. Роль vWF дополнительно подтверждается усиленным стимулирующим эффектом малых ВВ, собранных из клеток, сверхэкспрессирующих vWF. Комплекс экзосомы – vWF модулирует ЭК посредством повышенного уровня VEGF-A и фактора роста фибробластов 2 (FGF2) [322].

Повреждение печени приводит к нарушению сосудистой системы и локальной гипоксии тканей уже на ранних стадиях заболевания. В этом контексте гипоксия не только усиливает повреждение клеток и воспаление, но и тормозит регенерацию печени, выступая основным стимулятором ангиогенеза и фиброгенеза, а также способствует развитию рака печени [306]. Аэробный гликолиз – эффект Варбурга, как дополнительный признак рака, может играть роль в гепатоканцерогенезе [72]. Некоторые авторы пришли к выводу, что сочетание аргинина и 5-фторурацила приводит к ингибированию ферментов в аэробном гликолизе через путь iNOS/NO/протеинкиназа-B, тем самым подавляется метаболизм глюкозы и снижается регуляция ядерных факторов транскрипции, что препятствует пролиферации клеток ГЦК [218].

В своем исследовании J. S. Kim и соавторы (2024) показали, что аргининосукцинатсинтетаза и аргинин проявили противораковые эффекты при ГЦК и сенсibilizировали резистентные к цисплатину клетки ГЦК к химиотерапии

[332]. Развитие и прогрессирование ГЦК сопровождается изменениями структуры и метаболизма ЭК в опухоли, а также хромосомными aberrациями с нарушением экспрессии генов и факторов роста [316]. Изменения в клеточной сигнализации, хроническом воспалении и ремоделировании тканей способствуют развитию ГЦК [243]. В последнее время появились публикации, предлагающие различать метаболические и сигнальные роли различных метаболитов, участвующих в онкогенезе [323]. Метаболическая функция – это поставка энергии для роста опухоли, а сигнальная – воздействие на физиологию клетки, при этом один метаболит может выполнять обе функции.

В недавней публикации D. Mossmann и соавторы (2023) выявили на модели органоида и описали новую сигнальную роль аминокислоты аргинина в ГЦК через белок РНК-связывающего фактора 39 [83] и предположили, что высокие уровни аргинина способствуют росту опухоли посредством дальнейшего метаболического перепрограммирования, включая изменения в метаболизме глюкозы, аминокислот, нуклеотидов и жирных кислот. В то же время другие авторы в эксперименте показали, что низкие уровни аргинина в плазме связаны с худшими показателями клинического эффекта, выживаемости без прогрессирования заболевания и ОВ [113]. Современные исследования, касающиеся роли аргинина в онкогенезе и в качестве потенциального терапевтического агента остаются актуальными, но достаточно противоречивыми. По всей видимости, как дефицит, так и избыток аргинина может негативно влиять на эндотелий сосудов, особенно при ЭД с нарушением активности eNOS [295]. Для эффективного воздействия на патогенетические механизмы канцерогенеза, в частности на ЭД, требуется более глубокое понимание метаболических путей аргинина при каждой конкретной патологии. Современный уровень развития медицинской науки предоставляет ряд возможностей для изучения состояния и функционирования эндотелия [35, 324]. Среди механизмов, оказывающих существенное воздействие на эндотелий в условиях развития хирургической инфекции, можно выделить нарушения липидного (в особенности холестерина) обмена и активацию свободно-радикальных процессов [261]. Особенно значимую патогенетическую роль эти

механизмы играют в условиях развития ССВО и хирургической инфекции [36, 233, 235]. В настоящее время методы коррекции дисфункции эндотелия при хирургических заболеваниях только начинают разрабатываться [338]. К будущим значимым методам можно отнести применение антиоксидантов и аминокислот, например, аргинина, прямо влияющих на продукцию NO эндотелием сосудов [358, 384]. Однако сведения о воздействии этих методов на систему функционирования в последовательном развитии патологического процесса и направленности нарушений функции эндотелия стенки сосудов в оперативной онкологии практически отсутствуют, что свидетельствует об актуальности проведения настоящего исследования. Измерение жизнеспособности и кинетики ЦЭК и их предшественников может дать существенную клиническую информацию в аспекте лечения онкологических пациентов [327]. Определение фенотипа ЦЭК и их предшественников оправдано для использования этих клеток в качестве биомаркеров в клинических испытаниях в онкологии и для сравнения результатов различных исследований [196]. Планирование поиска и валидации биомаркеров ангиогенеза и антиангиогенной активности в ходе будущих клинических исследований является весьма обоснованным [301]. Теоретические положения, предполагающие высокую вероятность выживания циркулирующих клеток опухоли, их проникновение в ткани вне первичного очага и развитие рецидивов и метастазов новообразования при выраженном морфологическом поражении эндотелия и его дисфункции [114, 370], приводящей к застою крови в сосудах микроциркуляции [185], гипоксии и связанных нарушений, требуют непосредственного подтверждения.

Таким образом, в последние десятилетия разработано множество подходов к диагностике и прогнозированию течения злокачественных новообразований, основанных на современных достижениях биомедицинской науки и учитывающих различные особенности патогенеза. Одним из них является определение роли сосудистого эндотелия в патогенезе опухолевого процесса. Однако далеко не все аспекты функции эндотелия в настоящее время учитываются в клинике. С момента доказательства роли NO в регуляции функционирования сосудистого русла

происходит непрерывное развитие учения об эндотелии как ведущем факторе контроля за всеми функциями сосудов, включая системную регуляцию кровотока и васкуляризацию отдельных органов и тканей. Аспекты лечения злокачественных новообразований предусматривают важную роль системного сосудистого ответа как на основное заболевание, так и на повреждения, связанные с оперативным вмешательством и другими методами лечения. Эти моменты в онкологии остаются практически неизученными. Более того, системные сосудистые реакции и состояние стенки сосудов могут играть заметную роль в плане развития и предотвращения отдаленных осложнений в лечении солидных опухолей, ведущих к развитию рецидивов и метастазов новообразования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинических наблюдений. Дизайн исследования

Объектом исследования явились 335 человек, в том числе 40 здоровых добровольцев (контрольная группа) и 295 онкологических пациентов с патоморфологически верифицированными злокачественными опухолями абдоминальной локализации, перенесшие радикальную операцию на этапе комбинированного лечения в онкохирургическом отделении на базе КГП на ПХВ «АРМК» (г. Алматы, РК) в период с 2009 по 2019 гг. С морфологически верифицированными РЖ (аденокарцинома) было прооперировано 122 пациента; с ГЦК выполнены операции у 78 пациентов и РГПЖ (аденокарцинома, $n = 78$ и нейроэндокринная карцинома, $n = 17$) произведены оперативные вмешательства у 95 пациентов.

Схема дизайна настоящего исследования разработана согласно рекомендациям CONSORT [49] для рандомизированных исследований (Рисунок 2.1). Рандомизация при 3-х онкологических нозологиях, в зависимости от хирургического доступа и наличия/отсутствия медикаментозной коррекции, осуществлялась простым конвертным методом.

ОТБОР: оценка по критериям включения/исключения: $n = 479$

исключено: $n = 72$; не соответствуют критериям включения: $n = 38$

отказались от участия: $n = 19$; другие причины: $n = 15$

РАНДОМИЗАЦИЯ ($n = 335$)

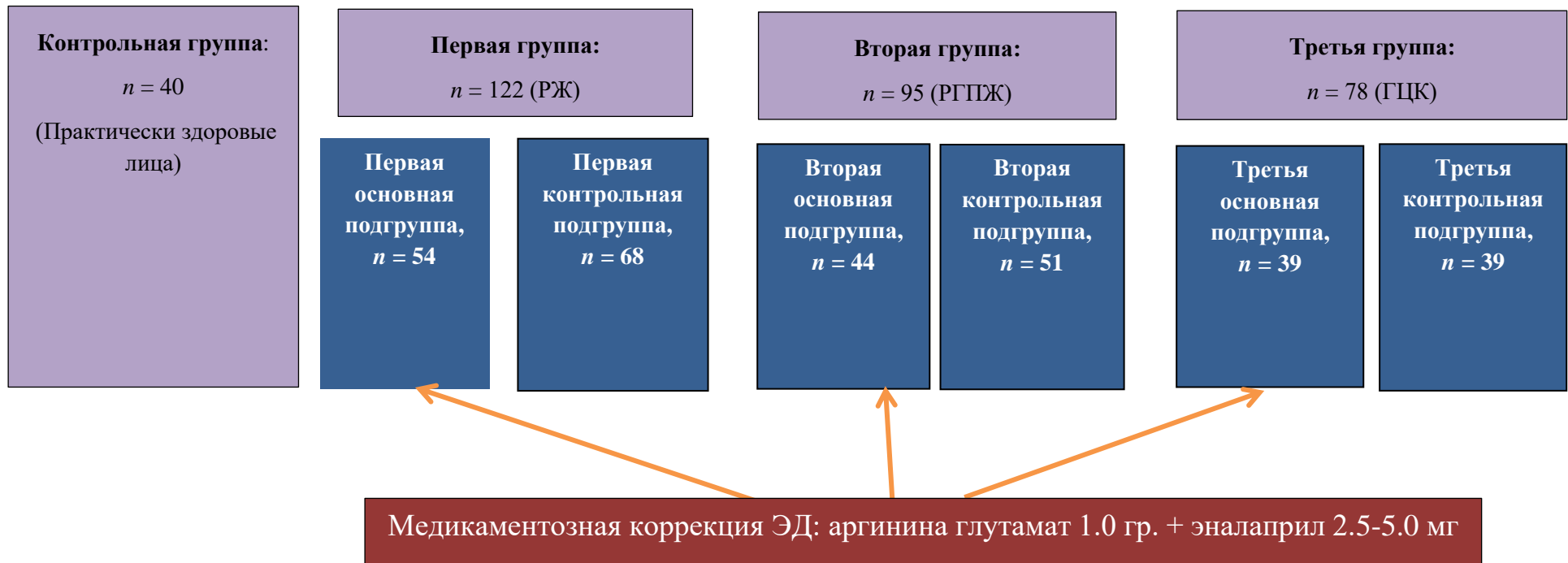


Рисунок 2.1 – Схема дизайна исследования согласно рекомендациям CONSORT [49]

Критерии включения в исследование:

- наличие одного из диагнозов: РЖ, РГПЖ или ГЦК в стадии T1b-4aN0-1M0; согласно 8-го пересмотра классификации TNM;
- возраст от 40 до 65 лет;
- ECOG 0-1;
- компенсация сопутствующей патологии;
- отсутствие первично-множественных злокачественных опухолей;
- наличие согласия пациентов или их законных представителей на участие в исследовании и на анонимное использование его результатов.

Критерии невключения в исследование:

- наличие одного из диагнозов: РЖ, РГПЖ или ГЦК в стадии T4bN0-1M1; T4bN2-3M0 и T4bN2-3M1 согласно 8-го пересмотра классификации TNM;
- возраст пациентов младше 40 лет и старше 75 лет;
- ECOG 2-4;
- наличие факта индивидуальной непереносимости исследуемых препаратов;
- отсутствие информированного согласия пациента и ближайших родственников на оперативное вмешательство и анестезиологическое пособие;
- острые формы ИБС: нестабильная стенокардия (НС), инфаркт миокарда давностью 6 месяцев и менее до начала исследования;
- наличие нарушений ритма и проводимости, требующих имплантации искусственного водителя ритма или кардиовертера-дефибриллятора;
- острая недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК) в течение 6 месяцев до начала исследования;
- хронические сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации;
- острые инфекционные заболевания на момент включения в исследование;
- аутоиммунные заболевания;
- психические и наркологические заболевания и недееспособность;
- участие в другом клиническом исследовании;
- наличие отягощенного аллергологического анамнеза;

– отказ от использования результатов, полученных в рамках научного исследования.

Критерии исключения из исследования:

- отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе;
- невозможность дальнейшего участия пациента в динамическом контроле и наблюдении после окончания лечения;
- в процессе исследования показаний к радикальной хирургической операции или к дальнейшей противоопухолевой лекарственной терапии;
- беременность и лактация.

2.2. Клиническая характеристика пациентов

В проспективное исследование вошли 295 пациентов РЖ, РГПЖ и ГЦК.

Контрольную группу составили 40 клинически здоровых лиц, добровольцев в возрасте от 40 до 72 лет (средний возраст – $57,3 \pm 5,0$ года); из них 26 (65,0 %) мужчин и 14 (35,0%) – женщин. Лица из контрольной группы подвергались комплексному обследованию, аналогичному обследованию пациентов со злокачественными новообразованиями в предоперационный период (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Распределение пациентов с неопластическими образованиями в зависимости от диагноза и стадии

Злокачественное новообразование	Подгруппа пациентов с учетом стадии			
	II		III	
	основная, абс. число	сравнения, абс. число	основная, абс. число	сравнения, абс. число
РЖ	29	33	25	35
РГПЖ	21	24	23	27
ГЦК	19	17	20	22
Итого	69	74	68	84

На первом месте были пациенты РЖ – 112 человек, на втором – пациенты РГПЖ – 95 и меньшее число составили пациенты с ГЦК – 78.

Ввиду низкой выявляемости злокачественных новообразований данных локализаций на I стадии и минимального числа таких пациентов, попавших в поле зрения в ходе исследования, мы ограничились обследованием и ведением пациентов II–III клинических стадий.

Этапы исследования:

- 1) исходные данные (за 3 суток до операции);
- 2) через 24 ч после операции;
- 3) 3-е сутки после операции;
- 4) 7-е сутки после операции.

2.2.1. Пациенты раком желудка

В число обследованных пациентов РЖ были включены пациенты со II стадией (T1N2M0, T2N1M0, T3N0M0 (2a) или T1N3M0, T2N2M0, T3N1M0 (2b) и III стадией (T2N3M0, T3N2M0, T4aN1M0 (3a), T3N3M0, T4aN2M0, T4bN0-1M0 (3b) или T4aN3M0, T4bN1-2M0). Среди пациентов РЖ преобладали лица мужского пола – 71,3% ($n = 87$), доля лиц женского пола составила 28,7% ($n = 35$). Соотношение количества мужчин и женщин среди пациентов РЖ и в контрольной группе лиц было равномерным.

Среди субъектов контрольной группы и пациентов РЖ лиц в возрасте 41–60 лет было больше ($n = 22$ и $n = 70$ соответственно), чем в возрасте 61–75 лет ($n = 18$ и $n = 52$ соответственно) без значимых отличий. Средний возраст пациентов составил $62,2 \pm 6,3$ года.

С локализацией РЖ в кардиальном отделе было 27 пациентов (22,1%), в теле желудка – 38 пациентов (31,2%), в пилорическом отделе – 57 пациентов (46,7%). По сравнению с локализацией рака в пилорическом отделе, в области кардиального отдела рак отмечен реже на 24,6% ($p < 0.001$), а в теле – на 15,5% ($p < 0,05$) [42]. У пациентов РЖ частота II стадии ($n = 62/50,8\%$) и III стадии ($n = 60/49,2\%$) процесса была практически одинакова.

Исходная тяжесть общего состояния у 69,7% пациентов РЖ ($n = 85$) была удовлетворительной, а у 30,3% – средней тяжести ($n = 37$, $p < 0,001$).

2.2.2. Пациенты раком головки поджелудочной железы

Аналогичным образом были проанализированы показатели, характеризующие исходное состояние пациентов РГПЖ.

У пациентов данной группы наблюдалось превышение числа лиц мужского пола ($n = 52/54,7\%$) над женским ($n = 43/45,3\%$). В контрольной группе количество лиц мужского пола было больше, чем в группе РГПЖ, на 12,8% ($p < 0,05$).

При распределении пациентов РГПЖ по возрасту установлено, что средний возраст по группе составил $61,7 \pm 5,1$, при этом в возрасте от 41 до 60 лет находилось 50 пациентов (52,6%), а в возрасте 61–75 лет – 45 (47,4%).

В исследование были включены пациенты со II клинической стадией ($n = 45$), соответствующей T3N0M0 (2a), T1-3N1M0 (2b) и III стадией (T4N1M0, $n = 50$), (47,4 и 52,6% соответственно, $p > 0,05$).

Распределение пациентов РГПЖ в зависимости от уровня тяжести исходного состояния было следующим: 69,5% случаев ($n = 66$) соответствовало удовлетворительному состоянию, а 30,5% ($n = 29$) – средней степени тяжести ($p < 0,05$). При распределении пациентов по клиническим группам в зависимости от проводимого лечения статистически значимых различий не было выявлено.

2.2.3. Пациенты гепатоцеллюлярной карциномой

При гендерном распределении, как и при остальных нозологиях, большая часть пациентов была мужского пола (73,1%, $n = 57$). В целом соотношение мужчин и женщин в контрольной группе и среди пациентов было одинаковым. Средний возраст пациентов составил $62,2 \pm 6,0$ года. Возрастной состав пациентов был следующим: в категорию от 41 до 60 лет вошел 41 пациент (52,6%), а в категорию от 61 до 75 лет – 37 (47,4%).

Не имелось статистических различий по числу пациентов, отнесенных к различным стадиям развития новообразования: II стадия – T2N0M0, $n = 35/44,9\%$ и III стадия – T1-2N1M0, T3N0M0, $n = 43/55,1\%$).

К группе с удовлетворительным общим состоянием были отнесены 53,8% ($n = 42$) пациентов с ГЦК, со средней тяжестью состояния – 46,2% ($n = 36$).

2.2.4. Дополнительная лекарственная терапия

Вспомогательная лекарственная терапия осуществлялась и оценивалась в подгруппах, выделенных в соответствии с нозологической формой заболевания. Все пациенты исследуемых подгрупп относились к клиническим стадиям II–III и были оперированы. Численность клинических подгрупп, выделенных в соответствии с проводимым лечением, обеспечивала репрезентативность полученных результатов. Подбор пациентов в подгруппы учитывал равенство основных клинических факторов, могущих влиять на состояние функционального характера сосудистого эндотелия (наличие сопутствующей патологии, возраст и пол пациентов). Распределение обследованных пациентов, включенных в группы оперативного лечения с использованием разработанных способов вспомогательной коррекции ЭД, отражено в Таблице 2.1.

Основная подгруппа состояла из 137 пациентов, а подгруппа сравнения – из 158. Значимых отличий в зависимости от характеристики новообразований между подгруппами нет ни по нозологии, ни по стадии опухолевого процесса. Дополнительные способы коррекции ЭД во всех группах использовали начиная с I этапа, за 3 дня до оперативного вмешательства.

2.3. Характеристика пациентов в зависимости от эндотелиотропной терапии

Разбор данных профилактики и уточнения нарушения функции эндотелия сосудов был проведен при каждой из нозологий в двух подгруппах пациентов:

основная (с применением способа коррекции ЭД в периоперационный период) и сравнения (без использования способа – стандартная лечебная тактика). Их сравнительные общие и клинические характеристики представлены в Таблицах 2.2–2.4.

Не было значимых различий по возрасту между основной подгруппой и подгруппой сравнения. В основной подгруппе средний возраст составил $62,0 \pm 2,1$ года, а в подгруппе сравнения $62,3 \pm 2,3$ года ($p = 0.89$).

Таблица 2.2 – Общие и клинические характеристики подгрупп РЖ, в зависимости от наличия профилактики ЭД

Параметр		Подгруппа РЖ			
		Основная ($n = 54$)		Сравнения ($n = 68$)	
		абс. число	%	абс. число	%
Пол	мужчины	39	72,2	48	70,6
	женщины	15	27,8	20	29,4
Возраст	41–60 лет	31	57,4	39	57,4
	61–75 лет	23	42,6	29	42,6
Стадия	II	28	51,9	34	50,0
	III	26	49,1	34	50,0
Состояние	удовлетворительное	37	68,5	48	70,6
	средней тяжести	17	31,5	20	29,4

Таблица 2.3 – Общие и клинические характеристики подгрупп РГПЖ, связанные с проведенной профилактикой ЭД

Параметр		Подгруппа РГПЖ			
		основная ($n = 44$)		сравнения ($n = 51$)	
		абс. число	%	абс. число	%
Пол	мужчины	23	52,3	29	56,8
	женщины	21	47,7	22	43,2
Возраст	41–60 лет	22	50,0	28	57,4
	61–75 лет	22	50,0	23	42,6
Стадия	II	20	45,5	25	49,0
	III	24	54,4	26	51,0
Состояние	удовлетворительное	29	65,9	37	72,5
	средней тяжести	15	34,1	14	27,5

При формировании основной подгруппы и подгруппы сравнения в первую группу вошли 51,9%, тогда как во вторую – 50,0% пациентов со II стадией, что не имело отличий между указанными подгруппами ($p = 0,82$). Также отсутствовали различия по критерию общего состояния на момент поступления пациентов в стационар. Количество пациентов с диагнозом РГПЖ по гендерному признаку в основной подгруппе и подгруппе сравнения практически не отличалось. Возраст пациентов в этих подгруппах также не имел значимых различий (Таблица 2.3).

При формировании основной подгруппы в первую были включены 45,5%, во вторую – 49,0% пациентов со II стадией, что не дает значимых различий между подгруппами ($p = 0,71$). Средний возраст по подгруппе составил $61,7 \pm 2,1$ года. При распределении по клиническим группам в зависимости от проводимого лечения также не было значимых различий между подгруппами по степени тяжести состояния на момент поступления. В целом соотношение мужчин и женщин в основной подгруппе и подгруппе сравнения было одинаковым. Средний возраст в общей группе составил $62,2 \pm 3,0$ года. Характеристика пациентов в группе ГЦК представлена в Таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Общие и клинические характеристики подгрупп ГЦК в зависимости от использования методики коррекции ЭД

Параметр		Подгруппа ГЦК			
		основная ($n = 39$)		сравнения ($n = 39$)	
		абс. число	%	абс. число	%
Пол	мужчины	30	76,9	27	69,2
	женщины	9	23,1	12	30,8
Возраст	41–60 лет	21	53,8	20	51,3
	61–75 лет	18	46,2	19	48,7
Стадия	II	16	41,0	19	48,7
	III	23	59,0	20	51,3
Состояние	удовлетворительное	19	48,7	23	59,0
	средней тяжести	20	51,3	16	41,0

Не отмечено статистически значимых различий по частоте встречаемости II и III клинических стадий, а также тяжести состояния между основной подгруппой и подгруппой сравнения ГЦК. Распределение пациентов по

клиническим подгруппам не выявило наличие существенных различий по степени тяжести состояния при первичном обследовании.

2.4. Методы комбинированного лечения злокачественных новообразований абдоминальной локализации

2.4.1. Хирургическое лечение и режимы химиотерапии при раке желудка

Оперативное лечение РЖ, РГПЖ и ГЦК осуществлялось согласно действующим протоколам диагностики и лечения МЗ РК и международным рекомендациям. Все операции при злокачественных новообразованиях желудка осуществлялись двумя способами: лапароскопический (основная группа, $n = 54$) и лапаротомный (группа сравнения, $n = 68$). Все пациенты подвергались радикальному хирургическому лечению в виде операций «субтотальная резекция желудка, проксимальная либо дистальная, с лимфодиссекцией в объеме D2 или D3» и «гастрэктомия с лимфодиссекцией в объеме D2 или D3» (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Характеристика оперативных вмешательств при РЖ по подгруппам

Вид операции	Основная подгруппа, $n = 54$	Подгруппа сравнения, $n = 68$
Субтотальная резекция желудка, в том числе:	36	45
проксимальная	16	20
дистальная	20	25
лимфодиссекция D2	24	34
лимфодиссекция D3	12	11
Гастрэктомия, в том числе:	18	23
лимфодиссекция D2	10	14
лимфодиссекция D3	8	7

Субтотальная резекция желудка проведена в 81 случае, что составило 66,4%, гастрэктомия выполнена в 41 случае, что составило 33,6%. На Рисунке 2.2 представлен основной этап при операции субтотальной дистальной резекции желудка с лимфодиссекцией D2 – наложение гастроюноанастомоза, выполненной лапароскопическим доступом.

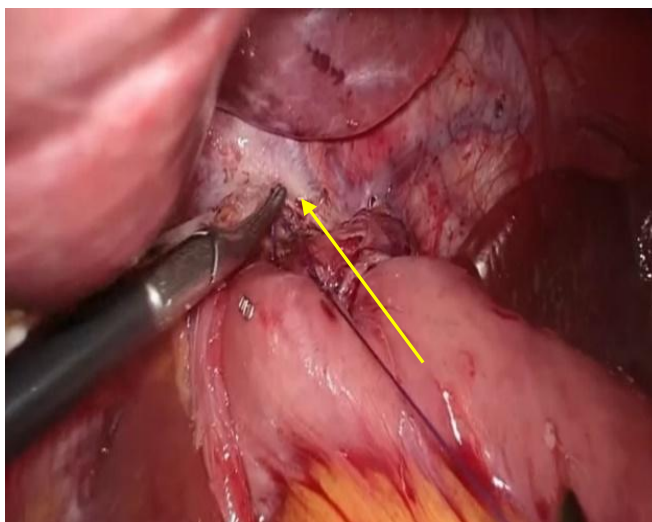


Рисунок 2.2 – Этап наложения гастроєюноанастомоза во время субтотальной дистальной резекции желудка с лимфодиссекцией D2

На Рисунке 2.3 представлен основной этап при операции субтотальной проксимальной резекции желудка с лимфодиссекцией D3 – наложение гастроэнтероанастомоза, выполненной лапароскопическим доступом. На Рисунке 2.4 представлен основной этап во время операции гастрэктомии с лимфодиссекцией D2, выполненной лапароскопическим доступом.

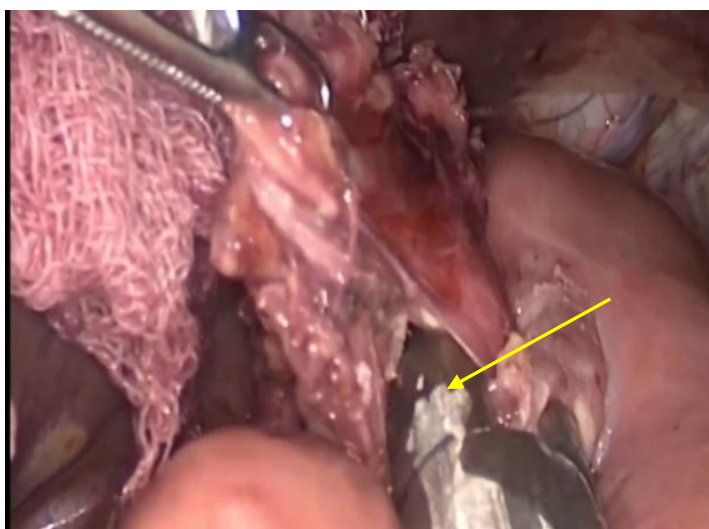


Рисунок 2.3 – Этап наложения эзофагогастроанастомоза во время субтотальной проксимальной резекции желудка с лимфодиссекцией D3

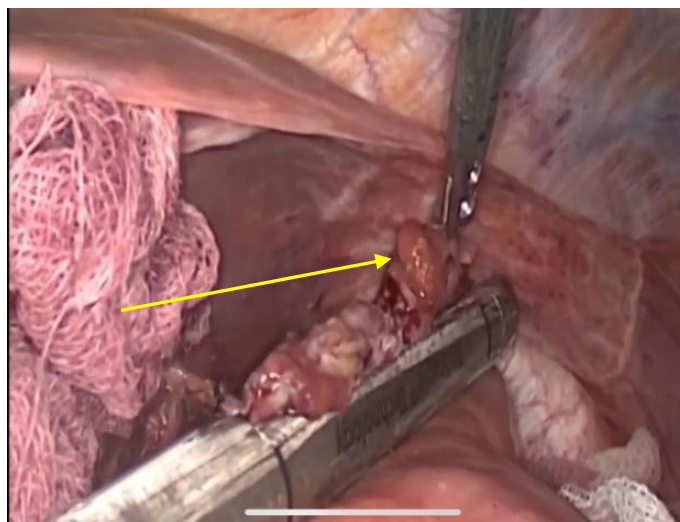


Рисунок 2.4 – Основной этап во время операции гастрэктомии с лимфодиссекцией D2

На Рисунке 2.5 представлен удаленный макропрепарат после операции – лапароскопическая гастрэктомия с лимфодиссекцией D2.

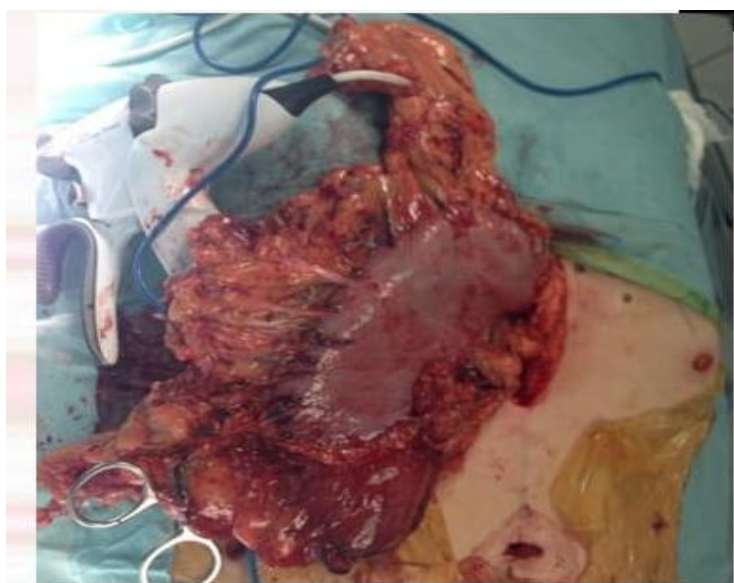


Рисунок 2.5 – Макропрепарат после лапароскопической гастрэктомии с лимфодиссекцией D2: опухоль тела желудка и нижней трети пищевода, с большим сальником и парагастральными лимфатическими узлами

Все пациенты РЖ, включенные в исследование, имели местно-распространенный процесс, что делало необходимым подключение лекарственной терапии периоперационно или адьювантно. При решении вопроса о периоперационной химиотерапии учитывались следующие факторы: стадия

заболевания, исходный общий статус пациента, локализация опухоли. Из 122 пациентов 47 (38,5%) до оперативного вмешательства прошли этап химиотерапии. Характеристика пациентов, получивших предоперационную химиотерапию, представлена в Таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Характеристика пациентов РЖ, получивших предоперационную химиотерапию

Стадия заболевания	Количество пациентов	Стадии по TNM	Локализация опухоли
II	17 (36,2%)	T2N2M0 – 2 T3N0M0 – 8 T3N1M0 – 7	Кардиальный отд. – 2 Пилорический – 9 Тело – 6
III	30 (63,8%)	T3N2M0 – 11 T4N1M0 – 10 T4bN1M0 – 9	Кардиальный отд. – 11 Пилорический – 15 Тело – 4

Среди пациентов, получивших химиотерапию на I этапе лечения, по локализации основного очага преобладали пациенты с поражением кардиального (22,1%) и пилорического отделов (46,7%) желудка. Несмотря на некоторые симптомы нарушения проходимости, общий статус пациентов оценивался не более «ниже удовлетворительного», выраженного дефицита массы тела практически ни у одного из испытуемых не наблюдалось.

В качестве периоперационного режима химиотерапии на этапе предоперационного лечения были использованы режимы химиотерапии: FLOT, mFOLFOX, XELOX, PF. Однако после оперативного вмешательства повторить лечение в тех же режимах удалось не всем пациентам с учетом их общего статуса, в связи с чем они были переключены на другие схемы цитостатической терапии (Таблица 2.7). На фоне предоперационного этапа химиотерапии клинико-рентгенологического прогрессирования заболевания не было отмечено ни в одном случае.

Таблица 2.7 – Схемы химиотерапевтической терапии у пациентов РЖ

Режим химиотерапии	Предоперационные режимы (количество пациентов)	Количество курсов до операции	Послеоперационные режимы (количество пациентов)	Количество курсов до операции
FLOT	9	4	–	–
mFOLFOX	13	6	13 6	6 8
XELOX	11	3	15	3
PF	14	4	–	–
XP	–	–	14	4
Всего	47		47	

Уменьшение болевого синдрома как проявление клинического улучшения чаще наблюдалось при локализации опухоли в теле желудка, главным образом у пациентов со стадией T4b и вовлечением в процесс прилежащих структур – поджелудочной железы, забрюшинного пространства и тонкого кишечника. У пациентов с явлениями дисфагии и нарушениями проходимости при поражении кардиального и/или пилорического отделов желудка было отмечено восстановление пассажа и увеличение объема съеденной пищи. Как итог, на этапе предоперационной химиотерапии ни один из включенных пациентов не был исключен из исследования.

Таким образом, периоперационная химиотерапия, включавшая предоперационный и послеоперационный этапы, была проведена в 47 случаях у пациентов РЖ, не усугубив их общего состояния и позволив у пациентов с первично-сомнительным в отношении резектабельности процессом осуществить его в запланированном объеме. Адьювантная химиотерапия была проведена как обязательный этап лечения у всех остальных 75 (61,5%) пациентов. Режимы адьювантной химиотерапии были аналогичны таковым у пациентов с послеоперационным этапом периоперативной цитостатической терапии.

2.4.2. Хирургическое лечение и режимы химиотерапии при раке головки поджелудочной железы

Все пациенты с диагнозом РГПЖ подвергались операции гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) с нейродиссекцией и лимфодиссекцией. Лапароскопическим доступом выполнены 44 операции в основной подгруппе, в подгруппе сравнения произведена 51 операция лапаротомным доступом. В основную подгруппу включены 20 пациентов, у которых имелась II клиническая стадия болезни и 24 – с III клинической стадией, а подгруппу сравнения (контрольная) составили 25 и 26 пациентов соответственно. На Рисунке 2.6 представлены основные этапы операции ГПДР, выполненные лапароскопическим доступом.

Из 95 пациентов с верифицированным диагнозом РГПЖ индукционная (предоперационная) химиотерапия была проведена у 50 пациентов с III стадией заболевания (Таблица 2.8).

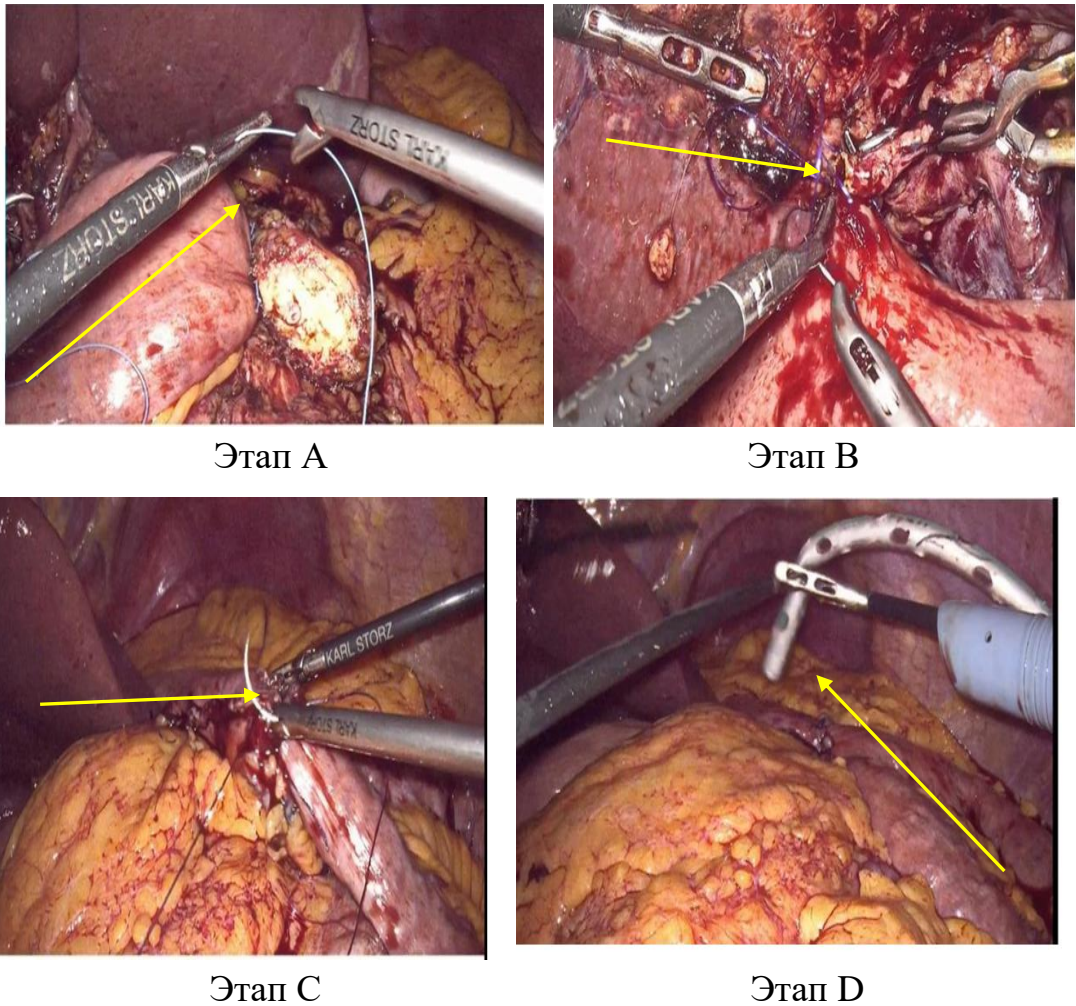


Рисунок 2.6 – Этапы операции ГПДР при РГПЖ, выполненной лапароскопическим доступом: этап А – наложение поджелудочно-тонкокишечного анастомоза; этап В – наложение гепатикојеюноанастомоза; этап С – наложение гастроэнтероанастомоза; этап D – установка дренажа в область панкреатоэнтероанастомоза

Таблица 2.8 – Схемы индукционной химиотерапии в группе РГПЖ

Кол-во пациентов (n)	Классификация TNM	Количество пациентов
50	T1N2M0	18
	T2N2M0	17
	T3N2M0	13
	T4N0M0	2

При выборе I этапа лечения ориентировались на общий статус пациента, возраст и коморбидное состояние.

Решение вопроса о необходимости этапа индукционной терапии определялось, в первую очередь, с определения статуса резектабельности процесса согласно рекомендациям NCCN Guidelines®. Пациенты с исходно резектабельным РГПЖ на I этапе были подвергнуты оперативному лечению.

Пациенты с пограничным статусом, который определялся прежде всего степенью контакта с прилегающими региональными сосудами, а также поражением региональных лимфоузлов подлежали индукционной терапии. На этапе индукционной терапии пациентам была проведена химиотерапия (Таблица 2.9).

Таблица 2.9 – Индукционные режимы химиотерапии при РГПЖ

Режим химиотерапии	Схема лечения	Среднее количество курсов индукционной терапии
FOLFIRINOX	Оксалиплатин 85 мг/м ² внутривенно (в/в) 120 мин; иринотекан 180 мг/м ² в/в 90 мин; кальция фолинат 400 мг/м ² в/в 120 мин; 5-фторурацил 400 мг/м ² в/в болюс; 5-фторурацил 2400 мг/м ² в/в инфузия в течение 46 ч каждые 2 недели	6
GP	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в 1-й, 8-й дни; цисплатин 60–75 мг/м ² в/в в 1-й день или каждые 3 недели	4
GemOX	Гемцитабин 1000 мг/м ² в/в 1-й, 8-й дни; оксалиплатин 100–130 мг/м ² в/в в 1-й день каждые 3 недели	4

Общее число курсов, которые получили пациенты во время индукционной терапии, составило при схеме FOLFIRINOX от 4 до 9, в среднем – 6; при режиме GP и GemOX – от 3 до 6, в среднем – 4.

Полный курс предоперационной химиотерапии, требующий продолжения в течение 6 месяцев, прошли 35 пациентов, в остальных 15 случаях пациенты были переключены на этап хирургического лечения. В адьювантном режиме 35 пациентов, получивших полный курс противоопухолевой цитостатической терапии в индукционном режиме, были переведены в статус динамического

наблюдения. Остальным пациентам были проведены адьювантные курсы химиотерапии.

2.4.3. Хирургическое лечение и режимы химиотерапии при гепатоцеллюлярной карциноме

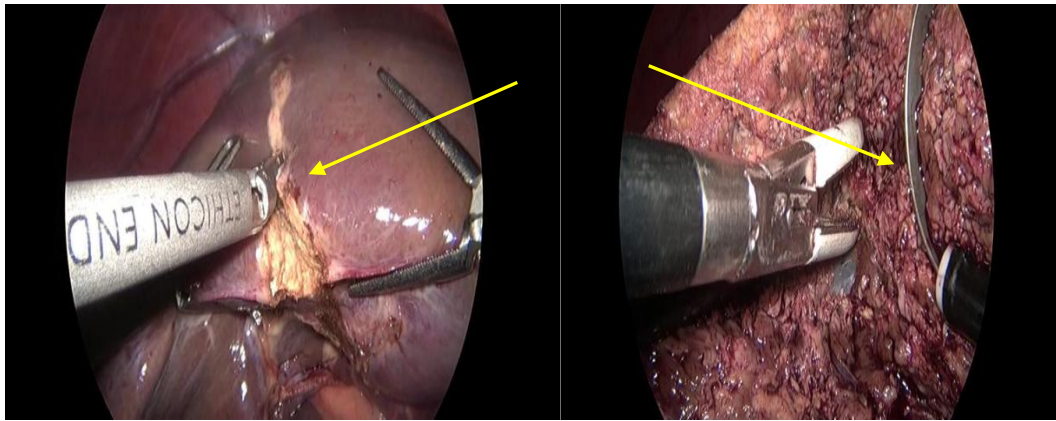
В структуре вмешательств при ГЦК преобладала правосторонняя гемигепатэктомия, выполненная у 40 пациентов. У 15 пациентов с ГЦК удалось провести экономную резекцию печени (Таблица 2.10).

Таблица 2.10 – Характеристика оперативного лечения ГЦК по подгруппам

Характеристика вмешательства	Подгруппа пациентов с учетом стадии									
	II					III				
	основная, <i>n</i> = 19		сравнения, <i>n</i> = 17			основная, <i>n</i> = 20		сравнения, <i>n</i> = 22		
	абс. число	%	абс. число	%	<i>p</i>	абс. число	%	абс. число	%	<i>p</i> >
Экономная резекция печени	11	57,9	4	23,5	0,04	–	–	–	–	–
Гемигепатэктомия справа	5	26,3	8	47,1	>0,05	13	65,0	14	63,6	0,05
Левосторонняя гемигепатэктомия	3	15,8	5	29,4	>0,05	7	35,0	8	36,4	0,05

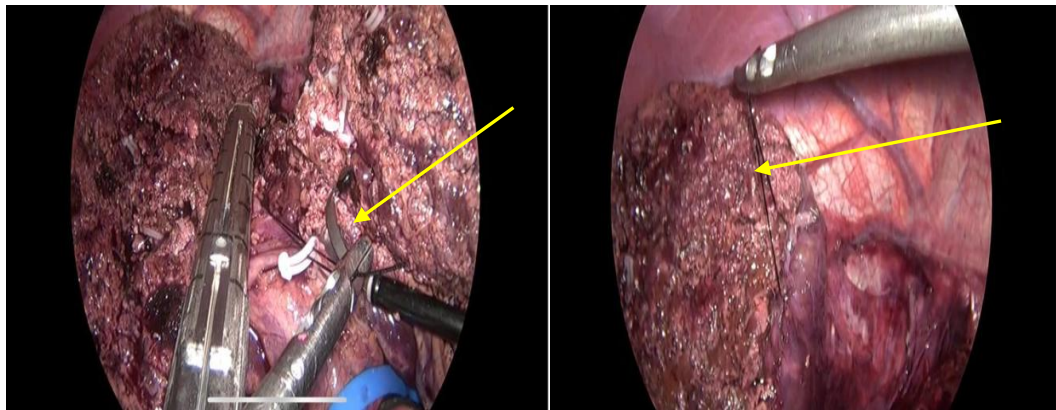
Ниже представлены основные этапы лапароскопической гемигепатэктомии (Рисунок 2.7).

При выполнении таких оперативных вмешательств использовалось оборудование экспертного класса (KARL STORZ SE & Co. KG, Germany). В связи с наличием альтернативных и более эффективных методов специализированного лечения (иммунотерапия, таргетная терапия, химиоэмболизация и др.) проведение химиотерапии при раке печени считается нецелесообразным.



Этап А

Этап В



Этап С

Этап D

Рисунок 2.7 – Этапы лапароскопической гемигепатэктомии при ГЦК: этап А – определение границы резекции печени; этап В – рассечение ткани печени методом электрокоагуляции; этап С – прошивание аппаратным методом крупных ветвей печеночных сосудов; этап D – выделение субсегментарных протоков и гемостаз

2.4.4. Методы терапевтической коррекции эндотелиальной дисфункции

Для коррекции нарушений функции эндотелия сосудов у всех пациентов основной подгруппы РЖ, РГПЖ и ГЦК дополнительно использовалась разработанная методика, заключающаяся в применении препарата аргинина глутамата (АТХ-код: А05ВА01; МНН: аргинина глутамат), в дозе 1,0 г/сутки, внутривенно, медленно, с 08:00 до 10:00 утра, в течение 30 дней, в сочетании с препаратом эналаприл из группы иАПФ (АТХ-код: С09АА02; МНН: эналаприл), в дозировке 2,5–5,0 мг/сутки, энтерально, в 07:00 утра.

Показаниями для назначения эналаприла являлись наличие АГ I–II степени, с риском от низкого до высокого; фактор риска от 0 до 3 и отсутствие признаков сердечной недостаточности (СН) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (от англ. *New York Heart Association Functional Classification* – NYHA), а также недостаточность кровообращения I–II функционального класса у пациентов со стабильной стенокардией напряжения на фоне ИБС, с сохраненной фракцией сердечного выброса и без признаков СН, при условии отсутствия АГ в анамнезе.

