

На правах рукописи



Олжаев Саяхат Таурбекович

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в негосударственном учреждении образования «Казахстанско-Российский медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Титов Константин Сергеевич

Официальные оппоненты:

Захаренко Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет послевузовского образования, кафедра онкологии, заведующий кафедрой; отдел онкохирургии, руководитель отдела

Сомонова Оксана Васильевна – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, консультативно-диагностический центр, централизованный научно-клинический лабораторный отдел, клинко-диагностическая лаборатория, ведущий научный сотрудник лаборатории

Алиханов Руслан Богданович – доктор медицинских наук, государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», хирургическое отделение трансплантации органов и (или) тканей человека, заведующий отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «30» апреля 2026 г. в 11:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.15 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, Россия, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d. 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан: «__» _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

Фатьянова Анастасия Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 [Каприн А.Д., Старинский В.В. и др., 2024; Schick V., 2021].

За последние 20 лет произошёл существенный прорыв в лекарственном, лучевом и комбинированном лечении онкологических пациентов, а также изменились онкохирургические технологии [Хатьков И.Е. и соавт., 2024; Тюляндин С.А. и соавт., 2023; Zafar A. et al., 2025].

На сегодняшний день способы лечебного воздействия на такие механизмы, как повреждение генома клетки, внеорганный диссеминация опухоли, неоваскуляризация первичной опухоли и метастазов остаются мало разработанными [Chen J. et al., 2024; Sparrer D., et al., 2025].

К числу системных механизмов, во многом определяющих функциональное состояние как отдельных органов, так и организма в целом, относится функция сосудистого эндотелия [Власова Т.И., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д., 2024; Augustin H.G., Koh G.Y., 2024]. Роль нарушений со стороны системы гемостаза в развитии злокачественных новообразований трудно переоценить [Петриков А.С. и соавт., 2020], 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 [Глущенко В.А. и соавт., 2024; Admasu F.T. et al., 2023].

Сосудисто-тромбоцитарные факторы и активация системы гемостаза в значительной степени повышают риск развития отдаленных метастазов у онкологических пациентов в послеоперационном периоде [Слуханчук Е.В. и соавт., 2021; Raskov H. et al., 2024].

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 [Каприн А.Д., Старинский В.В. и др., 2024; Zafar A. et al., 2025]. Имеются убедительные данные о негативном воздействии хирургического вмешательства (операционного стресса) на эндотелиальную функцию [Schick V., 2021; Tam A., 2025], 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 [Guo S. et al., 2023; Zhang Z. et al., 2022]. Однако в мире не до конца разработаны и оценены по их эффективности методы коррекции ЭД 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) [Maneta E. et al., 2023; Fernández S. et al., 2021].

Анатомия и физиология эндотелия стенок сосудов вызывали интерес в онкологии после того, как была определена его роль в развитии васкуляризации солидных злокачественных опухолей [Кжышковская Ю.Г., 2015]. 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 обсервационное 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 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 исследования

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 и тромботических 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Основу работы составили данные проспективного рандомизированного обсервационного исследования. Объектом исследования явились 335 человек, в том числе 40 здоровых добровольцев в возрасте от 40 до 72 лет - контрольная группа (средний возраст – $57,3 \pm 5,0$ лет) и 295 пациентов с патоморфологически верифицированными злокачественными опухолями абдоминальной локализации, подвергшиеся радикальной операции на этапе комбинированного лечения. Прооперировано 122 пациента РЖ; выполнены операции у 78 пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК), по поводу рака головки поджелудочной железы (РГПЖ) произведены вмешательства у 95 пациентов. Для данного исследования был разработан дизайн (Рисунок 1). Рандомизация при 3-х онкологических нозологиях, в зависимости от хирургического доступа и наличия/отсутствия медикаментозной коррекции, осуществлялась простым конвертным методом.

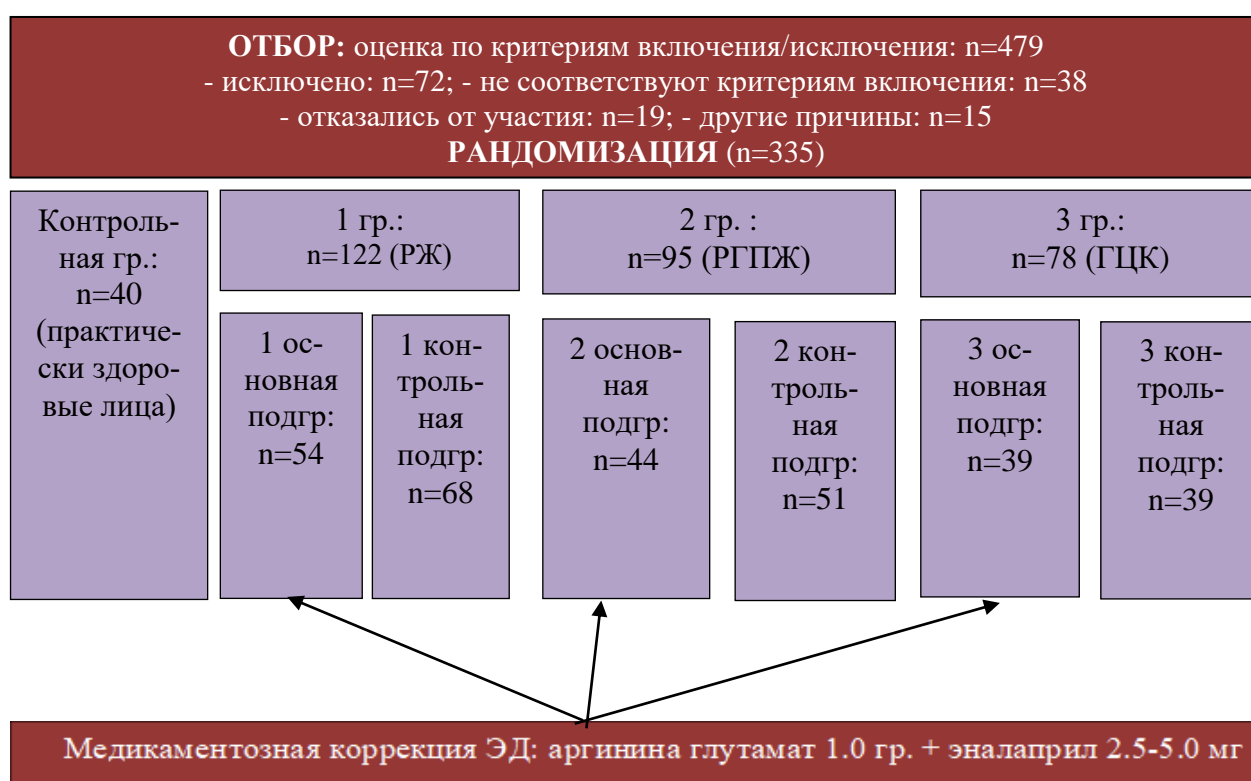


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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 ишемической болезни сердца (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.

Диагноз верифицировали в соответствии с МКБ-10 на основании анамнестических, клинических, функциональных и лабораторных данных пациентов. Материалы и методы исследования (Рисунок 2).

Материал и методы исследования				
Общеклиническое и лабораторное обследование	Инструментальные методы	Осмотр специалистов	Оценка гемостаза	Состояние сосудистого эндотелия
40 здоровых субъектов и 295 пациентов: ОАК, ОАМ, биохимия, гр. крови и Rh-фактор, коагулограмма, Hbs-антиген, анти-НСV	40 здоровых субъектов и 295 пациентов: ЭКГ, ЭХОКГ, УЗДГ, рентгенография ОГК	40 здоровых субъектов и 295 пациентов: терапевт, кардиолог, анестезиолог	40 здоровых субъектов и 295 пациентов: СИАТ, ИАТ, ИДТ	40 здоровых субъектов и 295 пациентов: ЦЭК, vWF, ЭЗВД

Рисунок 2 – Схема материалов и методов, использованных при проведении исследования

В группу 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). В группе преобладали мужчины – 87 (71,3 %), женщин было 35 (28,7 %). Лиц в возрасте 41–60 лет было 70 (57,4 %), а в возрасте 61–75 лет – 52 (42,6 %). Средний возраст $62,2 \pm 6,3$ года. В 46,7 % случаев новообразования находились в пилорическом отделе желудка, в 31,2 % случаев – в теле и в 22,1 % случаев – в кардиальном отделе. У пациентов РЖ частота II ($n = 62/50,8$ %) и III ($n = 60/49,2$ %) стадий процесса была практически одинакова. Исходная тяжесть общего состояния у 69,7 % пациентов ($n = 85$) РЖ была удовлетворительной, а у 30,3 % – средней тяжести ($n = 37$, $p < 0,001$).

Среди пациентов РГПЖ наблюдалось преобладание числа лиц мужского пола ($n = 52/54,7$ %) над женским ($n = 43/45,3$ %). Средний возраст $61,7 \pm 5,1$ года. В исследование вошли пациенты со II ($n = 45$), 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 гендерном распределении большая часть пациентов с ГЦК была мужского пола (73,1 %, $n = 57$). Средний возраст $62,2 \pm 6,0$ лет. 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 % пациентов ($n = 42$), со средней тяжестью состояния – 46,2 % ($n = 36$).

Результаты применения лекарственной терапии оценивались в подгруппах, выделенных в соответствии с нозологической формой (Рисунок 3).

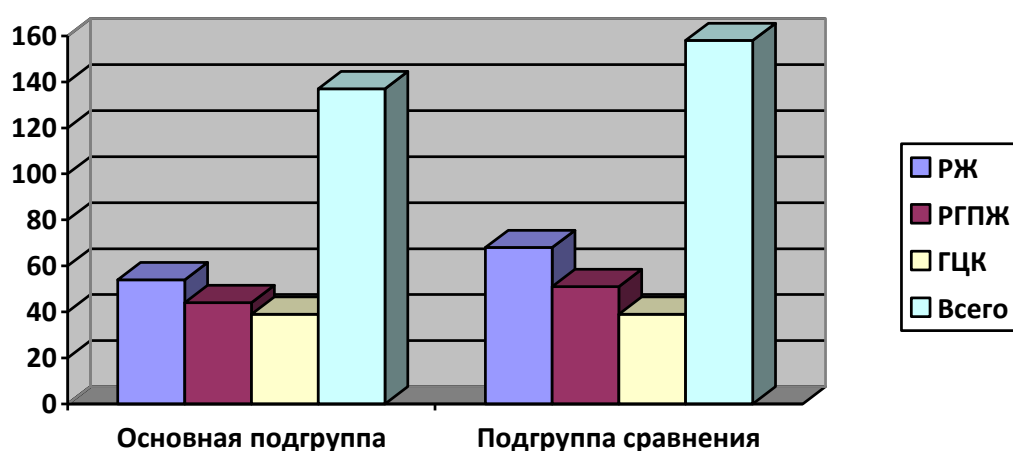


Рисунок 3 – Распределение оперированных пациентов в зависимости от использования лекарственной терапии

В основные подгруппы было включено 137 пациентов, в подгруппы сравнения – 158.

Этапы исследования: 1-й этап – исходные данные (за 3 суток до операции); 2-й этап – через 24 часа после операции; 3-й этап – 3-и сутки после операции; 4-й этап – 7-е сутки после операции. Проведено проспективное наблюдение с определением выживаемости пациентов сроком до 3 лет.

Статистический анализ проводился с использованием прикладных пакетов статистических программ STATISTICA 9.0 (StatSoft Inc., USA), SPSS Statistics v.20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) и пакета 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 (ДИ) 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 (P25 и P75). 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 двустороннего варианта точного критерия Фишера.

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

Методы лечения

Хирургическое лечение РЖ: субтотальная резекция проведена в общей сложности в 81 случае, что составило 66,4 %, гастрэктомия выполнена в 41 случае, что составило 33,6 %. У всех пациентов РГПЖ проводилась гастропанкреатодуоденальная резекция с лимфо- и нейродиссекцией. Лапароскопическим доступом выполнены 44 операции в основной подгруппе, в подгруппе сравнения произведена 51 операция лапаротомным доступом. У пациентов с ГЦК в структуре хирургических вмешательств преобладала правосторонняя гемигепатэктомия, проведенная в 40 случаях. У 15 пациентов с ГЦК удалось провести экономную резекцию печени. В основной группе, где реализовалось направление на снижение степени воздействия на эндотелий и коррекцию его функциональных нарушений, мы в первую очередь стремились к уменьшению степени повреждения тканей при проведении вмешательства.

Все пациенты РЖ имели местно-распространенный процесс, что делало необходимым подключение химиотерапии периоперационно или адъювантно. Из 122 пациентов 47 (38,5 %) до оперативного вмешательства прошли этап химиотерапии. В качестве периоперационного режима химиотерапии были использованы режимы химиотерапии FLOT, FOLFOX, XELOX, PF.

Из 95 пациентов с верифицированным диагнозом РГПЖ индукционная (предоперационная) химиотерапия была проведена у 50 пациентов с III стадией. Вопрос о необходимости этапа индукционной терапии решался в первую очередь с помощью определения статуса резектабельности процесса, согласно рекомендациям NCCN Guidelines®. Пациенты с исходно резектабельным РГПЖ на первом этапе были подвергнуты оперативному лечению. 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 адъювантном режиме 35 пациентов, получивших полный

курс противоопухолевой цитостатической терапии в индукционном режиме, были переведены в статус динамического наблюдения. Остальным пациентам были проведены адъювантные курсы химиотерапии.

С учетом наличия альтернативных эффективных методов специализированного лечения (иммунотерапия, таргетная терапия, химиоэмболизация) проведение химиотерапии при раке печени показано не было.