Вышеуказанная комбинированная лекарственная коррекция в основной подгруппе начиналась за 3 дня до оперативного вмешательства и продолжалась в течение 1 месяца после операции. Длительность применения для эналаприла колебалась в пределах от 1 до 3 месяцев в зависимости от стабилизации АД либо изменения схемы гипотензивной терапии в послеоперационный период [51].

2.5. Методы исследования

2.5.1. Приемы онкологического исследования (общетерапевтические и специфические)

Для выявления и подтверждения наличия злокачественных новообразований применялись современные комплексные способы обследования в соответствии с применяемыми протоколами диагностики и лечения МЗ РК.

Выявление наличия новообразования, определение ее локализации и параметров проводились на основе рентгенологических и компьютерных томографических методов исследования. Во всех случаях диагноз был верифицирован.

2.5.2. Лабораторные методы определения функционального состояния сосудистого эндотелия

1. Тест на ЭЗВД с реактивной гиперемией.

Выявление изменения поперечного размера просвета ПА при использовании пробы с реактивным покраснением (эндотелий-зависимая реакция) проводилось способом, предложенным D. Celermajer и соавторами [259], в модификации А. А. Затейшиковой [387] с размещением манжеты на предплечье, дистальнее сканируемой ПА. Окклюзионная проба основана на возникновении непродолжительной гипоксии тканей у здоровых людей, которая оказывает стимулирующее влияние на функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки. В результате этого в кровоток выделяются антитромбогенные факторы: антиагреганты (простациклиноподобные вещества, NO), антитромбин III, тканевые активаторы плазминогена [3]. Для практической реализации использовали методику ультразвуковой доплерографии сосудов (УЗДГ).

Общеизвестно, что нормальной реакцией ПА на увеличение скорости кровотока считается ее расширение не менее чем на 10% от исходной величины, а меньшие ее значения (вазоконстрикцию) принято рассматривать как патологические реакции. Средние показатели ЭЗВД ПА у взрослых здоровых добровольцев варьируют в пределах от $8,23 \pm 4,51$ до $13,32 \pm 0,6\%$ [120]: авторами была предложена точка отсечения (ТО) как 10,4% с чувствительностью 71,2% и специфичностью 77,2% для субъектов хотя бы с одним сердечно-сосудистым фактором риска. Вышеуказанная ТО рекомендуется авторами в качестве скринингового теста для выявления пациентов с риском сердечно-сосудистых заболеваний [120]. По данным других авторов, ЭЗВД находилась в пределах от $5,8 \pm 1,1$ до $7,0 \pm 1,1\%$ у нормотензивных и нормогликемических субъектов.

В клинических условиях для данного исследования применяли следующие аппараты УЗДГ: ACUSON 128 (Siemens, Germany) с использованием линейного датчика с фазированной решеткой с частотой 7 МГц, аппарат Samsung Medison HS40 (Samsung Medison, Korea) с частотой датчика 7,5 МГц. Визуализировали ПА

на 3–10 см выше локтевого сгиба. Диаметр артерии измеряли с использованием двух точек: первая – на границе «интима-эндотелий» передней стенки артерии; вторая – на границе «эндотелий-интима» задней стенки. В режиме двухмерного сканирования измеряли диаметр ПА в исходном состоянии и после пробы с гиперемией. В день исследования исключали курение, прием лекарственных препаратов и тонизирующих напитков. До начала исследования пациент находился в горизонтальном положении, в покое, не менее 10 мин. В исходном состоянии измеряли диаметр ПА. Затем для получения увеличенного кровотока на предплечье с помощью манжеты сфигмоманометра создавали давление, превышающее исходное на 50 мм рт.ст., в течение 3 мин (проба с реактивной гиперемией). После снятия манжеты и восстановления кровотока через 60 с измерялся диаметр ПА, так как к этому моменту создаются максимальные значения дилатации ПА. Затем рассчитывалось отношение прироста диаметра ПА после пробы к ее диаметру до пробы в процентах, что и составляло эндотелий-зависимую (постокклюзионную) вазодилатацию ПА [3]. Нормальной реакцией ПА на увеличение кровотока после расслабления манжеты сфигмоманометра является вазодилатация (расширение) диаметра не менее чем на 10% от исходных величин, при этом патологической реакцией считают вазоконстрикцию, т.е. значения менее 10% от исхода (недостаточная вазодилатация либо ее отсутствие). Признаком умеренной ЭД считают расширение ПА менее 10%. Признаком выраженной дисфункции эндотелия принято считать сужение диаметра ПА более 10%.

2. Выявление наличия слущенных эндотелиальных клеток в крови.

Для количественного обнаружения находящихся в крови ЦЭК нами была использована методика J. Hladovec (1978) [194] в интерпретации Н. Н. Петрищева и соавторов (2001) [11], основанная на изоляции десквамированных эндотелиальных клеток вместе с тромбоцитами, с последующей аденозиндифосфат (АДФ) - зависимой агрегацией тромбоцитов. Количество ЦЭК подсчитывали с помощью фазово-контрастной микроскопии после предварительной окраски ЦЭК 0,1% водным раствором метиленового синего [11]. Утром натощак через периферический катетер в локтевой вене производили забор материала: первую

порцию в объеме 5 мл удаляли, затем повторно отбирали 5 мл и помещали в пробирку, которую стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9 : 1. Для заготовки сыворотки с ЦЭК проводили центрифугирование 5 мл крови в течение 5 мин сразу после забора при 1500 об/мин. Для осаждения тромбоцитов в 1 мл этой плазмы добавляли 0,4 мл АДФ. С целью удаления тромбоцитарной массы производили щадящее перемешивание смеси в течение 10 мин с последующим центрифугированием на 10 мин при 1000 об/мин. Далее бестромбоцитарную плазму в объеме 1,6 мл переносили в другую пробирку и центрифугировали 15 мин на 1000 об/мин. После удаления надосадочной жидкости получали 0,1 мл концентрированной (в 16 раз) взвеси ЦЭК с последующей окраской метиленовым синим. После заполнения камеры Горяева производили микроскопию взвеси при 400-кратном увеличении. Подсчет количества ЦЭК осуществляли в 100 мкл крови во всех сетках камеры Горяева (объем одной сетки составляет 4×10^{-3} мкл).

Полученные данные выражали в перерасчете на 1 л крови, при этом результат умножали на 10^4 /л. По данным различных авторов, в крови у здоровых субъектов количество ЦЭК, определенных по методике J. Hladovec и соавторов (1978), различается: по данным М. С. Табарова и соавторов (2023) [62], значения находятся в пределах от 2×10^4 до 4×10^4 кл./л плазмы крови, при этом авторы указывают на высокую специфичность определения ЦЭК данным способом; О. А. Берсенева и соавторы (2018) [2] определили условную норму как $1-3 \times 10^5$ кл./л; в свою очередь В. И. Козловский и соавторы (2008) [23] определили количество ЦЭК у здоровых лиц как значение 59 ± 17 кл. / 100 мкл; О. В. Инамова и соавторы (2003) значения ЦЭК у здоровых доноров рассчитали как $5,8 \pm 0,4 \times 10^4$ кл./л, а Л. Г. Краснова и соавторы (2004) в своем изобретении предложили диагностировать ЭД при значении показателя ЦЭК выше $2,77 \times 10^5$ кл./л [51].

3. Определение концентрации vWF.

vWF синтезируют ЭК и мегакариоциты. Он необходим для нормальной адгезии тромбоцитов и обладает способностью удлинять период полувыведения фактора VIII. Фактор VIII свертывания плазмы – антигемофильный глобулин А –

циркулирует в крови в виде комплекса из трех субъединиц, обозначаемых VIII-к (коагулирующая единица), VIII-Аг (основной антигенный маркер) и VIII-vWF (vWF, связанный с VIII-Аг). Считают, что vWF регулирует синтез коагуляционной части антигемофильного глобулина А (VIII-к) и участвует в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе [16]. Определение агрегации тромбоцитов с ристоцетином в плазме применяют для количественной оценки vWF. В нормальной плазме здоровых лиц уровень агрегационной активности тромбоцитов под действием ристоцетина составляет 55–90%. Референсные значения vWF находятся в пределах 60–140% [51]. Ввиду возможной агрегации тромбоцитов на преаналитическом этапе забор проб через вакуумные пробирки не проводился. После пункции вены осуществлялся забор крови самотеком в стерильные стеклянные пробирки с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9 : 1. Далее кровь центрифугировалась при температуре 18–25 °С в течение 5 мин при 1000 об/мин [13]. Затем богатую тромбоцитами плазму использовали для проведения оценки степени ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов по G. Vorn (1962) [93]. Методика ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов основана на способности vWF вызывать агглютинацию тромбоцитов в присутствии антибиотика ристоцетина. В основе метода лежит установленный факт, что тромбоциты, обработанные раствором формалина, сохраняют способность к ристоцетин-агглютинации в присутствии vWF, но не подвержены ни спонтанной агрегации, ни агрегации под влиянием физиологических индукторов процесса (АДФ, адреналина, тромбина и др.). Определение выполнялось на автоматическом анализаторе Hydrasis 2 (Sebia Limited, United Kingdom) с использованием набора HYDRAGEL 5 von WILLEBRAND MULTIMERS (Sebia Limited, United Kingdom). Общепринято, что и степень, и скорость ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов находится в пределах 50–70% оптической плотности (ОП), при этом размер агрегатов составляет 3,0–5,0 мкм [50, 51].

2.5.3. Методы определения показателей системы гемостаза

Существуют качественные (пробирочный метод, микроскопический метод по А. С. Шитиковой и др.) и количественные (оптическая агрегатометрия по G. Born, импедансная агрегатометрия, потоковая агрегатометрия и др.) методы исследования агрегации тромбоцитов. Золотым стандартом определения функциональной активности тромбоцитов является оптическая агрегатометрия, впервые описанная G. Born (1962) [93], называемая еще турбидиметрическим (от англ. *turbidity* – мутность) методом Борна и О'Брайена, основанная на изменении светопропускания. Суть заключается в снижении светорассеивания и увеличении светопропускания суспензии в процессе образования и осаждения агрегатов тромбоцитов. После предварительной калибровки использовали концентрационный фотоэлектрический фотометр «КФК-3-01» (ЗОМЗ, Россия) и набор реагентов «АГРЕНАМ» (РЕНАМ, Россия). Забор крови производился из локтевой вены с использованием иглы толщиной 18G, кровь (первую порцию удаляли) собирали в пробирки с антикоагулянтом, аккуратно перемешивая. Условие: накануне пациенты не принимали антикоагулянты, антиагреганты, нестероидные противовоспалительные препараты и воздерживались от курения, кофе и жирных пищевых продуктов. Для исследования брали кровь, стабилизированную 3,8% (0,109 молярный раствор) трехзамещенным водным раствором цитрата натрия в соотношении 9 : 1 (9 частей крови/1 часть коагулянта). Для получения обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) проводили центрифугирование при комнатной температуре (18–25 °С) с ускорением 120 g (1176,79 м/с²) в течение 10 мин, режим торможения без остановки. Для получения бедной тромбоцитами плазмы (БТП) центрифугировали цитратную кровь с ускорением 2500 g (24516,62 м/с²) в течение 20 мин, режим торможения без остановки, температура воздуха 18–25 °С. Затем для приготовления слепой пробы вносили в кювету агрегометра 0,3 мл БТП, измеряли светопропускание в кювете фотоэлектрокалориметра с длиной оптического пути 3 мм при длине волны 500–560 нм. Далее вносили в другую кювету 0,3 мл ОТП и инкубировали в течение

3 мин при температуре 37 °С, затем помешивали в магнитной мешалке при 1000 об/мин. После этого в центр кюветы с ОТП на 30 с от начала регистрации светопропускания вносили 0,03 мл раствора индуктора АДФ. Гиперагрегация тромбоцитов может быть зафиксирована при низких концентрациях АДФ, так как в норме такие концентрации АДФ не приводят к агрегации либо она низкоамплитудная и быстро обратимая. Поэтому для диагностики гиперагрегации при патологических состояниях рекомендуют низкие концентрации АДФ. В нормальной плазме здоровых лиц уровень агрегационной активности тромбоцитов под действием АДФ составляет 50–80%.

Определяли суммирующий индекс агрегации тромбоцитов (СИАТ; норма: 30–75%), индекс дезагрегации тромбоцитов (ИДТ; норма: 20–60%) и индекс агрегации тромбоцитов (ИАТ; норма: 50–80%) с использованием индуктора агрегации – АДФ (концентрация 0,1 мг/мл).

Формулы расчета изученных параметров:

$$\text{ИДТ} = (E3 - E2) / E3 \times 100\%, \quad (1)$$

где E3 – максимальная оптическая плотность (ОП), ед; E2 – ОП после агрегации, ед.;

$$\text{ИАТ} = (E1 - E2) / E1 \times 100\%, \quad (2)$$

где E1 – ОП до агрегации, ед.;

$$\text{СИАТ} = (E1 - E2) / (E1 - E) \times 100\%, \quad (3)$$

где E – ОП богатой тромбоцитами плазмы, ед.

Референсные значения зависят от концентрации использованной АДФ, функционального состояния тромбоцитов и использованного оборудования.

Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) определяли по J. Саен и соавторам (1968) с применением набора реактивов «АПТВ-Эл-тест» (Технология-Стандарт, Россия). Норма 21,1–36,5 с [13].

Протромбиновое время (ПВ) определяли по А. J. Quick (1935). Норма: 11–16 с.

Протромбиновый индекс (ПИ), означающий отношение протромбинового времени здорового человека к аналогичному показателю пациента, определяли

коагуляционным методом. Протромбин по Квику характеризует активность факторов протромбинового комплекса, выраженную в процентах, которую определяют по калибровочному графику с использованием набора реактивов «Техпластин-тест» (Технология-Стандарт, Россия). У здорового человека ПИ находится в пределах 70–100%. Международное нормализованное отношение (МНО) было введено в клиническую практику, чтобы стандартизировать результаты теста ПВ. МНО вычисляется по формуле

$$\text{МНО} = \frac{\text{протромбиновое время пациента}}{\text{протромбиновое время контроля}} \times \text{МИЧ},$$

где МИЧ (международный индекс чувствительности) – коэффициент чувствительности тромбопластина относительно международного стандарта; МНО и ПИ – обратно пропорциональные показатели, т.е. повышение МНО соответствует снижению ПИ у пациента и наоборот. С помощью коагуляционного теста определения МНО определяют время свертывания плазмы крови пациента после добавления к ней смеси тканевого тромбопластина и кальция. Норма МНО: 0,85–1,15 ед.

Наличие фибриногена в плазме крови определяли весовым (гравиметрическим) методом по Р. А. Рутбергу (1961) на автоматическом анализаторе Sysmex CA-660 (Sysmex, Japan). Норма: 2,0–3,9 г/л.

Полуколичественный метод определения растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) с помощью агглютинации бедной тромбоцитами цитратной плазмы с ортофенантролином проводили по В. А. Елыкомову и А. П. Момоту (1987) с использованием набора реагентов «РФМК-тест» (Технология-Стандарт, Россия). Норма: 3,38–4,0 мг/100 мл [13].

Содержание производных фибриногена (ПДФ) определяли путем теста склеивания стафилококков по З. С. Баркагану (1980). Норма: 0–10 мг/л.

Время фибринолиза (норма: 5–12 мин) изучали с помощью набора реагентов для определения фибринолитической активности плазмы крови человека «ТУ 9398-280-05595541-2007» (Ренам, Россия). Тест основан на измерении времени полного лизиса эуглобулиновой фракции, полученной из плазмы крови

при осаждении в кислой среде и содержащей факторы свертывания крови и фибринолиза [19].

2.5.4. Методы статистического анализа

Для расчетов использовали прикладные пакеты статистических программ STATISTICA 9.0 (StatSoft Inc., USA) и SPSS Statistics v.20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), а также пакет программ MedCalc[®] (MedCalc Software Ltd, Belgium). Для количественных данных использовали *t*-критерий, а для качественных данных критерий Хи-квадрат и критерий Фишера. Данные представлялись в виде среднего значения с соответствующим 95% доверительным интервалом и стандартным отклонением для нормального распределения ($M \pm SD$; M – среднее и SD – стандартное отклонение). В зависимости от распределения данных сравнение средних в двух независимых выборках проводилось при помощи *t*-теста или *U*-критерия Манна – Уитни; в двух парных выборках при помощи *t*-теста для зависимых выборок или критерия знаковых рангов Уилкоксона. Полученные данные представлены в таблицах как медиана (Me), перцентили 25 и 75 (P_{25} и P_{75}). Оценка связи качественных признаков производилась с помощью ранговой корреляции Спирмена. Для оценки прогностической значимости того или иного фактора по отношению к изучаемым явлениям использовали непараметрический метод оценки чувствительности: отношение шансов (OR – odds ratio) и относительный риск (RR – relative risk). Частотные показатели сравнивались с помощью использования двухстороннего варианта точного критерия Фишера [42, 51, 93, 348].

Для опровержения нулевой гипотезы об отсутствии значимых расхождений принимали граничный критерий $p < 0,5$ и $p < 0,001$.

Таким образом, в целом можно оценить методологический подход к исследованию, объем и клиническое распределение включенных пациентов, способ их рандомизации как соответствующие цели и задачам работы. В исследование включено значительное количество пациентов, по каждой из

нозологий обеспечивающее получение данных, пригодных для комплексного статистического анализа числовых рядов, частотных и структурных показателей.

Комплекс примененных методов исследования является достаточно широким и включает оценку степени повреждения сосудистого эндотелия путем определения содержания в крови циркулирующих эндотелиоцитов. Определение влияния ЭД на гемодинамику проводилось путем анализа ЭЗВД, а на гемостаз – содержания в плазме vWF. Кроме того, влияние ЭД на течение послеоперационного периода и исходы заболевания оценивалось посредством исследования ее взаимосвязи с комплексом показателей сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного звена системы гемостаза. Проанализирован широкий ряд показателей, непосредственно ассоциированных с риском тромботических осложнений.

Анализ ранних послеоперационных осложнений включал все их формы, характерные для абдоминальной хирургии.

Сроки проспективного наблюдения до 3 лет являются достаточными для получения достоверных результатов в отношении оценки частоты развития рецидивов и метастазов, а также безрецидивной и общей выживаемости.

Для воздействия на механизмы развития ЭД, связанные как с наличием злокачественного новообразования, так и с осуществлением оперативного вмешательства, использован двоякий подход. Хирургический компонент его заключался во всемерном (при сохранении достаточной радикальности вмешательства) ограничении травмирования тканей. В значительной части случаев в основной подгруппе использованы лапароскопические вмешательства, относительно группы сравнения несколько сокращен объем лимфодиссекции (главным образом для РЖ).

У всех пациентов, включенных в основную подгруппу, использован терапевтический подход к профилактике и коррекции ЭД, заключающийся в назначении препарата аргинина глутамат в дозе 1,0 г/сутки в качестве донатора NO-групп. Его сочетание с эналаприлом в дозировке 2,5–5,0 мг/сутки осуществлялось при наличии показаний к применению иАПФ.

Изучение возможности применения и определение эффективности подхода к профилактике и коррекции ЭД позволяет получить результаты, пригодные для практического использования [42].

ГЛАВА 3. СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ АБДОМИНАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

3.1. Рак желудка

Параметры, отражающие функциональное состояние эндотелия стенки сосудов в динамике у пациентов с изученными видами злокачественных новообразований, являются основными.

Ниже представлены исходные средние значения показателей эндотелиальной функции, такие как ЦЭК, vWF (Таблица 3.1) и ЭЗВД (Таблица 3.2) 40 субъектов контрольной группы и 122 пациентов общей группы и по подгруппам РЖ.

Таблица 3.1 – Исходные значения количества ЦЭК и vWF у пациентов контрольной, общей группы РЖ и по подгруппам, $M \pm SD$

Показатель	Контрольная группа ($n = 40$)	Общая группа ($n = 122$)	Основная подгруппа ($n = 54$)	Подгруппа сравнения ($n = 68$)
ЦЭК, $\times 10^4$ кл./л	$1,8 \pm 0,8$	$8,8 \pm 2,7^*$	$8,4 \pm 2,2^*$	$9,1 \pm 3,3^*$
vWF, %	$51,3 \pm 16,7$	$134,7 \pm 13,0^*$	$131,5 \pm 17,3^*$	$137,9 \pm 8,7^*$
Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.				

Таблица 3.2 – Исходные значения уровня ЭЗВД у пациентов контрольной, общей группы РЖ и по подгруппам, $M \pm SD$

Показатель	Контрольная группа ($n = 40$)	Общая группа ($n = 122$)	Основная подгруппа ($n = 54$)	Подгруппа сравнения ($n = 68$)
Диаметр ПА в состоянии покоя, мм	$3,5 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,8^*$	$3,8 \pm 0,8^*$	$4,2 \pm 0,8^*$
Диаметр ПА через 60 с после пробы с гиперемией, мм	$3,8 \pm 0,8$	$4,3 \pm 0,7^*$	$4,2 \pm 0,9^*$	$4,5 \pm 0,6^*$
ЭЗВД, прирост диаметра ПА, %	$12,7 \pm 3,7$	$8,1 \pm 1,1^*$	$8,3 \pm 1,4^*$	$7,9 \pm 0,9^*$
Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.				

Отмечались достоверные отличия исходных значений вышеуказанных показателей в общей группе и по подгруппам у пациентов РЖ в сравнении с данными контрольной группы.

Размеры диаметра ПА в состоянии покоя и после проведения пробы с гиперемией в основной группе и в подгруппах РЖ достоверно были выше в сравнении с данными контрольной группы ($p < 0,05$). Процентные изменения прироста диаметра ПА в группе РЖ оказались достоверно ниже в сравнении с контролем, что указывало на выраженность вазоконстрикции в этих группах [42, 51]. Внутри всех исследуемых групп были зарегистрированы изменения диаметра ПА через 60 с после проведения пробы с гиперемией в сравнении со значениями диаметра ПА до пробы в состоянии покоя ($p < 0,05$).

Для анализа динамики вышеуказанных параметров и изучения их прогностической значимости в исходах оперативного лечения нами была рассчитана условная ТО. Для определения числовых значений ТО были использованы исходные средние значения показателей ЦЭК, vWF и ЭЗВД у пациентов контрольной группы [51]:

1. ТО для ЦЭК была определена как $7,0 \times 10^4$ кл./л, при этом значения выше 7,0 расценивались как отрицательный результат, а меньше 7,0 как положительный результат.

2. ТО для vWF была принята как 120%. Показатели выше 120% принимались за отрицательные значения, ниже 120% – за положительные.

3. ТО для ЭЗВД составила 10%. Значения процентного прироста диаметра ПА выше 10 оценивали как положительный исход, т.е. наличие адекватной вазодилатации ПА при проведении пробы на гиперемию, а значения ниже 10% как отрицательный исход, что расценивалось как преобладание вазоконстрикции.

Таким образом, общее количество случаев выше соответствующей ТО, как и ниже таковой, во всех общих группах (РЖ, РГПЖ и ГЦК) и в подгруппах (основная и сравнения), полученных на всех этапах исследования, изучалось в дальнейшем в аспекте влияния соответствующего показателя на частоту и риск возникновения послеоперационных осложнений. Для оценки прогностической

значимости у всех изученных пациентов использовали статистические методы оценки чувствительности: OR и RR.

При анализе параметров сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза в данной группе пациентов было определено повышение активности агрегации тромбоцитов в сравнении с контрольной группой, что проявлялось статистически значимыми различиями показателей ИАТ, СИАТ и ИДТ (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Исходные данные системы гемостаза у пациентов контрольной группы, общей группы РЖ и по подгруппам, $M \pm SD$

Показатель	Контрольная группа ($n = 40$)	Общая группа ($n = 122$)	Основная подгруппа ($n = 54$)	Подгруппа сравнения ($n = 68$)
ИАТ, %	$61,0 \pm 11,9$	$90,2 \pm 11,8^*$	$88,9 \pm 13,6^*$	$91,3 \pm 10,2^*$
СИАТ, %	$54,6 \pm 10,3$	$71,2 \pm 18,9^*$	$72,7 \pm 18,5^*$	$70,0 \pm 19,3^*$
ИДТ, %	$28,9 \pm 6,2$	$66,6 \pm 10,1^*$	$65,6 \pm 9,0^*$	$67,4 \pm 10,9^*$
АПТВ, с	$37,1 \pm 5,9$	$35,0 \pm 4,7^*$	$34,6 \pm 4,7^*$	$33,8 \pm 3,8^*$
ПВ, с	$12,1 \pm 3,3$	$9,2 \pm 1,2^*$	$9,4 \pm 1,5^*$	$9,0 \pm 0,9^*$
ПИ, %	$81,9 \pm 10,3$	$88,3 \pm 13,9^*$	$87,1 \pm 10,6^*$	$89,3 \pm 16,0^*$
МНО, ед.	$1,2 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,1^*$	$0,9 \pm 0,1^*$	$1,0 \pm 0,1^*$
Фибриноген, г/л	$2,8 \pm 0,6$	$4,7 \pm 0,7^*$	$4,6 \pm 0,7^*$	$4,7 \pm 0,7^*$
РФМК, мг/100 мл	$3,3 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,6^*$	$4,7 \pm 0,7^*$	$4,9 \pm 0,5^*$
ПДФ, мг/л	$0,9 \pm 0,4$	$5,8 \pm 0,9^*$	$5,8 \pm 0,9^*$	$5,8 \pm 0,8^*$
Время фибринолиза, мин	$3,1 \pm 0,8$	$5,2 \pm 0,8^*$	$5,1 \pm 1,1^*$	$5,3 \pm 0,6^*$

Примечание: * $p < 0.05$ в сравнении с контрольной группой.

Совокупность исходно повышенных значений агрегации и дезагрегации тромбоцитов отражает состояние гиперкоагуляции, что выявляется при низких концентрациях индукторов (АДФ 0,1 мкмоль/л). Наблюдались также определенные и однонаправленные в плане увеличения свёртывающего потенциала изменения функционального состояния плазменно-коагуляционного гемостаза. Выявлены достоверные отличия по таким показателям, как АПТВ, ПИ, фибриноген, РФМК, ПДФ и время фибринолиза. У пациентов РЖ имелись исходно повышенные значения этих параметров в сравнении с контрольной группой.

Таким образом, при оценке параметров конечного этапа свёртывания крови отмечается превышение различий над функциональными показателями сосудисто-

тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза. Одной из причин может быть снижение активности фибринолитических механизмов, отражающееся в увеличении времени фибринолиза. Однако данные, полученные на текущем этапе исследования, не в полной мере дают основания судить о том, какую роль играют нарушения со стороны функции эндотелия в формировании гемостазиологических изменений.

Для использования показателей концентрации ЦЭК, vWF и ЭЗВД в прогностических расчётах производили выборку всех значений на этапах исследования в подгруппах с отклонениями выше или ниже соответствующей ТО для каждого показателя. Проанализирована прогностическая значимость средних значений ЦЭК, vWF и ЭЗВД, полученных на II, III и IV этапах в обеих подгруппах (Таблица 3.4). Имелась статистически значимая разница по средним суммарным значениям показателей концентрации ЦЭК, vWF и ЭЗВД между подгруппами.

Таблица 3.4 – Суммированные (II, III и IV этапы) средние значения ЦЭК, vWF и ЭЗВД в основной и подгруппе сравнения РЖ, $M \pm SD$

Показатель	Основная группа, $M \pm SD$, II–IV этапы, $n = 54$	Группа сравнения, $M \pm SD$, II–IV этапы, $n = 68$	Статистический показатель	Уровень достоверности, p
ЦЭК, $\times 10^4$ кл./л.	7,5 \pm 2,0 *	10,5 \pm 3,9	<i>t</i> -критерий Стьюдента	<0,0001
			OR = 4,4	<0,0001
			RR = 2,9	<0,0001
vWF, %	96,4 \pm 28,4 *	119,9 \pm 21,0	<i>t</i> -критерий Стьюдента	<0,0001
			OR = 5,1	<0,0001
			RR = 1,7	<0,0001
ЭЗВД (прирост диаметра ПА), %	10,3 \pm 3,6 *	6,7 \pm 1,0	<i>t</i> -критерий Стьюдента	<0,0001
			OR = 4,3	<0,0001
			RR = 1,8	<0,0001
Примечание: * $p < 0,001$ по <i>t</i> -критерию Стьюдента в отличие от группы сравнения.				

Использование способа коррекции ЭД на фоне лапароскопического оперативного доступа в основной подгруппе сопровождалось снижением концентрации ЦЭК и vWF в 4,4 (OR = 4,4, $p < 0,0001$) и 5,1 (OR = 5,1; $p < 0,0001$) раза соответственно, а также нормализацией концентрации ЭЗВД в 4,3 раза (OR = 4,3; $p < 0,0001$). При анализе в группах выявлено, что повышение

концентрации ЦЭК более $7,0$ на 10^4 кл./л, концентрации vWF более 120%, а также снижение среднего значения прироста диаметра ПА (ЭЗВД) ниже 10% на любом из этапов исследования приводит к увеличению риска возникновения осложнений в ранний послеоперационный период в 2,9 (RR = 2,9; $p < 0.0001$); 1,7 (RR = 1,7; $p < 0,0001$) и 1,8 (RR = 1,8; $p < 0,0001$) раза соответственно [51].

Применение методики коррекции ЭД вкупе с использованием лапароскопической техники является предпочтительнее ввиду потенциального снижения проявлений воспалительной стресс-реакции при операциях по поводу РЖ.

Для наглядности ниже приводится клинический пример № 1 на основании данных двух пациентов мужского пола из общей группы РЖ.

Пациент А., 62 года, диагноз: рак кардиального отдела желудка. St III (T2N2M0). Гистология: аденокарцинома G2. Исходное общее состояние средней степени тяжести; по шкале Карновского 70%. Операция: лапароскопическая субтотальная проксимальная резекция желудка с лимфодиссекцией D2. Получал эндотелиотропную терапию препаратом аргинина глутамат в дозе 1,0 г/сутки внутривенно в сочетании с эналаприлом 2,5 мг/сутки per os. Данная терапия начиналась за 3 дня до операции и продолжалась в течение одного месяца после операции [44].

Пациент Б., 60 лет, диагноз: рак выходного отдела желудка. St III (T2N2M0). Гистология: аденокарцинома G2. Исходное общее состояние средней степени тяжести; по шкале Карновского 80%. Операция: лапаротомия. Субтотальная дистальная резекция желудка с лимфодиссекцией D2.

В послеоперационный период оба пациента получали комбинированную химиотерапию по протоколу Mfolfox. Изучались показатели функционального состояния эндотелия сосудов и системы гемостаза у обоих пациентов на всех этапах исследования (Таблица 3.5) [42].

Таблица 3.5 – Показатели функционального состояния эндотелия сосудов и системы гемостаза у пациентов А. и Б. на этапах исследования

Показатель	Контроль (исход)	Этап исследования							
		I		II		III		IV	
		А	Б	А	Б	А	Б.	А	Б
ЦЭК, $\times 10^4$ кл./л.	1,7	8,1	8,4	7,7	8,8	6,9	7,8	5,8	8,4
vWF, %	50,2	120	130	105	116	83	107	64	96
ЭЗВД, %	13,1	8,2	7,9	7,6	6,8	9,4	7,0	9,8	6,3
ИАТ, %	56	88	94	66	76	60	71	71	80
СИАТ, %	52	70	76	62	70	57	67	58	71
ИДТ, %	29	65	68	55	61	45	60	49	63
АПТВ, с	34	35	36	42	34	41	32	36	29
ПИ, %	68	87	89	75	82	70	77	68	74
Фибриноген, г/л	2,4	4	4,2	3,8	4,3	3,5	4,1	3,4	4,3
ПДФ, мг/л	0,9	5,4	5,7	4,6	5,4	4,1	5,0	3,7	4,6
Время фибринолиза, мин	2,8	5,1	5,3	4,6	5,0	4,1	4,7	3,6	4,4

У обоих пациентов отмечались исходно повышенные значения показателей ЦЭК, vWF и ЭЗВД в сравнении с исходом. На II этапе наблюдалось увеличение показателей ЦЭК и vWF как проявление ССВО в ответ на хирургическую стресс-реакцию. У пациента А., у которого использовали малотравматичную методику лапароскопии и лекарственное воздействие на исходно компрометированный эндотелий сосудов, отмечалось менее выраженное повышение ЦЭК и vWF в сравнении с пациентом Б., а также увеличение явлений вазодилатации в виде повышения ЭЗВД до 9,4 и 9,8% на III и IV этапах соответственно. Явления вазоконстрикции в виде значимого снижения показателя ЭЗВД в среднем до 6,7% на этапах исследования у пациента Б. можно объяснить затянувшимся выраженным воспалительным проявлением хирургического стресса, обусловленного самим фактом лапаротомии. На III этапе у пациента А. наблюдалась стабилизация всех показателей, что может служить косвенным признаком нивелирования проявлений ССВО после лапароскопической операции. Напротив, у пациента Б. отмечалось прогрессивное повышение показателя ЦЭК. На IV этапе у пациента А. происходила нормализация всех исследуемых

параметров, тогда как у пациента Б., несмотря на стабилизацию показателей, они оставались повышенными в сравнении с пациентом А.

При анализе параметров сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза зафиксировано повышение активности агрегации тромбоцитов в сравнении с контрольной группой, что проявлялось значимыми различиями показателей ИАТ, СИАТ и ИДТ. Выявлены различия по ПИ, фибриногену, ПДФ и времени фибринолиза. У обоих пациентов имелись исходно повышенные значения этих параметров в сравнении с контролем.

Ранний послеоперационный период у пациента А. протекал стабильно, без осложнений. В течение одного месяца он продолжил получать корригирующую терапию ЭД. Случай закончился благоприятно. Напротив, ранний послеоперационный период (7-е сутки) у пациента Б. осложнился развитием несостоятельности гатроэнтероанастомоза с явлениями ССВО, потребовавшего повторной операции в объёме релапаротомии, ревизии, резекции, наложения гатроэнтероанастомоза, дренирования брюшной полости. На 8-е сутки у пациента диагностирована нижнедолевая левосторонняя гипостатическая пневмония с умеренными проявлениями дыхательной недостаточности, потребовавшая дальнейшей интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения с использованием эмпирической антибактериальной терапии (левофлоксацин 500 мг/сутки и меропенем 3 г/сутки, внутривенно, 10 дней). Исход положительный. Тромботических осложнений у обоих пациентов не отмечалось.

Таким образом, можно сделать вывод, что динамика концентрации ЦЭК, vWF и уровня ЭЗВД на этапах исследования является отражением степени выраженности ССВО в ответ на хирургический стресс у пациентов, оперированных по поводу РЖ. Повышение уровня ЦЭК и vWF, а также снижение ЭЗВД за пределы соответствующих ТО является маркером высокого риска ранних послеоперационных осложнений. Использование миниинвазивной методики лапароскопической техники вместе с дополнительной комбинированной лекарственной коррекцией ЭД уменьшает проявления стресс-реакции и снижает потенциальный риск развития осложнений в ранний послеоперационный период.

3.2. Рак головки поджелудочной железы

В проводимом исследовании были получены данные о параметрах эндотелиальной функции у пациентов РГПЖ.

Далее представлены исходные средние значения таких показателей, как ЦЭК, vWF (Таблица 3.6) и ЭЗВД (Таблица 3.7) пациентов контрольной группы ($n = 40$) и пациентов общей группы ($n = 95$) и по подгруппам РГПЖ.

Таблица 3.6 – Исходные значения количества ЦЭК и vWF у пациентов контрольной, общей группы РГПЖ и по подгруппам, $M \pm SD$

Показатель	Контрольная группа ($n = 40$)	Общая группа ($n = 95$)	Основная подгруппа ($n = 44$)	Подгруппа сравнения ($n = 51$)
ЦЭК, $\times 10^4$ кл./л	$1,8 \pm 0,8$	$8,9 \pm 2,7^*$	$8,9 \pm 2,3^*$	$9,0 \pm 3,1^*$
vWF, %	$51,3 \pm 16,7$	$135,7 \pm 16,6^*$	$134,9 \pm 20,1^*$	$136,6 \pm 13,2^*$
Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.				

Наблюдались значимые исходные отличия по числу ЦЭК и уровню vWF между данными контрольной группы и результатами в общей группе и по подгруппам у пациентов с РГПЖ ($p < 0,05$) [51]. В целом при анализе исследованных показателей в сравнении с пациентами группы РЖ обращает на себя внимание несколько более выраженное исходное превышение содержания в крови ЦЭК и vWF в основной подгруппе РГПЖ. При этом между нозологическими группами пациентов значимых различий не было.

Таблица 3.7 – Исходные значения уровня ЭЗВД у пациентов контрольной, общей группы РГПЖ и по подгруппам, $M \pm SD$

Показатель	Контрольная группа ($n = 40$)	Общая группа ($n = 95$)	Основная подгруппа ($n = 44$)	Подгруппа сравнения ($n = 51$)
Диаметр ПА в состоянии покоя, мм	$3,5 \pm 0,8$	$3,8 \pm 0,7^*$	$3,7 \pm 0,8^*$	$4,0 \pm 0,7^*$
Диаметр ПА через 60 с после пробы с гиперемией, мм	$3,8 \pm 0,8$	$4,2 \pm 0,8^*$	$4,1 \pm 0,8^*$	$4,4 \pm 0,9^*$
ЭЗВД, прирост диаметра ПА, %	$12,7 \pm 3,7$	$8,4 \pm 1,5^*$	$8,7 \pm 1,0^*$	$8,1 \pm 2,0^*$
Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.				

Зарегистрированы изменения диаметра ПА через 60 с после проведения пробы с гиперемией в сравнении со значениями диаметра ПА до пробы, в состоянии покоя, внутри всех изученных групп ($p > 0,05$). Значения диаметра ПА до и после манжеточной пробы, а также прирост диаметра ПА в основной группе и в подгруппах РГПЖ достоверно отличались от показателей в контрольной группе ($p < 0,05$).

Исходные данные сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза в группе РГПЖ и в контрольной группе представлены в Таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Исходные данные системы гемостаза у пациентов контрольной группы, общей группы и по подгруппам РГПЖ, $M \pm SD$

Показатель	Контрольная группа ($n = 40$)	Общая группа ($n = 95$)	Основная подгруппа ($n = 44$)	Подгруппа сравнения ($n = 51$)
ИАТ, %	$61,0 \pm 11,9$	$90,0 \pm 13,7^*$	$88,8 \pm 15,0^*$	$91,3 \pm 12,4^*$
СИАТ, %	$54,6 \pm 10,3$	$67,2 \pm 19,5^*$	$70,1 \pm 19,5^*$	$64,8 \pm 19,4^*$
ИДТ, %	$28,9 \pm 6,2$	$65,6 \pm 11,3^*$	$64,6 \pm 9,8^*$	$66,4 \pm 12,4^*$
АПТВ, с	$37,1 \pm 5,9$	$35,6 \pm 5,6$	$34,6 \pm 5,0^*$	$34,1 \pm 4,4^*$
ПВ, с	$12,1 \pm 3,3$	$9,2 \pm 1,2^*$	$9,3 \pm 1,4^*$	$9,1 \pm 1,1^*$
ПИ, %	$81,9 \pm 10,3$	$85,6 \pm 13,8$	$85,3 \pm 10,5$	$85,9 \pm 16,3$
МНО, ед.	$1,2 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,1^*$	$0,9 \pm 0,1^*$	$0,9 \pm 0,2^*$
Фибриноген, г/л	$2,8 \pm 0,6$	$4,7 \pm 0,8^*$	$4,6 \pm 0,8^*$	$4,7 \pm 0,8^*$
РФМК, мг/100 мл	$3,3 \pm 0,3$	$4,6 \pm 0,6^*$	$4,6 \pm 0,5^*$	$4,7 \pm 0,6^*$
ПДФ, мг/л	$0,9 \pm 0,4$	$5,9 \pm 1,0^*$	$5,8 \pm 1,0^*$	$5,9 \pm 0,9^*$
Время фибринолиза, мин.	$3,1 \pm 0,8$	$5,3 \pm 0,9^*$	$5,2 \pm 1,1^*$	$5,4 \pm 0,7^*$

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.

У пациентов общей группы и по подгруппам РГПЖ регистрировался более выраженный исходный уровень гиперкоагуляции в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$) и данными из группы РЖ ($p > 0,05$). Это нашло свое выражение в таких показателях, как ПИ, общий фибриноген, РФМК и время фибринолиза.

Были выявлены также значимые различия по ряду исследованных показателей плазменно-коагуляционного гемостаза у пациентов РГПЖ, в сравнении с контролем. Так, явно прослеживалось достоверное укорочение АПТВ ($p < 0,05$).

Воздействием комплекса активирующих факторов системы гемостаза и угнетением противосвертывающих механизмов можно объяснить значительное превышение содержания ПДФ в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$), составившее в общей группе 6,0 мг/л, в основной подгруппе – 5,8 мг/л и в подгруппе сравнения 6,1 мг/л. Нарушения функционального состояния системы гемостаза также были сонаправленными с имеющимися при РЖ. Степень изменений сосудисто-тромбоцитарного звена была сходной с показателями описанной ранее группы.

Общеизвестно, что гиперагрегация тромбоцитов фиксируется при низких концентрациях АДФ, так как в норме низкие концентрации АДФ не приводят к агрегации либо она быстро обратима. В плазме здоровых лиц уровень агрегационной активности тромбоцитов под действием АДФ составляет 50–80%. ИАТ в свою очередь позволяет оценить способность тромбоцитов к агрегации. При анализе параметров агрегационного потенциала тромбоцитов в группе пациентов РГПЖ было определено исходное превышение активности агрегации тромбоцитов в сравнении с контрольной группой, что проявлялось статистически значимыми различиями показателей ИАТ и СИАТ ($p < 0,05$), а также достоверным снижением процесса дезагрегации в виде удлинения показателя ИДТ в сравнении с контролем ($p < 0,001$).

Вышеуказанные данные подтверждают мнение многих клиницистов и исследователей о том, что предоперационное состояние гемостаза при злокачественных новообразованиях можно охарактеризовать как состояние хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), со сдвигом в сторону гиперкоагуляционных нарушений.

Для изучения прогностической роли таких параметров ЭД, как ЦЭК, vWF и ЭЗВД, в формировании риска развития ранних послеоперационных осложнений в зависимости от использованного оперативного доступа (лапароскопический или традиционный) и использования/неиспользования лекарственного способа коррекции ЭД в подгруппах РГПЖ нами был проведен анализ суммированных данных, полученных на II, III и IV этапах исследования. Для этого использовали

определенную нами ранее расчетную ТО с регистрацией отклонения значений выше или ниже ТО по каждому показателю отдельно и методы оценки чувствительности – OR и RR (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Суммированные (II, III и IV этапы) средние значения ЦЭК, vWF и ЭЗВД в основной группе и группе сравнения РГПЖ, $M \pm SD$

Показатель	Основная группа, $M \pm SD$, II–IV этапы, $n = 54$	Группа сравнения, $M \pm SD$, II–IV этапы, $n = 68$	Статистический показатель	Уровень достоверности, p
ЦЭК, $\times 10^4$ кл./л	7,0 \pm 1,4 *	8,6 \pm 2,0	<i>t</i> -критерий Стьюдента	<0,0001
			OR = 4,2	<0,0001
			RR = 2,7	<0,0001
vWF, %	93,6 \pm 23,3 *	120,5 \pm 21,5	<i>t</i> -критерий Стьюдента	<0,0001
			OR = 4,6	<0,0001
			RR = 1,9	<0,0001
ЭЗВД (прирост диаметра ПА), %	9,8 \pm 3,2 *	7,0 \pm 1,9	<i>t</i> -критерий Стьюдента	<0,0001
			OR = 4,0	<0,0001
			RR = 1,7	<0,0001
Примечание: * $p < 0,001$ по <i>t</i> -критерию Стьюдента в отличие от группы сравнения.				

Выявлена разница по средним суммарным значениям показателей концентрации ЦЭК, vWF и ЭЗВД между изученными подгруппами РГПЖ. Применение в основной подгруппе РГПЖ лапароскопического оперативного доступа и дополнительно разработанного нами способа коррекции ЭД сопровождалось снижением концентрации ЦЭК и vWF в 4,2 (OR = 4,2; $p < 0,0001$) и 4,6 (OR = 4,6; $p < 0,0001$) раза соответственно и улучшением показателя ЭЗВД в 4,0 (OR = 4,0; $p < 0,0001$) раза. При анализе данных в подгруппах выявлено, что превышение концентрации ЦЭК более 7,0 на 10^4 кл./л; vWF более 120% и уменьшения прироста диаметра ПА ниже 10% на любом из указанных этапов исследования приводило к возрастанию риска формирования ранних послеоперационных осложнений в 2,7 (RR = 2,7, $p < 0,0001$); 1,9 (RR = 1,9, $p < 0,0001$) и 1,7 (RR = 1,7, $p < 0,0001$) раза соответственно.

Суммированные средние значения ЦЭК на II–IV этапах в группе РЖ в основной группе и в группе сравнения были достоверно выше в сравнении

с аналогичными данными из групп РГПЖ ($p < 0,05$), при этом по показателям vWF и ЭЗВД значимых отличий между группами не наблюдалось ($p > 0,05$).

Сочетанное использование комбинированной методики лекарственной коррекции ЭД и миниинвазивного лапароскопического оперативного доступа является более целесообразным и обоснованным ввиду наличия потенциального уменьшения риска развития ранних послеоперационных осложнений у оперированных пациентов РГПЖ.

3.3. Гепатоцеллюлярная карцинома

Исходные средние значения уровней ЦЭК, vWF и ЭЗВД у пациентов контрольной группы ($n = 40$), общей группы ГЦК ($n = 78$) и по подгруппам ГЦК (основная: $n = 39$ и сравнения: $n = 39$) представлены в Таблицах 3.10 и 3.11 [51].