Для коррекции нарушений функции эндотелия сосудов у пациентов основной подгруппы РЖ, РГПЖ и ГЦК дополнительно использовалась методика, заключающаяся в применении препарата аргинина глутамата (АТХ-код: А05ВА01; МНН: аргинина глутамат) в дозе 1,0 г/сутки, в/в, в сочетании с препаратом эналаприл из группы иАПФ (АТХ-код: С09АА02; МНН: эналаприл) в дозировке 2,5–5,0 мг/сут, энтерально. Вышеуказанная комбинированная лекарственная коррекция в основной подгруппе начиналась за 3 дня до операции и продолжалась в течение 1 месяца после операции. Длительность применения для эналаприла колебалась в пределах от 1 месяца и более, в зависимости от стабилизации показателей сердечно-сосудистой системы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходное состояние эндотелиальной функции и системы гемостаза у пациентов раком желудка

Ключевыми данными в нашем исследовании являются особенности функционального состояния сосудистого эндотелия у пациентов РЖ.

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

Размеры диаметра плечевой артерии (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 оказались достоверно ниже в сравнении с контролем, что указывало на выраженность вазоконстрикции в этих группах. 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 оценки динамики и изучения прогностической значимости ЦЭК, vWF, ЭЗВД в исходах оперативного лечения была использована расчетная точка отсечения (ТО):

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 – как «положительный» результат;

2. ТО для vWF была принята за 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 гиперемии, а значения ниже 10 % – как «отрицательный» исход, т.е. как преобладание вазоконстрикции.

Таким образом, общее количество случаев выше соответствующей ТО, равно как и ниже таковой, во всех общих группах и в подгруппах на этапах исследования, изучалось в дальнейшем в аспекте влияния соответствующего показателя на частоту и риск возникновения послеоперационных осложнений. Для оценки прогноза использовали методы оценки чувствительности: OR и RR.

При анализе параметров сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза было определено повышение активности агрегации тромбоцитов в сравнении с контрольной группой, что проявлялось значимыми различиями показателей индекса агрегации тромбоцитов (ИАТ), суммирующего индекса агрегации тромбоцитов (СИАТ) и индекса дезагрегации тромбоцитов (ИДТ) (Таблица 1).

Совокупность исходно повышенных значений агрегации и дезагрегации тромбоцитов отражает состояние гиперкоагуляции. 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 контролем.

Таблица 1 – Показатели 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 ± 11,9	90,2 ± 11,8*	88,9 ± 13,6*	91,3 ± 10,2*
СИАТ, %	54,6 ± 10,3	71,2 ± 18,9*	72,7 ± 18,5*	70,0 ± 19,3*
ИДТ, %	28,9 ± 6,2	66,6 ± 10,1*	65,6 ± 9,0*	67,4 ± 10,9*
АПТВ, с	37,1 ± 5,9	35,0 ± 4,7*	34,6 ± 4,7*	33,8 ± 3,8*
ПВ, с	12,1 ± 3,3	9,2 ± 1,2*	9,4 ± 1,5*	9,0 ± 0,9*
ПИ, %	81,9 ± 10,3	88,3 ± 13,9*	87,1 ± 10,6*	89,3 ± 16,0*
МНО, ед.	1,2 ± 0,2	0,9 ± 0,1*	0,9 ± 0,1*	1,0 ± 0,1*
Фибриноген, г/л	2,8 ± 0,6	4,7 ± 0,7*	4,6 ± 0,7*	4,7 ± 0,7*
РФМК, мг/100 мл	3,3 ± 0,3	4,8 ± 0,6*	4,7 ± 0,7*	4,9 ± 0,5*
ПДФ, мг/л	0,9 ± 0,4	5,8 ± 0,9*	5,8 ± 0,9*	5,8 ± 0,8*
Время фибринолиза, мин	3,1 ± 0,8	5,2 ± 0,8*	5,1 ± 1,1*	5,3 ± 0,6*

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

В целом результаты анализа системы гемостаза позволяют сделать заключение об активации агрегации тромбоцитов и внутрисосудистого свертывания крови. Одной из причин может быть снижение активности фибринолитических механизмов, отражающееся в увеличении времени фибринолиза.

Для оценки прогноза ЦЭК, vWF и ЭЗВД производили выборку всех значений на этапах исследования в подгруппах РЖ с отклонениями от ТО (Таблица 2).

Таблица 2 – Суммированные (2-, 3- и 4-й этапы) средние значения ЦЭК, vWF и ЭЗВД в основной и подгруппе сравнения РЖ, $M \pm SD$

Показатель	Основная подгруппа, 2–4-й этапы ($n = 54$)	Подгруппа сравнения, 2–4-й этапы ($n = 68$)	Статистический показатель	Уровень достоверности, p
ЦЭК, $\times 10^4$ кл./л	$7,5 \pm 2,0$ *	$10,5 \pm 3,9$	t -критерий Стьюдента	<0,0001
			OR = 4,4	<0,0001
			RR = 2,9	<0,0001
vWF, %	$96,4 \pm 28,4$ *	$119,9 \pm 21,0$	t -критерий Стьюдента	<0,0001
			OR = 5,1	<0,0001
			RR = 1,7	<0,0001
ЭЗВД (прирост диаметра ПА), %	$10,3 \pm 3,6$ *	$6,7 \pm 1,0$	t -критерий Стьюдента	<0,0001
			OR = 4,3	<0,0001
			RR = 1,8	<0,0001

Примечание: * $p < 0,001$ по t -критерию Стьюдента в отличие от подгруппы 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 подгруппах выявлено, что повышение концентрации ЦЭК более чем на 7,0 на 10^4 кл./л; концентрации vWF более 120 %, а также снижение среднего значения прироста диаметра ПА более чем на 10 % на любом (2-, 3- или 4-м) из этапов исследования приводит к увеличению риска возникновения осложнений в раннем послеоперационном периоде 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.

Исходное состояние эндотелиальной функции и системы гемостаза у пациентов раком головки поджелудочной железы

Регистрировались значимые изменения исходных значений ЦЭК и vWF в общей группе и по подгруппам у пациентов РГПЖ в сравнении с показателями контрольной группы ($p < 0,05$). При этом между подгруппами значимых различий не было. 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 общей группе РГПЖ, по подгруппам и в контрольной группе (Таблица 3).

Таблица 3 – Исходные данные системы гемостаза у пациентов контрольной группы, 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)
ИАТ, %	61,0 ± 11,9	90,0 ± 13,7*	88,8 ± 15,0*	91,3 ± 12,4*
СИАТ, %	54,6 ± 10,3	67,2 ± 19,5*	70,1 ± 19,5*	64,8 ± 19,4*
ИДТ, %	28,9 ± 6,2	65,6 ± 11,3*	64,6 ± 9,8*	66,4 ± 12,4*
АПТВ, с	37,1 ± 5,9	35,6 ± 5,6	34,6 ± 5,0*	34,1 ± 4,4*
ПВ, с	12,1 ± 3,3	9,2 ± 1,2*	9,3 ± 1,4*	9,1 ± 1,1*
ПИ, %	81,9 ± 10,3	85,6 ± 13,8	85,3 ± 10,5	85,9 ± 16,3
МНО, ед.	1,2 ± 0,2	0,9 ± 0,1*	0,9 ± 0,1*	0,9 ± 0,2*
Фибриноген, г/л	2,8 ± 0,6	4,7 ± 0,8*	4,6 ± 0,8*	4,7 ± 0,8*
РФМК, мг/100 мл	3,3 ± 0,3	4,6 ± 0,6*	4,6 ± 0,5*	4,7 ± 0,6*
ПДФ, мг/л	0,9 ± 0,4	5,9 ± 1,0*	5,8 ± 1,0*	5,9 ± 0,9*
Время фибринолиза, мин	3,1 ± 0,8	5,3 ± 0,9*	5,2 ± 1,1*	5,4 ± 0,7*
Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой.				