Таблица 3.10 – Исходные значения количества ЦЭК и vWF у пациентов контрольной, общей группы ГЦК и по подгруппам, $M \pm SD$

Показатель	Контрольная группа ($n = 40$)	Общая группа ($n = 78$)	Основная подгруппа ($n = 39$)	Подгруппа сравнения ($n = 39$)
ЦЭК, $\times 10^4$ кл./л	$1,8 \pm 0,8$	$8,0 \pm 1,6^*$	$8,4 \pm 2,0^*$	$7,6 \pm 1,2^*$
vWF, %	$51,3 \pm 16,7$	$131,8 \pm 13,1^*$	$133,2 \pm 19,1^*$	$130,5 \pm 7,2^*$
Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.				

Таблица 3.11 – Исходные значения уровня ЭЗВД у пациентов контрольной, общей группы ГЦК и по подгруппам, $M \pm SD$

Показатель	Контрольная группа ($n = 40$)	Общая группа ($n = 78$)	Основная подгруппа ($n = 39$)	Подгруппа сравнения ($n = 39$)
Диаметр ПА в состоянии покоя, мм	$3,5 \pm 0,8$	$4,0 \pm 0,6^*$	$4,0 \pm 0,7^*$	$4,1 \pm 0,6^*$
Диаметр ПА через 60 с после пробы с гиперемией, мм	$3,8 \pm 0,8$	$4,2 \pm 0,6^*$	$4,1 \pm 0,6^*$	$4,3 \pm 0,7^*$
ЭЗВД, прирост диаметра ПА, %	$12,7 \pm 3,7$	$8,1 \pm 1,5^*$	$8,4 \pm 0,6^*$	$7,8 \pm 1,9^*$
Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.				

Проведенное исследование состояния сосудистого эндотелия у пациентов с ГЦК выявило наличие значительных отклонений. Регистрировались исходные

статистически значимые отличия значений параметров ЦЭК и vWF в общей группе и по подгруппам у пациентов с ГЦК в сравнении с данными контрольной группы. Содержание в крови ЦЭК у пациентов с данной формой злокачественного новообразования значительно превышало контрольный показатель ($p < 0,05$). Концентрация vWF также имела значимое превышение над показателями контроля ($p < 0,05$), что соответствует литературным данным о наличии гиперкоагуляционного состояния гемостаза у онкологических пациентов.

Данные по диаметру ПА до и после проведения манжеточной пробы по общей группе и по подгруппам ГЦК достоверно отличались от значений контрольной группы ($p < 0,05$). Прирост диаметра ПА у этих пациентов также оказался достоверно ниже в сравнении с контролем, что указывало на преобладание вазоконстрикции у пациентов с ГЦК в предоперационный период ($p < 0,05$).

Данные, определяющие состояние обоих звеньев системы сохранения жидкого состояния крови – плазменно-коагуляционного и тромбоцитарно-сосудистого, у пациентов ГЦК показывают наличие значимых различий с контролем (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Исходные данные системы гемостаза у пациентов контрольной группы, общей группы ГЦК и по подгруппам, $M \pm SD$

Показатель	Контрольная группа ($n = 40$)	Общая группа ($n = 78$)	Основная подгруппа ($n = 39$)	Подгруппа сравнения ($n = 39$)
ИАТ, %	$61,0 \pm 11,9$	$89,8 \pm 14,9^*$	$87,1 \pm 10,7^*$	$89,2 \pm 15,9^*$
СИАТ, %	$54,6 \pm 10,3$	$69,9 \pm 20,0^*$	$70,0 \pm 20,8^*$	$69,9 \pm 19,5^*$
ИДТ, %	$28,9 \pm 6,2$	$66,6 \pm 11,9^*$	$64,6 \pm 10,4^*$	$68,6 \pm 13,1^*$
АПТВ, с	$37,1 \pm 5,9$	$34,3 \pm 5,2^*$	$34,5 \pm 5,3^*$	$34,1 \pm 5,1^*$
ПВ, с	$12,1 \pm 3,3$	$9,1 \pm 1,1^*$	$9,2 \pm 1,3^*$	$9,1 \pm 0,9^*$
ПИ, %	$81,9 \pm 10,3$	$87,0 \pm 14,8$	$85,4 \pm 11,2$	$88,6 \pm 17,8$
МНО, ед.	$1,2 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,2^*$	$0,9 \pm 0,3^*$	$1,0 \pm 0,2^*$
Фибриноген, г/л	$2,8 \pm 0,6$	$4,8 \pm 0,8^*$	$4,7 \pm 0,8^*$	$4,9 \pm 0,8^*$
РФМК, мг/100 мл	$3,3 \pm 0,3$	$4,6 \pm 0,7^*$	$4,5 \pm 0,7^*$	$4,8 \pm 0,5^*$
ПДФ, мг/л	$0,9 \pm 0,4$	$5,9 \pm 1,0^*$	$5,8 \pm 1,1^*$	$6,1 \pm 1,0^*$
Время фибринолиза, мин.	$3,1 \pm 0,8$	$5,4 \pm 0,9^*$	$5,3 \pm 1,2^*$	$5,6 \pm 0,7^*$
Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.				

У пациентов с ГЦК наблюдали исходно повышенные значения таких параметров гемостазиограммы по отношению к контролю, как АПТВ, ПИ, фибриноген, РФМК, ПДФ и время фибринолиза ($p < 0,05$), что отчетливо указывало на наличие гиперактивации плазменно-коагуляционного звена гемостаза как проявление ДВС-синдрома при злокачественных опухолях. Данные изменения однонаправленны с данными пациентов из групп РЖ и РГПЖ, что является закономерностью в состоянии гемостаза у онкологических пациентов.

При оценке агрегационной способности тромбоцитов выявлено исходное повышение активности агрегации тромбоцитов в сравнении с контрольной группой, что проявлялось статистически значимыми различиями показателей ИАТ и СИАТ ($p < 0,05$), а также относительного укорочения процесса дезагрегации в виде удлинения показателя ИДТ в сравнении с контролем ($p < 0,05$).

Таким образом, изменения в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе также характеризуют наличие гиперкоагуляционного синдрома у данной группы пациентов.

Для оценки взаимосвязи таких параметров, как ЦЭК, vWF, ЭЗВД и частоты развития ранних послеоперационных осложнений в зависимости от использованного оперативного доступа и использования/неиспользования предлагаемого способа коррекции ЭД по подгруппам ГЦК с анализом результатов, полученных на II–IV этапах исследования, использовали известную расчетную ТО для каждого показателя отдельно с определением чувствительности (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 – Суммированные (II, III и IV этапы) средние значения ЦЭК, vWF и ЭЗВД в основной группе и группе сравнения ГЦК, $M \pm SD$ [51]

Показатель	Основная группа, $M \pm SD$, II–IV этапы, $n = 54$	Группа сравнения $M \pm SD$, II–IV этапы, $n = 68$	Статистический показатель	Уровень достоверности, p
ЦЭК, $\times 10^4$ кл./л	$6,7 \pm 0,9 *$	$7,8 \pm 1,4$	t -критерий Стьюдента	$<0,0001$
			OR = 4,0	$<0,0001$
			RR = 2,5	$<0,0001$
vWF, %	$94,3 \pm 27,1 *$	$117,8 \pm 22,2$	t -критерий Стьюдента	$<0,0001$
			OR = 4,4	$<0,0001$
			RR = 1,8	$<0,0001$
ЭЗВД (прирост диаметра ПА), %	$9,4 \pm 2,6 *$	$6,8 \pm 1,9$	t -критерий Стьюдента	$<0,0001$
			OR = 3,8	$<0,0001$
			RR = 1,9	$<0,0001$
Примечание: * $p < 0,001$ по t -критерию Стьюдента в отличие от группы сравнения.				

Выявлена разница по средним значениям уровней ЦЭК, vWF и ЭЗВД между изученными подгруппами ГЦК. Использование в основной подгруппе ГЦК миниинвазивного лапароскопического оперативного доступа и метода комбинированной лекарственной коррекции ЭД приводило к снижению концентрации ЦЭК и vWF в 4,0 (OR = 4,0; $p < 0,0001$) и 4,4 (OR = 4,4; $p < 0,0001$) раза соответственно, а также к нормализации уровня ЭЗВД в 3,8 раза (OR = 3,8; $p < 0,0001$). При анализе данных в подгруппах выявлено, что повышение концентрации ЦЭК более $7,0 \text{ на } 10^4 \text{ кл./л}$, vWF более 120% и уменьшения прироста диаметра ПА ниже 10% на любом из указанных этапов исследования приводило к возрастанию риска формирования ранних послеоперационных осложнений в 2,5 (RR = 2,5; $p < 0,0001$); 1,8 (RR = 1,8; $p < 0,0001$) и 1,9 (RR = 1,9; $p < 0,0001$) раза соответственно.

Суммированные средние значения ЦЭК на II–IV этапах в группе ГЦК в основной группе ($p < 0,05$) и в группе сравнения ($p < 0,001$) оказались значительно меньше в сравнении с аналогичными данными из группы РГПЖ. По показателям vWF и ЭЗВД достоверных отличий между этими группами выявлено не было ($p > 0,05$). При сопоставлении аналогичных данных между группой РЖ и ГЦК по основной и подгруппе сравнения обнаружено следующее: по показателю ЦЭК отличия были значимыми в обеих подгруппах ($p < 0,001$); по уровню vWF разница была недостоверной и по процентному приросту ЭЗВД отличия были значимыми только между основными подгруппами ($p < 0,05$).

Совместное использование методики лекарственной коррекции ЭД и лапароскопического оперативного доступа является более предпочтительным ввиду уменьшения риска формирования осложнений у пациентов с ГЦК в ранний послеоперационный период.

Нами были использованы корреляционно-регрессионный анализ Пирсона (нормальное распределение, параметрические данные) и факторный анализ для установления возможной взаимосвязи нарушений эндотелиальной функции и системы гемостаза (Таблицы 3.14, 3.15).

Таблица 3.14 – Результаты корреляционного анализа

Показатель системы гемостаза	Показатель состояния сосудистого эндотелия					
	ЦЭК, $\times 10^4$ кл./л		vWF, %		ЭЗВД, %	
	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
ИАТ, %	0,55	<0,01	0,64	<0,01	-0,59	<0,01
СИАТ, %	0,61	<0,01	0,69	<0,001	-0,62	<0,01
ИДГ, %	0,60	<0,01	0,53	<0,01	-0,64	<0,01
АПТВ, с	-0,37	<0,05	-0,40	<0,05	0,35	<0,05
Фибриноген, г/л	0,48	<0,05	0,34	<0,05	-0,44	<0,05
РФМК, мг/100 мл	0,33	<0,05	0,41	<0,05	-0,49	<0,05

Таблица 3.15 – Результаты факторного анализа

Фактор	Выраженная активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза	
	%	<i>p</i>
Возраст	0,13	>0,05
Пол	0,07	>0,05
Тип злокачественного новообразования	0,12	>0,05
Клиническая стадия злокачественного новообразования	0,20	0,03
Объем злокачественного новообразования	0,18	0,04
Сопутствующие заболевания	0,06	>0,05
Наличие выраженной дисфункции эндотелия	0,24	0,001

Согласно полученным данным по всем трем общим группам были выявлены значимые линейные прямые и обратные корреляции между большинством проанализированных параметров эндотелия и гемостаза.

В частности, высокой степени значимости при средней силе связи достигали корреляции между всеми тремя исследованными параметрами эндотелия и функциональными показателями сосудисто-тромбоцитарного звена. Меньшая значимость характеризовала связи эндотелиальной функции с плазменно-коагуляционным звеном гемостаза. Для выраженной активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза дисфункция эндотелия оказалась наиболее значимым из исследованных факторов с вкладом, составившим 0,24 ($p < 0,001$). На втором месте находилась клиническая стадия новообразования, а на 3 – его объем. Вклад остальных факторов оказался незначимым.

Таким образом, анализ показателей состояния сосудистого эндотелия и гемостаза у пациентов свидетельствует о наличии ряда сонаправленных и взаимосвязанных нарушений. Во всех трех группах пациентов отмечалось значительное повышение содержания в крови ЦЭК, более умеренное – vWF, а также значимое уменьшение ЭЗВД. Гемостазиологические отклонения являются, согласно результатам исследования, явлениями второго уровня. ЭД, повреждение эндотелиоцитов и активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза приводят к первичному стимулированию коагуляционного каскада. Выраженность данных нарушений имеет определенные особенности, связанные с видом опухоли. Однако однонаправленность изменений является однозначной и свидетельствует об их закономерности. Результаты анализа также свидетельствуют о наличии значимой роли ЭД в формировании нарушений всех исследованных систем, что является дополнительным подтверждением обоснованности теоретической концепции и актуальности настоящего исследования.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ, СИСТЕМУ ГЕМОСТАЗА И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

4.1. Влияние функциональных нарушений сосудистого эндотелия на развитие послеоперационного периода у пациентов раком желудка, раком головки поджелудочной железы и гепатоцеллюлярной карциномой

Нами получены данные, подтверждающие наличие связи показателей состояния сосудистого эндотелия при РЖ с развитием ранних осложнений оперативного лечения и отдаленными исходами, развившимися в течение трех лет наблюдения (Таблица 4.1).

Критерием системного поражения эндотелия сосудов был избран показатель содержания ЦЭК в крови, Me которого как в общей группе, так и в подгруппах обследованных пациентов, выделенных в зависимости от результатов проспективного анализа, имела превышение над значениями контрольной группы. При неосложненном течении раннего послеоперационного периода данные различия достигали 5,3 раза ($p < 0,001$), при осложненном течении – 6,2 раза ($p < 0,001$). Анализ особенностей данного показателя в зависимости от уровня рецидивов и метастазов показал, что между подгруппами с неразвившимися и развившимися поздними осложнениями (рецидивы и метастазы, выявленные в послеоперационный период) различия достигали 1,6 ($p < 0,001$).

Значительно более высокое содержание ЦЭК было выявлено при первичном обследовании и на 3-и сутки после операции как у пациентов с осложнениями в ранний послеоперационный период, так и при рецидивировании новообразования.

Аналогичные различия были зарегистрированы по содержанию vWF и ЭЗВД у пациентов в выделенных четырех подгруппах.

Таблица 4.1 – Состояние сосудистого эндотелия в предоперационный период у пациентов РЖ ($n = 122$) в аспекте взаимосвязи с результатами раннего и отдаленного послеоперационного периодов

Объект исследования	Контрольная группа ($n = 40$)			Течение раннего послеоперационного периода									Наличие рецидивов и/или метастазов								
				без осложнений, ($n = 78$)				с осложнениями, ($n = 44$)					не развились, ($n = 95$)				развились, ($n = 27$)				
	П25	Me	П75	П25	Me	П75	$p1 <$	П25	Me	П75	$p1 <$	$p2 <$	П25	Me	П75	$p1 <$	П25	Me	П75	$p1 <$	$p2 <$
ЦЭК, $\times 10^4$ кл./л	1,3	1,75	2,3	7,9	9,2	10,0	0,001	9,6	10,8	10,2	0,001	0,001	7,9	9,1	9,8	0,001	5,2	10,9	14,3	0,001	0,001
vWF, %	38,0	49,0	62,0	105,0	123,5	132,0	0,001	129,0	139,0	142,0	0,001	0,001	112,0	126,0	128,0	0,001	128,0	138,0	141,0	0,001	0,001
ЭЗВД, %	9,5	12,3	14,8	7,5	8,8	10,0	0,001	6,0	7,3	8,1	0,001	0,001	7,8	8,4	9,5	0,001	6,0	7,0	7,9	0,001	0,001

Примечание: $p1$ – степень значимости различий между контрольной группой и пациентами соответствующей подгруппы; $p2$ – степень значимости различий между подгруппами пациентов.

Ме vWF среди пациентов без осложнений в ранний послеоперационный период превышала контрольное значение в 2,5 раза ($p < 0,001$), а также при появлении первых признаков развития ранних осложнений в 2,8 раза ($p < 0,001$). Различие между подгруппами составило 1,2 раза ($p < 0,001$).

В отношении поздних осложнений между подгруппой, где они не развились, и подгруппой с формированием рецидивов и/или метастазов различия составили 1,1 раза ($p < 0,001$). При сравнении с контрольной группой в обеих подгруппах позднего послеоперационного периода медианы показателей vWF были отличными: 2,6 и 2,8 раза соответственно ($p < 0,001$).

При изучении динамики показателя ЭЗВД (процентный прирост диаметра ПА) в ранний послеоперационный период зарегистрированы достоверные отличия по отношению к контролю как в подгруппе без осложнений (1,2 раза; $p < 0,001$), так и в подгруппе с осложненным течением (1,3 раза; $p < 0,001$). При анализе данного показателя в подгруппе без развившихся рецидивов и в подгруппе с зарегистрированными рецидивами и/или метастазами были выявлены аналогичные статистически значимые изменения: 1,2 и 1,5 раза соответственно ($p < 0,001$). Характер этих изменений указывает на наличие выраженности процесса вазоконстрикции у всех пациентов в изученных подгруппах в сравнении с контрольной группой, при этом степень вазоконстрикции была выше у пациентов с ранними и поздними осложнениями послеоперационного периода.

Также был проведен анализ взаимосвязи результатов послеоперационного течения и исходных признаков ЭД у пациентов РГПЖ (Таблица 4.2).

При осложненном течении раннего послеоперационного периода было зарегистрировано выраженное превышение Ме содержания ЦЭК как над показателями контрольной группы (6,4 раза; $p < 0,001$), так и над Ме показателя при неосложненном течении (1,2 раза; $p < 0,001$). Аналогичные различия по данному параметру были выявлены в зависимости от наличия рецидивов и метастазов. Соответствующие различия составили 6,2 раза при $p < 0,001$ и 1,2 раза при $p < 0,001$.

Таблица 4.2 – Состояние эндотелия сосудов в предоперационный период у пациентов РГПЖ ($n = 95$) во взаимосвязи с результатами раннего и отдаленного послеоперационного периодов

Объект исследования	Контрольная группа ($n = 40$)			Течение раннего послеоперационного периода									Наличие рецидивов и/или метастазов									
				без осложнений, ($n = 59$)					с осложнениями, ($n = 36$)				не развились, ($n = 71$)					развились, ($n = 24$)				
	П25	Me	П75	П25	Me	П75	$p1 <$	П25	Me	П75	$p1 <$	$p2 <$	П25	Me	П75	$p1 <$	П25	Me	П75	$p1 <$	$p2 <$	
ЦЭК, $\times 10^4$ кл./л.	1,3	1,75	2,3	7,5	9,3	10,0	0,001	9,8	11,2	12,5	0,001	0,001	7,6	8,7	9,5	0,001	9,6	9,8	11,0	0,001	0,001	
vWF, %	38,0	49,0	62,0	112,0	123,0	129,0	0,001	129,0	138,5	142,0	0,001	0,001	105,0	120,5	129,0	0,001	132,0	139,0	146,0	0,001	0,001	
ЭЗВД, %	9,5	12,3	14,8	7,7	8,3	9,0	0,001	6,5	7,1	8,12	0,001	0,004	7,5	8,3	9,0	0,001	6,0	7,2	8,1	0,001	0,009	

Примечание: $p1$ – степень значимости различий между контрольной группы и пациентов соответствующей подгруппы; $p2$ – степень значимости различий между подгруппами пациентов.

Результаты анализа содержания vWF выявили различия с контролем в подгруппе без осложнений раннего послеоперационного периода – 2,5, с осложнениями – 2,8, между подгруппами 1,1 ($p < 0,001$ во всех случаях). Также выявлены статистически значимые различия в группе пациентов с развитием отдаленных осложнений (прогрессирование онкопроцесса) в ходе проспективного наблюдения. В подгруппе без рецидивов Me vWF была выше Me контроля в 2,5 раза ($p < 0,001$), а в подгруппе с развившимися рецидивами в 2,8 раза ($p < 0,001$). Различия между подгруппами по Me составили 1,2 раза ($p < 0,001$).

Значения ЭЗВД у пациентов с ранними осложнениями также были значимо меньше, чем в контрольной группе (1,7 раза; $p < 0,001$). Значимыми оказались различия с группой неосложненного течения (1,2 раза; $p < 0,004$). Также имелись существенные различия в подгруппах, выделенных в зависимости от отдаленных осложнений.

У пациентов с развившимся впоследствии прогрессированием онкопроцесса уровень ЭЗВД был ниже в 1,5 раза в сравнении с контролем ($p < 0,001$) и в 1,1 раза отличался от подгруппы без отдаленных рецидивов ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что исходные значения всех трех параметров по всем подгруппам достоверно отличались от исходных данных контрольной группы ($p < 0,001$ во всех случаях).

Данные, полученные при аналогичном анализе у пациентов ГЦК, подтверждают выявленную тенденцию, что показано в Таблице 4.3.

В этой группе пациентов были выявлены достоверные различия по показателям концентрации ЦЭК в сравнении с контрольной группой и между отдельными подгруппами, которые схожи с описанными ранее. При увеличении средней концентрации содержание ЦЭК над контрольными данными при имеющихся осложнениях превышало в 5,9 раза ($p < 0,001$), тогда как при отсутствии осложнений данный показатель составил 5,4 раза ($p < 0,001$). Между подгруппами данная разница не превышала 1,1 раза, $p < 0,04$.

Таблица 4.3 – Состояние эндотелия сосудов в предоперационный период у пациентов с ГЦК ($n = 78$) в аспекте взаимосвязи с ранними и отдаленными послеоперационными результатами

Объект исследования	Контрольная группа ($n = 40$)			Течение раннего послеоперационного периода									Наличие рецидивов и/или метастазов								
				без осложнений, ($n = 49$)				с осложнениями, ($n = 29$)					не развились, ($n = 48$)				развились, ($n = 30$)				
	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75	$p1 <$	П25	Ме	П75	$p1 <$	$p2 <$	П25	Ме	П75	$p1 <$	П25	Ме	П75	$p1 <$	$p2 <$
ЦЭК, $\times 10^4$ кл./л	1,3	1,75	2,3	7,4	9,4	10,3	0,001	9,6	10,4	11,0	0,001	0,04	7,6	8,4	9,1	0,001	9,6	10,6	12,0	0,001	0,001
vWF, %	38,0	49,0	62,0	110	118,0	129,0	0,001	128,0	131,0	139,0	0,001	0,03	105,0	126,0	139	0,001	133,0	141,0	153,0	0,001	0,001
ЭЗВД, %	9,5	12,3	14,8	7,3	8,5	10,6	0,001	5,9	6,6	7,0	0,001	0,004	7,1	7,9	8,6	0,001	5,7	6,9	8,0	0,001	0,004

Примечание: $p1$ – степень значимости различий между контрольной группой и соответствующей подгруппой; $p2$ – степень значимости различий между подгруппами пациентов.

У пациентов с развитием рецидивов и отдаленных метастазов показатель превышения числа ЦЭК над контрольной группой при первичном обследовании был несколько выше (6,1 раза; $p < 0,001$). Разница между подгруппами (1,3 раза; $p < 0,001$) достигала степени значимости. Содержание vWF не особо отличалось между подгруппами, которые были выделены в связи с развитием осложнений в начальный послеоперационный период (1,1 раза; $p < 0,03$), но при сравнении исходных значений в сравнении с контролем уровень vWF в этих двух подгруппах был достоверно и значимо выше (2,4 и 2,7 соответственно, $p < 0,001$). В связи с выявлением рецидивов и метастазов при долговременном наблюдении наблюдалась существенная разница как с контролем (2,9 раза; $p < 0,001$), так и с подгруппой без рецидивов (1,1 раза; $p < 0,001$). У пациентов всех изученных подгрупп показатель ЭЗВД был значительно более низким, чем в контрольной группе (1,7 – среднее; $p < 0,001$ во всех случаях), что свидетельствовало о наличии вазоконстрикции в исходе у всех оперированных пациентов. Как в подгруппе с осложнениями, так и в подгруппе с рецидивами значения ЭЗВД были достоверно ниже, чем в подгруппах без таковых (1,1 и 1,2 раза соответственно; $p < 0,004$).

При анализе полученных данных всех изученных пациентов РЖ, РГПЖ и ГЦК нами выявлены следующие закономерности:

1) у всех оперированных пациентов имелись исходные признаки ЭД, независимо от возможного формирования как ранних, так и отдаленных осложнений после операции;

2) по всем изученным параметрам ЭД (ЦЭК; vWF и ЭЗВД) значения медиан и перцентилей были достоверно выше во всех выделенных подгруппах при сравнении их с контрольной группой ($p < 0,001$);

3) данные по вышеуказанным параметрам в подгруппе с осложненным течением раннего послеоперационного периода достоверно отличались от данных подгруппы с неосложненным течением ($p < 0,001$) [42];

4) получены аналогичные данные по этим же параметрам в подгруппе пациентов, у которых развились рецидивы и/или метастатические очаги в послеоперационный период, при сравнении с подгруппой пациентов, у которых не наблюдали развитие рецидивов и/или метастазов.

Таблица 4.4 – Исходное состояние системы гемостаза у пациентов РЖ и его взаимосвязь с ранними и отдаленными послеоперационными осложнениями

Объект исследования	Контрольная группа ($n = 40$)			Течение раннего послеоперационного периода									Наличие рецидивов и/или метастазов								
				без осложнений ($n = 78$)				с осложнениями ($n = 44$)					не развились ($n = 95$)				развились ($n = 27$)				
	П25	Me	П75	П25	Me	П75	$p1 <$	П25	Me	П75	$p1 <$	$p2 <$	П25	Me	П75	$p1 <$	П25	Me	П75	$p1 <$	$p2 <$
ИАТ, %	49,0	60,0	68,0	75,0	83,0	92,0	0,001	91,0	94,0	95,0	0,001	0,001	77,0	85,0	92,0	0,001	91,0	94,0	96,0	0,001	0,001
ИДТ, %	25,0	27,5	34,0	59,0	68,0	71,0	0,001	65,0	71,0	74,0	0,001	0,05	60,0	65,0	70,0	0,001	67,0	71,5	75,0	0,001	0,05
ПИ, %	75,0	80,5	87,0	60,0	67,0	73,0	0,001	57,0	59,0	62,0	0,001	0,001	60,0	65,0	75,0	0,001	52,0	59,0	63,0	0,001	0,001
ПДФ, мг/л	0,6	0,9	1,2	5,4	6,2	6,8	0,001	5,2	6,8	7,2	0,001	0,05	5,3	6,2	6,7	0,001	6,4	6,6	6,8	0,001	0,05
Время фибринолиза, мин	2,6	3,3	3,7	3,8	4,3	5,1	0,05	4,6	5,1	5,7	0,001	0,05	3,7	4,3	5,0	0,05	4,7	5,2	5,8	0,001	0,001

Примечание: $p1$ – степень значимости различий между пациентами контрольной группы и пациентами соответствующей подгруппы; $p2$ – степень значимости различий между подгруппами пациентов.

Из вышесказанного следует, что исходно повышенные показатели ЭД являются информативными предикторами прогнозного развития осложнений как раннего, так и позднего послеоперационного периода [51]. Показана прямая зависимость между исходным функциональным состоянием эндотелия сосудов микроциркуляторного русла и вероятностью развития как ранних послеоперационных осложнений, так и отдаленных неблагоприятных событий в виде рецидивов и/или метастатических поражений.

4.2. Клинические особенности у пациентов в зависимости от нарушений системы гемостаза

Проведен анализ исходного состояния системы гемостаза у пациентов РЖ в аспекте изучения их потенциальной роли в генезе ранних осложнений и отдаленных результатов послеоперационного периода (Таблица 4.4).

Значимые различия по Ме ИАТ были выявлены во всех подгруппах пациентов, у которых развились как ранние, так и отдаленные осложнения, при сравнении с исходными данными: увеличение Ме в 1,4 раза при неосложненном течении послеоперационного периода ($p < 0,001$) и в 1,6 раза при осложненном ($p < 0,001$). При сравнении Ме значений между подгруппами с неразвившимися осложнениями и развившимися в ранний и отдаленный послеоперационный период также выявлены достоверные отличия (1,1 раза; $p < 0,001$).

Аналогичные изменения были выявлены при анализе величин ИДТ во всех подгруппах послеоперационного периода при сравнении с контролем: в среднем 1,8 раза; $p < 0,001$. Превышение Ме данного показателя над контролем при осложненном течении раннего послеоперационного периода составило 1,87, а при наличии рецидивов и метастазов 1,88 ($p < 0,001$ в обоих случаях). Между соответствующими подгруппами также отмечались статистически значимые различия (1,09 и 1,1 раза, соответственно, $p < 0,05$).

Существенно меньшими оказались различия активности плазменно-коагуляционного компонента системы гемостаза. Так, значимые различия с контролем прослеживались по величине ПИ при осложненном течении раннего

послеоперационного периода (28,7%; $p < 0,001$) и при неосложненном течении (18,6%; $p < 0,001$). В подгруппе отсутствия рецидивов и метастазов медианные различия по данному показателю с контролем составили 1,2 раза; ($p < 0,001$), а при наличии рецидивов 1,4 ($p < 0,001$). Различия между подгруппами: 1,13 для раннего послеоперационного периода и 1,10 для отдаленного ($p < 0,001$ в обоих случаях).

Различия по Me содержания ПДФ имели существенные особенности в зависимости от подгруппы. Выраженная активация системы гемостаза соответствовала худшим результатам в ранний послеоперационный период (различия с контролем 2,2 – 2,4; при $p < 0,001$ и между подгруппами 1,09; $p < 0,05$), а также более высокому риску рецидивов и метастазов (различия с контролем 2,2 – 2,3; при $p < 0,001$ и между подгруппами 1,06; $p < 0,05$).

Разница между подгруппами по состоянию активности фибринолитической системы была также актуальной. Так, в отношении течения раннего послеоперационного периода отличия от контроля составили 1,07; ($p < 0,05$) при неосложненном течении и 1,27; ($p < 0,001$) при осложненном. При анализе динамики этого же параметра в отдаленный послеоперационный период зафиксированы отличия обеих подгрупп от данных контроля (1,07; $p < 0,05$ и 1,3; $p < 0,001$). Между этими подгруппами различия были достоверными и составили 1,21 ($p < 0,001$).

Данные сравнительного анализа параметров гемостаза у пациентов РГПЖ в ассоциации с течением раннего и отдаленного послеоперационного периодов свидетельствуют о том, что существенное превышение величины ИАТ в сравнении было выявлено в подгруппах с осложненным течением заболевания (Таблица 4.5). При наличии осложнений течения послеоперационного периода различия с контролем по Me данного показателя составили 1,56 ($p < 0,001$) при ранних и отдаленных осложнениях 1,61 ($p < 0,001$). Разница по Me внутри подгрупп составила 1,2 ($p < 0,001$) и между подгруппами 1,01; $p < 0,001$.

Значимое ($p < 0,001$) превышение над контрольным показателем по параметру ИДТ было выявлено в обеих подгруппах послеоперационного периода при сравнении с контрольной группой: при неосложненном варианте 1,68 ($p < 0,001$), а при осложненном варианте 1,86 ($p < 0,001$).

Таблица 4.5 – Исходное состояние системы гемостаза у пациентов РГПЖ и его взаимосвязь с ранними и отдаленными послеоперационными результатами

Объект исследования	Контрольная группа (n = 40)			Течение раннего послеоперационного периода									Наличие рецидивов и/или метастазов								
				без осложнений, (n = 59)				с осложнениями, (n = 36)					не развились, (n = 71)				развились, (n = 24)				
	П25	Me	П75	П25	Me	П75	p1<	П25	Me	П75	p1<	p2<	П25	Me	П75	p1<	П25	Me	П75	p1<	p2<
ИАТ, %	49,0	60,0	68,0	73	79,5	91	0,001	91,0	94	99,0	0,001	0,001	77,0	82,5	89,0	0,001	89,0	96,5	98,0	0,001	0,001
ИДТ, %	25,0	27,5	34,0	56,0	64,0	70,0	0,001	68,0	71,5	74,0	0,001	0,05	60,0	64,0	71,0	0,001	64,0	70,0	76,0	0,001	0,05
ПИ, %	75,0	80,5	87,0	63,0	68,0	74,0	0,001	60,0	62,0	63,0	0,001	0,001	60,0	64,0	69,0	0,001	55,0	60,0	64,0	0,001	0,05
ПДФ, мг/л	0,6	0,9	1,2	5,2	6,1	6,7	0,001	6,0	7,2	7,6	0,001	0,001	5,4	5,6	7,3	0,001	6,2	6,5	7,0	0,001	0,3
Время фибринолиза, мин	2,6	3,3	3,7	3,5	4,4	5,0	0,05	4,6	5,5	6,0	0,001	0,05	3,5	4,1	5,4	0,05	4,6	5,1	5,7	0,001	0,001

Примечание: p1 – степень значимости различий между пациентами контрольной группы и пациентами соответствующей подгруппы; p2 – степень значимости различий между подгруппами пациентов.

Имелось значимое снижение величины ПИ со склонностью к гипокоагуляции у пациентов с развитием как ранних послеоперационных осложнений над контрольной группой (1,29; $p < 0,001$), так и отдаленных (1,34; $p < 0,001$). Внутригрупповые различия по обеим подгруппам были более актуальны при развитии ранних осложнений: 1,12; $p < 0,001$.

Содержание ПДФ у пациентов с осложненным течением раннего послеоперационного периода при первичном обследовании превышало контрольный показатель в 2,6 раза, а показатели, определенные в подгруппе с неосложненным течением – в 2,2 раза ($p < 0,001$ в обоих случаях). Соответствующие отношения в подгруппах, различающихся по наличию рецидивов и/или метастазов, составили 2,3 и 2,0 раза соответственно, в сравнении с исходом ($p < 0,001$ в обоих случаях), при этом различия внутри подгрупп были недостоверными ($p = 0,3$).

Достоверное увеличение времени фибринолиза над показателем контроля было определено во всех подгруппах, при этом значимое ($p < 0,001$) превышение наблюдалось при осложненном течении как раннего (1,37), так и позднего (1,27) послеоперационного периодов. Внутри подгрупп существенная разница была выявлена при дифференцировке значений показателя в зависимости от течения отдаленного послеоперационного периода (1,24; $p < 0,001$).

У пациентов с ГЦК также отмечалось исходное значимое превышение Ме ИАТ над показателями контроля во всех четырех подгруппах послеоперационного периода (от 1,3 до 1,6 раза; $p < 0,001$). Внутри подгрупп как при анализе ранних, так и отдаленных осложнений наблюдались достоверные отличия ($p < 0,05$), что показано в Таблице 4.6.

Степень снижения показателя ИДТ в сравнении с контролем была статистически значимой в обеих подгруппах обследованных как в ранний, так и в отдаленный период наблюдения. Развитие ранних хирургических осложнений соответствовало превышению Ме показателя над контролем на 52,7%, а наличие рецидивов и метастазов – на 55,1% ($p < 0,001$ в обоих случаях).

Таблица 4.6 – Исходное состояние системы гемостаза у пациентов с ГЦК ($n = 78$) в аспекте взаимосвязи с ранними и отдаленными послеоперационными результатами

Объект исследования	Контрольная группа ($n = 40$)			Течение раннего послеоперационного периода									Наличие рецидивов и/или метастазов								
				без осложнений, ($n = 49$)					с осложнениями, ($n = 29$)				не развились, ($n = 48$)				развились, ($n = 30$)				
	П25	Me	П75	П25	Me	П75	$p1 <$	П25	Me	П75	$p1 <$	$p2 <$	П25	Me	П75	$p1 <$	П25	Me	П75	$p1 <$	$p2 <$
ИАТ, %	49,0	60,0	68,0	72,0	78,0	86,0	0,001	89,0	91,0	92,0	0,001	0,05	75,0	78,5	90,0	0,001	87,0	95,5	101,0	0,001	0,05
ИДТ, %	25,0	27,5	34,0	55,0	62,0	67,0	0,001	67,0	72,0	75,0	0,001	0,05	56,0	61,5	74,0	0,001	66,0	69,0	80,0	0,001	0,14
ПИ, %	75,0	80,5	87,0	63,0	65,0	73,0	0,001	58,0	65,5	70,0	0,05	0,05	57,5	62,2	65,0	0,001	48,0	59,0	65,0	0,001	0,05
ПДФ, мг/л	0,6	0,9	1,2	5,2	6,0	6,3	0,001	4,6	6,2	7,0	0,001	0,05	4,9	5,9	6,3	0,001	6,2	6,9	7,4	0,001	0,05
Время фибринолиза, мин	2,6	3,3	3,7	3,4	4,6	5,4	0,05	4,2	5,6	6,4	0,001	0,05	3,5	4,2	5,6	0,05	5,3	6,1	6,6	0,001	0,001

Примечание: $p1$ – степень значимости различий между пациентами контрольной группы и пациентами соответствующей подгруппы; $p2$ – степень значимости различий между подгруппами пациентов.

Соответствующие различия с контролем в подгруппе без осложнений составили 63,1% ($p < 0,001$) и в подгруппе без метастазов превышение составило 61,8%, $p < 0,001$. Ме значений ИДТ при развитии метастазов достоверно не отличалась от Ме ИДТ при отсутствии таковых ($p = 0,14$).

Наблюдались достоверные отличия по показателю ПИ в сравнении с контролем как в ранний послеоперационный период (1,23; $p < 0,001$), так и в отдаленный (1,33; $p < 0,001$). Внутригрупповые достоверные различия наблюдались по обоим периодам наблюдений ($p < 0,05$). Прослеживались значительные достоверные различия по Ме содержания ПДФ, т.е. активация механизмов плазменно-коагуляционного гемостаза всё же наблюдалась. Обнаружение ПДФ имеет большое значение в диагностике ДВС-синдрома. Превышение над контролем составило 2,1 раза в подгруппе пациентов без ранних послеоперационных осложнений и 2,2 – с наличием таковых ($p < 0,001$ в обоих наблюдениях). По отдаленным осложнениям (рецидивы и метастазы новообразования) различия с контролем были аналогичные: 2,1 и 2,5 ($p < 0,001$).

Время фибринолиза было удлинённым при всех сроках анализа. Уровень превышения Ме над контролем был более значительным при развитии осложнений и рецидивов (1,4 и 1,5 соответственно; $p < 0,001$ в обоих случаях). При сравнении групп без осложнений и метастазов с контрольными данными Ме значений были также достоверно выше ($p < 0,05$) [51].

Таким образом, при анализе роли маркеров ЭД в формировании осложнений при хирургическом лечении РЖ, РГПЖ и ГЦК было выявлено, что более существенные взаимосвязи прослеживаются в отношении как ранних, так и отдаленных послеоперационных осложнений. Несостоятельность анастомозов, гнойно-воспалительные осложнения и ранние тромбозы развивались у пациентов со значительно более высокими показателями содержания ЦЭК в крови и соответствующим снижением уровня ЭЗВД. Все данные были сонаправленными и определяли существенно большую выраженность нарушений всех исследованных показателей эндотелия при осложнённом течении.

Изменения гемостазиологических показателей, являющихся предикторами риска формирования осложнений в ранний и отдаленный послеоперационный

период, по всем трем нозологиям были однонаправленными. Отмечалась гиперактивация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, сопровождающаяся снижением антиагрегационного потенциала и, в конечном счете, приводящая к значительному росту маркеров внутрисосудистого свертывания. Данные изменения имели четкие связи с нарушениями функции эндотелия, что показано ранее результатами корреляционного анализа во всех общих нозологических группах и подтверждается данными отдельного исследования по подгруппам осложненного и неосложненного течения.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВЕДЕННОЙ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

5.1. Показатели функции эндотелия в периоперационный период

Исследованные показатели эндотелиальной функции у пациентов РЖ, получивших дополнительно медикаментозную коррекцию ЭД в периоперационный период разработанным способом, в сравнении с группой без использования такового, свидетельствуют о положительном влиянии использованного подхода (Таблица 5.1). За весь период наблюдения в периоперационный период, за исключением исходных данных, содержание в крови ЦЭК у пациентов группы сравнения было существенно увеличено по сравнению с пациентами основной группы ($p < 0,001$). Через 24 ч после операции Ме различий между подгруппами составила 1,15 ($p < 0,001$), на 3-и сутки 1,36 ($p < 0,001$) и на 7-е сутки 1,29 ($p < 0,001$). В сравнении с исходом наблюдалась достоверная разница по Ме в обеих подгруппах на всех этапах исследования: средние значения в основной подгруппе составили 4,1 ($p < 0,001$) и в подгруппе сравнения 5,3 ($p < 0,001$). В основной подгруппе наблюдалась тенденция к снижению концентрации ЦЭК с максимумом на 7-е сутки (3,4, $p < 0,001$), выявлена достоверная разница по сравнению с предыдущими этапами исследования. В подгруппе сравнения, наоборот, наблюдалась тенденция к повышению данного показателя с максимумом на втором этапе (5,5 в сравнении с исходом; $p < 0,001$) и дальнейшим умеренным снижением на 3-и сутки (5,4 в сравнении с исходом; $p < 0,001$) и 7-е сутки (5,1 в сравнении с исходом; $p < 0,001$) послеоперационного периода. При определении содержания vWF до хирургического лечения отмечались исходно повышенные значения Ме в обеих подгруппах в отличие от контроля: в основной – 2,62 ($p < 0,001$) и в подгруппе сравнения – 2,82 ($p < 0,001$), без достоверных различий между группами.

В динамике наблюдалось постепенное значимое снижение концентрации vWF на всех этапах в основной подгруппе, при этом медианы достоверно отличались при сравнении с контролем (средняя Ме всех четырех этапов составила 2,16; $p < 0,001$) и с предыдущим этапом ($p < 0,001$). При анализе аналогичных данных в подгруппе сравнения группы РЖ также имелись достоверные отличия от контроля (средняя Ме всех четырех этапов составила 2,56; $p < 0,001$) и от предыдущего этапа, при этом также наблюдалась динамика снижения значений vWF на этапах, но менее выраженная в сравнении с основной подгруппой. Между подгруппами имелись значимые различия полученных данных на всех этапах ($p < 0,001$), за исключением первого этапа (исходные данные). Исходные значения ЭЗВД в обеих подгруппах достоверно были ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), что является подтверждением наличия исходной системной вазоконстрикции у онкологических пациентов в целом, и у пациентов РЖ, в частности [51]. Уровень ЭЗВД на последующих этапах исследования отражал динамику постепенного уменьшения выраженности вазоконстрикции в основной подгруппе: Ме значений на втором этапе составила 8,6% при $p < 0,05$ в сравнении с первым этапом, а на третьем и четвертом этапах значения Ме были выше в 1,16 и 1,17 раза соответственно по отношению к первому этапу ($p < 0,001$ для обоих этапов). В основной группе практически не выявлено значимых данных по уменьшению ЭЗВД меньше 10% и почти отсутствовали (по сравнению с контрольной группой) сосудосуживающие реакции эндотелия на «манжеточную» пробу в условиях сниженного содержания кислорода. Напротив, в подгруппе сравнения было выявлено нарастание вазоконстрикции на этапах, что проявлялось значимым уменьшением Ме значений ЭЗВД при сопоставлении с контролем и с каждым предыдущим этапом исследования ($p < 0,001$). Так, максимальное снижение Ме было отмечено на 3-и сутки послеоперационного периода, разница по Ме составила 1,86 ($p < 0,001$) по отношению к контролю.

Соответствующие результаты у пациентов РГПЖ оказались однонаправленными (Таблица 5.2).

Таблица 5.1 – Динамика параметров эндотелиального статуса у оперированных пациентов РЖ на этапах исследования

Показатель	Группа пациентов РЖ ($n = 122$)																				
	Основная подгруппа ($n = 54$)												Подгруппа сравнения ($n = 68$)								
	ЦЭК, $\times 10^4$ кл./л.				vWF, %				ЭЗВД, %				ЦЭК, $\times 10^4$ кл./л.			vWF, %			ЭЗВД, %		
	П2 5	Me	П75	P_{o-c}	П25	Me	П75	P_{o-c}	П25	Me	П75	P_{o-c}	П25	Me	П75	П25	Me	П75	П25	Me	П75
Контрольная группа ($n = 40$)	1,3	1,75	2,3	–	38,0	49,0	62,0	–	9,5	12,3	14,8	–	1,3	1,75	2,3	38,0	49,0	62,0	9,5	12,3	14,8
I этап – исход P	6,9	7,9 0,001	8,5	0,80	123,0	128,5 0,001	138,0	0,06	7,0	8,6 0,001	9,6	0,07	7,0	9,0 0,001	9,8	130,0	138,0 0,001	142,0	7,1	8,0 0,001	8,8
II этап – через 24 ч после операции P P_{1-2}	6,7	7,6 0,001 0,04	8,4	0,001	104,0	116,0 0,001 0,001	126,0	0,001	6,7	8,6 0,001 0,05	9,4	0,001	7,5	9,7 0,001 0,07	12,0	82,5	134,0 0,001 0,07	128,6	6,7	7,05 0,001 0,001	8,0
III этап – 3-и сутки P P_{1-3} P_{2-3}	6,5	7,3 0,001 0,04 0,04	7,0	0,001	65,0	97,5 0,001 0,001 0,001	110,0	0,001	8,0	10,0 0,05 0,001 0,05	11,4	0,001	8,0	9,5 0,001 0,001 0,22	14,0	105	120,0 0,001 0,001 0,01	130,0	5,9	6,6 0,001 0,001 0,001	7,0
IV этап – 7-е сутки после операции P P_{1-4} P_{2-4} P_{3-4}	5,1	6,0 0,001 0,001 0,001 0,001	7,0	0,001	55,0	82,5 0,001 0,001 0,001 0,001	93,0	0,001	8,3	10,1 0,05 0,001 0,05 0,95	11,2	0,001	8,0	9,0 0,001 0,28 0,17 0,05	11,0	95,0	110,0 0,008 0,001 0,001 0,05	125,0	5,8	6,9 0,001 0,001 0,001 0,30	7,1

Примечание: Здесь и далее: P – показатель статистической значимости различий с контрольной группой; P_{n-n} – показатели статистической значимости различий в одной группе пациентов в динамике; P_{o-c} – значимость различий между основной и подгруппой сравнения.

Таблица 5.2 – Динамика параметров эндотелиального статуса у оперированных пациентов РГПЖ на этапах исследования

Показатель	Группа пациентов РГПЖ ($n = 95$)																					
	Основная подгруппа ($n = 44$)												Подгруппа сравнения ($n = 51$)									
	ЦЭК, $\times 10^4$ кл./л,				vWF, %				ЭЗВД, %				ЦЭК, $\times 10^4$ кл./л,			vWF, %			ЭЗВД, %			
	П2 5	Ме	П75	P_{0-c}	П25	Ме	П75	P_{0-c}	П25	Ме	П75	P_{0-c}	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75	
Контрольная группа ($n = 40$)	1,3	1,75	2,3	–	38,0	49,0	62,0	–	9,5	12,3	14,8	–	1,3	1,75	2,3	38,0	49,0	62,0	9,5	12,3	14,8	
I этап – исход	6,5	8,6	11,6	0,75	130,0	137,5	147,0	0,68	8,3	8,4	8,9	0,06	7,0	8,0	10,0	128,0	132,0	150,0	6,7	8,0	8,0	
P		0,001				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001		
II этап – через 24 ч после операции	6,5	7,5	8,1	0,05	100,0	113,0	118,0	0,001	6,7	8,8	13	0,001	6,4	9,0	9,8	129,0	133,0	139,0	6,4	7,0	7,3	
P		0,001				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001		
P_{1-2}		0,05				0,001				0,05				0,18			0,53			0,001		
III этап – 3-и сутки после операции	6,5	7,05	7,3	0,001	59,0	97,0	105,0	0,001	7,8	9,5	11,0	0,001	7,5	8,0	9,8	100,0	123,0	135,0	5,7	6,5	6,9	
P		0,001				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001		
P_{1-3}		0,001				0,001				0,003				0,68			0,001			0,001		
P_{2-3}		0,04				0,001				0,04				0,74			0,001			0,22		
IV этап – 7-е сутки после операции	5,6	6,2	6,5	0,001	59,0	86,0	105,0	0,001	7,7	10,2	12,0	0,001	7,3	7,7	9,0	100,0	113,0	130,0	5,7	7,5	7,9	
P		0,001				0,001				0,001				0,001			0,001			0,34		
P_{1-4}		0,001				0,001				0,001				0,14			0,001			0,09		
P_{2-4}		0,001				0,001				0,54				0,40			0,001			0,001		
P_{3-4}		0,001				0,05				0,03				0,13			0,31			0,03		

У пациентов с данной нозологией значения параметра ЦЭК в основной и подгруппе сравнения при начальном определении превосходили уровень группы контроля в 4,91 и 4,57 раза соответственно ($p < 0,001$). На последующих этапах в основной подгруппе значения ЦЭК значимо снижались при сравнении с контролем ($p < 0,001$) и предыдущим этапом ($p < 0,05$), с максимумом на IV этапе (Me = 3,54; $p < 0,001$ в отношении исхода). В подгруппе сравнения, наоборот, при сравнении с контролем показатели оказались максимально увеличенными через 24 ч после операции (5,14; $p < 0,001$), на 3-и сутки наблюдения отмечалась тенденция к снижению (4,57; $p < 0,001$ и 1,12; $p = 0,74$ по отношению к предыдущему этапу). На 7-е сутки значения Me ЦЭК составила $7,7 \times 10^4$ кл./л, снижение – в 4,4 раза относительно контроля ($p < 0,001$). Отличия между подгруппами также были значимыми на всех этапах ($p < 0,001$), кроме исходных значений ($p = 0,75$).

Содержание vWF перед хирургическим лечением в сравнении с контролем оказалось достоверно выше в обеих подгруппах, как в основной, так и в подгруппе сравнения (2,81 и 2,69 соответственно; $p < 0,001$). Между подгруппами наблюдений, аналогично подгруппам РЖ, отличия по vWF на II, III и IV этапах имели достоверную разницу ($p < 0,001$ для всех этапов), в подгруппе сравнения (без использования лапароскопического доступа и способа лекарственной коррекции ЭД) они были значимо выше. Исходные значения ЦЭК, vWF и ЭЗВД при всех изучаемых нозологиях были без достоверных отличий, т.е. подгруппы оказались сопоставимы. В основной подгруппе РГПЖ концентрация изучаемого параметра существенно снижалась линейно и к IV этапу Me составила 86%, что оказалось в 1,75 раза меньше Me контроля ($p < 0,001$) и в 1,6 раза меньше Me I этапа ($p < 0,001$). В сравниваемой подгруппе наблюдалась схожая ситуация, при этом значимость снижения на этапах по отношению к контролю оказалась достоверной ($p < 0,001$), однако различия в сравнении с I этапом и между этапами оказались неоднозначными. Так, например, Me значений II этапа достоверно не отличалась от Me I этапа (1,1; $p = 0,18$), а Me III этапа не имела значимого отличия от Me I и II этапов ($p = 0,68$ и $p = 0,74$ соответственно).

Не наблюдалось значимой тенденции к уменьшению уровня ЭЗВД в подгруппе сравнения в послеоперационный период, при этом разница по уровню вазодилатации с основной подгруппой за все время наблюдения была достоверно ниже ($p < 0,001$), за исключением исходных данных ($p = 0,06$). В обеих сравниваемых подгруппах РГПЖ на всех изученных этапах значения ЭЗВД достоверно оказались выше при сопоставлении с исходными значениями ($p < 0,001$). Степень вазоконстрикции значимо уменьшалась на всех этапах в основной подгруппе в сравнении с контролем (среднее значение составило 1,34; $p < 0,001$), а также с I этапом (1,13; $p < 0,001-0,05$) и на 7-е сутки достигало условно «нормальных» значений (Me = 10,2% при референсном значении контроля 12,3%; $p < 0,001$). Как упоминалось в главе 3 настоящего исследования, значения прироста диаметра ПА выше 10% принимали как «положительное» значение ЭЗВД, что указывало на вазодилатацию ПА при проведении «манжеточной» пробы на гиперемии и расценивалось как физиологичный реактивный ответ сосудистого эндотелия.

У пациентов с ГЦК также были определены значительные различия в отношении изменений эндотелиального статуса, выраженные по всем исследованным параметрам (Таблица 5.3).

Уровень концентрации в крови ЦЭК, который отражает наличие поражения эндотелия стенки сосудов и является одним из основных и неблагоприятных факторов в формировании ЭД, был довольно высоким у пациентов с диагнозом ГЦК. Так, исходные значения этого показателя в обеих подгруппах значительно превышали референсные значения, за которые были приняты фактические значения из контрольной группы. Медиана превышала значение в 4,74 раза ($p < 0,001$) в основной и в 4,34 раза ($p < 0,001$) в подгруппе сравнения, при этом значимых отличий на первом этапе между подгруппами не наблюдалось ($p = 0,07$). На остальных этапах динамика изменений была однонаправленной в обеих подгруппах с достоверными отличиями между ними ($p < 0,001$).

Таблица 5.3 – Динамика параметров эндотелиального статуса у оперированных пациентов с ГЦК на этапах исследования

Показатель	Группа пациентов с ГЦК ($n = 78$)																				
	Основная подгруппа ($n = 39$)												Подгруппа сравнения ($n = 39$)								
	ЦЭК, $\times 10^4$ кл./л.				vWF, %				ЭЗВД, %				ЦЭК, $\times 10^4$ кл./л.			vWF, %			ЭЗВД, %		
	П2 5	Me	П75	P_{0-c}	П25	Me	П75	P_{0-c}	П25	Me	П75	P_{0-c}	П25	Me	П75	П25	Me	П75	П25	Me	П75
Контрольная группа ($n = 40$)	1,3	1,75	2,3	–	38,0	49,0	62,0	–	9,5	12,3	14,8	–	1,3	1,75	2,3	38,0	49,0	62,0	9,5	12,3	14,8
I этап – исход	6,3	8,3	10,5	0,07	125,0	133,0	148,0	0,39	7,9	8,3	9,0	0,07	6,9	7,6	9,0	127,0	130,0	134,0	6,5	7,5	8,0
P		0,001				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001	
II этап – через 24 часа после операции	6,4	7,4	8,0	0,05	98,0	108,0	117,0	0,001	6,7	8,5	13	0,001	6,0	8,5	9,0	125,0	127,0	133,0	6,0	6,9	7,2
P		0,001				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001	
P_{1-2}		0,001				0,001				0,56				0,62			0,001			0,001	
III этап – 3-и сутки после операции	6,3	6,8	7,3	0,001	58,0	95,0	121,0	0,001	7,7	9,2	11,0	0,001	7,2	8,3	9,0	90,0	122,0	128,0	5,4	6,3	6,6
P		0,001				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001	
P_{1-3}		0,001				0,001				0,05				0,05			0,001			0,001	
P_{2-3}		0,05				0,001				0,05				0,23			0,05			0,001	
IV этап – 7-е сутки после операции	5,5	6,1	6,6	0,001	58,0	84,0	101,0	0,001	7,8	9,8	10,6	0,002	7,2	7,4	8,3	90,0	115,0	125,0	5,4	7,3	7,6
P		0,001				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001	
P_{1-4}		0,001				0,001				0,001				0,88			0,001			0,94	
P_{2-4}		0,001				0,001				0,001				0,013			0,001			0,04	
P_{3-4}		0,001				0,05				0,05				0,04			0,72			0,001	

В основной подгруппе зафиксировано линейное снижение уровня ЦЭК в сравнении с исходом и от этапа к этапу с высокой статистической значимостью ($p < 0,001$). Например, медиана данных в динамике уменьшилась от $8,3 \times 10^4$ кл./л (I этап) до $6,1 \times 10^4$ кл./л (IV этап), что выражалось как уменьшение в 4,74; 4,23; 3,89 и 3,49 раза соответственно этапам ($p < 0,001$) в отношении контроля. В сравниваемой подгруппе на всех этапах также были зарегистрированы достоверные отличия в отношении контроля ($p < 0,001$). Однако степень уменьшения уровня ЦЭК относительно исхода на II и IV этапах не нашла статистического подтверждения ($p = 0,62$ и $p = 0,88$, соответственно). Помимо этого, данные III этапа в сравнении со значениями II этапа не обнаружили значимости ($p = 0,23$).

В отношении динамики изменений на этапах исследования концентрации vWF также были обнаружены определенные закономерности. Аналогично рассмотренным выше нозологическим группам все значения vWF обеих подгрупп и на всех этапах достоверно были выше контроля с высокой значимостью ($p < 0,001$). В основной подгруппе Me по этапам (от первого до четвертого) значимо превышала Me контроля: на 2,71; 2,20; 1,94 и 1,71 раза соответственно ($p < 0,001$, для всех этапов наблюдения). То же самое наблюдалось и в подгруппе сравнения: 2,65; 2,59; 2,49 и 2,35 ($p < 0,001$) соответственно этапам, начиная с первого. Все значения vWF в основной подгруппе и на всех этапах оказались достоверно меньше таковых в подгруппе сравнения, что вкупе с динамикой снижения числа ЦЭК и уменьшения степени вазоконстрикции может указывать на гораздо меньший риск формирования ЭД в основной подгруппе пациентов, несмотря на потенциальные проявления ССВО, обусловленные операционным стрессом на фоне хронического ДВС-синдрома у онкологических пациентов.

По показателю ЭЗВД имелись различия в сторону увеличения в основной подгруппе почти на всех этапах в сравнении с исходными данными, при этом Me превышения составила 1,02 (II этап; $p = 0,56$), 1,12 (III этап; $p < 0,05$) и 1,18 (IV этап; $p < 0,001$). При сравнении с контролем полученные данные на всех четырех этапах достоверно были ниже ($p < 0,001$). При сравнении между

подгруппами на всех этапах имелась значимая разница ($p < 0,001$), за исключением I этапа ($p = 0,07$), при этом в основной подгруппе они отражали тенденцию к вазодилатации, т.е. ближе к значению ГО для ЭЗВД (прирост диаметра ПА 10% и более). Данные, полученные на III и IV этапах, достоверно отличались от значений, полученных на II этапе ($p < 0,05$).

При анализе данных в подгруппе сравнения было выявлено, что в основном полученные значения были значимо меньше в отличие от контроля ($p < 0,001$) и касательно исхода ($p < 0,001$ только для II и III этапов). На IV этапе достоверной разницы с исходом не было отмечено ($p = 0,94$), но имелись отличия со II и III этапами (1,06; $p < 0,04$ и 1,16; $p < 0,001$ соответственно). Наблюдалась тенденция к усилению вазоконстрикции через 1 сутки после операции и на 3-и сутки наблюдения с последующим увеличением ЭЗВД на 7-е сутки до Me 7,3%, что непосредственно подтверждает наличие ЭД как таковой, а значения прироста диаметра ПА менее 10% по данным многих авторов, отождествляются как клинически значимый предиктор сердечно-сосудистого риска.

Таким образом, при всех нозологиях, включенных в исследование, наблюдались однонаправленные изменения параметров состояния сосудистого эндотелия на этапах исследования, которые проявлялись достоверным уменьшением числа ЦЭК, концентрации vWF и нормализацией вазодилатирующей функции при использовании комбинации лапароскопического оперативного доступа и дополнительной лекарственной коррекции поврежденного эндотелия. Наличие достоверно значимых различий между подгруппами в группах РЖ, РГПЖ и ГЦК в динамике наблюдения предполагает актуальность разработанного подхода в аспекте предотвращения негативных реакций сосудистого эндотелия в онкохирургической практике.

В результате нами выявлено протективное влияние на эндотелиальный статус ограничения травматизации от миниинвазивного операционного вмешательства и положительного влияния методики комбинированной коррекции эндотелиальных нарушений микроциркуляторного русла в периоперационный период.

5.2. Показатели системы гемостаза в периоперационный период

В настоящем разделе представлены данные, которые отражают динамику показателей системы гемостаза в периоперационный период у пациентов всех изученных клинических групп, что отражено в Таблицах 5.4, 5.5 и 5.6.

Проба с АДФ-зависимой агрегацией тромбоцитов показала существенные отличия в виде достоверного снижения на всех этапах у пациентов обеих групп с диагнозом РЖ, однако степень снижения была выше в основной подгруппе, где использовали лапароскопический оперативный доступ и дополнительный лекарственный способ коррекции ЭД. Так, различия по Ме ИАТ в основной подгруппе составили 1,24, 1,22 и 1,26 на II, III и IV этапах соответственно ($p < 0,001$ для всех этапов) в сравнении с подгруппой сравнения, причем исходные значения в подгруппах не имели достоверной разницы.

Аналогичные значимые изменения на этапах были зафиксированы по показателю СИАТ в обеих подгруппах, при этом исходные данные были сопоставимы и выше референсных значений. Наибольшее значение СИАТ выявлено на первый день после операции (разница по Ме составила 1,11; $p < 0,05$). На всем протяжении исследования оставалось статистически значимым относительное снижение ИДТ при сравнении с исходом, в обеих подгруппах РЖ, а также на последующих этапах. Помимо этого, отмечены значимые отличия от исхода на всех четырех этапах по подгруппам, а также отличия между подгруппами на II–IV этапах. Значение Ме ИДТ на IV этапе в основной подгруппе составило 45,5% и достоверно отличалось от всех предыдущих этапов, а также от сравниваемой подгруппы на этом этапе (1,34, $p < 0,001$).

Среди параметров плазменно-коагуляционного звена нами были проанализированы АПТВ; ПИ и фибриноген, концентрация которого является одним из лабораторных маркеров ССВО; а также концентрация ПДФ, отражающая активность внутрисосудистого свертывания и время фибринолиза.

Таблица 5.4 – Динамика параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов РЖ в периоперационный период

Показатель	Группа РЖ ($n = 122$)																				
	Основная подгруппа ($n = 54$)												Подгруппа сравнения ($n = 68$)								
	ИАТ, %				СИАТ, %				ИДТ, %				ИАТ, %			СИАТ, %			ИДТ, %		
	П25	Ме	П75	P_{o-c}	П25	Ме	П75	P_{o-c}	П25	Ме	П75	P_{o-c}	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75
Контрольная группа ($n = 40$)	49,0	60,0	68,0	–	48,0	53,0	58,0	–	25,0	27,5	34,0	–	49,0	60,0	68,0	48,0	53,0	58,0	25,0	27,5	34,0
I этап – исход P	81,7	88,0	95,3	0,28	57,0	71,5	88,0	0,44	59,0	66,5	70,0	0,34	87,0	93,5	96,0	51,7	71,0	87,0	65,0	70,0	72,0
		0,001				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001	
II этап – через 24 ч после операции P P_{1-2}	65,0	70,0	75,3	0,001	48,0	63,0	72,0	0,04	49,0	56,5	61,0	0,001	73,4	87,0	92,5	49,0	70,0	83,0	61,0	65,0	69,0
		0,001				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001	
		0,001				0,001				0,001				0,001			0,048			0,012	
III этап – 3-и сутки после операции P P_{1-3} P_{2-3}	55,0	67,0	73,0	0,001	54,0	61,5	70,0	0,05	45,0	49,5	57,0	0,001	71,0	82,0	84,4	47,4	68,5	76,0	60,2	62,5	65,1
		0,03				0,05				0,001				0,001			0,001			0,001	
		0,001				0,001				0,001				0,001			0,04			0,001	
		0,02				0,84				0,04				0,03			0,17			0,15	
IV этап – 7-е сутки P P_{1-4} P_{2-4} P_{3-4}	56,3	63,5	71,5	0,001	52,5	58,7	64,1	0,03	41,0	45,5	51,0	0,001	70,2	80,2	82,3	49,0	65,5	72,0	59,0	61,0	63,0
		0,19				0,05				0,001				0,001			0,001			0,001	
		0,001				0,001				0,001				0,001			0,05			0,001	
		0,001				0,37				0,001				0,05			0,03			0,01	
		0,35				0,36				0,001				0,49			0,37			0,18	

Примечание: Здесь и далее: P – показатель статистической значимости различий с контрольной группой; P_{n-n} – показатели статистической значимости различий в одной группе пациентов в динамике; P_{o-c} – значимость различий между основной и подгруппой сравнения.

Таблица 5.5 – Динамика показателей плазменно-коагуляционного звена системы гемостаза у пациентов РЖ на этапах исследования

Показатель	Группа РЖ ($n = 122$)													
	Основная подгруппа ($n = 54$)								Подгруппа сравнения ($n = 68$)					
	АПТВ, с				ПИ, %				АПТВ, с			ПИ, %		
	П25	Me	П75	P_{o-c}	П25	Me	П75	P_{o-c}	П25	Me	П75	П25	Me	П75
Контрольная группа ($n = 40$)	33,0	38,0	41,0	–	75,0	80,5	87,0	–	33,0	38,0	41,0	75,0	80,5	87,0
I этап – исход	33,0	34,0	40,0	0,32	79,0	85,0	94,0	0,39	32,0	34,0	38,0	79,0	85,0	100,0
P		0,04				0,02				0,03			0,01	
II этап – через 24 ч после операции	33,0	35,5	42,0	0,001	74,0	77,0	80,0	0,002	31,0	32,5	35,0	74,0	80,5	87,5
P		0,94				0,001				0,001			0,76	
P_{1-2}		0,03				0,001				0,001			0,02	
III этап – 3-и сутки после операции	38,0	40,5	42,5	0,001	70,0	72,0	78,0	0,001	30,0	31,5	33,0	67,0	76,0	81,0
P		0,012				0,001				0,001			0,001	
P_{1-3}		0,001				0,001				0,001			0,001	
P_{2-3}		0,007				0,006				0,003			0,001	
IV этап – 7-е сутки после операции	32,0	36,0	38,0	0,001	69,0	68,0	78,5	0,081	29,0	30,0	32,0	68,0	76,0	82,0
P		0,08				0,001				0,001			0,001	
P_{1-4}		0,51				0,001				0,001			0,001	
P_{2-4}		0,09				0,001				0,001			0,001	
P_{3-4}		0,001				0,04				0,001			0,90	

Таблица 5.6 – Динамика показателей фибринолитической системы в группе РЖ на этапах исследования

Показатель	Группа РЖ ($n = 122$)																					
	Основная подгруппа ($n = 54$)												Подгруппа сравнения ($n = 68$)									
	Фибриноген, г/л				ПДФ, мг/л				Время фибринолиза, мин				Фибриноген, г/л			ПДФ, мг/л			Время фибринолиза, мин			
	П25	Ме	П75	P_{0-c}	П25	Ме	П75	P_{0-c}	П25	Ме	П75	P_{0-c}	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75	
Контрольная группа ($n = 40$)	2,3	2,8	3,3	–	0,6	0,9	1,2	–	2,6	3,2	3,7	–	2,3	2,8	3,3	0,6	0,9	1,2	2,6	3,2	3,7	
I этап – исход	4,1	4,5	4,9	0,54	5,2	5,9	6,6	0,66	4,3	5,0	5,8	0,12	4,2	4,55	5,0	5,1	6,0	6,5	5,0	5,3	5,8	
P		0,001				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001		
II этап – через 24 ч после операции	3,1	3,8	3,9	0,001	4,1	4,6	5,0	0,001	4,2	4,6	5,0	0,001	4,0	4,3	4,6	5,2	5,6	5,8	4,7	5,0	5,2	
P		0,001				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001		
P_{1-2}		0,001				0,001				0,02				0,05			0,002			0,05		
III этап – 3-и сутки после операции	3,3	3,5	3,8	0,001	3,9	4,1	4,3	0,001	3,9	4,2	4,4	0,001	3,8	4,0	4,1	4,8	5,0	5,3	4,5	4,8	5,0	
P		0,001				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001		
P_{1-3}		0,001				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001		
P_{2-3}		0,05				0,001				0,001				0,001			0,001			0,05		
IV этап – 7-е сутки после операции	3,2	3,4	3,6	0,001	3,4	3,7	4,0	0,001	3,5	3,8	4,0	0,001	4,0	4,3	4,9	4,5	4,8	5,0	4,4	4,6	4,9	
P		0,001				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001		
P_{1-4}		0,001				0,001				0,001				0,06			0,001			0,001		
P_{2-4}		0,001				0,001				0,001				0,25			0,001			0,001		
P_{3-4}		0,02				0,001				0,001				0,001			0,063			0,07		

Так, исходные значения АПТВ и ПИ в обеих подгруппах статистически отличались от контрольных данных, что в общем указывало на склонность к гиперкоагуляции. В дальнейшем наблюдалось значимое снижение ПИ в обеих подгруппах на всех этапах, при этом между подгруппами обнаружены отличия только на II и III этапах. Укорочение АПТВ в подгруппе сравнения, наиболее выраженное на 7-е сутки после операции, расценено как косвенный признак гиперкоагуляции, различия по Me с основной подгруппой достигали 1,13 ($p < 0,001$). Динамика АПТВ в основной подгруппе также имела статистические изменения и в целом может быть описана как состояние нормокоагуляции в послеоперационный период.

Концентрация фибриногена в обеих подгруппах имела максимальные значения до операции, отличаясь по Me от контроля: 1,61 (основная, $p < 0,001$) и 1,63 (сравнения, $p < 0,001$). Далее на всем протяжении периода клинического наблюдения этот параметр имел значимое снижение в обеих подгруппах при сопоставлении с контрольной группой. Если в основной группе Me фибриногена линейно снижалась, то в подгруппе сравнения на 7-е сутки зарегистрировано значимое превышение, в отличие от предыдущего этапа (1,08, $p < 0,001$). Исходные значения ПДФ в обеих подгруппах существенно превышали таковые в контрольной группе по Me: 6,6 и 6,7 раза соответственно ($p < 0,001$). В динамике отмечалось достоверное линейное снижение в обеих группах на всех последующих трех этапах наблюдения как в сравнении с контролем, так и в сравнении с I и с предыдущим этапами. Между подгруппами наблюдения регистрировалась разница на всех этапах ($p < 0,001$), при этом достоверно меньшие значения в сравнении с исходом отмечены в основной подгруппе (1,59, $p < 0,001$).

Аналогичные закономерности выявлены в динамике срока растворения белка фибрина в двух подгруппах: исходные уровни по Me были выше референсных – 1,56 и 1,66 соответственно, $p < 0,001$. Через 24 ч после операции имело место уменьшение показателя, отличия между обеими подгруппами составили 1,09 ($p < 0,001$), и в дальнейшем наблюдалось постепенное значимое уменьшение в сравнении с исходом за счет выделения фибринолитических факторов и

ограничения прокоагулянтного потенциала. Так, Ме различий в основной подгруппе на IV этапе равнялась 1,32 ($p < 0,001$), а в сравниваемой – 1,15 ($p < 0,001$). Общеизвестно, что увеличение времени растворения фибрина указывает на снижение фибринолитической активности крови, что наблюдается при ДВС-синдроме, тромботических синдромах и системных васкулитах.

Сравнительный анализ состояния системы гемостаза у пациентов с диагнозом РГПЖ в исследованных подгруппах представлен в Таблицах 5.7, 5.8 и 5.9.

Превышение уровня ИАТ в основной группе над контрольной группой достигало степени значимости на всех этапах, кроме этапа 7-х суток ($Me_1 = 1,43$ ($p < 0,001$); $Me_2 = 1,13$ ($p < 0,001$); $Me_3 = 1,16$ ($p < 0,05$) и $Me_4 = 1,0$ ($p = 0,35$). В подгруппе сравнения медиана значений ИАТ на всех этапах были значимо выше контроля ($p < 0,001$ для всех этапов), выше исхода ($p < 0,001$ для II–IV этапов) и основной подгруппы (суммарная $Me = 1,17$; $p < 0,001$).

Величина СИАТ имела значимые различия с контролем в обеих подгруппах на всем протяжении проведенного исследования, при этом максимальный уровень среднего значения показателя в основной подгруппе наблюдался в исходе (1,25; $p < 0,001$), а в подгруппе сравнения на 7-е сутки после операции (1,26; $p < 0,001$) и на этом же этапе выявлены отличия между подгруппами ($Me_{сравн}/Me_{осн} = 1,26$; $p < 0,05$). Показатель ИДТ имел существенные и статистически значимые различия с контролем в обеих подгруппах во все сроки обследования с тенденцией к снижению. В основной подгруппе значения на II–IV этапах были достоверно ниже по отношению к исходу: 2,36; 1,76 и 1,64 соответственно, $p < 0,001$. В подгруппе сравнения зарегистрировано незначимое снижение на II этапе в сравнении с исходом (1,0, $p = 0,14$) и значимые изменения на III (1,09, $p < 0,05$) и IV (1,08, $p < 0,03$) этапах, при этом имелись отличия от основной подгруппы на указанных этапах (1,22; 1,27 и 1,38 соответственно; $p < 0,001$). К моменту 7-х суток в основной подгруппе значения ИДТ оказались значимо ниже, чем в сравниваемой подгруппе ($50,3 \pm 13,2\%$ против $58,9 \pm 8,2\%$; $p < 0,001$).

Таблица 5.7 – Динамика параметров сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов РГПЖ на этапах исследования

Показатель	Группа РГПЖ ($n = 95$)																				
	Основная подгруппа ($n = 44$)												Подгруппа сравнения ($n = 51$)								
	ИАТ, %				СИАТ, %				ИДТ, %				ИАТ, %			СИАТ, %			ИДТ, %		
	П25	Ме	П75	P_{o-c}	П25	Ме	П75	P_{o-c}	П25	Ме	П75	P_{o-c}	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75
Контрольная группа ($n = 40$)	49,0	60,0	68,0	–	48,0	53,0	58,0	–	25,0	27,5	34,0	–	49,0	60,0	68,0	48,0	53,0	58,0	25,0	27,5	34,0
I этап исход P	77,0	86,0 0,001	96,0	0,51	55,0	66,0 0,001	90,0	0,19	58,0	65,0 0,001	68,0	0,44	86,0	94,0 0,001	95,3	48,0	60,0 0,001	75,0	63,0	67,0 0,001	74,0
II этап – через 24 ч после операции P P_{1-2}	65,0	68,0 0,001 0,001	80,0	0,01	47,0	56,0 0,001 0,05	79,0	0,41	48,0	55,0 0,001 0,001	64,0	0,004	66,0	83,5 0,001 0,001	88,5	48,0	60,0 0,001 0,44	75,0	60,0	67,0 0,001 0,14	70,0
III этап – 3-и сутки после операции P P_{1-3} P_{2-3}	55,0	69,5 0,05 0,001 0,08	75,0	0,001	53,0	58,5 0,05 0,002 0,96	65,0	0,78	44,0	48,5 0,001 0,001 0,21	64,0	0,001	66,0	78,0 0,001 0,001 0,78	82,5	48,0	58,0 0,001 0,17 0,46	72,0	59,2	61,6 0,001 0,05 0,18	66,0
IV этап – на 7-е сутки P P_{1-4} P_{2-4} P_{3-4}	55,0	61,5 0,35 0,001 0,004 0,28	74,0	0,001	52,0	60,7 0,05 0,002 0,98 0,97	67,0	0,05	40,0	45,0 0,001 0,001 0,02 0,20	58,0	0,001	66,0	76,0 0,001 0,001 0,40 0,67	81,0	48,0	67,0 0,001 0,05 0,03 0,001	71,6	58,0	62,0 0,001 0,03 0,02 0,35	64,0

Таблица 5.8 – Динамика показателей плазменно-коагуляционного звена системы гемостаза у пациентов РГПЖ на этапах исследования

Показатель	Группа РГПЖ ($n = 95$)													
	Основная подгруппа ($n = 44$)								Подгруппа сравнения ($n = 51$)					
	АПТВ, с				ПИ, %				АПТВ, с			ПИ, %		
	П25	Ме	П75	P_{o-c}	П25	Ме	П75	P_{o-c}	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75
Контрольная группа ($n = 40$)	33,0	38,0	41,0	–	75,0	80,5	87,0	–	33,0	38,0	41,0	75,0	80,5	87,0
I этап – исход	32,0	34,0	38,0	0,65	78,0	83,0	90,0	0,85	32,0	35,5	38,6	76,0	81,0	86,0
P		0,04				0,14				0,01			0,18	
II этап – через 24 ч после операции	32,0	37,5	43,4	0,001	72,0	78,5	82,0	0,01	30,8	32,0	35,0	72,0	77,0	93,0
P		0,62				0,001				0,001			0,78	
P_{1-2}		0,01				0,001				0,36			0,29	
III этап – 3-и сутки после операции	38,0	40,0	43,0	0,001	67,0	70,1	75,0	0,001	29,0	30,0	33,2	65,1	79,0	83,0
P		0,04				0,001				0,001			0,006	
P_{1-3}		0,001				0,001				0,05			0,001	
P_{2-3}		0,17				0,007				0,01			0,02	
IV этап – 7-е сутки после операции	31,0	37,0	39,0	0,001	64,0	70,0	75,3	0,001	28,0	30,2	32,0	65,1	69,0	82,0
P		0,02				0,001				0,001			0,001	
P_{1-4}		0,86				0,001				0,003			0,001	
P_{2-4}		0,01				0,001				0,001			0,001	
P_{3-4}		0,001				0,14				0,005			0,10	

Таблица 5.9 – Динамика показателей фибринолитической системы у пациентов РГПЖ на этапах исследования

Показатель	Группа РГПЖ ($n = 95$)																				
	Основная подгруппа ($n = 44$)												Подгруппа сравнения ($n = 51$)								
	Фибриноген, г/л				ПДФ, мкг/мл				Время фибринолиза, мин				Фибриноген, г/л			ПДФ, мкг/мл			Время фибринолиза, мин		
	П25	Ме	П75	P_{o-c}	П25	Ме	П75	P_{o-c}	П25	Ме	П75	P_{o-c}	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75
Группа сравнения	2,3	2,8	3,3	–	0,6	0,9	1,2	–	2,6	3,2	3,7	–	2,3	2,8	3,3	0,6	0,9	1,2	2,6	3,2	3,7
I этап – исход	4,0	4,6	5,0	0,57	4,9	6,1	6,8	0,71	4,1	5,2	6,1	0,31	4,1	4,7	5,2	5,0	6,2	6,8	4,7	5,4	6,0
P		0,001				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001	
II этап – через 24 ч после операции	3,8	3,9	4,2	0,001	4,0	4,5	4,7	0,001	4,1	4,7	5,1	0,02	4,0	4,4	4,6	5,0	5,7	5,9	4,7	5,1	5,2
P		0,001				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001	
P_{1-2}		0,001				0,001				0,01				0,01			0,003			0,001	
III этап – 3-и сутки после операции	3,2	3,5	3,9	0,001	3,7	4,1	4,3	0,001	4,0	4,2	4,5	0,001	3,7	4,0	4,2	4,7	5,2	5,4	4,5	4,9	5,0
P		0,001				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001	
P_{1-3}		0,001				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001	
P_{2-3}		0,01				0,001				0,001				0,001			0,001			0,002	
IV этап – 7-е сутки	3,1	3,3	3,8	0,001	3,4	3,6	4,0	0,001	3,3	3,7	4,1	0,001	3,9	4,5	5,1	4,5	4,9	5,0	4,4	4,8	5,0
P		0,024				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001	
P_{1-4}		0,028				0,001				0,001				0,38			0,001			0,001	
P_{2-4}		0,001				0,001				0,001				0,06			0,001			0,001	
P_{3-4}		0,03				0,001				0,001				0,001			0,002			0,33	

В подгруппе сравнения отмечались значимые изменения уровня АПТВ в сравнении с контролем (1,26; $p < 0,001$) и с исходом (1,17, $p < 0,001$), со склонностью к гиперкоагуляции (Ме составила 30,2 с на IV этапе, $p < 0,001$). В основной подгруппе наблюдалась волнообразная динамика АПТВ при сопоставлении с исходом: снижение на II этапе (1,10, $p < 0,01$) и повышение на III этапе (1,18, $p < 0,001$).

Величины ПИ были максимальными в исходе, в обеих подгруппах (Ме 83,0 и Ме 81,0 соответственно), причем достоверно они не отличались от контроля.

В дальнейшем отмечалось снижение ПИ на всех этапах наблюдения при сравнении с контролем и исходом с достоверными отличиями в основной подгруппе. На всех этапах, за исключением исходных данных, имелись отличия между подгруппами.

Исходные концентрации фибриногена по подгруппам были сопоставимы с группой РЖ и оказались значимо выше контрольных значений (1,64 и 1,68; $p < 0,001$). В динамике уровень фибриногена по отношению к I этапу снижался в основной подгруппе и достигал значений 3,3 г/л на 7-е сутки (1,39, $p < 0,05$), тогда как в сравниваемой подгруппе он несколько снижался к III этапу (1,17, $p < 0,001$) и вновь нарастал на 7-е сутки (1,13, $p < 0,001$ в отношении III этапа), что является подтверждением наличия тенденции к гиперкоагуляции в послеоперационный период в этой подгруппе. На II–IV этапах аналогично группе РЖ наблюдались значимые различия между подгруппами (усредненная Ме = 1,21, $p < 0,001$).

Исходные значения ПДФ в обеих подгруппах значительно превышали контрольные данные и были равнозначными (6,8 и 6,9 соответственно; $p < 0,001$), что указывало на наличие и выраженность исходной гиперкоагуляции в предоперационный период у изученных пациентов. Динамика снижения показателя с различиями на этапах исследования была сонаправленной в подгруппах как по отношению к контролю и исходу, так и между подгруппами и была более выраженной в основной подгруппе. На 7-е сутки после операции Ме ПДФ в подгруппе сравнения оставалась повышенной и составила 4,9 мкг/мл, что в 1,36 раза превышало таковые в основной подгруппе.

По времени фибринолиза исходные значения оказались выше контрольных значений: 1,62 и 1,68 соответственно; $p < 0,001$. В последующем, на этапах исследования, в обеих подгруппах наблюдались значимые различия по отношению к контролю, исходу и предыдущему этапу, при этом степень укорочения времени фибринолиза была выше в основной подгруппе. Различия между подгруппами составили 1,08, 1,17 и 1,29 (II, III и IV этапы соответственно), $p < 0,001 - 0,02$.

Показатели системы гемостаза у пациентов с ГЦК в группе с использованием щадящей операционной методики и способа коррекции дисфункции эндотелия демонстрируют сходные изменения (Таблицы 5.10, 5.11 и 5.12).

Исходные значения ИАТ в обеих подгруппах были значительно выше референсных показателей: 1,45 и 1,55 по Me ($p < 0,001$). На остальных этапах также имелись значимые отличия от контроля и исхода в обеих подгруппах ($p < 0,001$). Касательно динамики ИАТ необходимо отметить, что наблюдалось постепенное достоверное уменьшение в обеих подгруппах, причем данные между подгруппами были сопоставимы. На этапе 7-х суток Me составила 62,5 и 65,0% соответственно, что было приближено к контрольным значениям. Относительно значений СИАТ по подгруппам также имелось превышение над контрольной группой в исходе (1,15 и 1,30, $p < 0,001$), на II этапе (1,13, $p < 0,001$ – для обеих подгрупп) и на этапе 7-х суток (1,18 и 1,23, $p < 0,001$). Динамика СИАТ имела невыраженные изменения, но в то же время значимые между подгруппами и этапами наблюдения.

Уровень ИДТ в подгруппе сравнения имел значимое превышение над основной подгруппой в течение всего послеоперационного периода: на II этапе – 1,26, на III этапе – 1,23 и на IV этапе – 1,27; $p < 0,05$ во всех случаях). В свою очередь, исходные данные в изученных подгруппах значительно превосходили контрольные значения (2,4 и 2,6, $p < 0,001$).

В отношении таких показателей, как АПТВ и ПИ наблюдалась схожая с группами РЖ и РГПЖ динамика, отражающая, в первую очередь, имеющуюся склонность к гиперкоагуляции в исходе у всех изученных онкохирургических пациентов.

Таблица 5.10 – Динамика показателей сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у пациентов с ГЦК на этапах исследования

Показатель	Группа ГЦК ($n = 78$)																				
	Основная подгруппа ($n = 39$)												Подгруппа сравнения ($n = 39$)								
	ИАТ, %				СИАТ, %				ИДТ, %				ИАТ, %			СИАТ, %			ИДТ, %		
	П25	Ме	П75	P_{o-c}	П25	Ме	П75	P_{o-c}	П25	Ме	П75	P_{o-c}	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75
Контрольная группа ($n = 40$)	49,0	60,0	68,0	–	48,0	53,0	58,0	–	25,0	27,5	34,0	–	49,0	60,0	68,0	48,0	53,0	58,0	25,0	27,5	34,0
I этап – исход P	84,0	87,0	97,0	0,43	52,0	61,0	82,0	0,97	57,0	66,0	69,0	0,14	76,0	93,0	96,0	58,0	69,0	85,0	66,0	71,5	76,0
		0,001				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001	
II этап – через 24 ч после операции P P_{1-2}	63,0	69,0	83,0	0,01	46,0	60,0	80,0	0,41	47,0	54,0	65,0	0,01	63,7	83,0	90,0	48,0	60,0	77,0	59,0	68,0	70,4
		0,001				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001	
		0,001				0,04				0,002				0,001			0,45			0,02	
III этап – 3-и сутки после операции P P_{1-3} P_{2-3}	64,0	70,0	75,0	0,2	52,0	57,0	65,0	0,07	44,0	48,0	57,0	0,05	60,0	77,0	82,0	55,0	61,0	74,0	45,0	59,0	61,0
		0,05				0,09				0,001				0,001			0,001			0,001	
		0,001				0,05				0,001				0,001			0,14			0,001	
		0,27				0,61				0,09				0,77			0,44			0,001	
IV этап – 7-е сутки P P_{1-4} P_{2-4} P_{3-4}	52,4	62,5	75,0	0,01	51,0	62,4	67,0	0,05	41,0	46,5	57,0	0,04	66,0	76,0	81,0	58,0	65,0	70,3	55,0	59,1	62,0
		0,27				0,001				0,001				0,001			0,001			0,001	
		0,001				0,01				0,001				0,001			0,05			0,001	
		0,39				0,89				0,001				0,40			0,98			0,05	
		0,57				0,63				0,49				0,67			0,04			0,09	

Таблица 5.11 – Динамика показателей плазменно-коагуляционного звена гемостаза у пациентов с ГЦК на этапах исследования

Показатель	Группа ГЦК ($n = 78$)													
	Основная подгруппа ($n = 39$)								Подгруппа сравнения ($n = 39$)					
	АПТВ, с				ПИ, %				АПТВ, с			ПИ, %		
	П25	Ме	П75	P_{o-c}	П25	Ме	П75	P_{o-c}	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75
Контрольная группа ($n = 40$)	33,0	38,0	41,0	–	75,0	80,5	87,0	–	33,0	38,0	41,0	75,0	80,5	87,0
I этап – исход	32,0	33,0	39,0	0,65	78,0	83,0	94,0	0,35	30,0	32,5	37,4	80,0	81,0	90,0
P		0,05				0,14				0,001			0,18	
II этап – через 24 ч после операции	32,0	36,0	44,0	0,07	70,0	78,0	72,0	0,06	32,0	34,0	38,0	70,0	75,0	100,0
P		0,84				0,03				0,08			0,01	
P_{1-2}		0,05				0,001				0,04			0,001	
III этап – 3-и сутки после операции	38,0	39,0	43,4	0,001	66,0	70,0	75,0	0,001	30,0	31,0	34,0	65,0	80,0	84,0
P		0,07				0,001				0,001			0,07	
P_{1-3}		0,001				0,001				0,05			0,001	
P_{2-3}		0,15				0,03				0,001			0,03	
IV этап – 7-е сутки	31,0	37,0	38,0	0,001	63,0	65,0	74,0	0,001	28,0	29,0	33,0	65,0	78,0	92,0
P		0,07				0,001				0,001			0,09	
P_{1-4}		0,08				0,001				0,002			0,07	
P_{2-4}		0,03				0,001				0,001			0,06	
P_{3-4}		0,05				0,04				0,05			0,08	

Таблица 5.12 – Динамика показателей фибринолитической системы у пациентов с ГЦК на этапах исследования

Показатель	Группа пациентов ГЦК ($n = 78$)																					
	Основная подгруппа ($n = 39$)												Подгруппа сравнения ($n = 39$)									
	Фибриноген, г/л				ПДФ, мкг/мл				Время фибринолиза, мин				Фибриноген, г/л			ПДФ, мкг/мл			Время фибринолиза, мин			
	П25	Ме	П75	P_{o-c}	П25	Ме	П75	P_{o-c}	П25	Ме	П75	P_{o-c}	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75	
Контрольная группа ($n = 40$)	2,3	2,8	3,3	–	0,6	0,9	1,2	–	2,6	3,2	3,7	–	2,3	2,8	3,3	0,6	0,9	1,2	2,6	3,2	3,7	
I этап – исход P	4,0	4,7 0,001	5,3	0,24	4,7	6,4 0,001	6,8	0,36	4,1	5,3 0,001	6,2	0,23	4,3	5,0 0,001	5,4	6,0	6,5 0,001	6,8	5,4	5,7 0,001	6,1	
II этап – через 24 ч после операции P P_{1-2}	3,7	3,8 0,001 0,001	4,0	0,001	4,0	4,3 0,001 0,001	5,0	0,001	4,1	4,4 0,033 0,81	5,0	0,001	4,1	4,5 0,001 0,05	4,7	5,3	5,8 0,001 0,012	6,0	4,8	5,2 0,001 0,001	5,3	
III этап – 3-и сутки после операции P P_{1-3} P_{2-3}	3,2	3,4 0,001 0,001 0,001	3,8	0,001	3,7	4,0 0,001 0,001 0,001	4,3	0,001	4,4	4,1 0,001 0,001 0,001	4,4	0,001	3,9	4,1 0,001 0,001 0,001	4,2	4,9	5,3 0,001 0,001 0,001	5,5	4,6	5,0 0,001 0,001 0,05	5,1	
IV этап – 7-е сутки P P_{1-4} P_{2-4} P_{3-4}	3,1	3,2 0,001 0,001 0,001 0,03	3,6	0,001	3,4	3,6 0,001 0,001 0,001 0,001	4,0	0,001	3,3	3,6 0,001 0,001 0,001 0,001	4,0	0,001	4,4	4,9 0,001 0,054 0,01 0,001	5,3	4,9	5,0 0,001 0,001 0,001 0,05	5,1	4,7	4,9 0,001 0,001 0,001 0,47	5,0	

Значения контрольной группы превышали начальные значения в подгруппах по Ме АПТВ (1,15 при $p < 0,05$ для основной и 1,17 при $p < 0,001$ для подгруппы сравнения соответственно). На этапах наблюдения регистрировались как значимые, так и незначимые изменения по обоим показателям между этапами и подгруппами. В основной подгруппе на 7-е сутки значения как АПТВ, так и ПИ можно соотнести с нормокоагуляцией, тогда как в сравниваемой подгруппе полученные данные можно расценить как состояние умеренной гиперкоагуляции.

В изученной группе пациентов с ГЦК исходное содержание фибриногена, ПДФ и их динамика, а также состояние фибринолиза также соотносились с предыдущими группами. Исходные значения по Ме фибриногена в подгруппах превышали контроль в 1,68 и 1,78 раза соответственно ($p < 0,001$), по медиане ПДФ они составили 7,1 и 7,2 соответственно ($p < 0,001$). По времени фибринолиза превышение Ме составило 1,66 и 1,78 раза соответственно, ($p < 0,001$). Определенное влияние на это могло оказывать первичное опухолевое поражение печени с характерной системной гиперкоагуляцией. В подгруппе сравнения уровень фибриногена и ПДФ на этапе 7-х суток достигал максимума в сравнении с контролем (1,75 и 5,5 соответственно, $p < 0,001$), приближаясь по абсолютным значениям к исходу. Следует отметить, что наиболее выраженные нарушения системы гемостаза отмечались в подгруппе сравнения группы ГЦК и характеризовались выраженной гиперкоагуляцией.