У пациентов РГПЖ общей группы и по подгруппам регистрировался выраженный исходный уровень гиперкоагуляции в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$) и данными из группы РЖ ($p > 0,05$). Это нашло выражение в таких показателях, как ПИ, общий фибриноген, РФМК и время фибринолиза. Выявлены значимые различия по ряду показателей плазменно-коагуляционного гемостаза у пациентов РГПЖ в сравнении с контролем. Так, прослеживалось уменьшение АПТВ ($p < 0,05$). Зарегистрировано превышение содержания ПДФ в сравнении с контролем ($p < 0,05$): в общей группе 6,0 мг/л, в основной подгруппе – 5,8 мг/л и в подгруппе сравнения – 6,1 мг/л.

Для изучения прогностической роли ЦЭК, vWF и ЭЗВД в формировании риска развития ранних послеоперационных осложнений в зависимости от примененного оперативного доступа (лапароскопический или традиционный) и использования/неиспользования лекарственной коррекции ЭД в подгруппах РГПЖ был проведен анализ суммированных данных, полученных на 2-, 3- и 4-м этапах исследования с использованием ТО (Таблица 4).

Таблица 4 – Суммированные (2-, 3- и 4-й этапы) средние значения ЦЭК, vWF и ЭЗВД по подгруппам РГПЖ, $M \pm SD$

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

Использование в основной подгруппе РГПЖ лапароскопического доступа и способа лекарственной коррекции ЭД приводило к снижению концентрации ЦЭК и vWF в 4,2 (OR = 4,2; $p < 0,0001$) и 4,6 (OR = 4,6; $p < 0,0001$) раза, соответственно, а также к нормализации показателя ЭЗВД в 4,0 раза (OR = 4,0; $p < 0,0001$). При анализе данных в подгруппах выявлено, что превышение концентрации ЦЭК более чем на 7,0 на 10^4 кл./л; vWF более чем на 120 % и уменьшение прироста диаметра ПА более чем на 10 % на любом из указанных этапов исследования имело следствием возрастание 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 раза (RR = 1,7; $p < 0,0001$) соответственно.

Исходное состояние эндотелиальной функции и системы гемостаза у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой

Исходные средние значения уровней ЦЭК, vWF и ЭЗВД у пациентов общей группы и по подгруппам с ГЦК также значимо превышали данные контрольной группы, аналогично группам РЖ и РГПЖ. Содержание в крови ЦЭК у пациентов с ГЦК превышало контроль ($p < 0,05$). Концентрация vWF превышала показатели контроля ($p < 0,05$).

Прирост диаметра ПА у пациентов оказался достоверно ниже в сравнении с контролем, что указывало на преобладание вазоконстрикции у пациентов с ГЦК в предоперационном периоде ($p < 0,05$).

У пациентов с ГЦК имелись исходно высокие значения параметров гемостазиограммы по отношению к контролю: АПТВ, ПИ, фибриноген, РФМК, ПДФ и время фибринолиза ($p < 0,05$), что отражает гиперактивацию плазменно-коагуляционного звена гемостаза (Таблица 5).

Таблица 5 – Исходные данные системы гемостаза у пациентов контрольной группы, общей группы с 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 ± 11,9	89,8 ± 14,9*	87,1 ± 10,7*	89,2 ± 15,9*
СИАТ, %	54,6 ± 10,3	69,9 ± 20,0*	70,0 ± 20,8*	69,9 ± 19,5*
ИДТ, %	28,9 ± 6,2	66,6 ± 11,9*	64,6 ± 10,4*	68,6 ± 13,1*
АПТВ, с	37,1 ± 5,9	34,3 ± 5,2*	34,5 ± 5,3*	34,1 ± 5,1*
ПВ, с	12,1 ± 3,3	9,1 ± 1,1*	9,2 ± 1,3*	9,1 ± 0,9*
ПИ, %	81,9 ± 10,3	87,0 ± 14,8	85,4 ± 11,2	88,6 ± 17,8
МНО, ед.	1,2 ± 0,2	0,9 ± 0,2*	0,9 ± 0,3*	1,0 ± 0,2*
Фибриноген, г/л	2,8 ± 0,6	4,8 ± 0,8*	4,7 ± 0,8*	4,9 ± 0,8*
РФМК, мг/100 мл	3,3 ± 0,3	4,6 ± 0,7*	4,5 ± 0,7*	4,8 ± 0,5*
ПДФ, мг/л	0,9 ± 0,4	5,9 ± 1,0*	5,8 ± 1,1*	6,1 ± 1,0*
Время фибринолиза, мин	3,1 ± 0,8	5,4 ± 0,9*	5,3 ± 1,2*	5,6 ± 0,7*

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

Данные изменения однонаправленны с данными пациентов из групп РЖ и РГПЖ, что является закономерностью в состоянии гемостаза у онкологических пациентов. Выявлено

исходное повышение активности агрегации тромбоцитов в сравнении с контрольной группой, что проявлялось различиями показателей ИАТ и СИАТ ($p < 0,05$), а также относительное укорочение 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 ЦЭК, vWF, ЭЗВД и частоты развития ранних послеоперационных осложнений в зависимости от использованного оперативного доступа и дополнительного способа коррекции ЭД по подгруппам ГЦК, использовали значения отклонений от ТО на 2-м, 3-м и 4-м этапах исследования с определением чувствительности (Таблица 6).

Применение в основной подгруппе ГЦК лапароскопического оперативного доступа и способа 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 чем на 7,0 на 10^4 кл./л; vWF более чем на 120 % и уменьшение прироста диаметра ПА больше чем на 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.

Таблица 6 – Суммированные (2-, 3- и 4-й этапы) средние значения ЦЭК, vWF и ЭЗВД в основной подгруппе и подгруппе сравнения ГЦК, $M \pm SD$

Показатель	Основная подгруппа, 2–4-й этапы ($n = 54$)	Подгруппа сравнения, 2–4-й 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 подгруппы сравнения.

Совместное использование методики лекарственной коррекции ЭД и лапароскопического оперативного доступа является более предпочтительным ввиду уменьшения риска формирования осложнений у пациентов ГЦК в раннем послеоперационном периоде. Для определения взаимосвязи нарушений эндотелиальной функции и системы гемостаза использовали корреляционно-регрессионный анализ Пирсона и факторный анализ (Таблицы 7 и 8).

Таблица 7 – 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
ИДТ, %	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 8 – 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

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 третьем – его объем.

Таким образом, анализ показателей состояния сосудистого эндотелия и гемостаза у обследованных 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. Наиболее вероятно, что системные изменения этих параметров связаны с локальными нарушениями структуры и функции эндотелия в солидной опухоли. Гемостазиологические отклонения, согласно результатам исследования, – явления второго уровня. ЭД, повреждение эндотелиоцитов и активация сосудисто-тромбоцитарного гемостаза приводят к первичному стимулированию коагуляционного каскада. Результаты корреляционного и факторного анализа свидетельствуют о наличии значимой роли ЭД в формировании нарушений всех систем.