Мероприятия, направленные на коррекцию ЭД, позволили получить результаты, характеризующиеся в первую очередь однонаправленностью. Особенности всех исследованных систем у пациентов с тремя онкологическими нозологиями совпадали практически полностью, а при коррекции их динамика, сопоставимая в основной и в подгруппах сравнения при каждой из нозологий однозначно сопровождалась тенденцией в сторону уменьшения различий с контролем и исходными значениями. Мы полагаем, что это оказывает позитивную роль в отношении коррекции риска прогрессирования онкологического процесса, поскольку уменьшает возможность распространения

циркулирующих опухолевых клеток в тканях. В неменьшей мере стабилизация эндотелиального статуса с уменьшением проявлений ЭД способствует профилактике риска тромботических осложнений и других негативных нарушений гомеостаза, ассоциируемых с оперативным вмешательством. Для подтверждения этого предположения нами был предпринят дальнейший анализ состояния функциональных систем и клинических исходов заболевания в ранний период после оперативного вмешательства и при проспективном наблюдении до трех лет.

5.3. Клинические результаты применения метода коррекции эндотелиальной дисфункции

Клинические результаты использования лапаротомного оперативного доступа в сравнении с лапароскопическим доступом вкупе с дополнительной лекарственной (аргинина глутамат и эналаприл) коррекцией ЭД изучались у пациентов со II и III клиническими стадиями новообразований, оперированных в условиях КГП на ПХВ «АРМК» (г. Алматы, РК).

Частота ранних послеоперационных осложнений и госпитальной летальности оценивалась по результатам стационарного лечения сроком до одного месяца, а отдаленных, связанных с прогрессированием онкологического процесса (метастазы и рецидивы), охватывала период до трех лет после операции. Общее проспективное наблюдение каждого пациента включало в себя период от даты госпитализации на оперативное лечение до трех лет, и составило $29,2 \pm 6,3$ месяца. Проведен анализ структуры всех ранних послеоперационных осложнений. Все осложнения были разделены на хирургические и нехирургические. К группе хирургических были отнесены следующие: кровотечение; несостоятельность анастомоза; инфицирование послеоперационной раны; анастомозит; острый панкреатит, поддиафрагмальный абсцесс, абсцесс брюшной полости, госпитальная пневмония и др. В группу нехирургических были включены следующие: острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН);

острая дыхательная недостаточность (ОДН); острая почечная недостаточность (ОПН); ДВС-синдром. Все осложнения, а также частота тромбоэмболических событий (ТГВ и ТЭЛА) представлены в таблицах ниже. Структура ранних и отдаленных (рецидивы и метастазы) послеоперационных осложнений, а также госпитальной летальности до одного месяца в группе РЖ представлена в Таблице 5.13.

Таблица 5.13 – Структура всех послеоперационных осложнений и госпитальной летальности у пациентов, оперированных по поводу РЖ ($n = 122$) [51]

Вид осложнения	Основная подгруппа ($n = 54$)		Подгруппа сравнения ($n = 68$)	
	абс.	%	абс.	%
Хирургические				
Несостоятельность анастомоза	2	3,7	4	5,9
Анастомозит	2	3,7	2	2,9
Поддиафрагмальный абсцесс	0	0	2	2,9
Нагноение послеоперационной раны	1	1,9*	5	7,3
Кровотечение	1	1,9*	3	4,4
Госпитальная пневмония	1	1,9*	4	5,9
Итого:	7	12,9*	20	29,4
Нехирургические				
ОССН	1	1,9	2	2,9
ОПН	1	1,9	2	2,9
ДВС-синдром	2	3,7	3	4,4
ОДН	1	1,9*	3	4,4
Итого:	5	9,2*	10	14,7
ТГВ и ТЭЛА	0	0	2	2,9
Метастазирование	1	1,9*	8	11,8
Рецидивирование	6	11,1	12	17,6
Госпитальная летальность	1	1,9	3	4,4
Примечание: * $p < 0,05$ в отличие от подгруппы сравнения.				

Общая частота ранних хирургических осложнений после операций по поводу РЖ составила 22,1%, а нехирургических – 12,3% [42]. В основной подгруппе пациентов РЖ частота осложнений, как хирургических, так и нехирургических, была достоверно ниже, чем в подгруппе сравнения ($p < 0,05$). В группе сравнения

наблюдалось два эпизода ТГВ, что составило 2,9%, а в общем по всей группе РЖ 1,6%. Общее количество случаев метастазирования в группе РЖ за период наблюдения составило 9 случаев (7,4%), а общего рецидивирования процесса – 18 случаев (14,7%). Послеоперационная летальность в основной подгруппе РЖ составила всего 1,9%, в то время как в группе сравнения РЖ отмечается увеличение данного показателя до 4,4%. Общая госпитальная летальность в ранний послеоперационный период после операций по поводу РЖ составила 3,3% (4 случая), при этом основной причиной летальных исходов явилась полиорганная недостаточность на фоне сепсиса. Для изучения значимости взаимосвязи между уровнем осложнений и исходами оперативного лечения по подгруппам во всех нозологических группах проведена статистическая обработка с использованием критерия χ^2 Пирсона, а также OR и RR, (Таблицы 5.14, 5.16, 5.18).

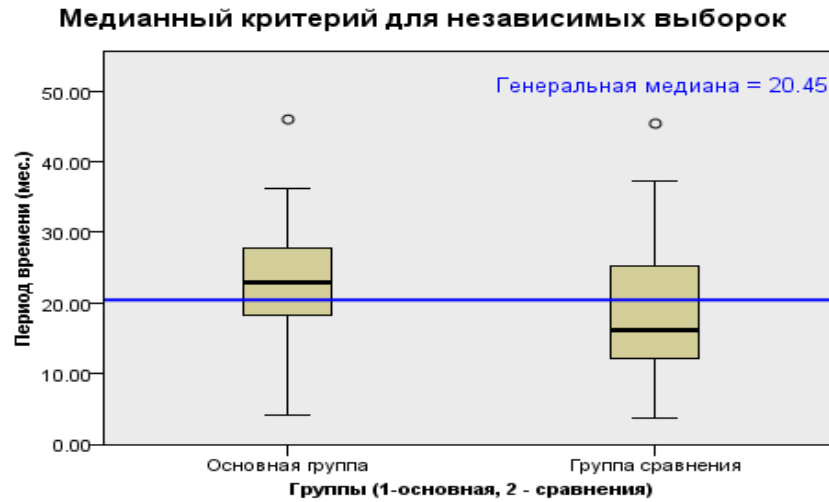
Таблица 5.14 – Результаты статистической обработки количества всех осложнений и уровня летальности по подгруппам РЖ

Показатель	Основная подгруппа (n = 54)	Подгруппа сравнения (n = 68)	Статистический показатель	Уровень достоверности ,p
Все хирургические осложнения, %	12,9 *	29,4	χ^2 Пирсона = 8,557	<0,05
			OR = 3,4	<0,05
			RR = 1,8	<0,05
Все нехирургические осложнения, %	9,2 *	14,7	χ^2 Пирсона = 5,493	<0,05
			OR = 2,6	<0,05
			RR = 1,4	<0,05
Метастазирование, %	1,9*	11,8	χ^2 Пирсона = 4,852	<0,05
			OR = 2,4	<0,05
			RR = 1,1	<0,05
Рецидивирование, %	11,1	17,6	χ^2 Пирсона = 1,613	>0,05
			OR = 1,8	>0,05
			RR = 1,2	>0,05
ТГВ и ТЭЛА, %	0	2,9	χ^2 Пирсона = 1,264	>0,05
			OR = 1,4	>0,05
			RR = 1,0	>0,05
Госпитальная летальность, %	1,9	4,4	χ^2 Пирсона = 0,622	>0,05
			OR = 1,7	>0,05
			RR = 0,8	>0,05

По всем хирургическим и нехирургическим осложнениям, а также по уровню метастазирования в группе РЖ выявлены различия между подгруппами. По таким показателям, как количество ТГВ и ТЭЛА, рецидивирование и летальность, не было выявлено отличий. В основной подгруппе при использовании лапароскопической техники и дополнительной методики лекарственной коррекции ЭД снижалось общее количество гнойно-септических осложнений в ранний послеоперационный период в 3,4 раза в сравнении с группой, где использовали традиционную технику операции без коррекции ЭД. Использование лапароскопической методики приводило к снижению риска развития гнойно-септических осложнений в ранний послеоперационный период в 1,8 раза. В свою очередь количество всех нехирургических осложнений в основной подгруппе РЖ уменьшалось в 2,6 раза, а риск их возникновения был ниже в 1,4 раза, чем в подгруппе сравнения. В основной подгруппе РЖ снижалась также частота метастазирования в 2,4 раза, при этом риск их возникновения в отдаленный период снижался в 1,1 раза. Не найдено значимой зависимости между уровнем госпитальной летальности и способом используемого оперативного доступа, что можно объяснить наличием множества факторов, влияющих на уровень летальности.

Одним из основных показателей эффективности лечения, а также важности ряда прогностических факторов в клинической онкологии, является ОВ: Me ОВ и Me времени дожития (МВД или безрецидивная выживаемость) пациентов. Данные показатели рассчитывали в программе SPSS, при этом проверяли нулевую гипотезу (Рисунок 5.1), использовали метод Каплана – Мейера с составлением таблиц дожития по обеим подгруппам РЖ.

Выявлена достоверная статистическая разница между показателями Me сравниваемых подгрупп РЖ, а именно $\chi^2 = 11,994$; $p = 0,5$. На основании этого нулевая гипотеза была отклонена и принята гипотеза о наличии разницы между показателями в основной подгруппе и в подгруппе сравнения РЖ.



Всего N	122	
Медиана	20.450	
Статистика критерия	13.290	
Степени свободы	1	
Асимптотическая знч. (2-сторонний критерий)	.000	
Поправка на непрерывность Йетса	Хи-квадрат	11.994
	Степени свободы	1
	Асимптотическая знч. (2-сторонний критерий)	.001

1. Множественные сравнения не выполняются, поскольку количество проверяемых полей меньше трех.

Рисунок 5.1 – Результат проверки нулевой гипотезы в группе РЖ

Одногодичная ОВ в основной подгруппе РЖ составила 47%, SE 0,7; двухлетняя и трехлетняя ОВ составили по 10%, SE 0,4. В подгруппе сравнения РЖ одногодичная ОВ составила 33%, SE 0,6; двухлетняя ОВ оказалась на уровне 9%, SE 0,4, а трехлетняя выживаемость составила 3%, SE 0,4. При составлении таблиц дожития в основной подгруппе МВД составила 23,2 месяца, тогда как в подгруппе сравнения МВД – 19,4 месяца. Отмечается тенденция к увеличению МВД в зависимости от хирургического подхода в группе РЖ. Разница достоверная: $\chi^2 = 7,952$; $p = 0,5$.

Далее нами проведена оценка ОВ по методу Каплана – Мейера в зависимости от способа хирургического вмешательства, т.е. между основной и подгруппой сравнения РЖ (Рисунок 5.2).

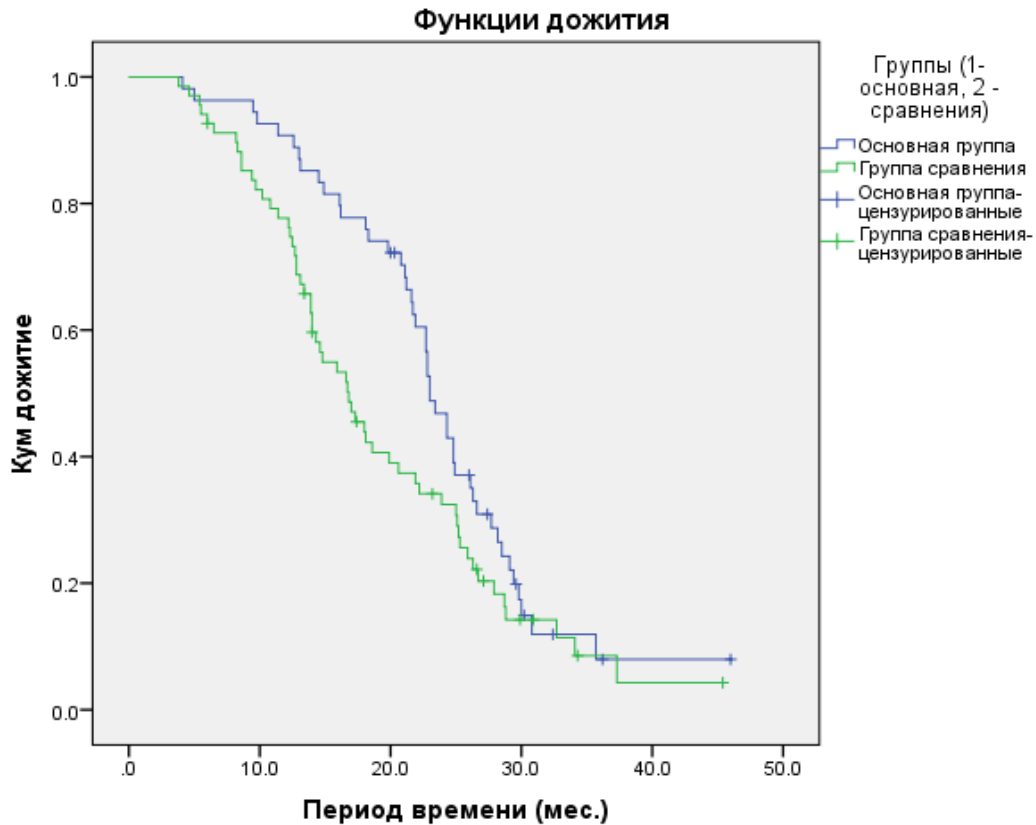


Рисунок 5.2 – Оценка общей выживаемости по методу Каплана – Мейера в группе РЖ в зависимости от выбора способа хирургического доступа

При сравнении двух вариантов хирургического доступа в группе РЖ Ме ОВ для основной подгруппы составила 23,0 месяца, SE 0,8; 95% доверительный интервал (ДИ) (21,4–24,6), для подгруппы сравнения – 16,8 месяца, SE 1,7; 95% ДИ (13,5–20,1). Очевидно, что оперативный доступ является фактором риска. Отмечается существенная разница в медиане выживаемости, статистическая разница между подгруппами РЖ оказалась достоверной: $\chi^2 = 3,517$; $p = 0,061$.

Из приведенного выше анализа видно, что МВД в обеих подгруппах оказалась несколько больше, чем Ме ОВ: это, по всей видимости, указывает на то, что пациенты, у которых произошел рецидив или выявлен метастаз, проживают несколько дольше после этого события, влияя тем самым на ОВ.

Таким образом, отмечается наличие преимуществ в послеоперационный период у хирургического лечения РЖ с помощью лапароскопической техники и дополнительной лекарственной коррекции ЭД (основная подгруппа) за счет:

- 1) низкой госпитальной летальности;
- 2) уменьшения частоты и риска развития послеоперационных как хирургических, так и нехирургических осложнений;
- 3) уменьшения частоты и риска метастазирования;
- 4) увеличения Me ОВ и Me безрецидивной выживаемости.

Данное преимущество, по всей видимости, стало возможным благодаря использованию миниинвазивного и малотравматичного оперативного доступа, а также нивелированию проявлений ЭД за счет протективной коррекции аргинина глутаматом и эналаприлом в периоперационный период. Однако на рубеже 3-летнего периода показатель ОВ в основной подгруппе прогрессивно снизился до 10%, при этом все же превышая уровень ОВ подгруппы сравнения в 3 раза.

У пациентов РГПЖ между подгруппами выявлены различия по числу осложнений в ранний период после хирургического лечения, а также по наличию прогрессирования опухолевого процесса при проспективном наблюдении (Таблица 5.15).

Общее количество нехирургических осложнений после оперативных вмешательств при РГПЖ составило 24,2% без учета тромбоэмболических эпизодов. В свою очередь, уровень хирургических осложнений достигал 28,4%. Имелись значимые различия с группой РЖ: по хирургическим ($p < 0,05$) и нехирургическим осложнениям ($p < 0,001$). В основной подгруппе пациентов РГПЖ частота осложнений, как хирургических, так и нехирургических, была значимо меньше, чем в подгруппе сравнения ($p < 0,05$). По количеству метастазов и рецидивов значимые различия между подгруппами наблюдались только по уровню метастазирования ($p < 0,05$), при этом общее количество метастазов и рецидивов в основной подгруппе с наблюдением до трех лет составило 9 случаев (20,4%), в подгруппе сравнения 15 (29,4%). Процент метастазирования (10,5) и рецидивирования (14,7) в группе пациентов РГПЖ не имел значимых отличий от группы РЖ ($p > 0,05$) [42, 51]. По уровню эпизодов ТГВ и ТЭЛА выявлены отличия между группой РЖ (1,6%) и группой РГПЖ (3,2%; $p < 0,05$). В

послеоперационный период при сроке наблюдения до 30 суток общая госпитальная летальность была на уровне 5,3 %.

Таблица 5.15 – Структура всех осложнений и летальности у пациентов РГПЖ ($n = 95$) [51]

Вид осложнения	Основная подгруппа ($n = 44$)		Подгруппа сравнения ($n = 51$)	
	абс.	%	абс.	%
Хирургические				
Несостоятельность анастомоза	2	4,5	4	7,8
Анастомозит	1	2,3	1	1,9
Абсцесс брюшной полости или забрюшинного пространства	0	0	1	1,9
Нагноение послеоперационной раны	4	9,1	3	5,9
Острый панкреатит	1	2,3	2	3,9
Кровотечение	1	2,3	2	3,9
Госпитальная пневмония без ОДН	2	4,5	3	5,9
Итого:	11	25,0*	16	31,4
Нехирургические				
ОССН	2	4,5	2	3,9
ОПН	1	2,3	4	7,8
ДВС-синдром	3	6,8	5	9,8
ОДН	2	4,5	4	7,8
Итого:	8	18,2*	15	29,4
ТГВ и ТЭЛА	1	2,3	2	3,9
Метастазирование	3	6,8*	7	13,7
Рецидивирование	6	11,4	8	15,7
Госпитальная летальность	2	4,5	3	5,9
Примечание: * $p < 0,05$ в отличие от подгруппы сравнения.				

В Таблице 5.16 представлены данные о взаимосвязи между зарегистрированными осложнениями раннего и позднего послеоперационного периодов и летальностью между подгруппами в группе РГПЖ [51].

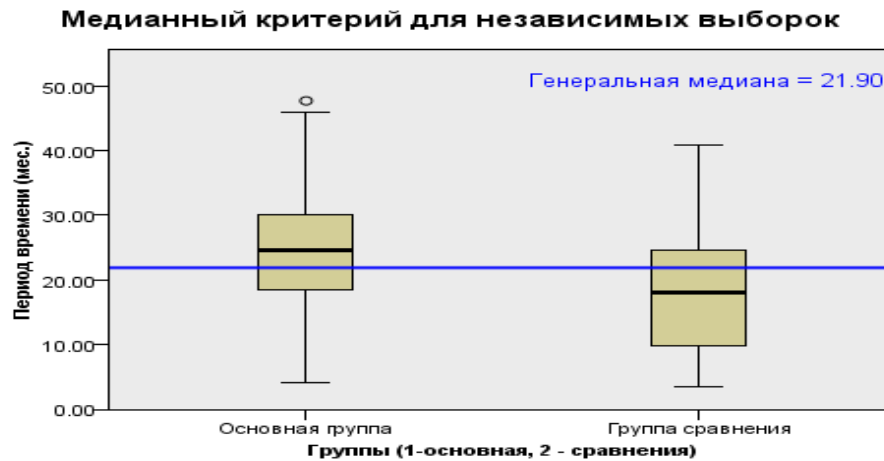
Аналогично группе РЖ выявлены различия между подгруппами по всем ранним хирургическим и нехирургическим осложнениям ($p < 0,05$). По количеству ТГВ и ТЭЛА, а также рецидивов и летальности отличий между подгруппами не обнаружено. В основной группе, в которой использовали способ коррекции ЭД

на фоне лапароскопического оперативного доступа, отмечалось снижение количества хирургических осложнений в 2,5 раза, нехирургических осложнений – в 3,1 раза. Применение комбинации лапароскопического доступа и дополнительной лекарственной терапии, направленной на коррекцию ЭД, сопровождалось уменьшением риска развития хирургических осложнений в 1,4 раза и нехирургических – в 1,8 раза [51]. На основании вышесказанного можно предположить, что использование корригирующей медикаментозной терапии вкпе с миниинвазивной оперативной техникой оказывает защитное действие в отношении эндотелия сосудов у оперированных пациентов РГПЖ, что, в свою очередь, влияет на частоту формирования послеоперационных осложнений и приводит к снижению риска развития этих осложнений.

Таблица 5.16 – Результаты статистической обработки количества всех осложнений и уровня летальности в подгруппах РГПЖ [51]

Показатель	Основная подгруппа (n = 44)	Подгруппа сравнения (n = 51)	Статистический показатель	Уровень достоверности, p
Все хирургические осложнения, %	25,0*	31,4	χ^2 Пирсона = 5,841	<0,05
			OR = 2,5	<0,05
			RR = 1,4	<0,05
Все нехирургические осложнения, %	18,2*	29,4	χ^2 Пирсона = 8,372	<0,001
			OR = 3,1	<0,001
			RR = 1,8	<0,001
Метастазирование, %	6,8*	13,7	χ^2 Пирсона = 4,392	<0,05
			OR = 2,2	<0,05
			RR = 1,3	<0,05
Рецидивирование, %	11,4	15,7	χ^2 Пирсона = 1,367	>0,05
			OR = 1,5	>0,05
			RR = 0,9	>0,05
ТГВ и ТЭЛА, %	2,3	3,9	χ^2 Пирсона = 1,736	>0,05
			OR = 2,3	>0,05
			RR = 1,3	>0,05
Госпитальная летальность, %	4,5	5,9	χ^2 Пирсона = 0,872	>0,05
			OR = 2,1	>0,05
			RR = 1,1	>0,05

Аналогично группе РЖ проведена проверка нулевой гипотезы в группе РГПЖ (Рисунок 5.3) с дальнейшим расчетом ОВ, безрецидивной выживаемости и их медиан.



Всего N	95	
Медиана	21.900	
Статистика критерия	7.597	
Степени свободы	1	
Асимптотическая знч. (2-сторонний критерий)	.006	
Поправка на непрерывность Иетса	Хи-квадрат	6.505
	Степени свободы	1
	Асимптотическая знч. (2-сторонний критерий)	.011

1. Множественные сравнения не выполняются, поскольку количество проверяемых полей меньше трех.

Рисунок 5.3 – Результат проверки нулевой гипотезы в группе РГПЖ

Между показателями медианы значений сопоставляемых подгрупп РГПЖ зарегистрирована значимая разница: $\chi^2 = 6,505$; $p = 0,5$. Вывод: нулевая гипотеза отклоняется, принимаем гипотезу о наличии разницы между показателями в основной группе и группе сравнения РГПЖ.

Одногодичная ОВ в основной подгруппе РГПЖ составила 56%, SE 0,8; двухлетняя – 21%, SE 0,6, а трехлетняя ОВ – 4%, SE 0,4. В подгруппе сравнения РГПЖ одногодичная ОВ составила 32%, SE 0,7; двухлетняя ОВ – 9%, SE 0,4, а периода выживания 3 лет пациенты не достигли.

Безрецидивная выживаемость по таблицам дожития в основной подгруппе составила 26,1 месяца, тогда как в подгруппе сравнения – 18,6 месяцев. Также имеется склонность к увеличению безрецидивной выживаемости в зависимости от использованного оперативного доступа в группе РГПЖ. Разница достоверная: $\chi^2 = 7,639$; $p = 0,006$.

Далее проведен расчет ОВ по методу Каплана – Мейера в основной и в подгруппе сравнения РГПЖ (Рисунок 5.4).

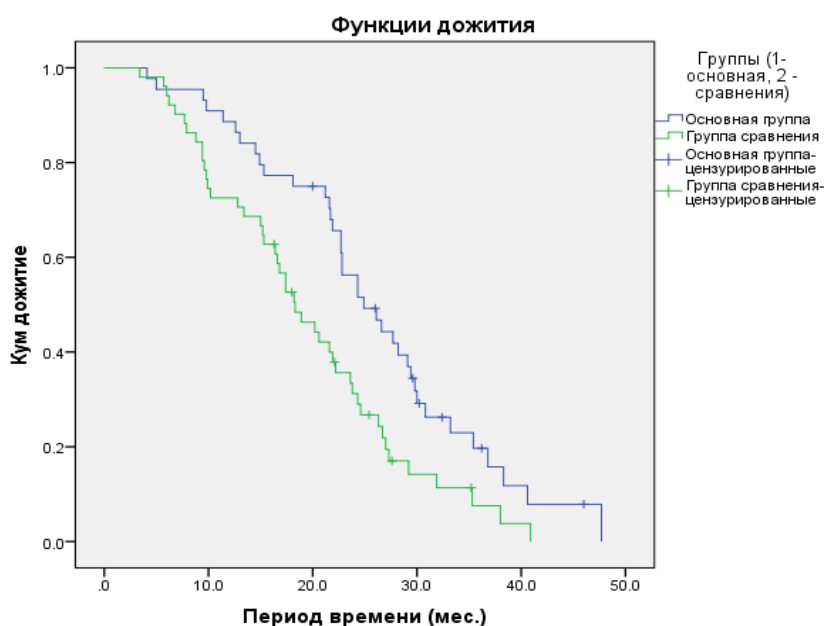


Рисунок 5.4 – Оценка общей выживаемости по методу Каплана – Мейера в группе РГПЖ в зависимости от выбора способа хирургического доступа

При сравнении двух вариантов хирургического доступа в группе РГПЖ Ме ОВ для основной подгруппы составила 24,9 месяца, SE 2,4; 95% ДИ (20,2–29,6). В подгруппе сравнения Ме ОВ была на уровне 18,3 месяца, SE 1,9; 95% ДИ (14,5–22,1). Имеется значимая разница по Ме выживаемости между подгруппами, разница между подгруппами РГПЖ оказалась достоверной: $\chi^2 = 7,399$; $p = 0,007$.

Ме ОВ и Ме безрецидивной выживаемости в подгруппах РГПЖ оказались почти равнозначными. Это может указывать на то, что у большинства пациентов, оперированных по поводу РГПЖ, рецидив заболевания быстро приводит к смерти и промежуток между рецидивом и смертью небольшой. Это еще раз подтверждает агрессивность течения опухолей поджелудочной железы, высокую частоту

рецидивов и метастазов, низкую эффективность специализированного лечения и высокую послеоперационную летальность.

Тем не менее имеется высокая выживаемость оперированных пациентов РГПЖ основной (56%) и подгруппы сравнения (32%) в течение года и почти двухлетняя средняя безрецидивная выживаемость (22,3 месяца для всей группы РГПЖ). Все это указывает на несомненную обоснованность хирургического лечения РГПЖ на современном этапе развития онкохирургии и является косвенным подтверждением преимущества использования щадящих оперативных доступов, а также является стимулом для поиска альтернативных протективных стратегий в хирургии рака органов брюшной полости, направленных на уменьшение проявлений хирургического стресса и последствий дисфункции эндотелия.

В отношении группы ГЦК также проведен анализ всех осложнений и летальности в ранний и отдаленный послеоперационный период (Таблица 5.17).

Таблица 5.17 – Структура всех осложнений и летальности у пациентов с ГЦК ($n = 78$)

Вид осложнения	Основная подгруппа ($n = 39$)		Подгруппа сравнения ($n = 39$)	
	абс.	%	абс.	%
Хирургические				
Поддиафрагмальный абсцесс	1	2,6	3	7,7
Нагноение послеоперационной раны	2	5,1	4	10,2
Сепсис	0	0	1	2,6
Кровотечение	1	2,6	2	5,1
Госпитальная пневмония	2	5,1	4	10,2
Итого:	6	15,4*	14	35,9
Нехирургические				
ОССН	0	0	1	2,6
ОПН	0	0	1	2,6
ДВС-синдром	1	2,6	3	7,7
ОДН	1	2,6	2	5,1
Реактивный плеврит	2	5,1	3	7,7
Итого:	4	10,2*	10	25,6
ТГВ и ТЭЛА	1	2,6*	3	7,7
Метастазирование	2	5,1*	6	15,4
Рецидивирование	8	20,5*	14	35,9
Госпитальная летальность	1	2,6*	4	10,2
Примечание: * $p < 0,05$ в отличие от подгруппы сравнения.				

Частота хирургических осложнений после оперативных вмешательств по поводу ГЦК составила 25,6%, что достоверно не превышало таковые в группах РЖ и РГПЖ ($p > 0,05$). В свою очередь уровень нехирургических осложнений достигал 17,9% без значимых отличий от вышеуказанных групп ($p > 0,05$).

В основной подгруппе пациентов частота осложнений, как хирургических, так и нехирургических, была значимо меньше, чем в подгруппе сравнения ($p < 0,05$). Частота ТГВ и ТЭЛА составила 5,1% по всей группе ГЦК, что было значимо больше в сравнении с группой РЖ ($p < 0,05$). По количеству метастазов и рецидивов наблюдались различия между подгруппами ($p < 0,05$), при этом общее количество метастазов с наблюдением до 3 лет составило 8 случаев (10,3%), а число случаев рецидивирования достигло 22, что составило 28,2%. Количество рецидивов в группе пациентов ГЦК было значимо больше в сравнении с группами РЖ и РГПЖ ($p < 0,001$). По общему уровню метастазирования значимых различий между тремя группами не наблюдалось. В ранний послеоперационный период общая для обеих подгрупп госпитальная летальность определена как 6,4%, что превышало аналогичный показатель в общей группе РЖ ($p < 0,001$), и не было достоверных отличий от группы РГПЖ.

В Таблице 5.18 представлены данные о взаимосвязи между зарегистрированными осложнениями раннего и позднего послеоперационного периодов и летальностью в межгрупповом аспекте в группе ГЦК.

Таблица 5.18 – Результаты статистической обработки количества всех осложнений и уровня летальности в подгруппах ГЦК

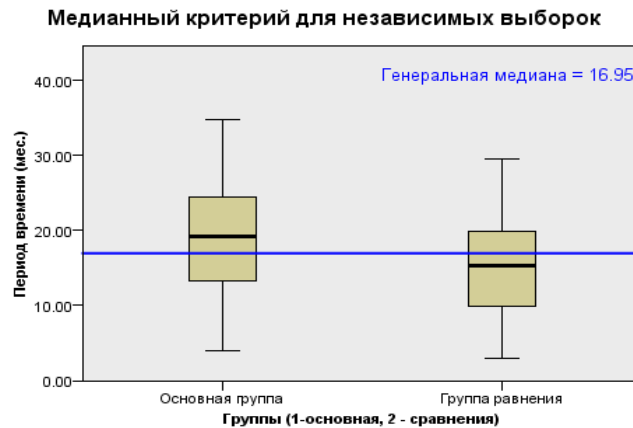
Показатель	Основная подгруппа (n = 39)	Подгруппа сравнения (n = 39)	Статистический показатель	Уровень достоверности, p
Все хирургические осложнения, %	15,4*	35,9	χ^2 Пирсона = 9,372	<0,001
			OR = 3,7	<0,001
			RR = 1,9	<0,001
Все нехирургические осложнения, %	10,2*	25,6	χ^2 Пирсона = 7,841	<0,001
			OR = 3,2	<0,001
			RR = 1,6	<0,001
Метастазирование, %	5,1*	15,4	χ^2 Пирсона = 8,194	<0,001
			OR = 3,2	<0,001
			RR = 1,5	<0,001
Рецидивирование, %	20,5*	35,9	χ^2 Пирсона = 6,367	<0,05
			OR = 2,7	<0,05
			RR = 1,3	<0,05

Продолжение Таблицы 5.18

ТГВ и ТЭЛА, %	2,6*	7,7	χ^2 Пирсона = 5,392	<0,05
			OR = 2,8	<0,05
			RR = 1,3	<0,05
Госпитальная летальность, %	2,6*	10,2	χ^2 Пирсона = 6,274	<0,001
			OR = 3,1	<0,001
			RR = 1,5	<0,001

Выявлены значимые различия между подгруппами по всем изученным показателям. В основной подгруппе отмечалось снижение количества хирургических осложнений в 3,7 раза, нехирургических осложнений – в 3,2 раза, ранних тромбоэмболических событий – в 2,8 раза и летальности – в 3,1 раза. В отдаленный период в основной подгруппе ГЦК уровень метастазов уменьшался в 3,2 раза, а частота рецидивов снижалась в 2,7 раза, при этом риск их формирования снижался в 1,5 и 1,3 раза соответственно. Применение в основной подгруппе комбинации лапароскопического доступа и дополнительной терапии, направленной на коррекцию ЭД, приводило к снижению риска развития хирургических осложнений в 1,9 раза, нехирургических – в 1,6 раза а также ТГВ – в 1,3 раза. На основании вышесказанного можно предположить, что использование корригирующей медикаментозной терапии вкупе с миниинвазивной оперативной техникой оказывает защитное действие в отношении эндотелия сосудов у оперированных пациентов ГЦК, что, в свою очередь, влияет на частоту формирования послеоперационных осложнений и уменьшает риск их формирования. В целом как по совокупной частоте осложнений в ранние сроки после операции, так и по числу случаев рецидивов и метастазов, определяемых как конечная точка наблюдения, отмечалось явное и статистически значимое превышение в подгруппе, не подвергавшейся коррекции ЭД. Дополнительным доказательством роли исследованных параметров, характеризующих наличие ЭД, и эффективности ее коррекции, служит оценка структуры осложнений обеих подгрупп и соотношения частоты развития ранних «хирургических» и отдаленных «онкологических» осложнений. Аналогично группам РЖ и РГПЖ, в группе ГЦК также проведена проверка состоятельности нулевой гипотезы (Рисунок 5.5).

Не выявлено разницы в медиане выживаемости по подгруппам ГЦК, и статистические различия между этими показателями оказались недостоверными: $\chi^2 = 1,846$, $p = 0,5$. Таким образом, нулевая гипотеза принимается: гипотеза об отсутствии разницы между показателями в основной группе и группе сравнения ГЦК.



Всего N	78	
Медиана	16.950	
Статистика критерия	2.513	
Степени свободы	1	
Асимптотическая знч. (2-сторонний критерий)	.113	
Поправка на непрерывность Иетса	Хи-квадрат	1.846
	Степени свободы	1
	Асимптотическая знч. (2-сторонний критерий)	.174

1. Множественные сравнения не выполняются, поскольку общий критерий не обнаруживает значимых различий по всем выборкам.

Рисунок 5.5 – Результат проверки нулевой гипотезы в группе ГЦК

Одногодичная ОВ в основной подгруппе ГЦК составила 31%, SE 0,8; двухлетняя – 5%, SE 0,4. В подгруппе сравнения ГЦК одногодичная ОВ составила 21%, SE 0,7; двухлетняя ОВ – 4%, SE 0,3. К сожалению, в обеих подгруппах периода выживания 3 лет никто из пациентов не достиг. Безрецидивная выживаемость в основной подгруппе составила 19,3 месяца, в свою очередь МВД в подгруппе сравнения оказалось еще меньше: 16,0 месяцев. Отмечается тенденция к снижению безрецидивной выживаемости по подгруппам ГЦК. Разница между подгруппами достоверная: $\chi^2 = 3,036$;

$p = 0,081$. При расчете ОВ по методу Каплана – Мейера в основной и в подгруппе сравнения ГЦК также отмечается уменьшение Ме ОВ (Рисунок 5.6).

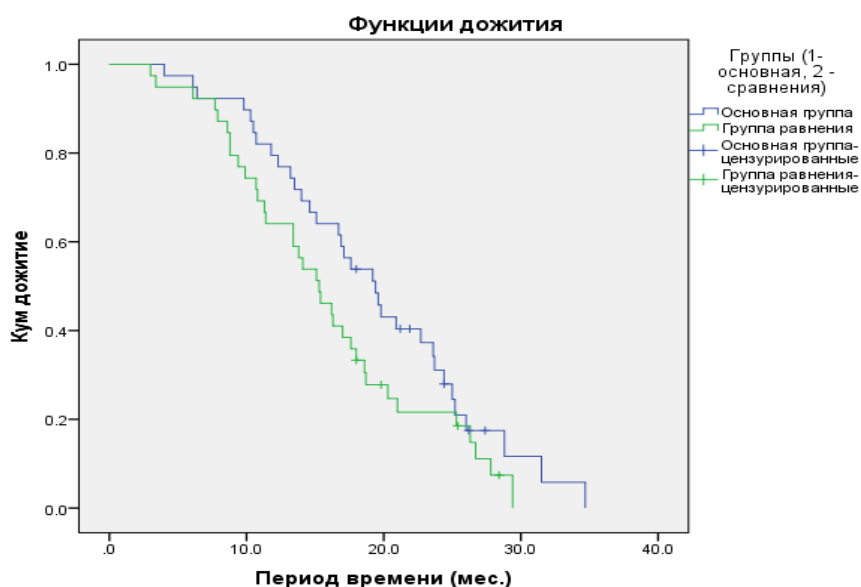


Рисунок 5.6 – Оценка общей выживаемости по методу Каплана – Мейера по подгруппам ГЦК

При аналогичном сравнении двух вариантов оперативного доступа в группе ГЦК, Ме ОВ для основной подгруппы составила 19,4 месяца, SE 1,6; 95% ДИ (16,2–22,6), а для подгруппы сравнения – 15,3 месяца, SE 1,5; 95% ДИ (12,4–18,2). Разница между подгруппами ГЦК достоверная: $\chi^2 = 2,509$; $p = 0,113$.

Таким образом, как Ме ОВ, так и Ме безрецидивной выживаемости в группе ГЦК оказались почти одинаковыми, но значительно меньше в сравнении с таковыми при РЖ и РГПЖ. По видимому, рецидив в этой группе является основной причиной смерти, т.е. у большинства пациентов рецидив заболевания быстро приводит к смерти без длительного промежутка между рецидивом и смертью. Помимо этого, при отсутствии эффективных вариантов лечения рецидивирование основного процесса зачастую приводит к летальному исходу. Нельзя забывать также про то, что ГЦК изначально биологически агрессивна, и даже после радикального хирургического лечения очень часто рецидивирует и дает метастазы, что, в свою очередь, ухудшает прогноз выживания. Поэтому контроль рецидивов – одна из ключевых стратегий постхирургического лечения

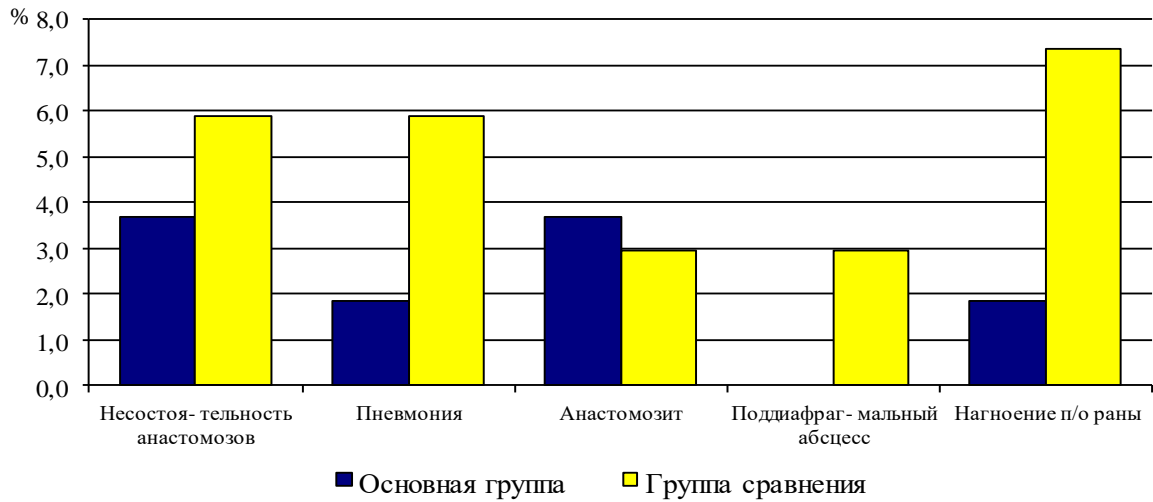
ГЦК, что важно учитывать при назначении адьювантной терапии и в вопросе определения строгих показаний в дальнейшем для оперативного лечения пациентов с ГЦК. Общая графическая характеристика структуры ранних и отдаленных, связанных с прогрессированием новообразования послеоперационных осложнений в целом по сравниваемым нозологическим группам без учета стадии представлена на Рисунках 5.7 и 5.8.

У пациентов РЖ среди ранних послеоперационных осложнений было отмечено наличие несостоятельности сформированных анастомозов. Частота данного осложнения была не выше в подгруппе сравнения ($p > 0,05$). По частоте развития пневмонии различия были более значительными ($p < 0,05$). Анастомозит чаще наблюдался в основной подгруппе, а поддиафрагмальные абсцессы только в подгруппе сравнения. Значительно чаще у пациентов подгруппы сравнения имело место нагноение послеоперационной раны ($p < 0,05$).

У пациентов РГПЖ также часто регистрировалась несостоятельность анастомозов. При этом в подгруппе сравнения частота данного осложнения имела значительное превышение над основной ($p < 0,05$). Несостоятельность анастомоза развивалась только при проведении ГПДР.

Обращает на себя внимание, как и в ранее описанной группе пациентов РЖ, относительное превышение частоты развития анастомозитов в основной группе у пациентов РГПЖ. Представляется, что выраженность воспалительной реакции у пациентов, получавших разработанное лечение, оказывается ниже, чем у пациентов без такового. Соответственно, купирование воспаления в области анастомоза обеспечивает предотвращение его несостоятельности. Достигается это, как мы полагаем, нормализацией системных функций эндотелия. Также относительно снижалась в основной группе РГПЖ частота госпитальной пневмонии ($p > 0,05$). Среди прочих воспалительных осложнений определенную роль играл острый панкреатит, частота встречаемости которого была одинаковой по подгруппам. Не имелось значимых различий между подгруппами по частоте нагноения послеоперационной раны ($p > 0,05$).

Рак желудка



Рак головки поджелудочной железы



Гепатоцеллюлярная карцинома

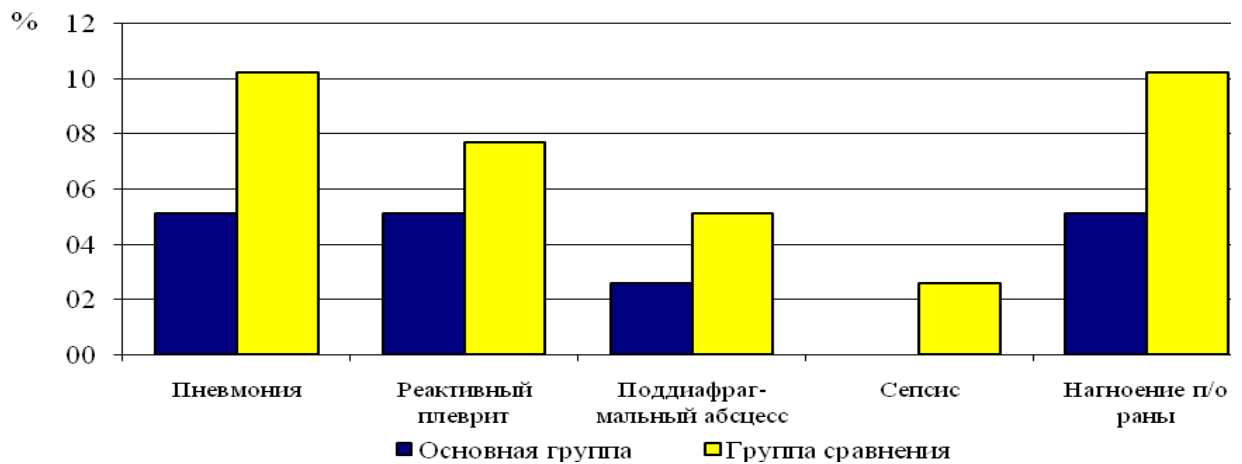
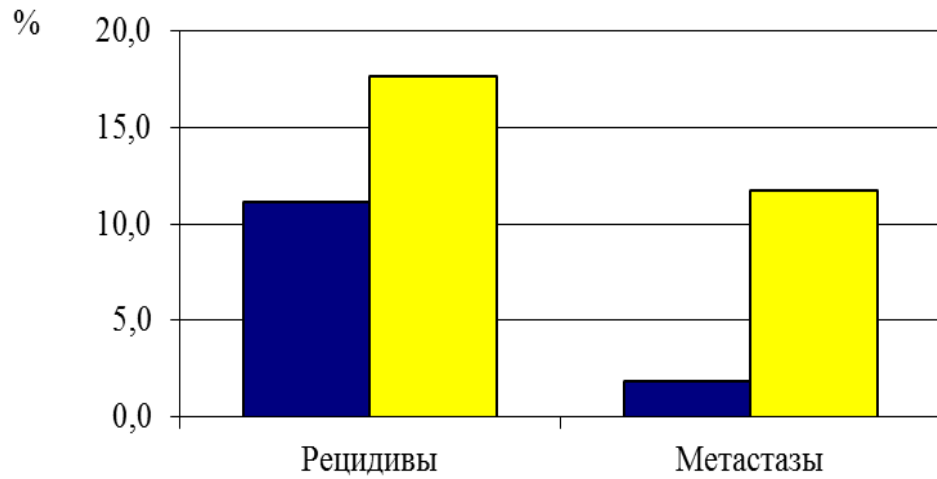
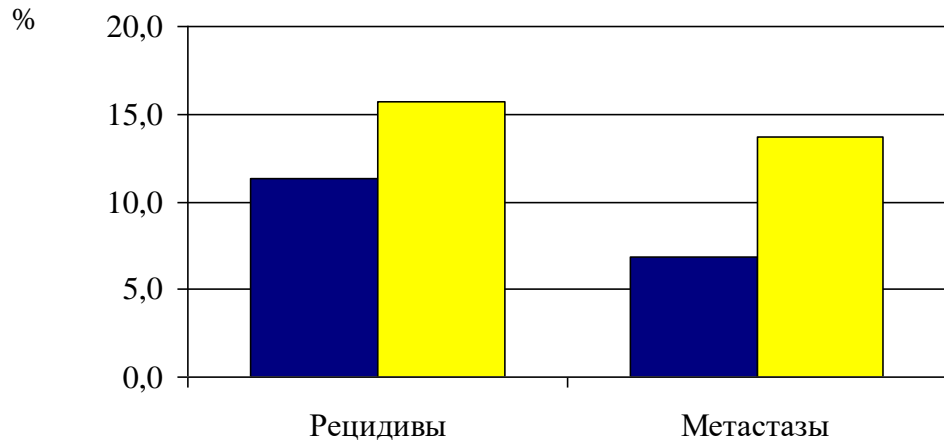


Рисунок 5.7 – Структура осложнений раннего послеоперационного периода у оперированных пациентов

Рак желудка



Рак головки поджелудочной железы



Гепатоцеллюлярная карцинома

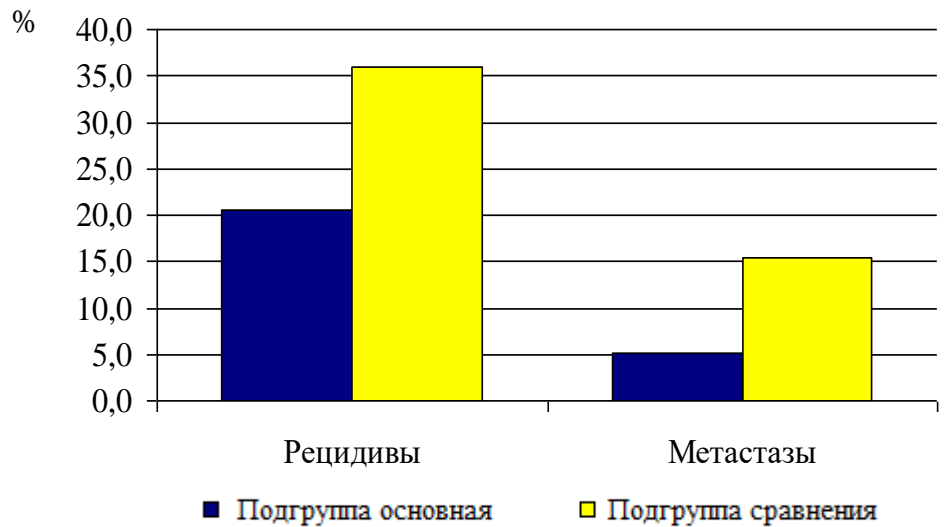


Рисунок 5.8 – Структура отдаленных осложнений у оперированных пациентов

Отсутствие вмешательств на полых органах брюшной полости определило доминирование в структуре гнойно-воспалительных осложнений раннего послеоперационного периода у пациентов с ГЦК пневмонии и нагноения послеоперационных ран. Прослеживалось относительное снижение частоты данных процессов у пациентов основной подгруппы. В указанных случаях различия между подгруппами были значимыми ($p < 0,05$).