Влияние хирургического лечения на эндотелиальную функцию и систему гемостаза и особенности течения послеоперационного периода

Получены данные, подтверждающие наличие связи показателей состояния сосудистого эндотелия при РЖ с развитием ранних осложнений и отдаленными исходами (Таблица 9). Критерием системного поражения эндотелия сосудов был избран показатель содержания ЦЭК в крови, Ме которого как в общей группе, так и в подгруппах имела превышение над значениями контрольной группы.

Таблица 9 – Состояние сосудистого эндотелия в предоперационном периоде у пациентов РЖ, связанное с особенностями послеоперационного периода

Показатель	Контроль, n = 40			Группа с РЖ, n = 122									
				Течение п/о периода									
				без осложнений, n = 78					осложненное, n = 44				
	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75	p1<	П25	Ме	П75	p1<	p2<	
ЦЭК, ×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	
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	
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	
				Рецидивы и метастазы									
				не развились, n = 95					развились, n = 27				
ЦЭК, ×10 ⁴ кл./л	–	–	–	7,9	9,1	9,8	0,001	5,2	10,9	14,3	0,001	0,001	
vWF, %	–	–	–	112,0	126,0	128,0	0,001	128,0	138,0	141,0	0,001	0,001	
ЭЗВД, %	–	–	–	7,8	8,4	9,5	0,001	6,0	7,0	7,9	0,001	0,001	

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

При неосложненном течении раннего послеоперационного периода данные различия достигали 5,3 раза ($p < 0,001$), при осложненном течении – 6,2 раза ($p < 0,001$). Согласно анализу особенностей данного показателя в зависимости от развития рецидивов и метастазов, между подгруппами с неразвившимися и развившимися отдаленными осложнениями (рецидивы и метастазы) различия достигали 1,6 ($p < 0,001$).

Ме показателя vWF среди пациентов без осложнений превышала контроль в раннем послеоперационном периоде (2,5 раза; $p < 0,001$), а также при появлении первых признаков развития ранних осложнений (2,8 раза; $p < 0,001$). Различие между подгруппами составило 1,2 раза ($p < 0,001$).

В отношении отдаленных 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 отдаленного послеоперационного периода Ме показателей vWF были отличными: 2,6 и 2,8 раза соответственно ($p < 0,001$).

При изучении динамики показателя ЭЗВД в раннем послеоперационном периоде зарегистрированы достоверные отличия по сравнению с контролем, как в подгруппе без осложнений (1,2 раза; $p < 0,001$), так и в подгруппе с осложненным течением (1,3 раза; $p < 0,001$).

0,001). При анализе данного показателя в подгруппе без развившихся рецидивов и в подгруппе с зарегистрированными рецидивами и/или метастазами были выявлены значимые изменения: 1,2 раза 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 отдаленными осложнениями послеоперационного периода.

Аналогично был проведен анализ взаимосвязи послеоперационного течения и признаков ЭД у пациентов РГПЖ (Таблица 10).

При осложненном течении зарегистрировано значительное 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 были выявлены в зависимости от наличия рецидивов и метастазов. Они составили 6,2 раза при $p < 0,001$ и 1,2 раза при $p < 0,001$.

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

Таблица 10 – Состояние сосудистого эндотелия в предоперационном периоде у пациентов РГПЖ, связанные с особенностями послеоперационного течения

Показатель	Контроль, $n = 40$			Группа РГПЖ, $n = 95$								
				Течение п/о периода								
				без осложнений, $n = 59$				осложненное, $n = 36$				
	П25	Ме	П75	П25	Ме	П75	$p1 <$	П25	Ме	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
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
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
				Рецидивы и метастазы								
				не развились, $n = 71$				развились, $n = 24$				
ЦЭК, $\times 10^4$ кл./л	–	–	–	7,6	8,7	9,5	0,001	9,6	9,8	11,0	0,001	0,001
vWF, %	–	–	–	105,0	120,5	129,0	0,001	132,0	139,0	146,0	0,001	0,001
ЭЗВД, %	–	–	–	7,5	8,3	9,0	0,001	6,0	7,2	8,1	0,001	0,009

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

Значения ЭЗВД у пациентов с ранними осложнениями также были значимо меньше, чем в контроле (1,7 раза; $p < 0,001$). Значимыми оказались различия с группой неосложненного течения (1,2 раза; $p < 0,004$). 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 поздних рецидивов ($p < 0,05$).

Данные, полученные при аналогичном анализе из группы с ГЦК, подтверждают выявленную тенденцию (Таблица 11). При увеличении средней концентрации содержание ЦЭК при имеющихся осложнениях превышало контрольные данные в 5,9 раза ($p < 0,001$), тогда как при отсутствии осложнений показатель составил 5,4 раза ($p < 0,001$). Между подгруппами данная разница не превышала 1,1 раза, $p < 0,04$.

У пациентов с развитием рецидивов и отдаленных метастазов показатель превышения числа ЦЭК над контролем был гораздо выше (6,1 раза; $p < 0,001$).

Таблица 11 – Состояние эндотелия сосудов в предоперационном периоде у пациентов ГЦК в аспекте взаимосвязи с результатами послеоперационного течения

Показатель	Контроль, $n = 40$			Группа ГЦК, $n = 78$								
				Течение п/о периода								
				без осложнений, $n = 49$			осложненное, $n = 29$					
	П25	Ме	П75	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
vWF, %	38,0	49,0	62,0	110	118,0	129,0	0,001	128,0	131,0	139,0	0,001	0,03
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
				Рецидивы и метастазы								
				не развились, $n = 48$			развились, $n = 30$					
ЦЭК, $\times 10^4$ кл./л	–	–	–	7,6	8,4	9,1	0,001	9,6	10,6	12,0	0,001	0,001
vWF, %	–	–	–	105,0	126,0	139	0,001	133,0	141,0	153,0	0,001	0,001
ЭЗВД, %	–	–	–	7,1	7,9	8,6	0,001	5,7	6,9	8,0	0,001	0,004

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

Разница между подгруппами составила 1,3 раза ($p < 0,001$). Содержание vWF несущественно различалось между подгруппами, которые были выделены в связи с развитием осложнений в раннем послеоперационном периоде (1,1 раза; $p < 0,03$), но при сравнении с контролем уровень vWF в этих 2 подгруппах был выше (2,4 и 2,7 раза, соответственно, $p < 0,001$). В случае рецидивов и метастазов при долговременном наблюдении отмечалась 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 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 данных из всех групп пациентов (РЖ, РППЖ и ГЦК) выявлены следующие закономерности:

- 1) у всех оперированных пациентов имелись исходные признаки ЭД;
- 2) по таким параметрам ЭД, как ЦЭК; vWF и ЭЗВД, медианные значения и значения перцентилей были значимо выше во всех подгруппах при сравнении их с контрольной группой ($p < 0,001$);

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

4) в подгруппе пациентов, у которых развились рецидивы и/или метастазы, при сравнении с подгруппой пациентов, у которых не наблюдались рецидивы и/или метастазы, значения указанных ранее параметров значимо были выше ($p < 0,001$).

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что исходно повышенные значения ЭД представляют собой информативные прогностические маркеры риска развития послеоперационных осложнений как в ранние сроки, так и в отдалённом периоде наблюдения. Установлена достоверная прямая зависимость между исходным функциональным состоянием эндотелия сосудов микроциркуляторного русла и вероятностью возникновения как ранних послеоперационных осложнений, так и отдалённых неблагоприятных исходов в виде рецидивов и/или метастазов.

Влияние нарушений системы гемостаза у пациентов со злокачественными опухолями абдоминальной локализации на клиническое течение послеоперационного периода

Проведен анализ исходного состояния системы гемостаза у пациентов РЖ, РГПЖ и ГЦК в аспекте изучения его потенциальной роли в генезе ранних осложнений и отдаленных результатов послеоперационного периода (Рисунки 4-6). Во всех подгруппах с развившимися осложнениями – как ранними, так и отдалёнными – выявлены достоверные отличия по медиане ИАТ в сравнении с исходным уровнем: при неосложненном течении наблюдалось увеличение в 1,4 раза ($p < 0,001$), при осложненном – в 1,6 раза ($p < 0,001$). Сравнение подгрупп с осложнениями и без таковых выявило значимые различия (1,1 раза; $p < 0,001$). Аналогичные результаты получены при оценке ИДТ: увеличение относительно контроля составило 1,8 ($p < 0,001$). При осложненном течении Ме превышала контроль в 1,87 раза, при рецидивах и метастазах – в 1,88 раза ($p < 0,001$). Между подгруппами имелись значимые различия (1,09 и 1,1 раза; $p < 0,05$).

Различия в активности плазменно-коагуляционного звена гемостаза были менее выраженными. Увеличение ПИ по сравнению с контролем отмечено при осложнённом течении раннего послеоперационного периода (на 28,7 %; $p < 0,001$) и при неосложнённом (на 18,6 %; $p < 0,001$). В подгруппах без рецидивов и метастазов Ме превышала контроль в 1,2 раза, с их наличием – в 1,4 раза ($p < 0,001$). Межгрупповые различия составили 1,13 раза для раннего и 1,10 раза для отдалённого периода ($p < 0,001$).

Значения Ме ПДФ значительно варьировали в зависимости от подгруппы. Максимальная активация гемостаза отмечалась при осложнённом течении раннего послеоперационного периода (превышение по сравнению с контролем – 2,2–2,4; $p < 0,001$; между подгруппами –

1,09; $p < 0,05$) и при наличии рецидивов и метастазов (2,2–2,3; $p < 0,001$; межгрупповая разница – 1,06; $p < 0,05$). Анализ активности фибринолитической системы также выявил значимые различия: при неосложнённом течении – 1,07 ($p < 0,05$), при осложнённом – 1,27 ($p < 0,001$). В отдалённом периоде показатели обеих подгрупп превышали контроль (1,07 и 1,3; $p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно) с достоверным межгрупповым различием – 1,21 ($p < 0,001$).

Сравнительный анализ параметров гемостаза при РГПЖ показал значительное повышение ИАТ у пациентов с осложнённым течением послеоперационного периода. При наличии ранних осложнений Ме превышала контроль в 1,56 раза ($p < 0,001$), при отдаленных – в 1,61 раза ($p < 0,001$). Внутригрупповая разница составила 1,2 ($p < 0,001$), межгрупповая – 1,01 ($p < 0,001$).

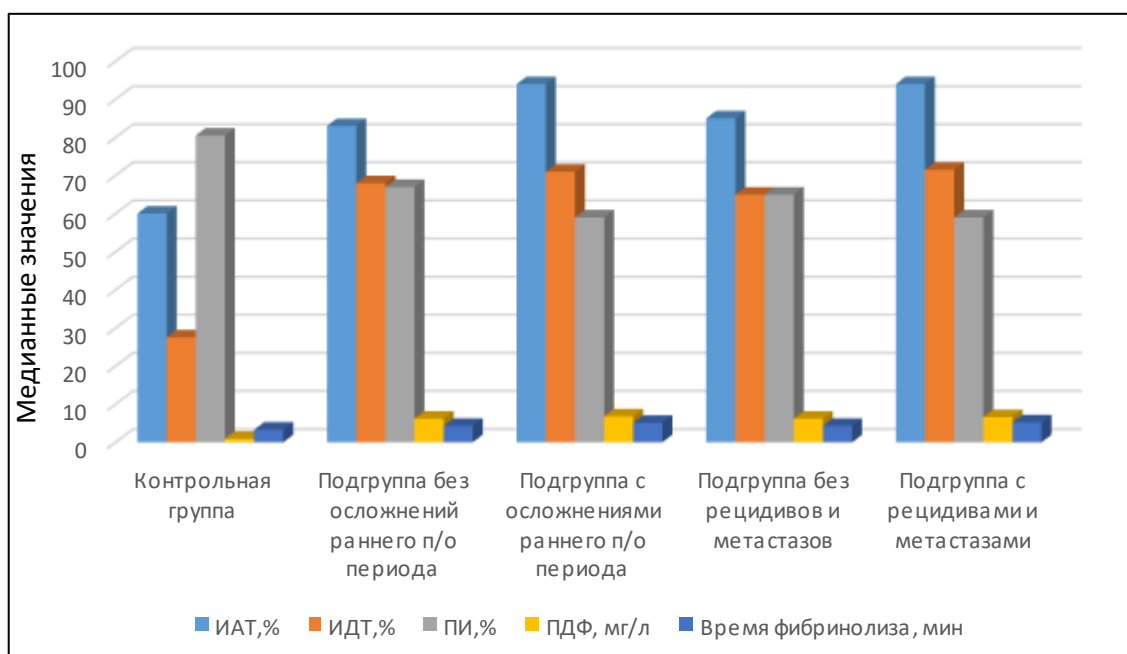


Рисунок 4 – Исходное состояние системы гемостаза у пациентов РЖ и его взаимосвязь с ранними и отдаленными послеоперационными осложнениями