Результаты проведенного анализа подтверждают практически равномерное снижение частоты различных гнойно-воспалительных осложнений у пациентов с разными формами злокачественных новообразований при применении комплекса средств, нормализующих функцию сосудистого эндотелия. По направленности эффекта и его выраженности не определялось существенных различий, связанных как с нозологией, со стадией заболевания, так и с формой осложнения. Данное наблюдение может служить четким подтверждением разрабатываемой в исследовании концепции роли системных эндотелиальных факторов в генезе хирургических осложнений.

В обеих подгруппах и при всех нозологических формах в структуре отдаленных осложнений чаще наблюдались рецидивы злокачественного новообразования. Общей тенденцией также являлось резкое превышение относительной частоты рецидивов при стандартном лечении, т.е. в группе сравнения. Так, превышение частоты рецидивов в группе сравнения над основной группой при РЖ составило 1,8 раза ($p > 0,05$), тогда как число метастазов – 2,4 раза ($p < 0,05$). Аналогичные соотношения у пациентов РГПЖ достигали 1,5 ($p > 0,05$) и 2,2 раза ($p < 0,05$) соответственно, а при ГЦК – 2,7 ($p < 0,05$) и 3,2 раза ($p < 0,001$).

Мы полагаем, что основной причиной такого расхождения может являться разное влияние степени коррекции ЭД и объема проведения оперативного вмешательства, т.е. удаление опухолевой ткани в первичном очаге и регионарных лимфатических узлах. При наличии субстрата для локорегионарного рецидива его вероятность остается высокой даже при эффективной коррекции ЭД, которая, как мы полагаем, способна обеспечить снижение возможности лимфогематогенного

распространения клеток новообразования с формированием отдаленных метастазов.

Отдельно была проанализирована частота тромботических осложнений, поскольку коррекция ЭД позволяет непосредственно компенсировать гемостазиологические нарушения, повышающие риск ТГВ и ТЭЛА.

В общей сложности тромботические осложнения у обследованных пациентов всех нозологических форм в ранний послеоперационный период развились в 9 случаях, что составило 3,05%. В группе РЖ зафиксировано 2 случая, при этом оба случая произошли в подгруппе сравнения (Таблица 5.19).

Таблица 5.19 – Частота тромботических осложнений в ранний послеоперационный период

Новообразование	Подгруппа пациентов				P
	основная		сравнения		
	абс. число	%	абс. число	%	
РЖ ($n = 122$; 54/68*)	0	0,0	2	2,9	>0,05
РГПЖ ($n = 95$; 44/51*)	1	2,3	2	3,9	>0,05
ГЦК ($n = 78$; 39/39)	1	2,6	3	7,7	<0,05
Всего ($n = 295$; 137/158*)	2	1,5	7	4,4	<0,05

Примечание: * В числителе – основная, в знаменателе – подгруппа сравнения.

При РГПЖ выявлен 1 случай тромбоза в основной группе и 2 – в группе сравнения. Аналогичные показатели у пациентов с ГЦК составили 1 и 3 случая соответственно. Таким образом, всего тромботические осложнения развились у 2 пациентов из основной группы и у 7 из группы сравнения (1,5 и 4,4% соответственно, $p < 0,05$).

За период наблюдения в амбулаторных условиях общая частота тромботических осложнений была большей и составила по всей группе обследованных 4,7% ($n = 14$) (Таблица 5.20). При этом наблюдались определенные различия в сторону превышения частоты таковых в группе сравнения. Так, при РЖ имелось 6 случаев тромбозов различной локализации у пациентов, не получавших медикаментозной коррекции ЭД, и только 2 – при проведении последней.

Таблица 5.20 – Частота тромботических осложнений в отдаленный послеоперационный период

Новообразование	Подгруппа пациентов				<i>p</i>
	основная		сравнения		
	абс. число	%	абс. число	%	
РЖ (<i>n</i> = 122; 54/68*)	2	3,7	6	8,8	>0,05
РГПЖ (<i>n</i> = 95; 44/51*)	1	2,3	2	3,9	>0,5
ГЦК (<i>n</i> = 78; 39/39*)	0	0,0	3	7,7	>0,05
Всего (<i>n</i> = 295; 137/158*)	3	2,2	11	7,0	<0,001

Примечание: * В числителе – основная, в знаменателе – подгруппа сравнения.

Соответствующие показатели при РГПЖ составили 2 и 1, а при ГЦК – 3 и 0. Всего по группе сравнения имелось 11 случаев клинически значимых тромбозов, а по основной группе – всего 3 случая ($p < 0,05$). При суммировании показателей за оба срока наблюдения оказалось, что у пациентов РЖ всего имелось 2 случая тромбозов в основной и 8 случаев в подгруппе сравнения (3,7 и 11,8% соответственно, $p < 0,05$). При РГПЖ сравниваемые показатели составили 4,5 и 7,8% ($p > 0,05$), а у пациентов с ГЦК – 2,6 и 15,4% ($p < 0,001$) (Рисунок 5.9).

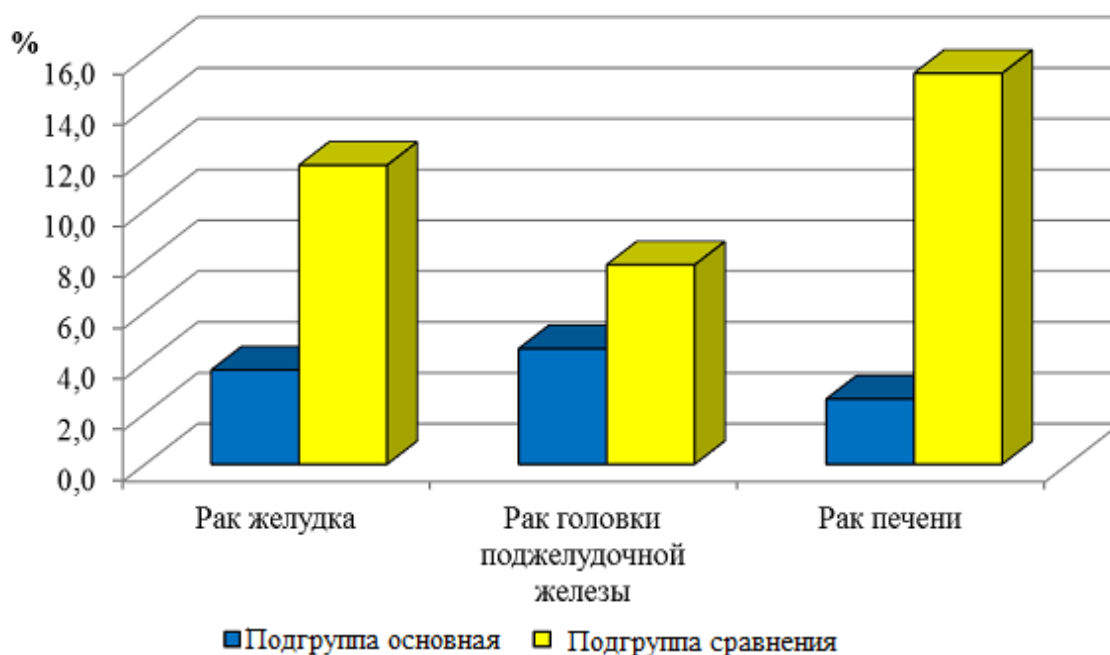


Рисунок 5.9 – Общая частота тромботических осложнений по нозологиям за период исследования

Тем не менее различия, обладающие значимостью, при применении принятого способа анализа, выявлены не были. Это, вероятно, связано с относительно небольшой частотой развития осложнений данного типа у пациентов, подвергавшихся радикальным оперативным вмешательствам, в значительной части случаев обеспечившим выздоровление или, по крайней мере, длительную ремиссию злокачественного новообразования и отсутствие его негативного воздействия на функциональное состояние системы гемостаза.

Таким образом, при всех изученных нозологических формах регистрировались однонаправленные изменения параметров состояния сосудистого эндотелия на этапах исследования, выражавшиеся в значимом уменьшении числа ЦЭК, концентрации vWF и нормализации вазодилатирующей функции сосудов при использовании комбинации миниинвазивного оперативного доступа и методики комбинированной лекарственной коррекции ЭД.

Нарушения функции эндотелия ассоциированы с активацией тромбоцитарно-сосудистого и плазменно-коагуляционного звена системы гемостаза в периоперационный период. Стабилизация эндотелиального статуса в виде уменьшения проявлений ЭД способствует профилактике риска тромботических осложнений и других нарушений гомеостаза, ассоциированных с оперативным вмешательством.

Во всех основных подгруппах РЖ, РГПЖ и ГЦК, где использовали миниинвазивный лапароскопический оперативный доступ и дополнительную медикаментозную коррекцию ЭД, отмечались преимущества в виде меньшей госпитальной летальности, уменьшения частоты и риска развития ранних хирургических и нехирургических осложнений, уменьшения частоты и риска метастазирования, а также более высокий уровень общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с подгруппами сравнения.

Группа РЖ имела более высокие медианы общей и безрецидивной выживаемости в сравнении с группами РГПЖ и ГЦК. В свою очередь в группе РГПЖ медианы общей и безрецидивной выживаемости оказались почти равнозначными. В группе ГЦК наблюдалась аналогичная ситуация, но с меньшими

значениями как медианы ОВ, так и медианы безрецидивной выживаемости, в сравнении с группами РЖ и РГПЖ. По всей видимости, у большинства пациентов рецидив заболевания быстро приводит к смерти без значимого промежутка между рецидивом и летальным исходом. Несомненно, что и РГПЖ, и ГЦК являются агрессивными опухолями брюшной полости, и даже при условии соблюдения радикальности хирургического лечения и своевременности химиолучевой терапии очень часто рецидивируют и дают метастазы, что значительно ухудшает прогноз общей выживаемости.

Таким образом, снижение степени повреждения тканей за счет применения относительно малоинвазивных вмешательств и методики комбинированного использования лекарственной коррекции ЭД в периоперационный период у пациентов РЖ, РГПЖ и ГЦК позволило улучшить результаты лечения в ранний и отдаленный послеоперационный период.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ОБСУЖДЕНИЕ

Достижения в эффективности противораковой терапии вместе с прогрессом в скрининге и диагностике улучшили результаты лечения пациентов и привели к заметному увеличению выживаемости после рака за последние десятилетия [102].

Несмотря на многочисленные исследования, подробно описывающие взаимодействие между раком и его микроокружением через воспалительную сеть, статус воспаления, связанного с раком, по-прежнему трудно распознать в клинических условиях [213]. ГЦК является шестым по распространенности видом рака и четвертой по значимости причиной смертности от рака во всем мире [182]. После радикальной резекции РЖ рецидив или метастазы возникают примерно у 35–70% пациентов в течение 5 лет [335].

В настоящем проспективном исследовании приняли участие 295 пациентов, оперированных по поводу РЖ, РГПЖ и ГЦК. Во всех случаях диагноз был верифицирован. В контрольную группу вошли 40 клинически здоровых лиц в возрасте от 40 до 72 лет. 112 пациентов составили группу РЖ, 95 – РГПЖ и 78 – ГЦК II и III стадий.

В целях изучения функционального состояния резистентности сосудистой стенки использовали тест на ЭЗВД с реактивной гиперемией по способу D. Selertajer и соавторов [259] в модификации Д. А. Затейщиковой и соавторов [387]. Нормальной реакцией ПА на увеличение скорости кровотока считается расширение не менее чем на 10% от исходной величины, а меньшие ее значения, т.е. вазоконстрикцию, принято рассматривать как патологические реакции.

В ответ на увеличение скорости крови (т.е. напряжения сдвига) эндотелий инициирует вазодилатацию, опосредованную потоком, которая широко используется в клинических исследованиях в качестве показателя состоятельности эндотелия [167]. Средние показатели ЭЗВД ПА у взрослых здоровых добровольцев варьируют в пределах от $8,23 \pm 4,51$ до $13,32 \pm 0,6\%$ [51, 120].

Для количественной регистрации ЦЭК в крови использовали методику J. Hladovec [194], в интерпретации Н. Н. Петрищева и соавторов [11], основанную

на изоляции десквамированных ЭК вместе с тромбоцитами, с последующей АДФ-зависимой агрегацией тромбоцитов. По данным М. С. Табарова и соавторов [62], значения ЦЭК находятся в пределах от 2×10^4 до 4×10^4 кл./л плазмы крови, при этом авторы указывают на высокую специфичность определения ЦЭК данным способом, в свою очередь О. А. Берсенева и соавторы [2] определили условную норму как $1-3 \times 10^5$ кл./л.

Для количественной оценки vWF использовали определение степени ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов по G. Born [93]. Общепринято, что и степень, и скорость ристоцетин-индуцированной агрегации тромбоцитов находится в пределах 50–70% оптической плотности, при этом размер агрегатов составляет 3,0–5,0 мкм [50, 51].

Исследование показало, что у всех пациентов РЖ, РГПЖ и ГЦК исходно, до оперативного вмешательства, регистрировалось значительное превышение числа ЦЭК, уровня vWF и ЭЗВД в сравнении со значениями соответствующих контрольных групп. Это указывает на то, что у пациентов со злокачественными новообразованиями органов брюшной полости исходно компрометирован эндотелиальный статус сосудов: нарушена функциональная активность ЭК на фоне вазоконстрикции и склонности к гиперкоагуляции, что в целом можно расценить как наличие исходной ЭД.

Это соотносится с мнением многих авторов, которые пришли к заключению, что ЭК ответственны за регуляцию сосудистого тонуса, гемостаз и контроль тромбоза, а также активно участвуют в процессах клеточной адгезии, пролиферации гладкомышечных клеток и сосудистого воспаления [5, 202, 276, 326]. Помимо этого, ингибирование вазодилатации, характерное для ЭД, поддерживает пролиферацию клеток и антиапоптотические реакции, усиливая ее связь с раком [138]. Отличительной чертой острого и хронического воспаления является широко распространенная активация ЭК, которая провоцирует избыточную секрецию vWF из пула хранения ЭК [307].

Доказано, что ЭД играет существенную роль в формировании как ранних, так и отдаленных послеоперационных осложнений при хирургическом лечении РЖ,

РГПЖ и ГЦК. Пациенты с более высокими уровнями ЦЭК, vWF и сниженной ЭЗВД имеют более высокие риски развития осложнений, такие как несостоятельность анастомозов, гнойно-воспалительные осложнения и ранние тромбозы.

В настоящее время вопросы взаимосвязи между предоперационной ЭД и послеоперационными результатами остаются малоизученными [279]. Общеизвестно, что нарушение метаболизма ЭК способствует сосудистым расстройствам через ЭД или избыточный ангиогенез [149]. Все большее признание получает тот факт, что дисфункция сосудистых ЭК является одной из ключевых движущих сил метастазирования опухолей [352]. Многочисленными исследованиями доказано, что периферическая микрососудистая дисфункция, оцененная по реактивности ПА, ассоциируется с повышенным риском послеоперационных осложнений [51, 162, 193]. Многие авторы считают, что ось vWF-эндотелий имеет определяющее значение в прогрессировании опухоли [58, 146, 270]. Существует мнение, что интегральная связь между туморогенезом и ангиогенезом подтверждает потенциальную роль vWF в развитии РЖ [176].

Исходное состояние гемостаза у всех пациентов характеризовалось гиперактивацией плазменно-коагуляционного звена гемостаза как проявление хронического ДВС-синдрома. В дальнейшем наблюдалась активация сосудисто-тромбоцитарного звена, сопровождавшаяся снижением антиагрегационного потенциала. По данным факторного анализа, для выраженной активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза дисфункция эндотелия оказалась наиболее значимым из исследованных факторов с вкладом, составившим 0,24 ($p < 0,001$).

Клиническое течение ДВС-синдрома у пациентов со злокачественными новообразованиями, как правило, менее интенсивно и распространено и может оставаться бессимптомным: от тромбоцитопении и потребления факторов свертывания до клинически выраженного сосудистого тромбоза и микрососудистых тромбоцитарных пробок [222].

При анализе всех нозологических подгрупп выявлено, что отклонения суммарных значений ЦЭК, vWF и ЭЗВД на II, III или IV этапах исследования

соотносились с увеличением риска возникновения осложнений в ранний послеоперационный период в 2,9, 1,7 и 1,8 раза ($p < 0,0001$) соответственно [42].

Исследованиями показано, что даже небольшие по объему абдоминальные операции приводят к нарушению системной эндотелиальной функции в ранние сроки после операции [51, 263].

Установлено, что в подгруппах пациентов с использованием комбинации миниинвазивного лапароскопического оперативного доступа и методики комбинированной лекарственной коррекции дисфункции эндотелия с помощью препаратов аргинина глутамата (1 г/сутки) и эналаприла (2,5–5,0 мг/сутки) регистрировалось снижение уровня ЦЭК и vWF в 4,2 и 4,7 раза соответственно и повышение степени ЭЗВД в 4,0 раза на этапах исследования ($p < 0,0001$). Предложенный способ комплексной коррекции ЭД сопровождался снижением частоты развития гнойно-септических осложнений в 2,9 раза и тромбоэмболических осложнений в 4,0 раза в ранний послеоперационный период при снижении их риска развития в 1,4 раза [42].

В последние годы широко изучаются перспективные методы лечения рака с использованием потенциала метаболического перепрограммирования МКО, в частности метаболизма аминокислот, липидов и глюкозы [240]. Одним из вариантов, который можно использовать в дополнение к традиционным методам лечения рака, является перспектива лечебных эффектов добавления аргинина [272].

А. Deveaux и соавторы считают, что у взрослых с избыточным весом использование низкодозированного медленновысвобождающегося аргинина (инъекционная форма) по сравнению с быстро высвобождающейся формой перорального аргинина заметно благоприятствует синтезу NO [321].

Другие авторы утверждают, что как высокие дозы аргинина глутамата (9–24 г/сутки), так и низкие (3–7 г/сутки) улучшают эндотелиальную функцию [220]. Имеются данные, что пероральный аргинин (3 г/сутки) улучшает эндотелиальную функцию у пациентов с гипертонией посредством регуляции некодирующих РНК [82].

М. В. Покровский и соавторы (2016) разработали экспериментальный способ коррекции ЭД комбинацией наноструктурированных аргинина и норвалина (патент № RU2014144762A), а Д. В. Щеблыкин и соавторы (2023) предложили способ коррекции ЭД на модели L-NAME-индуцированного дефицита оксида азота (патент № RU0002810415) в эксперименте.

С. Г. Дзугкоев и соавторы показали, что аргинин и норвалин демонстрируют антиоксидантные и NO-стимулирующие свойства на фоне никелевой интоксикации: аргинин участвует в механизмах регуляции экспрессии eNOS, а норвалин – в ингибировании аргиназы и повышении оксида азота [18].

S. Ekeloef и соавторы (2024) пришли к выводу, что ЭД связана с нарушениями пути аргинина и NO, а вмешательства, способные защитить функцию эндотелия, могут потенциально привести к снижению периоперационного сердечно-сосудистого риска [153].

Исследование A. Nagy и соавторов (2023) показало, что улучшение функции артериального эндотелия при применении эналаприла положительно коррелировало со снижением АД [147]. По данным других авторов, ингибирование ангиотензин-превращающего фермента и рецептора ангиотензина II связано с лучшей функцией эндотелия, чем у пациентов, получавших лечение блокаторами кальциевых каналов или бета-рецепторов [122, 123].

Использование предложенного нами комбинированного подхода для коррекции дисфункции эндотелия сопровождалось значимым снижением частоты отдаленных метастазов рака органов брюшной полости в 2,6 раза при сроке динамического наблюдения до 3 лет.

По некоторым данным, использование периоперационного добавления аргинина улучшает восстановление после операции НК-клеток, негативно модулированных в результате хирургического стресса [262]. Количественная оценка содержания в крови аргинина и метаболитов пути аргинин/NO в ранний послеоперационный период позволяет диагностировать несостоятельность анастомоза и непроходимость кишечника в хирургии колоректального рака [219].

Аргинин, являющийся донатором NO, при применении в послеоперационный период способствует ускоренному заживлению ран,

улучшает восстановление и сокращает продолжительность лечения благодаря своим антиоксидантным и антирадикальным эффектам, реализуемым через стимуляцию синтеза NO [384].

В настоящее время не подлежит сомнению тот факт, что лапароскопические операции превосходят открытые операции с точки зрения периоперационной безопасности для пациентов, особенно старших возрастных групп. Безусловно, лапароскопические операции характеризуются меньшей степенью операционного стресса [325] и послеоперационных осложнений [217].

Нами выявлено, что пациенты РЖ, РГПЖ и ГЦК, оперированные в условиях лапароскопического оперативного доступа с использованием дополнительной лекарственной коррекции дисфункции эндотелия, имели более высокие достоверные значения одногодичной выживаемости, а также медиан общей и безрецидивной выживаемости в отличие от групп сравнения, где использовали лапаротомный доступ.

В результате проведенного исследования подтверждено наличие и доказана роль ЭД в формировании послеоперационных осложнений хирургического лечения пациентов РЖ, РГПЖ и ГЦК.

Ввиду наличия у изученных пациентов потенциального уменьшения частоты и риска развития послеоперационных осложнений, а также увеличения сроков общей и безрецидивной выживаемости, использование малоинвазивных хирургических технологий и донаторов NO в комбинации с ингибиторами АПФ может быть рекомендовано в хирургии рака органов брюшной полости в качестве одного из подходов к профилактике и коррекции ЭД.

ВЫВОДЫ

1. До начала противоопухолевого лечения у всех пациентов (100 %) с резектабельным раком желудка, раком головки поджелудочной железы и гепатоцеллюлярной карциномой нарушена функциональная активность эндотелия микроциркуляторного русла: по сравнению с контрольной группой наблюдалось превышение количества циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов, уровня фактора Виллебранда и степени эндотелий-зависимой вазодилатации в среднем в 4,7; 2,6 и 2,1 раза соответственно ($p < 0,05$).

2. Исходные значения диаметра плечевой артерии до и после манжеточной пробы, как показатель эндотелий-зависимой вазодилатации, значения индексов агрегации и дезагрегации тромбоцитов в основной группе с комбинированной коррекцией ЭД достоверно отличались от показателей в контрольной группе ($p < 0,05$). До начала противоопухолевого лечения повышенные значения свертывающей системы крови (АПТВ, ПИ, фибриноген, РФМК, ПДФ и время фибринолиза) указывали на гиперактивацию плазменно-коагуляционного звена гемостаза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

3. Повышение суммарных средних значений циркулирующих десквамированных эндотелиальных клеток более $7,0 \times 10^4$ кл./л, концентрации vWF более 120 %, а также снижение среднего значения ЭЗВД ниже 10% приводит к увеличению риска возникновения осложнений в ранний послеоперационный период в 2,9; 1,7 и 1,8 раза соответственно. Отклонения данных параметров от точки отсечения являются предикторами высокого риска развития гнойно-септических и тромбоэмболических осложнений в послеоперационный период.

4. Разработана эффективная комбинированная коррекция эндотелиальной дисфункции на основе мониторинга состояния сосудистого эндотелия и показателей гемостаза в периоперационный период у пациентов с резектабельными злокачественными опухолями абдоминальной локализации.

5. Использование методики комбинированной коррекции дисфункции эндотелия с применением лапароскопического доступа при радикальных

операциях и медикаментозной терапии аргинином глутамата с эналаприлом, приводило к снижению уровня ЦЭК и vWF в 4,2 и 4,7 раза соответственно и повышением степени ЭЗВД в 4,0 раза на этапах исследования ($p < 0,0001$), а также к снижению частоты развития гнойно-септических осложнений в 2,9 раза и тромбоэмболических осложнений в 4,0 раза в ранний послеоперационный период, при снижении риска их развития в 1,4 раза.

6. Лапароскопический доступ при радикальной операции в комбинации с медикаментозной терапией (аргинина глутамат + эналаприл) для коррекции выраженной эндотелиальной дисфункции способствует снижению риска прогрессирования заболевания: частота метастазирования снижается в 2,6 раза ($p < 0,05$), а также приводит к улучшению выживаемости пациентов со злокачественными опухолями абдоминальной локализации: при раке желудка общая 3-летняя выживаемость в основной группе составила 10 против 3 % в контрольной, медиана общей выживаемости составила 31,3 (SE 2,4; 95 % ДИ (26,5–36,1)) и 16,8 мес. (SE 1,9; 95 % ДИ (13,1–20,5)) соответственно; при раке головки поджелудочной железы общая 3-летняя выживаемость – 4 против 0 %, медиана ОБ составила 24,9 мес. (SE 2,4; 95 % ДИ (20,2–29,6)) и 18,3 мес. соответственно (SE 1,9, 95 % ДИ (14,5–22,1)); при гепатоцеллюлярной карциноме – 18 против 8 %, а медиана ОБ – 19,4 месяца (SE 1,6; 95 % ДИ (16,2–22,6)) и 15,3 месяца соответственно (SE 1,5; 95 % ДИ (12,4–18,2)).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с резектабельными первичным раком желудка, раком головки поджелудочной железы и гепатоцеллюлярной карциномой при предоперационной подготовке рекомендуется проведение дополнительного обследования с целью определения состояния сосудистого эндотелия: количества в крови циркулирующих эндотелиоцитов и концентрации фактора Виллебранда, а также показателя эндотелий-зависимой вазодилатации.

2. Выраженную эндотелиальную дисфункцию, выявленную в предоперационный период, рекомендуется учитывать в качестве фактора риска развития осложнений хирургического лечения (гнойно-воспалительные процессы, тромбозы и др.).

3. Выявление выраженных нарушений функционального состояния эндотелия сосудов в пред- и послеоперационный период также рекомендуется учитывать в качестве дополнительного фактора повышения риска прогрессирования опухолевого процесса при злокачественных опухолях абдоминальной локализации.

4. Разработанная методика коррекции выраженной эндотелиальной дисфункции (лапароскопический доступ при радикальных операциях в сочетании с медикаментозной терапией) рекомендуется применять в онкохирургии для снижения риска послеоперационных осложнений и прогрессирования заболеваний у пациентов, страдающих раком органов брюшной полости.

5. В периоперационном периоде у пациентов с резектабельным раком желудка, раком головки поджелудочной железы и гепатоцеллюлярной карциномой рекомендуется проведение медикаментозной коррекции дисфункции сосудистого эндотелия микроциркуляторного русла донаторами монооксида азота (аргинина глутамат в дозе 1,0 гр/сутки) в комбинации с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл в дозе 2,5-5,0 мг/сутки).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АДФ – нуклеотид аденозиндифосфат

АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время

АТФ – нуклеотид аденозинтрифосфат

БТП – бедная тромбоцитами плазма

ВВ – внутриклеточные везикулы

ГПДР – гастропанкреатодуоденальная резекция

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИАТ – индекс агрегации тромбоцитов

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИДТ – индекс дезагрегации тромбоцитов

КГП на ПХВ «АРМК» – коммунальное государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Алматинская региональная многопрофильная клиника»

МВД – медиана времени дожития, или безрецидивная выживаемость

Me – медиана

МЗ – министерство здравоохранения

МКО – микроокружение опухоли

МНО – международное нормализованное отношение

МИЧ – международный индекс чувствительности

НС – нестабильная стенокардия

ОВ – общая выживаемость

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОП – оптическая плотность
ОПН – острая почечная недостаточность
ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность
ОТП – обогащенная тромбоцитами плазма
П25/П75 – перцентили 25/75
ПА – плечевая артерия
ПВ – протромбиновое время
ПДФ – продукты деградации фибрина
ПИ – протромбиновый индекс
РГПЖ – рак головки поджелудочной железы
РЖ – рак желудка
РК – Республика Казахстан
РНК – рибонуклеиновая кислота
РФ – Российская Федерация
РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
СИАТ – суммирующий индекс агрегации тромбоцитов
СН – сердечная недостаточность
ССВО – синдром системного воспалительного ответа
ТГВ – тромбоз глубоких вен
ТО – точка отсечения
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
ХБП – хроническая болезнь почек
цГМФ — циклический нуклеотид гуанозинмонофосфат
ЦЭК – циркулирующие (десквамированные) эндотелиальные клетки
ЭД – эндотелиальная дисфункция
ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация
ЭК – эндотелиальные клетки
ЭМП – эндотелиально-мезенхимальный переход
ASA – American Society of Anesthesiologist

EASIX – Endothelial Activation and Stress Index

HP – Helicobacter pylori

eNOS – Endothelial Nitric Oxide Synthase

iNOS – Inducible Nitric Oxide Synthase

$M \pm SD$ – M – среднее + SD – стандартное отклонение

NO – Nitrogen monoxide (монооксид азота)

NOS – Nitric Oxide Synthase

NYHA – New York Heart Association Functional Classification

OR – odds ratio – отношение шансов

RR – relative risk – относительный риск

VEGF – vascular endothelial growth factors (васкулоэндотелиальные факторы роста)

vWF – von Willebrand factor (фактор фон Виллебранда)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Батракова, А. Н. Механизмы противоопухолевой резистентности организма и перспективы использования биотерапии / А. Н. Батракова // Международный студенческий научный вестник. – 2016. – № 4-3. – С. 410-411. – URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=16333> (дата обращения: 10.12.2024).
2. Берсенева, О. А. Оценка количества циркулирующих эндотелиоцитов периферической крови при метаболическом синдроме у населения Хакассии / О. А. Берсенева, Е. С. Агеева // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2018. – Т. 10. – № 4. – С. 178-188. – DOI: 10.12731/wsd-2018-4-178-188.
3. Бурова, Н. А. Острые воспалительные заболевания органов малого таза. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика рецидивов : специальность 14.01.01 : диссертация ... доктора медицинских наук / Бурова Наталья Александровна; Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Волгоград, 2020. – 295 с.
4. Васина, Л. В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л. В. Васина, Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16. – № 1. – С. 4-15. – DOI: 10.24884/1682-6655-2017-16-1-4-15.
5. Власов, Т. Д. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? / Т. Д. Власов, Н. Н. Петрищев, О. А. Лазовская // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17. – № 2. – С. 76-84. – DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-2-76-84.
6. Влияние локальной и системной фотодинамической терапии на эндотелиальную дисфункцию и выживаемость у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы после паллиативного хирургического лечения / С. Т. Олжаев, Ф. Е. Цеймах, А. Ф. Лазарев, В. А. Куртуков, В. Н. Теплухин, Ю. В. Кореновский, Я. Н. Шойхет // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – № 3 (27). – С. 49-59.

7. Влияние оксида азота на канцерогенез при проведении фотодинамической терапии. Обзор / А. Е. Цеймах, С. Т. Олжаев, А. Ф. Лазарев, Я. Н. Шойхет // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – № 3 (27). – С. 128-137.
8. Влияние операционного стресса на эндотелиальную дисфункцию и кальций-магниевое равновесие при включении в состав премедикации раствора сульфата магния / В. В. Фишер, И. В. Яцук, В. А. Батулин [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10. – № 2. – С. 47–53.
9. Влияние полихимиотерапии на функцию эндотелия и микроциркуляцию у больных раком желудка / Ю. Ю. Кириченко, И. С. Ильгисонис, Ю. Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – № 2. – С. 89-95.
10. Воробьева, Е. Н. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции / Е. Н. Воробьева, Р. И. Воробьев, Е. А. Шарлаева // Acta Biologica Sibirica. – 2016. – Т. 2. – № 1. – С. 21-40. – DOI: 10.17116/jnevro201711741107-111.
11. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н. Н. Петрищев, О. А. Беркович, Т. Д. Власов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 1. – С. 50-52.
12. Иммунная система и эффективность противоопухолевого лечения / Ю. Г. Кжышковская, М. Н. Стахеева, Н. В. Литвяков [и др.]; под редакцией Ю. Г. Кжышковской, Н. В. Чердынцевой. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2015. – 164 с. – DOI: 10.17223/978-5-7511-2391-8.
13. Капитулин, С. Ю. Сопряженные гемостатические и воспалительные реакции у больных острой эмпиемой плевры и применение клапанной бронхоблокации при функционирующей бронхоплевральной фистуле : специальность 14.01.17 «Хирургия», 14.01.21 «Гематология и переливание крови» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Капитулин Станислав Юрьевич; Алтайский государственный медицинский университет. – Барнаул, 2013. – 218 с.
14. Каприн, А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2021. – 239 с.

15. Кириченко, Ю. Ю. Дисфункция эндотелия сосудистого русла и сердечно-сосудистый статус у больных онкологическими заболеваниями желудка до и после полихимиотерапии : специальность 14.01.04 «Внутренние болезни» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Кириченко Юлия Юрьевна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2020. – 111 с.
16. Кишкун, А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 756 с. – ISBN 978-5-9704-2659-3.
17. Клинические результаты коррекции эндотелиальной дисфункции у больных раком головки поджелудочной железы / С. Т. Олжаев, Я. Н. Шойхет, А. Ф. Лазарев, Б. О. Иманбеков // Онкология и радиология Казахстана. – 2014. – № 2. – С. 41-43.
18. Коррекция эндотелиальной дисфункции при никелевой интоксикации ингибиторами экспрессии epos и аргиназы в эксперименте / С. Г. Дзугкоев, Ф. С. Дзугкоева, О. И. Маргиева, И. В. Можаяева // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27787> (дата обращения: 08.02.2025).
19. Кузнецова, Н. К. Изменения в системе гемостаза и их коррекция при трансплантации печени : специальность 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Кузнецова Наталия Константиновна; Научно-исследовательский институт скорой помощи. – Москва, 2009. – 29 с.
20. Лазарев, А. Ф. Эндотелиальная дисфункция и синдром системного воспалительного ответа у больных раком головки поджелудочной железы / А. Ф. Лазарев, Ж. А. Доскалиев, С. Т. Олжаев // Российский онкологический журнал. – 2013. – № 2 (18). – С. 22-26.
21. Мазайшвили, К. В. Посттромботическая болезнь: годы идут, проблема остается / К. В. Мазайшвили, Е. В. Дрожжин, А. А. Зорькин // Вестник СурГУ. Медицина. – 2017. – Т. 3. – № 33. – С. 13-18.

22. Мельников, В. Л. Противоопухолевый иммунитет : учебное пособие / В. Л. Мельников, Н. Н. Митрофанова, Л. В. Мельников. – Пенза : Изд-во. ПГУ, 2015. – 84 с.
23. Методы определения числа циркулирующих в крови эндотелиоцитов (методические рекомендации) / В. И. Козловский, А. П. Солодков, О. Д. Мяделец [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2008. – 28 с. – URL: <http://elib.vsmu.by/handle/123/12629>.
24. Механизмы и значение спонтанной агрегации тромбоцитов в патологии / Т.И. Власова, А.С. Якушкина, Н.Н. Петрищев, С.Г. Чефу, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2024. – № 23(3). – С. 4-11. – DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-3-4-11.
25. Многофакторный анализ в клинической медицине / М. Я. Ядгаров, Л. Б. Берикашвили, К. К. Каданцева [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 5. – С. 64-70. – DOI: 10.17116/anesthesiology202105164.
26. Олжаев, С. Т. Вспомогательная эндотелиотропная терапия при гепатоцеллюлярном раке / С. Т. Олжаев, А. Ф. Лазарев // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 6. – С. 43-52.
27. Олжаев, С. Т. Динамика состояния сосудистого эндотелия и клинические результаты оперативного лечения больных раком желудка / С. Т. Олжаев // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – № 2 (22). – С. 70-77.
28. Олжаев, С. Т. Дисфункция эндотелия и результаты ее коррекции при злокачественных новообразованиях желудка / С. Т. Олжаев, Я. Н. Шойхет, А. Ф. Лазарев // Российский онкологический журнал. – 2015. – № 5 (20). – С. 19-22.
29. Олжаев, С. Т. Исходы радикального хирургического лечения гепатоцеллюлярного рака и роль дисфункции эндотелия / С. Т. Олжаев, Я. Н. Шойхет, А. Ф. Лазарев // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – Т. 24. – № 4. – С. 26-32.
30. Олжаев, С. Т. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных раком головки поджелудочной железы и ее клинические результаты / С. Т. Олжаев, М. А. Сейсембаев, А. Ф. Лазарев // Онкология и радиология Казахстана. – 2017. – № 5 (43). – С. 43-46.

31. Олжаев, С. Т. Нарушения функционального состояния сосудистого эндотелия у больных раком желудка и их коррекция / С. Т. Олжаев, М. А. Сейсембаев, А. Ф. Лазарев // Онкология и радиология Казахстана. – 2017. – № 5 (43). – С. 23-27.
32. Олжаев, С. Т. Перспективы коррекции эндотелиальной дисфункции у больных раком головки поджелудочной железы / С. Т. Олжаев // Наука и здравоохранение. – 2018. – № 6 (20). – С. 108-113.
33. Олжаев, С. Т. Показатели функции эндотелия у пациентов со злокачественными новообразованиями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта / С. Т. Олжаев, А. Ф. Лазарев, Я. Н. Шойхет // Российский онкологический журнал. – 2016. – № 6 (21). – С. 300-302.
34. Олжаев, С. Т. Прогностические характеристики состояния сосудистого эндотелия у оперированных онкологических больных / С. Т. Олжаев, А. Ф. Лазарев // Российский онкологический журнал. – 2013. – № 1 (18). – С. 24-27.
35. Олжаев, С. Т. Результаты лечения рака печени в зависимости от степени эндотелиальной дисфункции и ее коррекции / С. Т. Олжаев // Молодой ученый. – 2016. – № 3 (107). – С. 293-296.
36. Олжаев, С. Т. Системные изменения сосудистой реактивности у больных раком печени и их клиническая значимость / С. Т. Олжаев // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 01 (134). – С. 100-103.
37. Олжаев, С. Т. Системные нарушения функции эндотелия и послеоперационные осложнения у оперированных онкологических больных / С. Т. Олжаев // Биомедицина и социология (специальный выпуск). – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 25-27.
38. Олжаев, С. Т. Сравнительная характеристика эндотелиальной функции у больных злокачественными новообразованиями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта / С. Т. Олжаев // Биомедицина и социология (специальный выпуск). – 2019. – Т. 4. – № 1. – С. 21-24.
39. Олжаев, С. Т. Эндотелиальная дисфункция у больных раком желудка: зависимость от стадии новообразования / С. Т. Олжаев, А. Р. Карибаев // Вестник Новгородского государственного университета. – 2017. – № 6. – С. 32-36.

40. Олжаев, С. Т. Эндотелиальная дисфункция у больных раком поджелудочной железы и ее коррекция / С. Т. Олжаев, А. Ф. Лазарев // Медицинская наука и образование Урала. – 2015. – № 4. – С. 64-68.
41. Олжаев, С. Т. Эффекты коррекции дисфункции эндотелия у оперированных пациентов с раком желудка / С. Т. Олжаев, Я. Н. Шойхет, А. Ф. Лазарев // Российский онкологический журнал. – 2017. – № 2 (22). – С. 76-79.
42. Особенности эндотелиального статуса у пациентов с раком желудка и их влияние на результаты радикального хирургического лечения / С. Т. Олжаев, Я. Н. Шойхет, А. Ф. Лазарев, А. Е. Цеймах, Б. Ж. Аджибаев // Российский онкологический журнал. – 2022. – № 2 (27). – С. 45-48.
43. Оценка качества жизни больных, оперированных по поводу злокачественных новообразований поджелудочной железы и периапулярной зоны. Систематический обзор / И.Е. Хатьков, Р.Е. Израилов, П.С. Тютюнник, Н.О. Соловьев // Анналы хирургической гепатологии. – 2024. – № 29 (1). – С. 100–112. – DOI: 10.16931/19955464.2024-1-100-112.
44. Патент на изобретение № 2796243 Российская Федерация. Способ определения риска развития гнойно-септических осложнений после радикального хирургического лечения рака желудка : № 2022110669 : заявл. 19.04.22 : опубл. 18.05.2023 / Олжаев С. Т., Шойхет Я. Н., Лазарев А. Ф. // Бюл. № 14.
45. Петриков, А. С. Развитие посттромботической болезни на фоне пролонгированной антитромботической терапии с учетом содержания маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции / А. С. Петриков, Д. В. Дудин, Л. Н. Попкова // Флебология. – 2020. – Т. 14. – № 4. – С. 275-284. – DOI: 10.17116/flebo202014041275.
46. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1 / С. А. Тюляндин, Е. В. Артамонова, А. Н. Жигулев [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13. – № 3s2. – С. 157–200. – DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-157-200.
47. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных: учебное пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного

профессионального образования / В.А. Глущенко, Ю.А. Добрынина, Р.В. Донских [и др.]. – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2024. – 50 с. – ISBN 978-5-6048250-6-8.

48. Рентгенэндоваскулярная хирургия: национальное руководство / С. А. Абугов, Б. Г. Алесян, К. Н. Бабичев [и др.]/под редакцией Б. Г. Алесяна. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 600 с.

49. Серeda, А. П. Рекомендации по оформлению дизайна исследования / А. П. Серeda, М. А. Андрианова // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т. 25. – № 3. – С. 165-184. – DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-165-184.

50. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: монография / А. П. Момот, Л. П. Цывкина, И. А. Тараненко [и др.] ; под научной редакцией А. П. Момота. – Барнаул : Изд-во Алтайского университета, 2011. – 138 с.

51. Состояние эндотелия сосудов микроциркуляции у пациентов с раком головки поджелудочной железы и их взаимосвязь с исходами оперативного лечения / С. Т. Олжаев, Я. Н. Шойхет, К. С. Титов, А. Ф. Лазарев, Б. Ж. Аджибаев // Российский онкологический журнал. – 2024. – № 4 (29). – С. 282-294.

52. Старченко, А. А. Массовое нарушение прав пациентов на добровольное информированное согласие и выбор варианта медицинского вмешательства в онкологии / А. А. Старченко // Медицинское право: теория и практика. – 2021. – Т. 7. – № 2(14). – С. 87-96.

53. Стуков, А. Н. Фармакотерапия опухолей. Посвящается памяти Михаила Лазаревича Гершановича / А. Н. Стуков ; под редакцией А. Н. Стукова, М. А. Бланка, Т. Ю. Семиглазовой [и др.]. – Санкт-Петербург : Изд-во АНО «Вопросы онкологии», 2017. – 512 с.

54. Современные стратегии профилактики рака желудка / Д.С. Бордин, К.А. Никольская, М.В. Чеботарева, И.Е. Хатьков // Терапевтический архив. – 2024. – № 96(12). – С. 1115–1120. – DOI: 10.26442/00403660.2024.12.203080.

55. Соимова, О.В. Венозные тромбозы в онкологии: международные рекомендации и клиническая практика / О. В. Соимова, А. Л. Елизарова, Ю. Г. Паяниди // Онкогинекология. – 2022. - № 1. – С. 54-64.
56. Состояние онкологической помощи населению России в 2023 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. – 262 с. – ISBN 978-5-85502-297-1.
57. Сушинская, Т.В. Гемостаз и рак-ассоциированный тромбоз: современная профилактика и лечение / Т.В. Сушинская, Н.И. Стуклов, Ю.Э. Доброхотова / Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – № 7(4). – Р. 64-72.
58. Титов, К. С. Основы канцерогенеза и противоопухолевого иммунитета / К. С. Титов ; под редакцией А. Д. Каприна, А. Б. Рябова, А. П. Полякова [и др.]. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. – 90 с. – ISBN 978-5-85502-279-7.
59. Тихомирова, И. А. Реология крови и микроциркуляция / И. А. Тихомирова // Успехи физиологических наук. – 2023. – Т. 54. – № 1. – С. 3-25. – DOI: 10.31857/S0301179823010071.
60. Фролов, А. В. Морфофункциональная система кондуит-артерия : клинко-патологическая концепция как основа эффективности аутоартериального коронарного шунтирования : специальность 3.3.3. «Патологическая физиология» : диссертация ... доктора медицинских наук / Фролов Алексей Витальевич; ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Омск, 2024. – 388 с.
61. Хирургическое лечение сепсиса. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение / В. С. Савельев, С. Ф. Багненко, Е. Г. Григорьев [и др.]. – 4-е издание, дополненное и переработанное. – Москва : МИА-МЕД, 2017. – С. 65-80.
62. Циркулирующие эндотелиальные клетки как показатель эндотелиальной дисфункции у больных перенесших инфаркт миокарда / М. С. Табаров, Ф. А.