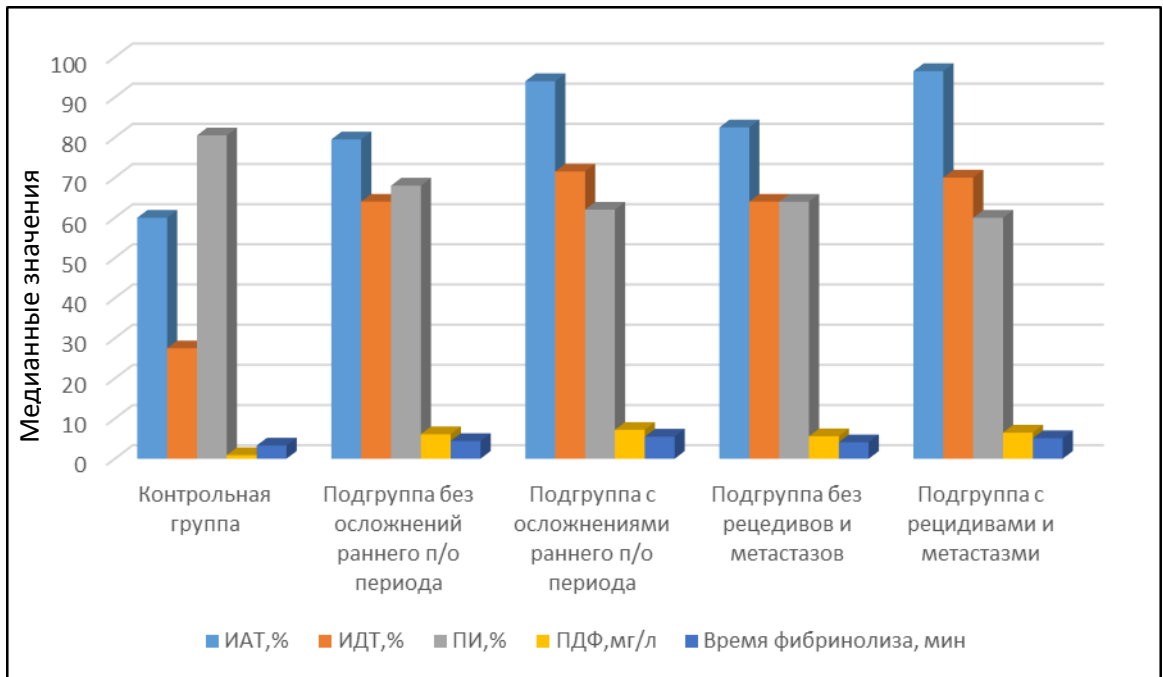


Рисунок 5 – Исходное состояние системы гемостаза у пациентов РГПЖ и его влияние на течение послеоперационного периода

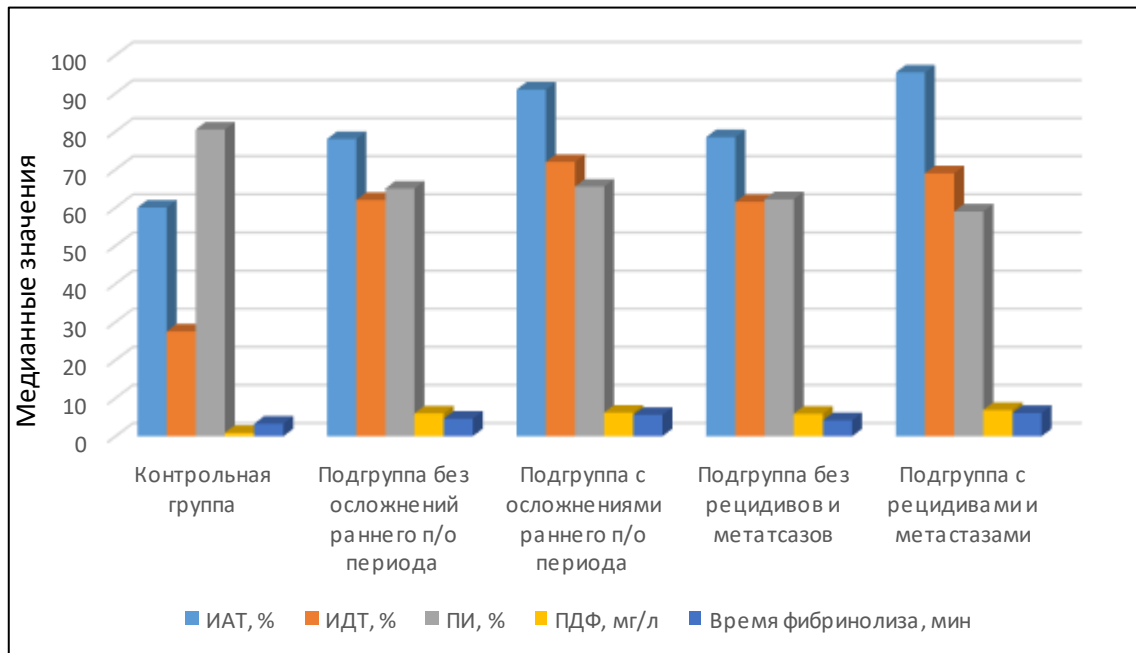


Рисунок 6 – Исходное состояние системы гемостаза у пациентов ГЦК и его влияние на течение послеоперационного периода

Анализ показателей гемостаза у пациентов РГПЖ выявил достоверное превышение ИДТ по сравнению с контролем как при неосложненном (1,68), так и при осложнённом (1,86) послеоперационном течении ($p < 0,001$) без значимых различий между подгруппами.

У пациентов с ранними и отдалёнными осложнениями отмечалось снижение ПИ, свидетельствующее о склонности к гипокоагуляции (1,29 и 1,34 соответственно; $p < 0,001$), при

этом наиболее выраженные внутригрупповые отличия зафиксированы при ранних осложнениях (1,12; $p < 0,001$).

Содержание ПДФ при осложненном течении раннего послеоперационного периода превышало контроль в 2,6 раза, при неосложненном – в 2,2 раза ($p < 0,001$). При наличии рецидивов и/или метастазов превышение составило 2,3 и 2,0 раза соответственно ($p < 0,001$); различия между подгруппами незначимые ($p = 0,3$).

Время фибринолиза было увеличено во всех подгруппах по сравнению с контролем, особенно при осложнённом течении: 1,37 – в раннем – и 1,27 – в отдаленном периодах ($p < 0,001$). Существенное различие между подгруппами отмечено в отдаленном периоде (1,24; $p < 0,001$).

У пациентов с ГЦК также отмечалось исходное значимое превышение Ме ИАТ над показателями контроля во всех 4 подгруппах послеоперационного периода (от 1,3 до 1,6 раза; $p < 0,001$). Внутри подгрупп при анализе как ранних, так и отдаленных осложнений наблюдались достоверные отличия ($p < 0,05$). Степень снижения показателя ИДТ в сравнении с контролем была статистически значимой в обеих подгруппах, обследованных как в раннем, так и в отдаленном периодах 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). 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 ИДТ при развитии метастазов достоверно не отличалась от Ме ИДТ при отсутствии таковых ($p = 0,14$).

Показатель ПИ достоверно отличался от контроля как в раннем (1,23; $p < 0,001$), так и в отдалённом (1,33; $p < 0,001$) послеоперационном периоде, с выраженными внутригрупповыми различиями ($p < 0,05$). Ме ПДФ также значительно превышала контроль, что указывает на активацию плазменно-коагуляционного гемостаза и подтверждает диагностическую значимость ПДФ в отношении синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Превышение составило 2,1 раза при отсутствии ранних осложнений и 2,2 – при их наличии ($p < 0,001$). При отдалённых осложнениях (рецидивах/метастазах) различия с контролем составили 2,1 и 2,5 раза соответственно ($p < 0,001$). Время фибринолиза было достоверно увеличено как в раннем, так и в отдаленном периоде. Наибольшее превышение Ме над контролем отмечалось при осложнениях и рецидивах (в 1,4 и 1,5 раза соответственно; $p < 0,001$). В группах без осложнений и метастазов также зафиксировано значимое удлинение по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Анализ маркеров ЭД при РЖ, РГПЖ и ГЦК показал выраженную связь с развитием как ранних, так и отдалённых послеоперационных осложнений. Несостоятельность анастомозов,

гнойно-воспалительные процессы и тромбозы чаще возникали при высоком уровне ЦЭК и снижении ЭЗВД, что отражало более тяжелые нарушения эндотелиальной функции при осложнённом течении.