- Шукуров, З. М. Тоштемирова [и др.] // *Здравоохранение Таджикистана*. – 2023. – № 4. – С. 95-103. – DOI: 10.52888/0514-2515-2023-359-4-95-103.
63. Шойхет, Я. Н. Прогностическая значимость показателей эндотелиальной дисфункции у онкологических больных, подвергавшихся хирургическому лечению / Я. Н. Шойхет, С. Т. Олжаев, А. Ф. Лазарев // *Наука и здравоохранение*. – 2013. – № 4. – С. 43-46.
64. Эндотелиальная дисфункция и рак желудка: от знаний к действию / С. Т. Олжаев, К. С. Титов, З. Х. Хусейнзода, Б. Ж. Аджибаев // *Здравоохранение Таджикистана*. – 2025. – № 3 (366). – С. 112-120.
65. Эндотелиальная дисфункция при некоторых злокачественных новообразованиях органов системы пищеварения / С. Т. Олжаев, Д. С. Токсанбаев, А. Е. Цеймах, Н. К. Садыков // *Высокотехнологическая медицина*. – 2022. – № 3. – С. 4-9.
66. A Novel Prognostic Model for Identifying the Risk of Hepatocellular Carcinoma Based on Angiogenesis Factors / Y. Gao, J. Liu, D. Zhao [et al.] // *Front Genet*. – 2022. – Vol. 13. – P. 857215. – DOI: 10.3389/fgene.2022.857215.
67. Advanced surgical technologies for lung cancer treatment: Current status and perspectives / C. Hongfei, Y. Wang, D. Qin [et al.] // *Engineered Regeneration*. – 2023. – Vol. 4 (1). – P. 55–67. – DOI: 10.1016/j.engreg.2022.12.001.
68. Advancements and limitations in traditional anti-cancer therapies: a comprehensive review of surgery, chemotherapy, radiation therapy, and hormonal therapy / A. Zafar, S. Khatoon, M.J. Khan [et al.] // *Discov Onc*. – 2025. – Vol. 16. – P. 607. – DOI: 10.1007/s12672-025-02198-8.
69. Advances in the molecular mechanisms of statins in regulating endothelial nitric oxide bioavailability: Interlocking biology between eNOS activity and L-arginine metabolism / W. H. Chen, C. H. Chen, M. C. Hsu [et al.] // *Biomed Pharmacother*. – 2024. – Vol. 171. – P. 116192. – DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116192.
70. Agostini, S. New insights into the non-hemostatic role of von Willebrand factor in endothelial protection / S. Agostini, V. Lionetti // *Can J Physiol Pharmacol*. – 2017. – Vol. 95 (10). – P. 1183–1189. – DOI: 10.1139/cjpp-2017-0126.

71. Akt2 (Protein Kinase B Beta) Stabilizes ATP7A, a Copper Transporter for Extracellular Superoxide Dismutase, in Vascular Smooth Muscle: Novel Mechanism to Limit Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus / V. Sudhahar, M. N. Okur, Z. Bagi [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2018. – Vol. 38 (3). – P. 529-541. – DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.309819.
72. Alterations in glycolytic/cholesterogenic gene expression in hepatocellular carcinoma / J. Jiang, Q. Zheng, W. Zhu [et al.] // *Aging (Albany NY).* – 2020. – Vol. 12 (11). – P. 10300-10316. – DOI: 10.18632/aging.103254.
73. Endothelial Dysfunction: From a Pathophysiological Mechanism to a Potential Therapeutic Target / P. Ambrosino, G. Grassi, M. Maniscalco // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 10 (1). – P. 78. – DOI: 10.3390/biomedicines10010078.
74. Analysis of angiogenesis-related subtypes of hepatocellular carcinoma and tumor microenvironment infiltration feature in hepatocellular carcinoma / W. Li, R. Wu, S. Zhang [et al.] // *Clin Transl Oncol.* – 2023. – Vol. 25 (7). – P. 2099-2115. – DOI: 10.1007/s12094-023-03084-x.
75. Current advances of targeting HGF/c-Met pathway in gastric cancer / A. Anestis, I. Zoi, M. V. Karamouzis // *Ann Transl Med.* – 2018. – Vol. 6 (12). – P. 247. – DOI: 10.21037/atm.2018.04.42.
76. Angiogenesis in pancreatic cancer: current research status and clinical implications / S. Li, H. X. Xu, C. T. Wu [et al.] // *Angiogenesis.* – 2019. – Vol. 22 (1). – P. 15-36. – DOI: 10.1007/s10456-018-9645-2.
77. Angiopoietin-2 Promotes Pathological Angiogenesis and Is a Therapeutic Target in Murine Nonalcoholic Fatty Liver Disease / S. Lefere, F. Van de Velde, A. Hoorens [et al.] // *Hepatology.* – 2019. – Vol. 69 (3). – P. 1087-1104. – DOI: 10.1002/hep.30294.
78. Angiotensin II Stimulates the Proliferation and Migration of Lymphatic Endothelial Cells Through Angiotensin Type 1 Receptors / Q. Y. Lin, J. Bai, J. Q. Liu, H. H. Li // *Front Physiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 560170. – DOI: 10.3389/fphys.2020.560170.
79. Angiotropism, pericytic mimicry and extravascular migratory metastasis: an embryogenesis-derived program of tumor spread / C. Lugassy,

- H. K. Kleinman, P. B. Vermeulen [et al.] // *Angiogenesis*. – 2020. – Vol. 23 (1). – P. 27-41. – DOI: 10.1007/s10456-019-09695-9.
80. Arginase 1 is a key driver of immune suppression in pancreatic cancer / R. E. Menjivar, Z. C. Nwosu, W. Du [et al.] // *Elife*. – 2023. – Vol. 12. – P. e80721. – DOI: 10.7554/eLife.80721.
81. Arginase-endothelial nitric oxide synthase imbalance contributes to endothelial dysfunction during chronic intermittent hypoxia / B. J. Krause, R. Del Rio, E. A. Moya [et al.] // *J Hypertens*. – 2015. – Vol. 33 (3). – P. 515-524. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000000453.
82. Arginine and Endothelial Function / J. Gambardella, W. Khondkar, M. B. Morelli [et al.] // *Biomedicines*. – 2020. – Vol. 8 (8). – P. 277. – DOI: 10.3390/biomedicines8080277.
83. Arginine reprograms metabolism in liver cancer via RBM39 / D. Mossmann, C. Müller, S. Park [et al.] // *Cell*. – 2023. – Vol. 186 (23). – P. 5068-5083.e23. – DOI: 10.1016/j.cell.2023.09.011.
84. Arresting metastasis within the microcirculation / A. Varotsos Vrynas, J. Perea Paizal, C. Bakal [et al.] // *Clin Exp Metastasis*. – 2021. – Vol. 38 (4). – P. 337-342. – DOI: 10.1007/s10585-021-10109-8.
85. Association Between Endothelial Activation and Stress Index and 28-Day Mortality in Septic ICU patients: a Retrospective Cohort Study / H. B. Xu, Y. Ye, F. Xue [et al.] // *Int J Med Sci*. – 2023. – Vol. 20 (9). – P. 1165-1173. – DOI: 10.7150/ijms.85870.
86. Association of l-Arginine Supplementation with Markers of Endothelial Function in Patients with Cardiovascular or Metabolic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Rodrigues-Krause, M. Krause, I. M. G. D. Rocha [et al.] // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 11 (1). – P. 15. – DOI: 10.3390/nu11010015.
87. Asymmetric dimethylation and citrullination of proteinic arginine and homoarginine synthesis in human *Helicobacter pylori* infection / A. Bollenbach, E. Hanff, G. Brunner [et al.] // *Amino Acids*. – 2019. – Vol. 51 (6). – P. 961-971. – DOI: 10.1007/s00726-019-02737-y.

88. Augustin, H. G. A systems view of the vascular endothelium in health and disease / H. G. Augustin, G. Y. Koh // *Cell*. – 2024. – Vol. 187 (18). – P. 4833-4858. – DOI: 10.1016/j.cell.2024.07.012.
89. Augustin, H. G. Organotypic vasculature: From descriptive heterogeneity to functional pathophysiology / H. G. Augustin, G. Y. Koh // *Science*. – 2017. – Vol. 357 (6353). – P. eaal2379. – DOI: 10.1126/science.aal2379.
90. Bagot, C. N. Virchow and his triad: a question of attribution / C. N. Bagot, R. Arya // *Br J Haematol*. – 2008. – Vol. 143 (2). – P. 180–190. – DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07323.x.
91. Beyond starving cancer: anti-angiogenic therapy / K. Hida, N. Maishi, A. Matsuda [et al.] // *J Med Ultrason* (2001). – 2024. – Vol. 51 (4). – P. 605-610. – DOI: 10.1007/s10396-023-01310-1.
92. Bode-Böger, S. M. The L-arginine paradox: Importance of the L-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio / S. M. Bode-Böger, F. Scalera, L. J. Ignarro // *Pharmacol Ther*. – 2007. – Vol. 114 (3). – P. 295-306. – DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.03.002.
93. Born, G. V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal / G. V. Born // *Nature*. – 1962. – Vol. 194. – P. 927-929. – DOI: 10.1038/194927b0.
94. Brazilian gastric cancer association guidelines (Part 2): Update on treatment / L. C. Barchi, M. F. K. P. Ramos, A. R. Dias [et al.] // *Arq Bras Cir Dig*. – 2021. – Vol. 34 (1). – P. e1563. – DOI: 10.1590/0102-672020210001e1563.
95. Breast Cancer Treatment Decreases Serum Levels of TGF- β 1, VEGFR2, and TIMP-2 Compared to Healthy Volunteers: Significance for Therapeutic Outcomes? / V. Krasnikova, M. Pospelova, O. Fionik [et al.] // *Pathophysiology*. – 2022. – Vol. 29 (3). – P. 537-554. – DOI: 10.3390/pathophysiology29030042.
96. Cameron, A. C. Vascular Complications of Cancer Chemotherapy / A. C. Cameron, R. M. Touyz, N. N. Lang // *Can J Cardiol*. – 2016. – Vol. 32 (7). – P. 852-862. – DOI: 10.1016/j.cjca.2015.12.023.
97. Campia, U. Vascular effects of cancer treatments / U. Campia // *Vasc Med*. – 2020. – Vol. 25 (3). – P. 226-234. – DOI: 10.1177/1358863X20914978.

98. Cancer-associated fibroblasts (CAFs) and tumor-associated macrophages (TAMs); where do they stand in tumorigenesis and how they can change the face of cancer therapy? / M. Ajaldini, M. Saeedi, T. Amiriani [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2022. – Vol. 928. – P. 175087. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.175087.
99. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why / C. J. Fernandes, L. T. K. Morinaga, J. L. Alves Jr [et al.] // *Eur Respir Rev.* – 2019. – Vol. 28 (151). – P. 180119. – DOI: 10.1183/16000617.0119-2018.
100. Cancer metabolism: New insights into classic characteristics / Y. Kato, T. Maeda, A. Suzuki [et al.] // *Jpn Dent Sci Rev.* – 2018. – Vol. 54 (1). – P. 8-21. – DOI: 10.1016/j.jdsr.2017.08.003.
101. Cancer prevention and therapy through the modulation of the tumor microenvironment / S. C. Casey, A. Amedei, K. Aquilano [et al.] // *Semin Cancer Biol.* – 2015. – Vol. 35 Suppl (Suppl). – P. S199-S223. – DOI: 10.1016/j.semcancer.2015.02.007.
102. Cancer Statistics, 2021 / R. L. Siegel, K. D. Miller, H. E. Fuchs [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71 (1). – P. 7-33. – DOI: 10.3322/caac.21654.
103. Cancer therapy-related cardiac dysfunction: is endothelial dysfunction at the heart of the matter? / C. Ching, D. Gustafson, P. Thavendiranathan [et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 2021. – Vol. 135 (12). – P. 1487-1503. – DOI: 10.1042/CS20210059.
104. Cao, Y. Targeting angiogenesis in oncology, ophthalmology and beyond / Y. Cao, R. Langer, N. Ferrara // *Nat Rev Drug Discov.* – 2023. – Vol. 22 (6). – P. 476-495. – DOI: 10.1038/s41573-023-00671-z.
105. CCL2-dependent infiltrating macrophages promote angiogenesis in progressive liver fibrosis / J. Ehling, M. Bartneck, X. Wei [et al.] // *Gut.* – 2014. – Vol. 63 (12). – P. 1960-1971. – DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306294.
106. Cersosimo, R. J. Systemic targeted and immunotherapy for advanced hepatocellular carcinoma / R. J. Cersosimo // *Am J Health Syst Pharm.* – 2021. – Vol. 78 (3). – P. 187-202. – DOI: 10.1093/ajhp/zxaa365.

107. Chemotherapeutic Agents and the Risk of Ischemia and Arterial Thrombosis / S. A. Hassan, N. Palaskas, P. Kim [et al.] // *Curr Atheroscler Rep.* – 2018. – Vol. 20 (2). – P. 10. – DOI: 10.1007/s11883-018-0702-5.
108. Chia, P. Y. Overview of the Assessment of Endothelial Function in Humans / P. Y. Chia, A. Teo, T. W. Yeo // *Front Med (Lausanne).* – 2020. – Vol. 7. – P. 542567. – DOI: 10.3389/fmed.2020.542567.
109. Chiarella, P. Contribution of Genetic Polymorphisms in Human Health / P. Chiarella, P. Capone, R. Sisto // *Int J Environ Res Public Health.* – 2023. – Vol. 20 (2). – P. 912. – DOI: 10.3390/ijerph20020912.
110. Chronic Inflammation and Cancer: The Role of Endothelial Dysfunction and Vascular Inflammation / L. J. B. Malhab, M. M. Saber-Ayad, R. Al-Hakm [et al.] // *Curr Pharm Des.* – 2021. – Vol. 27 (18). – P. 2156-2169. – DOI: 10.2174/1381612827666210303143442.
111. Chung, W. C. Notch signaling pathway in pancreatic tumorigenesis / W. C. Chung, K. Xu // *Adv Cancer Res.* – 2023. – Vol. 159. – P. 1-36. – DOI: 10.1016/bs.acr.2023.02.001.
112. Circulating endothelial cells in acute myocardial infarction and angina pectoris / J. Hladovec, I. Prerovský, V. Staněk [et al.] // *Klin Wochenschr.* – 1978. – Vol. 56 (20). – P. 1033-1036. – DOI: 10.1007/BF01476669.
113. Circulating L-arginine predicts the survival of cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors / F. Peyraud, J. P. Guégan, D. Bodet [et al.] // *Ann Oncol.* – 2022. – Vol. 33 (10). – P. 1041-1051. – DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.001.
114. Circulating tumor cells: biology and clinical significance / D. Lin, L. Shen, M. Luo [et al.] // *Signal Transduct Target Ther.* – 2021. – Vol. 6 (1). – P. 404. – DOI: 10.1038/s41392-021-00817-8.
115. Circulating tumor cells shed large extracellular vesicles in capillary bifurcations that activate endothelial and immune cells / A. Vrynas, S. Bazban-Shotorbani, S. Arfan [et al.] // *bioRxiv [Preprint]*. – 2024. – DOI: 10.1101/2024.04.17.589880.

116. CKD and the risk of incident cancer / W. T. Lowrance, J. Ordoñez, N. Udaltsova [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2014. – Vol. 25 (10). – P. 2327-2334. – DOI: 10.1681/ASN.2013060604.
117. Cleveland, A. H. Reprogramming endothelial cells to empower cancer immunotherapy / A. H. Cleveland, Y. Fan // *Trends Mol Med.* – 2024. – Vol. 30 (2). – P. 126-135. – DOI: 10.1016/j.molmed.2023.11.002.
118. Colbert, J. F. Endothelial and Microcirculatory Function and Dysfunction in Sepsis / J. F. Colbert, E. P. Schmidt // *Clin Chest Med.* – 2016. – Vol. 37 (2). – P. 263-275. – DOI: 10.1016/j.ccm.2016.01.009.
119. Cold Atmospheric Plasma Treatment for Pancreatic Cancer-The Importance of Pancreatic Stellate Cells / R. Verloy, A. Privat-Maldonado, E. Smits [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2020. – Vol. 12 (10). – P. 2782. – DOI: 10.3390/cancers12102782.
120. Colombian study to assess the use of noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilatation (CANDEV). Normal values and factors associated / J. L. Accini, A. Sotomayor, F. Trujillo [et al.] // *Endothelium.* – 2001. – Vol. 8 (2). – P. 157–166. – DOI: 10.3109/10623320109165324.
121. Colorectal cancer: Metabolic interactions reshape the tumor microenvironment / J. Chen, H. Zhu, Y. Yin [et al.] // *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* – 2022. – Vol. 1877 (5). – P. 188797. – DOI: 10.1016/j.bbcan.2022.188797.
122. Combined treatment of irbesartan and diltiazem ameliorates endothelium dependent vasodilatation in hypertensives / T. Zhou, X. Huang, X. Cai [et al.] // *Clin Exp Hypertens.* – 2017. – Vol. 39 (7). – P. 612-618. – DOI: 10.1080/10641963.2017.1306537.
123. Comparative Efficacy of Antihypertensive Agents in Flow-Mediated Vasodilation of Patients with Hypertension: Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial / H. Ding, S. Liu, K. X. Zhao [et al.] // *Int J Hypertens.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 2432567. – DOI: 10.1155/2022/2432567.
124. Consensus guidelines for the use and interpretation of angiogenesis assays / P. Nowak-Sliwinska, K. Alitalo, E. Allen [et al.] // *Angiogenesis.* – 2018. – Vol. 21 (3). – P. 425-532. – DOI: 10.1007/s10456-018-9613-x.

125. Contribution of Endothelial Dysfunction to Cancer Susceptibility and Progression: A Comprehensive Narrative Review on the Genetic Risk Component / I. G. de Melo, V. Tavares, D. Pereira [et al.] // *Curr. Issues Mol. Biol.* – 2024. – Vol. 46. – P. 4845-4873. – DOI: 10.3390/cimb46050292.
126. Contribution of Tumor Endothelial Cells in Cancer Progression / K. Hida, N. Maishi, D. A. Annan [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19 (5). – P. 1272. – DOI: 10.3390/ijms19051272.
127. Cross-Species Single-Cell Analysis of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Reveals Antigen-Presenting Cancer-Associated Fibroblasts / E. Elyada, M. Bolisetty, P. Laise [et al.] // *Cancer Discov.* – 2019. – Vol. 9 (8). – P. 1102-1123. – DOI: 10.1158/2159-8290.CD-19-0094.
128. Cruz, S. M. Inflammation and cancer: advances and new agents / S. M. Cruz, F. R. Balkwill // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 12 (10). – P. 584-596. – DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.105.
129. Current Advances of Nitric Oxide in Cancer and Anticancer Therapeutics / J. Mintz, A. Vedenko, O. Rosete [et al.] // *Vaccines (Basel).* – 2021. – Vol. 9 (2). – P. 94. – DOI: 10.3390/vaccines9020094.
130. Demkow, U. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Cancer Invasion, Evasion and Metastasis / U. Demkow // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 13 (17). – P. 4495. – DOI: 10.3390/cancers13174495.
131. Disorder of Endothelia Vessels' Functional State with Malignant Tumors in Patients Exposed Anthropogenic Radiation / L. Pak, Y. Noso, N. Chaizhunosova, Z. Anambayeva, T. Adylkhanov, N. Takeichi, S. Olzhaev, D. Aldyngurov, R. Tuleutayeva, A. Argynbekova, G. Tanysheva, L. Zhazykbayeva, A. Baissalbayeva, T. Rakhypbekov // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2016. – № 17 (2). – P. 575-579.
132. Donnellan, E. Cancer and Venous Thromboembolic Disease: A Review / E. Donnellan, A. A. Khorana // *Oncologist.* – 2017. – Vol. 22 (2). – P. 199-207. – DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0214.
133. Douglas, G. Altman. Practical Statistics for Medical Research / G. Douglas Altman. – 1st Edition. – London : Chapman & Hall/CRC, 1990. – 624 p.

134. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin increases mortality in 4T1 metastatic breast cancer-bearing mice by inducing vascular mimicry in primary tumour / M. Smeda, A. Kieronska, B. Proniewski [et al.] // *Oncotarget*. – 2018. – Vol. 9 (25). – P. 17810-17824. – DOI: 10.18632/oncotarget.24891.
135. Duan, H. *Advances and Prospects in the Treatment of Pancreatic Cancer* / H. Duan, L. Li, S. He // *Int J Nanomedicine*. – 2023. – Vol. 18. – P. 3973-3988. – DOI: 10.2147/IJN.S413496.
136. Dvorak, H. F. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing / H. F. Dvorak // *N Engl J Med*. – 1986. – Vol. 315 (26). – P. 1650-1659. – DOI: 10.1056/NEJM198612253152606.
137. Dynamic interactions in the tumor niche: how the cross-talk between CAFs and the tumor microenvironment impacts resistance to therapy / O. Piwocka, I. Piotrowski, W. M. Suchorska [et al.] // *Front Mol Biosci*. – 2024. – Vol. 11. – P. 1343523. – DOI: 10.3389/fmolb.2024.1343523.
138. Dysfunctional endothelial cells directly stimulate cancer inflammation and metastasis / J. W. Franses, N. C. Drosu, W. J. Gibson [et al.] // *Int J Cancer*. – 2013. – Vol. 133 (6). – P. 1334-1344. – DOI: 10.1002/ijc.28146.
139. Dzeshka, M. S. *Effects of Aspirin on Endothelial Function and Hypertension* / M. S. Dzeshka, A. Shantsila, G. Y. Lip // *Curr Hypertens Rep*. – 2016. – Vol. 18 (11). – P. 83. – DOI: 10.1007/s11906-016-0688-8.
140. EASIX (endothelial activation and stress index) predicts mortality in patients with coronary artery disease / D. Finke, H. Hund, N. Frey, T. Luft, L. H. Lehmann // *Clin Res Cardiol*. – 2025. – Vol. 114 (8). – P. 1008-1018. – DOI: 10.1007/s00392-024-02534-y.
141. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on cardiovascular events in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials / C. Tai, T. Gan, L. Zou [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord*. – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 257. – DOI: 10.1186/s12872-017-0686-z.
142. Effectiveness and safety of robotic versus traditional laparoscopic gastrectomy for gastric cancer: An updated systematic review and meta-analysis / H. Qiu, J. H. Ai, J. Shi

- [et al.] // *J Cancer Res Ther.* – 2019. – Vol. 15 (7). – P. 1450-1463. – DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_798_18.
143. EGFL7 enhances surface expression of integrin $\alpha 5\beta 1$ to promote angiogenesis in malignant brain tumors / N. Dudvarski Stanković, F. Bicker, S. Keller [et al.] // *EMBO Mol Med.* – 2018. – Vol. 10 (9). – P. e8420. – DOI: 10.15252/emmm.201708420.
144. El Dika, I. Hepatocellular carcinoma, novel therapies on the horizon / I. El Dika, I. Makki, G. K. Abou-Alfa // *Chin Clin Oncol.* – 2021. – Vol. 10 (1). – P. 12. – DOI: 10.21037/cco-20-113.
145. Elevated levels of plasma symmetric dimethylarginine and increased arginase activity as potential indicators of cardiovascular comorbidity in rheumatoid arthritis / U. M. Chandrasekharan, Z. Wang, Y. Wu [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2018. – Vol. 20 (1). – P. 123. – DOI: 10.1186/s13075-018-1616-x.
146. Emerging Roles for von Willebrand Factor in Cancer Cell Biology / J. M. O'Sullivan, R. J. S. Preston, T. Robson, J. S. O'Donnell // *Semin Thromb Hemost.* – 2018. – Vol. 44 (2). – P. 159-166. – DOI: 10.1055/s-0037-1607352.
147. Enalapril Is Superior to Lisinopril in Improving Endothelial Function without a Difference in Blood-Pressure-Lowering Effects in Newly Diagnosed Hypertensives / A. Nagy, R. Májer, J. Boczán, S. Sipka Jr., A. Szabó, E. E. Enyedi, O. Tatai, M. Fagyas, Z. Papp, L. Csiba, A. Tóth // *Biomedicines.* – 2023. – Vol. 11 (12). – P. 3323. – DOI: 10.3390/biomedicines11123323.
148. Endothelial activation and stress index (EASIX) is a reliable predictor for overall survival in patients with multiple myeloma / G. Y. Song, S. H. Jung, K. Kim [et al.] // *BMC Cancer.* – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 803. – DOI: 10.1186/s12885-020-07317-y.
149. Endothelial Cell Metabolism / G. Eelen, P. de Zeeuw, L. Treps [et al.] // *Physiol Rev.* – 2018. – Vol. 98 (1). – P. 3-58. – DOI: 10.1152/physrev.00001.2017.
150. Endothelial DGKG promotes tumor angiogenesis and immune evasion in hepatocellular carcinoma / L. Zhang, J. Xu, S. Zhou [et al.] // *J Hepatol.* – 2024. – Vol. 80 (1). – P. 82-98. – DOI: 10.1016/j.jhep.2023.10.006.

151. Endothelial dysfunction and its relation in different disorders: Recent update / A. Ray, K. Ch. Maharana, S. Meenakshi, S. Singh // *Health Sciences Review*. – 2023. – Vol. 7. – P. 100084. – DOI: 10.1016/j.hsr.2023.100084.
152. Endothelial dysfunction in rectal cancer patients chronically exposed to ionizing radiation / T. Rakhypbekov, K. Inoue, L. Pak, N. Kawano, N. Takeichi, M. Hoshi, Y. Noso, N. Chaizhunun-ova, Z. Manambayeva, A. Khozhayev, M. Molgazhdarov, S. Olzhaev, S. Tokanova, M. Madiyeva // *Radiat Environ Biophys*. – 2017. – Vol. 56 (3). – P. 205-211. – DOI: 10.1007/s00411-017-0695-4.
153. Endothelial dysfunction in the early postoperative period after major colon cancer surgery / S. Ekeloef, M. H. Larsen, A. M. Schou-Pedersen [et al.] // *Br J Anaesth*. – 2017. – Vol. 118 (2). – P. 200-206. – DOI: 10.1093/bja/aew410.
154. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches / D. J. Medina-Leyte, O. Zepeda-García, M. Domínguez-Pérez [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22 (8). – P. 3850. – DOI: 10.3390/ijms22083850.
155. Endothelial dysfunction is an early indicator of sepsis and neutrophil degranulation of septic shock in surgical patients / M. Martin-Fernandez, L. M. Vaquero-Roncero, R. Almansa [et al.] // *BJS Open*. – 2020. – Vol. 4 (3). – P. 524-534. – DOI: 10.1002/bjs5.50265.
156. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis / Y. Alexander, E. Osto, A. Schmidt-Trucksäss [et al.] // *Cardiovasc Res*. – 2021. – Vol. 117 (1). – P. 29–42. – DOI: 10.1093/cvr/cvaa085.
157. Endothelial GATA4 controls liver fibrosis and regeneration by preventing a pathogenic switch in angiocrine signaling / M. Winkler, T. Staniczek, S. W. Kürschner [et al.] // *J Hepatol*. – 2021. – Vol. 74 (2). – P. 380-393. – DOI: 10.1016/j.jhep.2020.08.033.
158. Endothelial Nitric Oxide Synthase Traffic Inducer (NOSTRIN) is a Negative Regulator of Disease Aggressiveness in Pancreatic Cancer / J. Wang, S. Yang, P. He [et

al.] // Clin Cancer Res. – 2016. – Vol. 22 (24). – P. 5992-6001. – DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0511.

159. Endothelial to Mesenchymal Transition Represents a Key Link in the Interaction between Inflammation and Endothelial Dysfunction / J. G. Cho, A. Lee, W. Chang [et al.] // Front Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 294. – DOI: 10.3389/fimmu.2018.00294.

160. Endothelial transdifferentiation of human HGC-27 gastric cancer cells in vitro / C. Chen, Z. Hunag, M. Wang [et al.] // Oncol Lett. – 2020. – Vol. 20 (6). – P. 303. – DOI: 10.3892/ol.2020.12166.

161. Evaluation of thromboembolic event, basic coagulation parameters, and associated factors in patients with colorectal cancer: a multicenter study / F.T. Admasu, T.A. Dejenie, G.W. Ayehu [et al.] // Front. Oncol. – 2023. – Vol. 13. – P. 1143122. – DOI: 10.3389/fonc.2023.1143122.

162. Evidence of microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction / J. F. Lee, Z. Barrett-O'Keefe, R. S. Garten [et al.] // Heart. – 2016. – Vol. 102 (4). – P. 278-284. – DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308403.

163. Exosomal cargos-mediated metabolic reprogramming in tumor microenvironment / S. Tan, Y. Yang, W. Yang [et al.] // J Exp Clin Cancer Res. – 2023. – Vol. 42 (1). – P. 59. – DOI: 10.1186/s13046-023-02634-z.

164. Exosomes derived from cancer-associated fibroblasts mediate response to cancer therapy / N. Masoudi-Khoram, M. H. Soheilifar, S. Ghorbanifar [et al.] // Crit Rev Oncol Hematol. – 2023. – Vol. 185. – P. 103967. – DOI: 10.1016/j.critrevonc. 2023.103967.

165. Exosomes: Emerging Insights into the Progression of Pancreatic Cancer / X. Zhou, Y. Yan, Y. Shen [et al.] // Int J Biol Sci. – 2024. – Vol. 20 (10). – P. 4098-4113. – DOI: 10.7150/ijbs.97076.

166. Exosomes released from pancreatic cancer cells enhance angiogenic activities via dynamin-dependent endocytosis in endothelial cells in vitro / M. Chiba, S. Kubota, K. Sato [et al.] // Sci Rep. – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 11972. – DOI: 10.1038/s41598-018-30446-1.

167. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans / D. H. J. Thijssen, R. M. Bruno, A. C. C. M. van Mil

- [et al.] // *Eur Heart J.* – 2019. – Vol. 40 (30). – P. 2534–2547. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehz350.
168. Exploring DNA Damage and Repair Mechanisms: A Review with Computational Insights / J. Chen, R. Potlapalli, H. Quan [et al.] // *BioTech (Basel)*. – 2024. – № 13(1). – P. 3. – DOI: 10.3390/biotech13010003.
169. Exploring treatment options in cancer: tumor treatment strategies / B. Liu, H. Zhou, L. Tan [et al.] // *Sig Transduct Target Ther.* – 2024. – Vol. 9. – P. 175. – DOI: 10.1038/s41392-024-01856-7.
170. Extracellular Vesicles Are Key Regulators of Tumor Neovasculature / N. Kuriyama, Y. Yoshioka, S. Kikuchi [et al.] // *Front Cell Dev Biol.* – 2020. – Vol. 8. – P. 611039. – DOI: 10.3389/fcell.2020.611039.
171. Extracellular vesicles, hyperadhesive von Willebrand factor, and outcomes of gastric cancer: a clinical observational study / W. Cai, M. Wang, C. Y. Wang [et al.] // *Med Oncol.* – 2023. – Vol. 40 (5). – P. 140. – DOI: 10.1007/s12032-023-01950-w.
172. Feldman, L. Hypoxia within the glioblastoma tumor microenvironment: a master saboteur of novel treatments / L. Feldman // *Front Immunol.* – 2024. – Vol. 15. – P. 1384249. – DOI: 10.3389/fimmu.2024.1384249.
173. Florey, H. W. The endothelial cell / H. W. Florey // *Br Med J.* – 1966. – Vol. 2 (5512). – P. 487-490. – DOI: 10.1136/bmj.2.5512.487.
174. Folkman, J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications / J. Folkman // *N Engl J Med.* – 1971. – Vol. 285 (21). – P. 1182-1186. – DOI: 10.1056/NEJM197111182852108.
175. Gastric Cancer and Angiogenesis: Is VEGF a Useful Biomarker to Assess Progression and Remission? / F. Macedo, K. Ladeira, A. Longatto-Filho [et al.] // *J Gastric Cancer.* – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 1-10. – DOI: 10.5230/jgc.2017.17.e1.
176. Gastric cancer-associated enhancement of von Willebrand factor is regulated by vascular endothelial growth factor and related to disease severity / X. Yang, H. J. Sun, Z. R. Li, H. Zhang, W. J. Yang, B. Ni, Y. Z. Wu // *BMC Cancer.* – 2015. – Vol. 15. – P. 80. – DOI: 10.1186/s12885-015-1083-6.

177. Gastric cancer cell-derived extracellular vesicles disrupt endothelial integrity and promote metastasis / M. Wang, W. Cai, A. J. Yang [et al.] // *Cancer Lett.* – 2022. – Vol. 545. – P. 215827. – DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215827.
178. Gastric carcinogenesis: a comprehensive review of the angiogenic pathways / A. Forma, M. Tyczyńska, P. Kędzierawski [et al.] // *Clin J Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 14 (1). – P. 14-25. – DOI: 10.1007/s12328-020-01295-1.
179. Gerstberger, S. Metastasis / S. Gerstberger, Q. Jiang, K. Ganesh // *Cell.* – 2023. – Vol. 186 (8). – P. 1564–1579. – DOI: 10.1016/j.cell.2023.03.003.
180. Gimbrone, M. A. Endothelial Cell: Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis / M. A. Gimbrone, G. García-Cardena // *Circ Res.* – 2016. – Vol. 118 (4). – P. 620-636. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
181. Global Cancer Observatory International Agency for Research on Cancer, 2023 : official website. – URL: <http://gco.iarc.fr/>.
182. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – Vol. 68 (6). – P. 394-424. – DOI: 10.3322/caac.21492. [Erratum in: *CA Cancer J Clin.* – 2020. – Vol. 70 (4). – P. 313. – DOI: 10.3322/caac.21609].
183. Glutamine blockade induces divergent metabolic programs to overcome tumor immune evasion / R. D. Leone, L. Zhao, J. M. Englert [et al.] // *Science.* – 2019. – Vol. 366 (6468). – P. 1013-1021. – DOI: 10.1126/science.aav2588.
184. Gonzalez, H. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression / H. Gonzalez, C. Hagerling, Z. Werb // *Genes Dev.* – 2018. – Vol. 32 (19-20). – P. 1267-1284. – DOI: 10.1101/gad.314617.118.
185. Guven, G. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application / G. Guven, M. P. Hilty, C. Ince // *Blood Purif.* – 2020. – Vol. 49 (1-2). – P. 143–150. – DOI: 10.1159/000503775.
186. Hammoutene, A. Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease / A. Hammoutene, P. E. Rautou // *J Hepatol.* – 2019. – Vol. 70 (6). – P. 1278-1291. – DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.012.

187. *Helicobacter pylori* Virulence Factors-Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment / J. Baj, A. Forma, M. Sitarz [et al.] // *Cells*. – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 27. – DOI: 10.3390/cells10010027.
188. Hellman, J. Incidence and Risk Factors for Arterial Thrombosis in Patients with Acute Leukemia and Lymphoid Malignancies: A Retrospective Single-Center Study / J. Hellman, R. Chaireti // *Cancers (Basel)*. – 2024. – Vol. 16 (14). – P. 2511. – DOI: 10.3390/cancers16142511.
189. Hepatocellular carcinoma / J. M. Llovet, R. K. Kelley, A. Villanueva [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. – 2021. – Vol. 7 (1). – P. 6. – doi: 10.1038/s41572-020-00240-3. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. – 2024. – Vol. 10 (1). – P. 10. – DOI: 10.1038/s41572-024-00500-6.
190. Hepatocellular carcinoma-derived exosomal miRNA-21 contributes to tumor progression by converting hepatocyte stellate cells to cancer-associated fibroblasts / Y. Zhou, H. Ren, B. Dai [et al.] // *J Exp Clin Cancer Res*. – 2018. – Vol. 37 (1). – P. 324. – DOI: 10.1186/s13046-018-0965-2.
191. Hepatocellular carcinoma: Review of disease and tumor biomarkers / J. U. Kim, M. I. Shariff, M. M. Crossey [et al.] // *World J Hepatol*. – 2016. – Vol. 8 (10). – P. 471-484. – DOI: 10.4254/wjh.v8.i10.471.
192. Heterogeneity of tumor endothelial cells and drug delivery / K. Hida, N. Maishi, Y. Sakurai [et al.] // *Adv Drug Deliv Rev*. – 2016. – Vol. 99 (Pt. B). – P. 140-147. – DOI: 10.1016/j.addr.2015.11.008.
193. High Frequency of Microvascular Dysfunction in US Outpatient Clinics: A Sign of High Residual Risk? Data from 7,105 Patients / M. Naghavi, S. Kleis, H. Tanaka, A. A. Yen, R. Zhuang, A. Gul, Y. Naghavi, R. Metcalfe // *Int J Vasc Med*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 4224975. – DOI: 10.1155/2022/4224975.
194. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions / J. Hladovec // *Physiol Bohemoslov*. – 1978. – Vol. 27 (2). – P. 140-144.
195. Hsu, T. Active roles of dysfunctional vascular endothelium in fibrosis and cancer / T. Hsu, H. H. Nguyen-Tran, M. Trojanowska // *J Biomed Sci*. – 2019. – Vol. 26 (1). – P. 86. – DOI: 10.1186/s12929-019-0580-3.

196. Hu, C. Biomarker-Driven Oncology Clinical Trials: Key Design Elements, Types, Features, and Practical Considerations / C. Hu, J. J. Dignam // *JCO Precis Oncol.* – 2019. – Vol. 3. – P. PO.19.00086. – DOI: 10.1200/PO.19.00086.
197. Hu, Z. I. Therapeutic developments in pancreatic cancer / Z. I. Hu, E. M. O'Reilly // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2024. – Vol. 21 (1). – P. 7-24. – DOI: 10.1038/s41575-023-00840-w.
198. Hypoxic stress: obstacles and opportunities for innovative immunotherapy of cancer / S. Chouaib, M. Z. Noman, K. Kosmatopoulos [et al.] // *Oncogene.* – 2017. – Vol. 36 (4). – P. 439-445. – DOI: 10.1038/onc.2016.225.
199. Imaging Assessment of Endothelial function: An Index of Cardiovascular Health / A. S. Minhas, E. Goerlich, M. C. Corretti [et al.] // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 778762. – DOI: 10.3389/fcvm.2022.778762.
200. Immune Thrombocytopenia: Immune Dysregulation and Genetic Perturbations Deciphering the Fate of Platelets / Z. Tariq, M. I. Qadeer, K. Zahid, E. V. Cherepkova, S. T. Olzhayev // *Front. Biosci. (Landmark Ed).* – 2024. – № 29(10). – C. 342-356.
201. Impaired vascular endothelial function as a perioperative risk predictor – a prospective observational trial / V. Schick, M. Boensch, M. van Edig [et al.] // *BMC Anesthesiol.* – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 190. – DOI: 10.1186/s12871-021-01400-y.
202. Inflammatory Mechanisms Contributing to Endothelial Dysfunction / P. Theofilis, M. Sagris, E. Oikonomou, A. S. Antonopoulos, G. Siasos, C. Tsioufis, D. Tousoulis // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9 (7). – P. 781. – DOI: 10.3390/biomedicines9070781.
203. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs / L. Chen, H. Deng, H. Cui [et al.] // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 9 (6). – P. 7204-7218. – DOI: 10.18632/oncotarget.23208.
204. Influence of beta-blockers on endothelial function: A meta-analysis of randomized controlled trials / M. Peller, K. Ozierański, P. Balsam [et al.] // *Cardiol J.* – 2015. – Vol. 22 (6). – P. 708-716. – DOI: 10.5603/CJ.a2015.0042.
205. Inhibition of the Polyamine Synthesis Pathway Is Synthetically Lethal with Loss of Argininosuccinate Synthase 1 / M. Locke, E. Ghazaly, M. O. Freitas [et al.] // *Cell Rep.* – 2016. – Vol. 16 (6). – P. 1604-1613. – DOI: 10.1016/j.celrep.2016.06.097.

206. Inhibition of Vascular c-Jun N-Terminal Kinase 2 Improves Obesity-Induced Endothelial Dysfunction After Roux-en-Y Gastric Bypass / P. Doytcheva, T. Bächler, E. Tarasco [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2017. – Vol. 6 (11). – P. e006441. – DOI: 10.1161/JAHA.117.006441.
207. Integrated Genomic Characterization of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma / Cancer Genome Atlas Research Network // *Cancer Cell.* – 2017. – Vol. 32 (2). – P. 185-203.e13. – DOI: 10.1016/j.ccell.2017.07.007.
208. Integrated Single-Cell Atlas of Endothelial Cells of the Human Lung / J. C. Schupp, T. S. Adams, C. Cosme Jr. [et al.] // *Circulation.* – 2021. – Vol. 144 (4). – P. 286-302. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052318.
209. Investigating underlying molecular mechanisms, signaling pathways, emerging therapeutic approaches in pancreatic cancer / M. Mustafa, K. Abbas, M. Alam [et al.] // *Front Oncol.* – 2024. – Vol. 14. – P. 1427802. – DOI: 10.3389/fonc.2024.1427802.
210. Katt, M. E. Dissemination from a Solid Tumor: Examining the Multiple Parallel Pathways / M. E. Katt, A. D. Wong, P. C. Searson // *Trends Cancer.* – 2018. – Vol. 4 (1). – P. 20-37. – DOI: 10.1016/j.trecan.2017.12.002.
211. Kępski, J. Time Relationship between the Occurrence of a Thromboembolic Event and the Diagnosis of Hematological Malignancies / J. Kępski, S. Szmit, E. Lech-Marańda // *Cancers (Basel).* – 2024. – Vol. 16 (18). – P. 3196. – DOI: 10.3390/cancers16183196.
212. Khalil, N. [HuArgI (co)-PEG5000]-induced arginine deprivation leads to autophagy dependent cell death in pancreatic cancer cells / N. Khalil, R. J. Abi-Habib // *Invest New Drugs.* – 2020. – Vol. 38 (5). – P. 1236-1246. – DOI: 10.1007/s10637-019-00883-4.
213. Kinoshita, T. Links between Inflammation and Postoperative Cancer Recurrence / T. Kinoshita, T. Goto // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10 (2). – P. 228. – DOI: 10.3390/jcm10020228.
214. Krausz, A. Nitric oxide as a surgical adjuvant / A. Krausz, A. J. Friedman // *Future Sci OA.* – 2015. – Vol. 1 (1). – P. FSO56. – DOI: 10.4155/fso.15.56.

215. Kuczynski, E. A. Vessel co-option and resistance to anti-angiogenic therapy / E. A. Kuczynski, A. R. Reynolds // *Angiogenesis*. – 2020. – Vol. 23 (1). – P. 55-74. – DOI: 10.1007/s10456-019-09698-6.
216. Kuo, C. Y. VHL Inactivation in Precancerous Kidney Cells Induces an Inflammatory Response via ER Stress-Activated IRE1 α Signaling / C. Y. Kuo, C. H. Lin, T. Hsu // *Cancer Res*. – 2017. – Vol. 77 (13). – P. 3406–3416. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3196.
217. Laparoscopic Surgery Reduces Risk of Postoperative Complications and Non Cancer-related Survival in Patients Over 80 Years Old With Colorectal Cancer / K. Yoshimatsu, T. Kono, Y. Ito [et al.] // *Cancer Diagn Progn*. – 2021. – Vol. 1 (4). – P. 297-301. – DOI: 10.21873/cdp.10039.
218. L-arginine combination with 5-fluorouracil inhibit hepatocellular carcinoma cells through suppressing iNOS/NO/AKT-mediated glycolysis / Y. Hu, Y. Xing, G. Fan [et al.] // *Front Pharmacol*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1391636. – DOI: 10.3389/fphar.2024.1391636.
219. L-Arginine/NO Pathway Metabolites in Colorectal Cancer: Relevance as Disease Biomarkers and Predictors of Adverse Clinical Outcomes Following Surgery / I. Bednarz-Misa, M. G. Fleszar, M. Zawadzki [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9 (6). – P. 1782. – DOI: 10.3390/jcm9061782.
220. L-Arginine Supplementation Alleviates Postprandial Endothelial Dysfunction When Baseline Fasting Plasma Arginine Concentration Is Low: A Randomized Controlled Trial in Healthy Overweight Adults with Cardiometabolic Risk Factors / A. Deveaux, I. Pham, S. G. West [et al.] // *The Journal of Nutrition*. – 2016. – Vol. 146 (7). – P. 1330–1340. – DOI: 10.3945/jn.115.227959.
221. Lee, S. H. Roles of RUNX in Hypoxia-Induced Responses and Angiogenesis / S. H. Lee, S. Manandhar, Y. M. Lee // *Adv Exp Med Biol*. – 2017. – Vol. 962. – P. 449-469. – DOI: 10.1007/978-981-10-3233-2_27.
222. Levi, M. Disseminated Intravascular Coagulation in Cancer: An Update / M. Levi // *Semin Thromb Hemost*. – 2019. – Vol. 45 (4). – P. 342-347. – DOI: 10.1055/s-0039-1687890.

223. Li, H. Uncoupling of eNOS in Cardiovascular Disease / H. Li, U. Förstermann // Nitric Oxide (Third Edition) / Editor(s): Louis J. Ignarro, Bruce A. Freeman. – 3rd ed. – Academic Press, 2017. – P. 117-124. – ISBN 978-0-12-804273-1. – DOI: 10.1016/B978-0-12-804273-1.00009-0.
224. Li, N. p53, a potential predictor of Helicobacter pylori infection-associated gastric carcinogenesis? / N. Li, C. Xie, N. H. Lu // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7 (40). – P. 66276-66286. – DOI: 10.18632/oncotarget.11414.
225. Liao, W. Prognostic Value of Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) in Human Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / W. Liao, T. Ye, H. Liu // Biomed Res Int. – 2019. – Vol. 2019. – P. 6304851. – DOI: 10.1155/2019/6304851.
226. Liu, Y. Characteristics and Significance of the Pre-metastatic Niche / Y. Liu, X. Cao // Cancer Cell. – 2016. – Vol. 30 (5). – P. 668-681. – DOI: 10.1016/j.ccell.2016.09.011.
227. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases / J. Poisson, S. Lemoine, C. Boulanger [et al.] // J Hepatol. – 2017. – Vol. 66 (1). – P. 212-227. – DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.009.
228. Local Therapies for Hepatocellular Carcinoma and Role of MRI-Guided Adaptive Radiation Therapy / Y. Liu, B. Chou, A. Yalamanchili [et al.] // J Clin Med. – 2023. – Vol. 12 (10). – P. 3517. – DOI: 10.3390/jcm12103517.
229. Long term exposure to L-arginine accelerates endothelial cell senescence through arginase-II and S6K1 signaling / Y. Xiong, M. F. Fru, Y. Yu [et al.] // Aging (Albany NY). – 2014. – Vol. 6 (5). – P. 369-379. – DOI: 10.18632/aging.100663.
230. Luiking, Y. C. Exogenous arginine in sepsis / Y. C. Luiking, N. E. Deutz // Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 35. – P. 557-563. – DOI: 10.1097/01.CCM.0000279191.44730.A2.
231. Macrophages: An Inflammatory Link Between Angiogenesis and Lymphangiogenesis / B. A. Corliss, M. S. Azimi, J. M. Munson [et al.] // Microcirculation. – 2016. – Vol. 23 (2). – P. 95-121. – DOI: 10.1111/micc.12259.

232. Major open abdominal surgery is associated with increased levels of endothelial damage and interleukin-6 / J. S. Gregersen, L. A. Bazancir, P. I. Johansson [et al.] // *Microvasc Res.* – 2023. – Vol. 148. – P. 104543. – DOI: 10.1016/j.mvr.2023.104543.
233. Maneta, E. Endothelial dysfunction and immunothrombosis in sepsis / E. Maneta, E. Aivalioti, S. Tual-Chalot // *Front Immunol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1144229. – DOI: 10.3389/fimmu.2023.1144229.
234. Mantle, D. Coenzyme Q10 and Degenerative Disorders Affecting Longevity: An Overview / D. Mantle, I. Hargreaves // *Antioxidants (Basel).* – 2019. – Vol. 8 (2). – P. 44. – DOI: 10.3390/antiox8020044.
235. Margraf, A. Systemic Inflammatory Response Syndrome After Surgery: Mechanisms and Protection / A. Margraf, N. Ludwig, A. Zarbock // *Anesth Analg.* – 2020. – Vol. 131 (6). – P. 1693-1707. – DOI: 10.1213/ANE.0000000000005175.
236. Markers of endothelial dysfunction: pathogenetic role and diagnostic significance / T. V. Stepanova, A. N. Ivanov, N. E. Tereshkina [et al.] // *Klin Lab Diagn.* – 2019. – Vol. 64 (1). – P. 34-41. Russian. – DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-34-41.
237. Markers of nitric oxide are associated with sepsis severity: an observational study / M. S. Winkler, S. Kluge, M. Holzmann, E. Moritz // *Crit Care.* – 2017. – Vol. 21 (1). – P. 189. – DOI: 10.1186/s13054-017-1782-2.
238. McIntyre, A. The Role of pH Regulation in Cancer Progression / A. McIntyre, A. L. Harris // *Recent Results Cancer Res.* – 2016. – Vol. 207. – P. 93-134. – DOI: 10.1007/978-3-319-42118-6_5.
239. Mechanism insights and therapeutic intervention of tumor metastasis: latest developments and perspectives / X. Shi, X. Wang, W. Yao [et al.] // *Signal Transduct Target Ther.* – 2024. – Vol. 9 (1). – P. 192. – DOI: 10.1038/s41392-024-01885-2.
240. Metabolic Reprogramming in Tumor Immune Microenvironment: Impact on Immune Cell Function and Therapeutic Implications / Y. Liu, Y. Zhao, H. Song [et al.] // *Cancer Lett.* – 2024. – Vol. 597. – P. 217076. – DOI: 10.1016/j.canlet.2024.217076.
241. Metastasis of circulating tumor cells: favorable soil or suitable biomechanics, or both? / A. S. Azevedo, G. Follain, S. Patthabhiraman [et al.] // *Cell Adh Migr.* – 2015. – Vol. 9 (5). – P. 345-356. – DOI: 10.1080/19336918.2015.1059563.

242. Microvascular density and endothelial area correlate with Ki-67 proliferative index in surgically-treated pancreatic ductal adenocarcinoma patients / M. Ammendola, R. Sacco, I. Marech [et al.] // *Oncol Lett.* – 2015. – Vol. 10 (2). – P. 967–971. – DOI: 10.3892/ol.2015.3286.
243. Mitochondria-Derived Vesicles, Sterile Inflammation, and Pyroptosis in Liver Cancer: Partners in Crime or Innocent Bystanders? / F. Guerra, F. R. Ponziani, F. Cardone [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2024. – Vol. 25 (9). – P. 4783. – DOI: 10.3390/ijms25094783.
244. Moik, F. Hemostasis and cancer: Impact of haemostatic biomarkers for the prediction of clinical outcomes in patients with cancer / F. Moik, C. Ay // *J Thromb Haemost.* – 2022. – Vol. 20 (12). – P. 2733–2745. – DOI: 10.1111/jth.15880.
245. Morris, S. M. Jr. Arginases and arginine deficiency syndromes / S. M. Jr. Morris // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2012. – Vol. 15 (1). – P. 64-70. – DOI: 10.1097/MCO.0b013e32834d1a08.
246. Morris, S. M. Jr. Arginine Metabolism Revisited / S. M. Jr. Morris // *J Nutr.* – 2016. – Vol. 146 (12). – P. 2579S-2586S. – DOI: 10.3945/jn.115.226621.
247. Multiregion whole-exome sequencing of intraductal papillary mucinous neoplasms reveals frequent somatic KLF4 mutations predominantly in low-grade regions / K. Fujikura, W. Hosoda, M. Felsenstein [et al.] // *Gut.* – 2021. – Vol. 70 (5). – P. 928-939. – DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321217.
248. Naderi-Meshkin, H. Endothelial Cell Dysfunction: Onset, Progression, and Consequences / H. Naderi-Meshkin, W. A. W. Setyaningsih // *Front. Biosci. (Landmark Ed).* – 2024. – Vol. 29 (6). – P. 223. – DOI: 10.31083/j.fbl2906223.
249. Najafi, M. The current knowledge concerning solid cancer and therapy / M. Najafi, J. Majidpoor, H. Toolee // *J Biochem Mol Toxicol.* – 2021. – Vol. 35 (11). – P. e22900. – DOI: 10.1002/jbt.22900.
250. Naleskina, L. A. Modern views on the role of main components of stroma and tumor microenvironment in invasion, migration and metastasis / L. A. Naleskina, L. M. Kunska, V. F. Chekhun // *Exp Oncol.* – 2020. – Vol. 42 (4). – P. 252–262. – DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-4.15401.

251. Naredi, P. The future of trials in surgical oncology / P. Naredi, M. P. La Quaglia // *Nat Rev Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 12 (7). – P. 425–431. – DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.72.
252. Naschitz, J. E. Cancer-Associated Atherothrombosis: The Challenge / J. E. Naschitz // *Int J Angiol.* – 2021. – Vol. 30 (4). – P. 249–256. – DOI: 10.1055/s-0041-1729920.
253. Naß, J. Weibel Palade Bodies: Unique Secretory Organelles of Endothelial Cells that Control Blood Vessel Homeostasis / J. Naß, J. Terglane, V. Gerke // *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 813995. – DOI: 10.3389/fcell.2021.813995.
254. Neutralization of the induced VEGF-A potentiates the therapeutic effect of an anti-VEGFR2 antibody on gastric cancer in vivo / T. Mashima, T. Wakatsuki, N. Kawata [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 15125. – DOI: 10.1038/s41598-021-94584-9.
255. Neutrophil extracellular traps promote angiogenesis in gastric cancer / S. Yang, B. Sun, J. Li [et al.] // *Cell Commun Signal.* – 2023. – Vol. 21. – P. 176. – DOI: 10.1186/s12964-023-01196-z.
256. New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives / D. T. Debela, S. G. Muzazu, K. D. Heraro [et al.] // *SAGE Open Med.* – 2021. – Vol. 9. – P. 20503121211034366. – DOI: 10.1177/20503121211034366.
257. New Insight into the Role of Exosomes in Pancreatic Cancer / C. C. Wang, Y. M. Zhao, H. Y. Wang [et al.] // *Ann Clin Lab Sci.* – 2019. – Vol. 49 (3). – P. 385-392. – PMID: 31308040.
258. Nitric Oxide: Physiological Functions, Delivery and Biomedical Applications / S. M. Andrabi, N. S. Sharma, A. Karan [et al.] // *Adv Sci (Weinh).* – 2023. – Vol. 10 (30). – P. e2303259. – DOI: 10.1002/advs.202303259.
259. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch [et al.] // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340 (8828). – P. 1111-1115. – DOI: 10.1016/0140-6736(92)93147-f.

260. Olzhaev, S. T. Endothelial dysfunction in liver cancer and its effect on clinical results of treatment / S. T. Olzhaev // *Georgian Medical News*. – 2018. – № 278 (5). – P. 25-30.
261. Oxidative Stress and New Pathogenetic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets / M. G. Scioli, G. Storti, F. D'Amico [et al.] // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9 (6). – P. 1995. – DOI: 10.3390/jcm9061995.
262. Perioperative arginine prevents metastases by accelerating natural killer cell recovery after surgery / L. Angka, C. Tanese de Souza, K. E. Baxter [et al.] // *Mol Ther*. – 2022. – Vol. 30 (10). – P. 3270-3283. – DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.05.024.
263. Peri-operative endothelial dysfunction in patients undergoing minor abdominal surgery: An observational study / S. Ekeloef, C. Godthaab, A. M. V. Schou-Pedersen [et al.] // *Eur J Anaesthesiol*. – 2019. – Vol. 36 (2). – P. 130-134. – DOI: 10.1097/EJA.0000000000000935.
264. Pachmayr, E. Underlying Mechanisms for Distant Metastasis – Molecular Biology/ E. Pachmayr, C. Treese, U. Stein // *Visc Med*. – 2017. – Vol. 33 (1). – P. 11-20. – DOI: 10.1159/000454696.
265. Pancreatic cancer: Advances and challenges / C. J. Halbrook, C. A. Lyssiotis, M. Pasca di Magliano [et al.] // *Cell*. – 2023. – Vol. 186 (8). – P. 1729-1754. – DOI: 10.1016/j.cell.2023.02.014.
266. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Treatment hurdles, tumor microenvironment and immunotherapy / P. Sarantis, E. Koustas, A. Papadimitropoulou [et al.] // *World J Gastrointest Oncol*. – 2020. – Vol. 12 (2). – P. 173–181. – DOI: 10.4251/wjgo.v12.i2.173.
267. Paracellular and transcellular migration of metastatic cells through the cerebral endothelium / H. Herman, C. Fazakas, J. Haskó [et al.] // *J Cell Mol Med*. – 2019. – Vol. 23 (4). – P. 2619-2631. – DOI: 10.1111/jcmm.14156.
268. Park, Y. H. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer / Y. H. Park, N. Kim // *J Cancer Prev*. – 2015. – Vol. 20 (1). – P. 25-40. – DOI: 10.15430/JCP.2015.20.1.25.

269. Patel, A. K. Cancer associated fibroblasts: phenotypic and functional heterogeneity / A. K. Patel, S. Singh // *Front Biosci (Landmark Ed)*. – 2020. – Vol. 25 (5). – P. 961-978. – DOI: 10.2741/4843.
270. Patmore, S. Von Willebrand factor and cancer; metastasis and coagulopathies / S. Patmore, S. P. S. Dhimi, J. M. O'Sullivan // *J Thromb Haemost*. – 2020. – Vol. 18 (10). – P. 2444-2456. – DOI: 10.1111/jth.14976.
271. Perea Paizal, J. Squeezing through the microcirculation: survival adaptations of circulating tumour cells to seed metastasis / J. Perea Paizal, S. H. Au, C. Bakal // *Br J Cancer*. – 2021. – Vol. 124 (1). – P. 58-65. – DOI: 10.1038/s41416-020-01176-x.
272. Perspectives on the Therapeutic Benefits of Arginine Supplementation in Cancer Treatment / F. L. R. Beal, P. R. Beal, J. R. Beal [et al.] // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. – 2019. – Vol. 19 (7). – P. 913-920. – DOI: 10.2174/1871530319666190116121451.
273. Petrishchev, N. N. Funktsional'noe sostoianie éndoteliia pri ishemii-reperfuzii (obzor literatury) [Endothelium function in ischemia-reperfusion (a literature review)] / N. N. Petrishchev, T. D. Vlasov // *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*. – 2000. – Vol. 86 (2). – P. 148–163. – PMID: 10808506.
274. Pezzella, F. Evidence Showing That Tumors Can Grow Without Angiogenesis and Can Switch Between Angiogenic and Nonangiogenic Phenotypes / F. Pezzella, K. C. Gatter // *J Natl Cancer Inst*. – 2016. – Vol. 108 (8). – P. djw032. – DOI: 10.1093/jnci/djw032.
275. Platelets, thrombo-inflammation and cancer. Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia / E.V. Slukhanchuk, V.O. Bitsadze, J.Kh. Khizroeva [et al.] // *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. – 2021. – № 15(6). – P. 755-776. – DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.274.
276. Poredos, P. Endothelial Dysfunction and Venous Thrombosis / P. Poredos, M. K. Jezovnik // *Angiology*. – 2018. – Vol. 69 (7). – P. 564-567. – DOI: 10.1177/0003319717732238.

277. Predictors of 90-Day Mortality following Hepatic Resection for Hepatocellular Carcinoma / G. Y. Lei, L. Shen, S. P. Junnarkar [et al.] // *Visc Med.* – 2021. – Vol. 37 (2). – P. 102-109. – DOI: 10.1159/000510811.
278. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases / H. Peinado, H. Zhang, I. R. Matei [et al.] // *Nat Rev Cancer.* – 2017. – Vol. 17 (5). – P. 302-317. – DOI: 10.1038/nrc.2017.6.
279. Preoperative endothelial dysfunction in cutaneous microcirculation is associated with postoperative organ injury after cardiac surgery using extracorporeal circulation: a prospective cohort study / S. Abrard, O. Fouquet, J. Riou [et al.] // *Ann. Intensive Care.* – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 4. – DOI: 10.1186/s13613-020-00789-y.
280. Primary and secondary metastatic dissemination: multiple routes to cancer-related death / D. Sparrer, R. Blazquez, F. Keil [et al.] // *Mol Cancer.* – 2025. – № 24(1). – P. 203. – DOI: 10.1186/s12943-025-02389-5.
281. Prognosis in chronic pancreatitis and cancer with a primary lesion of the pancreatic head / I. A. Kryvoruchko, M. M. Teslenko, S. A. Andreyeshchev, C. M. Teslenko, A. V. Arsenyev // *Klin Khir.* – 2016. – Vol. 10. – P. 34-39. – PMID: 30479111.
282. Prognostic value of the endothelial activation and stress index in patients with upper tract urothelial cancer undergoing radical nephroureterectomy / J. S. Gu, J. W. Ryu, S. H. Yu [et al.] // *Investig Clin Urol.* – 2022. – Vol. 63 (6). – P. 623-630. – DOI: 10.4111/icu.20220204.
283. Progressive endothelial cell damage in correlation with sepsis severity. Defibrotide as a contender / S. Fernández, M. Palomo, P. Molina [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2021. – Vol. 19 (8). – P. 1948-1958. – DOI: 10.1111/jth.15343.
284. Protective role of insulin-like growth factor-1 receptor in endothelial cells against unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis / M. Liang, L. E. Woodard, A. Liang [et al.] // *Am J Pathol.* – 2015. – Vol. 185 (5). – P. 1234-1250. – DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.01.027.
285. Quantitative detection of circulating endothelial cells in vasculitis: comparison of flow cytometry and immunomagnetic bead extraction / L. A. Clarke, V. Shah, F. Arrigoni

[et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2008. – Vol. 6 (6). – P. 1025-1032. – DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02953.x.

286. Radiation-induced tumor immune microenvironments and potential targets for combination therapy / S. Guo, Y. Yao, Y. Tang [et al.] // Sig Transduct Target Ther. – 2023. – Vol. 8 (1). – P. 205. – DOI: 10.1038/s41392-023-01462-z.

287. Radioembolization for the Treatment of Primary and Metastatic Liver Cancers / E. J. Lee, H. W. Chung, J. H. Jo [et al.] // Nucl Med Mol Imaging. – 2019. – Vol. 53 (6). – P. 367-373. – DOI: 10.1007/s13139-019-00615-9.

288. Radiofrequency Ablation Combined with Hepatic Artery Embolization Using a Tris-acryl Gelatin Microsphere for Colorectal Liver Metastases-Initial Experience / T. Moriyama, H. Takaki, J. Taniguchi [et al.] // Interv Radiol (Higashimatsuyama). – 2023. – Vol. 8 (3). – P. 169-172. – DOI: 10.22575/interventionalradiology.2022-0016.

289. Radiotherapy combined with immunotherapy: the dawn of cancer treatment / Z. Zhang, X. Liu, D. Chen [et al.] // Sig Transduct Target Ther. – 2022. – Vol. 7 (1). – P. 258. – DOI: 10.1038/s41392-022-01102-y.

290. Randi, A. M. Von Willebrand factor and angiogenesis: basic and applied issues / A. M. Randi, M. A. Laffan // J Thromb Haemost. – 2017. – Vol. 15 (1). – P. 13-20. – DOI: 10.1111/jth.13551.

291. Rap1 Small GTPase Regulates Vascular Endothelial-Cadherin-Mediated Endothelial Cell-Cell Junctions and Vascular Permeability / K. Yamamoto, Y. Takagi, K. Ando [et al.] // Biol Pharm Bull. – 2021. – Vol. 44 (10). – P. 1371-1379. – DOI: 10.1248/bpb.b21-00504.

292. Rathouska, J. Soluble endoglin, hypercholesterolemia and endothelial dysfunction / J. Rathouska, K. Jezkova, I. Nemeckova // Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 243 (2). – P. 383-388. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.10.003.

293. Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer / J. Welte, S. Loges, S. Dimmeler [et al.] // J Clin Invest. – 2013. – Vol. 123 (8). – P. 3190-3200. – DOI: 10.1172/JCI70212.

294. Refining the Treatment of Pancreatic Cancer From Big Data to Improved Individual Survival / P. Bailey, X. Zhou, J. An [et al.] // *Function (Oxf)*. – 2023. – Vol. 4 (3). – P. zqad011. – DOI: 10.1093/function/zqad011.
295. Regulated Arginine Metabolism in Immunopathogenesis of a Wide Range of Diseases: Is There a Way to Pass between Scylla and Charybdis? / E. A. Starikova, A. A. Rubinstein, J. T. Mammedova [et al.] // *Curr Issues Mol Biol*. – 2023. – Vol. 45 (4). – P. 3525-3551. – DOI: 10.3390/cimb45040231.
296. Regulatory Components of Oxidative Stress and Inflammation and Their Complex Interplay in Carcinogenesis / L. C. P. Dharshini, R. R. Rasmi, C. Kathirvelan [et al.] // *Appl Biochem Biotechnol*. – 2023. – Vol. 195 (5). – P. 2893-2916. – DOI: 10.1007/s12010-022-04266-z.
297. Review of the Role of Bradykinin and Nitric Oxide in the Cardioprotective Action of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Focus on Perindopril / A. Ancion, J. Tridetti, M. L. Nguyen Trung [et al.] // *P. Cardiol Ther*. – 2019. – Vol. 8 (2). – P. 179–191. – DOI: 10.1007/s40119-019-00150-w.
298. Reyes, V. E. *Helicobacter pylori* and Its Role in Gastric Cancer / V. E. Reyes // *Microorganisms*. – 2023. – Vol. 11 (5). – P. 1312. – DOI: 10.3390/microorganisms11051312.
299. Rho, S. S. Dynamic Regulation of Vascular Permeability by Vascular Endothelial Cadherin-Mediated Endothelial Cell-Cell Junctions / S. S. Rho, K. Ando, S. Fukuhara // *J Nippon Med Sch*. – 2017. – Vol. 84 (4). – P. 148–159. – DOI: 10.1272/jnms.84.148.
300. RIPK3 collaborates with GSDMD to drive tissue injury in lethal polymicrobial sepsis / H. Chen, Y. Li, J. Wu, G. Li [et al.] // *Cell Death Differ*. – 2020. – Vol. 27 (9). – P. 2568-2585. – DOI: 10.1038/s41418-020-0524-1.
301. Role of Angiogenesis and Its Biomarkers in Development of Targeted Tumor Therapies / A. Pathak, A. K. Pal, S. Roy [et al.] // *Stem Cells Int*. – 2024. – Vol. 2024. – P. 9077926. – DOI: 10.1155/2024/9077926.
302. Role of Dietary Antioxidants in the Preservation of Vascular Function and the Modulation of Health and Disease / S. Varadharaj, O. J. Kelly, R. N. Khayat [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. – 2017. – Vol. 4. – P. 64. – DOI: 10.3389/fcvm.2017.00064.

303. Role of Hypoxic Stress in Regulating Tumor Immunogenicity, Resistance and Plasticity / S. Terry, R. Faouzi Zaarour, G. Hassan Venkatesh [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19 (10). – P. 3044. – DOI: 10.3390/ijms19103044.
304. Role of Nitric Oxide Carried by Hemoglobin in Cardiovascular Physiology: Developments on a Three-Gas Respiratory Cycle / R. T. Premont, J. D. Reynolds, R. Zhang [et al.] // *Circ Res.* – 2020. – Vol. 126 (1). – P. 129-158. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315626.
305. Roles of circulating endothelial progenitor cells and endothelial cells in gastric carcinoma / B. Li, Z. Nie, D. Zhang [et al.] // *Oncol Lett.* – 2018. – Vol. 15 (1). – P. 324-330. – DOI: 10.3892/ol.2017.7272.
306. Rosmorduc, O. Hypoxia: a link between fibrogenesis, angiogenesis, and carcinogenesis in liver disease / O. Rosmorduc, C. Housset // *Semin Liver Dis.* – 2010. – Vol. 30 (3). – P. 258–270. – DOI: 10.1055/s-0030-1255355.
307. Rusu, L. Endothelial Cell von Willebrand Factor Secretion in Health and Cardiovascular Disease / L. Rusu, R. D. Minshall // *Endothelial Dysfunction – Old Concepts and New Challenges.* – 2018. – Oct. 2024. – DOI: 10.5772/intechopen.74029.
308. S-nitrosylation and its role in breast cancer angiogenesis and metastasis / P. Ehrenfeld, F. Cordova, W. N. Duran [et al.] // *Nitric Oxide.* – 2019. – Vol. 87. – P. 52-59. – DOI: 10.1016/j.niox.2019.03.002.
309. Safety and Effectiveness of Arginine in Adults / C. J. McNeal, C. J. Meininger, D. Reddy [et al.] // *J Nutr.* – 2016. – Vol. 146 (12). – P. 2587S-2593S. – DOI: 10.3945/jn.116.234740.
310. Schaaf, M. B. Defining the role of the tumor vasculature in antitumor immunity and immunotherapy / M. B. Schaaf, A. D. Garg, P. Agostinis // *Cell Death Dis.* – 2018. – Vol. 9 (2). – P. 115. – DOI: 10.1038/s41419-017-0061-0.
311. Semenza, G. L. Intratumoral Hypoxia and Mechanisms of Immune Evasion Mediated by Hypoxia-Inducible Factors / G. L. Semenza // *Physiology (Bethesda).* – 2021. – Vol. 36 (2). – P. 73-83. – DOI: 10.1152/physiol.00034.2020.

312. Şen, Ö. Nanotechnology-Based Strategies to Evaluate and Counteract Cancer Metastasis and Neoangiogenesis / Ö. Şen, M. Emanet, G. Ciofani // *Adv Healthc Mater.* – 2021. – Vol. 10 (10). – P. e2002163. – DOI: 10.1002/adhm.202002163.
313. Senchukova, M. A. Issues of origin, morphology and clinical significance of tumor microvessels in gastric cancer / M. A. Senchukova // *World J Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 27 (48). – P. 8262-8282. – DOI: 10.3748/wjg.v27.i48.8262.
314. Severe mesenteric traction syndrome is associated with increased systemic inflammatory response, endothelial dysfunction, and major postoperative morbidity / A. A. Olsen, R. B. Strandby, N. Nerup [et al.] // *Langenbecks Arch Surg.* – 2021. – Vol. 406 (7). – P. 2457-2467. – DOI: 10.1007/s00423-021-02111-1.
315. Sharma, A. Cancer stem cell-vascular endothelial cell interactions in glioblastoma / A. Sharma, A. Shiras // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2016. – Vol. 473 (3). – P. 688-692. – DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.12.022.
316. Shchegolev, A. I. Endothelial Cells of a Normal Liver and with Hepatocellular Carcinoma / A. I. Shchegolev, U. N. Tumanova // *Biol Bull Rev.* – 2021. – Vol. 11. – P. 172-185. – DOI: 10.1134/S2079086421020092.
317. Singh, S. Comprehensive Review on Pancreatic Head Cancer: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment Challenges in the Quest for Improved Survival / S. Singh, A. Sawal // *Cureus.* – 2024. – Vol. 16 (2). – P. e54290. – DOI: 10.7759/cureus.54290.
318. Single-cell analysis uncovers high-proliferative tumour cell subtypes and their interactions in the microenvironment of gastric cancer / W. Zhang, X. Wang, J. Dong [et al.] // *J Cell Mol Med.* – 2024. – Vol. 28 (12). – P. e18373. – DOI: 10.1111/jcmm.18373.
319. Single-cell RNA-seq highlights intra-tumoral heterogeneity and malignant progression in pancreatic ductal adenocarcinoma / J. Peng, B. F. Sun, C. Y. Chen [et al.] // *Cell Res.* – 2019. – Vol. 29 (9). – P. 725-738. – DOI: 10.1038/s41422-019-0195-y.
320. Sleeve gastrectomy ameliorates endothelial function and prevents lung cancer by normalizing endothelin-1 axis in obese and diabetic rats / R. Ruze, Y. C. Xiong, J. W. Li [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 26 (20). – P. 2599-2617. – DOI: 10.3748/wjg.v26.i20.2599.

321. Slow- Compared with a Fast-Release Form of Oral Arginine Increases Its Utilization for Nitric Oxide Synthesis in Overweight Adults with Cardiometabolic Risk Factors in a Randomized Controlled Study / A. Deveaux, H. Fouillet, K. J. Petzke [et al.] // *J Nutr.* – 2016. – Vol. 146 (7). – P. 1322-1329. – DOI: 10.3945/jn.116.231910.
322. Small Extracellular Vesicle-Derived vWF Induces a Positive Feedback Loop between Tumor and Endothelial Cells to Promote Angiogenesis and Metastasis in Hepatocellular Carcinoma / S. W. K. Wong, S. K. Tey, X. Mao [et al.] // *Adv Sci (Weinh).* – 2023. – Vol. 10 (26). – P. e2302677. – DOI: 10.1002/advs.202302677.
323. Sokolov, D. A metabolic signalling role for arginine in liver cancer / D. Sokolov, L. B. Sullivan // *Life Metabolism.* – 2024. – Vol. 3 (1). – P. load046. – DOI: 10.1093/lifemeta/load046.
324. Stanek, A. The Role of Endothelium in Physiological and Pathological States: New Data / A. Stanek, B. Fazeli, S. Bartuś // *Biomed Res Int.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 1098039. – DOI: 10.1155/2018/1098039.
325. Stomach Cancer Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Single-arm confirmatory trial of laparoscopy-assisted total or proximal gastrectomy with nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1401 / H. Katai, J. Mizusawa, H. Katayama [et al.] // *Gastric Cancer.* – 2019. – Vol. 22 (5). – P. 999-1008. – DOI: 10.1007/s10120-019-00929-9.
326. Storch, A. S. Methods of Endothelial Function Assessment: Description and Applications. Review Articles / A. S. Storch, J. Dario de Mattos, R. Alves // *Int J Cardiovasc Sci.* – 2017. – Vol. 30 (3). – P. 262-273. – DOI: 10.5935/2359-4802.20170034.
327. Su, J. B. Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment / J. B. Su // *World J Cardiol.* – 2015. – Vol. 7 (11). – P. 719-741. – DOI: 10.4330/wjc.v7.i11.719.
328. Supplementation of l-arginine boosts the therapeutic efficacy of anticancer chemoimmunotherapy / Y. Satoh, H. Kotani, Y. Iida [et al.] // *Cancer Sci.* – 2020. – Vol. 111 (7). – P. 2248-2258. – DOI: 10.1111/cas.14490.

329. Suppression of Endothelial Cell FAK Expression Reduces Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Metastasis after Gemcitabine Treatment / M. Roy-Luzarraga, L. E. Reynolds, B. de Luxán-Delgado [et al.] // *Cancer Res.* – 2022. – Vol. 82 (10). – P. 1909-1925. – DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-3807.
330. Surgical management of pancreatic ductal adenocarcinoma: a narrative review / E. Sarfaty, N. Khajouejad, M. G. Zewde [et al.] // *Transl Gastroenterol Hepatol.* – 2023. – Vol. 8. – P. 39. – DOI: 10.21037/tgh-23-27.
331. Sy, G. Y. Nitric oxide and central antihypertensive drugs: one more difference between catecholamines and imidazolines / G. Y. Sy, V. Bruban, P. Bousquet // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 37 (2). – P. 246-249. – DOI: 10.1161/01.hyp.37.2.246.
332. Synergistic effects of L-arginine and argininosuccinate synthetase 1 in inducing apoptosis in hepatocellular carcinoma / J. S. Kim, W. M. Choi, H. I. Kim [et al.] // *J Liver Cancer.* – 2025. – Vol. 25 (1). – P. 79-90. – DOI: 10.17998/jlc.2024.12.27.
333. Systematic Analysis of the Transcriptome Profiles and Co-Expression Networks of Tumour Endothelial Cells Identifies Several Tumour-Associated Modules and Potential Therapeutic Targets in Hepatocellular Carcinoma / T. Mohr, S. Katz, V. Paulitschke [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 13 (8). – P. 1768. – DOI: 10.3390/cancers13081768.
334. Systemic arginine depletion after a murine model of surgery or trauma / J. P. Pribis, X. Zhu, Y. Vodovotz [et al.] // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* – 2012. – Vol. 36. – P. 53-59. – DOI: 10.1177/0148607111414579.
335. Systemic immune-inflammation index, thymidine phosphorylase and survival of localized gastric cancer patients after curative resection / L. Huang, S. Liu, Y. Lei [et al.] // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7 (28). – P. 44185-44193. – DOI: 10.18632/oncotarget.9923.
336. T Cells Encountering Myeloid Cells Programmed for Amino Acid-dependent Immunosuppression Use Rictor/mTORC2 Protein for Proliferative Checkpoint Decisions / L. A. Van de Velde, C. Subramanian, A. M. Smith [et al.] // *J Biol Chem.* – 2017. – Vol. 292 (1). – P. 15-30. – DOI: 10.1074/jbc.M116.766238.

337. Targeting focal adhesion kinase renders pancreatic cancers responsive to checkpoint immunotherapy / H. Jiang, S. Hegde, B. L. Knolhoff [et al.] // *Nat Med.* – 2016. – Vol. 22 (8). – P. 851-860. – DOI: 10.1038/nm.4123.
338. Terwoord, J. D. Endothelial dysfunction as a complication of anti-cancer therapy / J. D. Terwoord, A. M. Beyer, D. D. Gutterman // *Pharmacol Ther.* – 2022. – Vol. 237. – P. 108116. – DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108116.
339. The biological role of extracellular vesicles in gastric cancer metastasis / Y. Lei, S. Cai, C. D. Zhang [et al.] // *Front Cell Dev Biol.* – 2024. – Vol. 12. – P. 1323348. – DOI: 10.3389/fcell.2024.1323348.
340. The effects of stress on surgical performance: a systematic review / A. Tam, S. Bateman, G. Buckingham [et al.] // *Surg Endosc.* – 2025. – № 39(1). – P. 77-98. – DOI: 10.1007/s00464-024-11389-3.
341. The Endothelium as a Driver of Liver Fibrosis and Regeneration / E. Lafoz, M. Ruart, A. Anton [et al.] // *Cells.* – 2020. – Vol. 9 (4). – P. 929. – DOI: 10.3390/cells9040929.
342. The Epigenetic Profile of Tumor Endothelial Cells. Effects of Combined Therapy with Antiangiogenic and Epigenetic Drugs on Cancer Progression / O. Ciesielski, M. Biesiekierska, B. Panthu [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21 (7). – P. 2606. – DOI: 10.3390/ijms21072606.
343. The heterogeneity of cancer endothelium: The relevance of angiogenesis and endothelial progenitor cells in cancer microenvironment / G. Armani, E. Pozzi, A. Pagani [et al.] // *Microvasc Res.* – 2021. – Vol. 138. – P. 104189. – DOI: 10.1016/j.mvr.2021.104189.
344. The immune system in cancer metastasis: friend or foe? / L. M. E. Janssen, E. E. Ramsay, C. D. Logsdon [et al.] // *J Immunother Cancer.* – 2017. – Vol. 5 (1). – P. 79. – DOI: 10.1186/s40425-017-0283-9.
345. The impact of platelets on the metastatic potential of tumour cells / H. Raskov, A. Orhan, M.Ø. Agerbæk, I. Gögenur // *Heliyon.* – 2024. – № 10(14). – P. e34361. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e34361.

346. The Importance of Extracellular Vesicle Screening in Gastric Cancer: A 2024 Update / V. Bintintan, C. Burz, I. Pinteá [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2024. – Vol. 16 (14). – P. 2574. – DOI: 10.3390/cancers16142574.
347. The Mechanisms of L-Arginine Metabolism Disorder in Endothelial Cells / J. T. Mammedova, A. V. Sokolov, I. S. Freidlin [et al.] // *Biochemistry (Mosc)*. – 2021. – Vol. 86 (2). – P. 146-155. – DOI: 10.1134/S0006297921020036.
348. The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers / A. J. Gentles, A. M. Newman, C. L. Liu [et al.] // *Nat Med*. – 2015. – Vol. 21 (8). – P. 938-945. – DOI: 10.1038/nm.3909.
349. The regulation of nitric oxide in tumor progression and therapy / Y. Hu, J. Xiang, L. Su [et al.] // *Journal of International Medical Research*. – 2020. – Vol. 48 (2). – DOI: 10.1177/0300060520905985.
350. The Role of Nitric Oxide in Cancer: Master Regulator or NOT? / F. H. Khan, E. Dervan, D. D. Bhattacharyya [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21 (24). – P. 9393. – DOI: 10.3390/ijms21249393.
351. The role of tumor microenvironment in collective tumor cell invasion / J. S. Wu, S. R. Sheng, X. H. Liang [et al.] // *Future Oncol*. – 2017. – Vol. 13 (11). – P. 991-1002. – DOI: 10.2217/fo-2016-0501.
352. The role of vascular endothelial cells in tumor metastasis / Y. Feng, S. Luo, D. Fan [et al.] // *Acta Histochem*. – 2023. – Vol. 125 (6). – P. 152070. – DOI: 10.1016/j.acthis.2023.152070.
353. The role of VEGF in cancer-induced angiogenesis and research progress of drugs targeting VEGF / S. Ghalehbandi, J. Yuzugulen, M. Z. I. Pranjol [et al.] // *Eur J Pharmacol*. – 2023. – Vol. 949. – P. 175586. – DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175586.
354. The role of von Willebrand factor in breast cancer metastasis / C. Y. Goh, S. Patmore, A. Smolenski [et al.] // *Transl Oncol*. – 2021. – Vol. 14 (4). – P. 101033. – DOI: 10.1016/j.tranon.2021.101033.
355. The role of VWF/FVIII in thrombosis and cancer progression in multiple myeloma and other hematological malignancies / C. Comerford, S. Glavey, J. Quinn [et al.] // *J Thromb Haemost*. – 2022. – Vol. 20 (8). – P. 1766-1777. – DOI: 10.1111/jth.15773.

356. The significance of exosomes in the development and treatment of hepatocellular carcinoma / X. Li, C. Li, L. Zhang [et al.] // *Mol Cancer*. – 2020. – Vol. 19 (1). – P. 1. – DOI: 10.1186/s12943-019-1085-0.
357. The systematic role of pancreatic cancer exosomes: distant communication, liquid biopsy and future therapy / C. Qin, T. Li, C. Lin [et al.] // *Cancer Cell Int*. – 2024. – Vol. 24 (1). – P. 264. – DOI: 10.1186/s12935-024-03456-5.
358. Therapeutic Potential of Citrulline as an Arginine Supplement: A Clinical Pharmacology Review / J. Rashid, S. S. Kumar, K. M. Job [et al.] // *Paediatr Drugs*. – 2020. – Vol. 22 (3). – P. 279-293. – DOI: 10.1007/s40272-020-00384-5.
359. Thrift, A. P. Burden of Gastric Cancer / A. P. Thrift, H. B. El-Serag // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2020. – Vol. 18 (3). – P. 534-542. – DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.045.
360. TRAF3IP2 mediates high glucose-induced endothelin-1 production as well as endothelin-1-induced inflammation in endothelial cells / J. Padilla, A. J. Carpenter, N. A. Das [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2018. – Vol. 314 (1). – P. H52-H64. – DOI: 10.1152/ajpheart.00478.2017.
361. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy / Z. Guo, X. Jing, X. Sun [et al.] // *Chin Med J (Engl)*. – 2024. – Vol. 137 (17). – P. 2043-2051. – DOI: 10.1097/CM9.00000000000003231.
362. Tumor angiogenesis—characteristics of tumor endothelial cells / K. Hida, N. Maishi, C. Torii [et al.] // *Int J Clin Oncol*. – 2016. – Vol. 21 (2). – P. 206-212. – DOI: 10.1007/s10147-016-0957-1.
363. Tumour-derived exosomes as a signature of pancreatic cancer – liquid biopsies as indicators of tumour progression / Z. Nuzhat, V. Kinhal, S. Sharma [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8 (10). – P. 17279-17291. – DOI: 10.18632/oncotarget.13973.
364. Tumor Endothelial Cell-A Biological Tool for Translational Cancer Research / D. A. Annan, H. Kikuchi, N. Maishi [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21 (9). – P. 3238. – DOI: 10.3390/ijms21093238.

365. Tumor Endothelial Heterogeneity in Cancer Progression / N. Maishi, D. A. Annan, H. Kikuchi [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2019. – Vol. 11 (10). – P. 1511. – DOI: 10.3390/cancers11101511.
366. Tumor Microenvironment Modulation by Cancer-Derived Extracellular Vesicles / A. Ten, V. Kumeiko, V. Farniev [et al.] // *Cells*. – 2024. – Vol. 13 (8). – P. 682. – DOI: 10.3390/cells13080682.
367. Tumor Neovascularization and Developments in Therapeutics / Y. Katayama, J. Uchino, Y. Chihara [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2019. – Vol. 11 (3). – P. 316. – DOI: 10.3390/cancers11030316.
368. Understanding the role of endothelial cells in brain tumor formation and metastasis: a proposition to be explored for better therapy / T. G. Agnihotri, S. Salave, T. Shinde [et al.] // *J Natl Cancer Cent*. – 2023. – Vol. 3 (3). – P. 222–235. – DOI: 10.1016/j.jncc.2023.08.001.
369. Unique pattern of neutrophil migration and function during tumor progression / S. Patel, S. Fu, J. Mastio [et al.] // *Nat Immunol*. – 2018. – Vol. 19 (11). – P. 1236–1247. – DOI: 10.1038/s41590-018-0229-5.
370. Vanhoutte, P. M. Nitric Oxide: From Good to Bad / P. M. Vanhoutte // *Ann Vasc Dis*. – 2018. – Vol. 11 (1). – P. 41-51. – DOI: 10.3400/avd.ra.17-00134.
371. Vascular Complications Of Cancer Chemotherapy / Y. N. Belenkov, E. V. Privalova, M. V. Kozhevnikova [et al.] // *Kardiologiya*. – 2018. – Vol. 58 (Suppl 9). – P. 4-9. – PMID: 30312566.
372. Vascular consequences of inflammation: a position statement from the ESH Working Group on Vascular Structure and Function and the ARTERY Society / L. Zanolini, M. Briet, J. P. Empana [et al.] // *J Hypertens*. – 2020. – Vol. 38 (9). – P. 1682-1698. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000002508.
373. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update / A. Krüger-Genge, A. Blocki, R. P. Franke [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2019. – Vol. 20 (18). – P. 4411. – DOI: 10.3390/ijms20184411.

374. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis / C. S. Melincovici, A. B. Boşca, S. Şuşman [et al.] // *Rom J Morphol Embryol.* – 2018. – Vol. 59 (2). – P. 455-467. – PMID: 30173249.
375. Vascular endothelium dysfunction in the patients with solid malignancies and their regression following the radical surgery / E. V. Cherepkova, K. G. Gurevich, A. E. Gorbatenko, S. T. Olzhaev, I. G. Sheremetyeva, I. A. Gribacheva, K. P. Petrova // 33rd Ernst Klenk Symposium in Molecular Medicine. Tissue regeneration, wound healing and fibrosis: Translating basic concepts into regenerative therapy (Cologne, Germany Oct. 15–17, 2017). – Cologne, Germany, 2017. – P. 96.
376. Vasculotoxicity of Chemotherapy: Assessment of Endothelial Dysfunction Biomarkers' Levels in Gastric Cancer Patients / Y. Y. Kirichenko, Y. N. Belenkov, E. V. Privalova [et al.] // *Kardiologiya.* – 2020. – Vol. 60 (5). – P. 1069. – DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1069.
377. Walenta, S. Lactate-An Integrative Mirror of Cancer Metabolism / S. Walenta, N. F. Voelxen, W. Mueller-Klieser // *Recent Results Cancer Res.* – 2016. – Vol. 207. – P. 23–37. – DOI: 10.1007/978-3-319-42118-6_2.
378. Wang, H. Tumorigenesis, diagnosis and therapeutic potential of exosomes in liver cancer / H. Wang, Z. Lu, X. Zhao // *J Hematol Oncol.* – 2019. – Vol. 12 (1). – P. 133. – DOI: 10.1186/s13045-019-0806-6.
379. Wang, X. Endothelial dysfunction: molecular mechanisms and clinical implications / X. Wang, B. He // *MedComm* (2020). – 2024. – Vol. 5 (8). – P. e651. – DOI: 10.1002/mco2.651.
380. Warburg, O. On the origin of cancer cells / O. Warburg // *Science.* – 1956. – Vol. 123 (3191). – P. 309-314. – DOI: 10.1126/science.123.3191.309.
381. Warburg, O. Über den Stoffwechsel der Tumoren (On metabolism of tumors) / O. Warburg, K. Posener, E. Negelein // *Biochem Z.* – 1924. – Vol. 152. – P. 319-344. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19873013/>.
382. Whipple, A. O. Treatment of carcinoma of the ampulla of vater / A. O. Whipple, W. B. Parsons, C. R. Mullins // *Ann Surg.* – 1935. – Vol. 102 (4). – P. 763-779. – DOI: 10.1097/00000658-193510000-00023.

383. Whiteside, T. L. Tumor-Derived Exosomes (TEX) and Their Role in Immunology / T. L. Whiteside, B. Diergaarde, C. S. Hong // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22 (12). – P. 6234. – DOI: 10.3390/ijms22126234.
384. Wu, G. Role of L-Arginine in Nitric Oxide Synthesis and Health in Humans / G. Wu, C. J. Meininger, C. J. McNeal // *Adv Exp Med Biol.* – 2021. – Vol. 1332. – P. 167-187. – DOI: 10.1007/978-3-030-74180-8_10.
385. Yamauchi, T. The Yin and Yang of tumour-derived extracellular vesicles in tumour immunity / T. Yamauchi, T. Moroishi // *J Biochem.* – 2021. – Vol. 169 (2). – P. 155-161. – DOI: 10.1093/jb/mvaa132.
386. Yang, F. Navigating tumor angiogenesis: therapeutic perspectives and myeloid cell regulation mechanism / F. Yang, G. Lee, Y. Fan // *Angiogenesis.* – 2024. – Vol. 27 (3). – P. 333-349. – DOI: 10.1007/s10456-024-09913-z.
387. Zateyshchikova, A. A. Endothelial regulation of vascular tone: research methods and clinical significance / A. A. Zateyshchikova, D. A. Zateyshchikov // *Kardiologia.* – 1998. – Vol. 9. – P. 68-80. (In Russ.).
388. Zhang, J. Biomarkers of endothelial activation and dysfunction in cardiovascular diseases / J. Zhang // *Rev Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 23 (2). – P. 73. – DOI: 10.31083/j.rcm2302073.
389. Zhishun, J. Detection strategies for superoxide anion: A review / J. Zhishun, J. Liu, M. Shu // *Talanta.* – 2022. – Vol. 236. – P. 122892. – DOI: 10.1016/j.talanta.2021.122892.
390. Zhu, K. Characterization and therapeutic perspectives of differentiation-inducing therapy in malignant tumors / K. Zhu, Y. Xia, X. Tian // *Front Genet.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1271381. – DOI: 10.3389/fgene.2023.1271381.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Патент на изобретение № 2796243