Изменения гемостаза по всем нозологиям также демонстрировали единый паттерн: активацию сосудисто-тромбоцитарного звена, снижение антиагрегационного потенциала и рост признаков внутрисосудистого свертывания. Эти нарушения тесно коррелировали с дисфункцией эндотелия и подтверждены как общим, так и подгрупповым анализом.

ИСХОДЫ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Показатели функции эндотелия в послеоперационном периоде

Оценка эндотелиальной функции у пациентов РЖ показала положительное влияние медикаментозной коррекции ЭД в периоперационном периоде. Уровень ЦЭК в основной группе был достоверно ниже, чем в группе сравнения на всех этапах наблюдения ($p < 0,001$), за исключением исходных данных. Через 24 ч после операции Ме различий составила 1,15, на 3-и сутки – 1,36, на 7-е – 1,29 ($p < 0,001$ на каждом этапе). Относительно исхода уровень ЦЭК снижался в основной группе (в среднем до 4,1; $p < 0,001$), достигая минимума на 7-е сутки (3,4; $p < 0,001$), тогда как в группе сравнения наблюдался рост с пиком на 3-и сутки (5,5) и умеренным снижением к 7-м суткам (5,1; $p < 0,001$).

Изначально уровень vWF был повышен в обеих подгруппах по сравнению с контролем: 2,62 – в основной и 2,82 – в подгруппе сравнения ($p < 0,001$) без значимых различий между ними. В основной подгруппе пациентов РЖ отмечалось постепенное и достоверное снижение уровня vWF на всех этапах наблюдения (средняя Ме – 2,16; $p < 0,001$), по сравнению как с контролем, так и с предыдущими этапами. В подгруппе сравнения также фиксировалось снижение, но менее выраженное (средняя Ме – 2,56; $p < 0,001$). Межгрупповые различия были значимыми на всех этапах, кроме исходного ($p < 0,001$).

Исходные значения ЭЗВД в обеих подгруппах были ниже контрольных ($p < 0,001$), что указывает на наличие системной вазоконстрикции у онкологических пациентов. В основной подгруппе наблюдалось постепенное восстановление эндотелиальной функции: ЭЗВД увеличивалась по сравнению с исходом (в 1,16 и 1,17 раза на 3-и и 7-е сутки; $p < 0,001$) с минимальной выраженностью вазоконстрикторных реакций. В подгруппе сравнения, напротив, отмечалось прогрессирующее снижение ЭЗВД, особенно на 3-и сутки (снижение в 1,86 раза по сравнению с контролем; $p < 0,001$), что свидетельствует о нарастании вазоконстрикции.

У пациентов РППЖ получены однонаправленные с группой РЖ результаты. На исходном этапе уровень ЦЭК в обеих подгруппах превышал контроль в 4,91 и 4,57 раза соответственно ($p < 0,001$). В основной подгруппе отмечалось стабильное снижение показателя, достигавшего

минимума на 7-е сутки ($Me = 3,54$; $p < 0,001$). В группе сравнения пик уровня ЦЭК зафиксирован через 24 ч (5,14) с последующим снижением на 3-и и 7-е сутки ($p < 0,001$). Межгрупповые различия были достоверными на всех этапах, кроме исходного ($p = 0,75$). Уровень vWF до операции был повышен в обеих подгруппах (2,81 и 2,69; $p < 0,001$), при этом на последующих этапах он оставался достоверно ниже в основной группе ($p < 0,001$). В подгруппе сравнения значения vWF были выше на всех этапах послеоперационного периода.

Исходные значения ЦЭК, vWF и ЭЗВД не различались между подгруппами, что подтверждает их сопоставимость. В основной подгруппе ЭЗВД снижалась линейно, и к 4-му этапу Me уменьшилась в 1,75 раза по сравнению с контролем и в 1,6 относительно исхода ($p < 0,001$). В подгруппе сравнения также зафиксировано снижение, но его выраженность на отдельных этапах была менее значима. Me значений второго этапа не отличалась от первого (1,1; $p = 0,18$) так же, как и Me третьего этапа – от первых двух ($p = 0,68$ и $p = 0,74$). В подгруппе сравнения не наблюдалось значимого снижения уровня ЭЗВД после операции, при этом показатели вазодилатации были существенно ниже, чем в основной подгруппе ($p < 0,001$), за исключением исходных данных ($p = 0,06$).

В обеих подгруппах РГПЖ на всех этапах значения ЭЗВД были выше исходных ($p < 0,001$). В основной подгруппе вазоконстрикция значительно снижалась на всех этапах по сравнению с контролем (среднее – 1,34; $p < 0,001$) и первым этапом (1,13; $p < 0,05$), достигая к 7-м суткам почти нормальных значений ($Me = 10,2$ % при контроле 12,3 %; $p < 0,001$). Рост диаметра ПА выше 10 % считался признаком вазодилатации и нормальной сосудистой реакции на «манжеточную» пробу.

У пациентов ГЦК зафиксированы аналогичные группам РЖ и РГПЖ выраженные изменения эндотелиального статуса по всем параметрам. Исходные уровни ЦЭК, отражающие эндотелиальное повреждение, были существенно выше контроля – в основной подгруппе в 4,74 раза, в подгруппе сравнения – в 4,34 раза ($p < 0,001$) – без значимых различий между подгруппами на первом этапе ($p = 0,07$). На следующих этапах динамика была схожей, но с достоверными различиями между подгруппами ($p < 0,001$).

В основной подгруппе наблюдалось линейное снижение ЦЭК с $8,3 \times 10^4$ до $6,1 \times 10^4$ кл. /л к 4-му этапу ($p < 0,001$). В подгруппе сравнения, несмотря на значимые отличия от контроля на всех этапах ($p < 0,001$), уменьшение относительно исходных значений на 2 и 4-м этапах было недостоверным ($p = 0,62$ и $p = 0,88$ соответственно).

Концентрация vWF в обеих подгруппах на всех этапах оставалась значительно выше контроля ($p < 0,001$), повторяя тенденции других нозологий. В основной подгруппе медианы vWF на этапах были значительно выше контроля – в 2,71; 2,20; 1,94 и 1,71 раза ($p < 0,001$). В подгруппе сравнения значения были ещё выше – 2,65; 2,59; 2,49 и 2,35 раза соответственно ($p <$

0,001). При этом значения vWF в основной подгруппе оставались значительно ниже, чем в подгруппе сравнения, что вместе с динамикой снижения ЦЭК и уменьшением вазоконстрикции указывает на меньший риск ЭД, несмотря на операционный стресс и хронический ДВС-синдром.

Относительно ЭЗВД в основной подгруппе наблюдалось увеличение по сравнению с исходными значениями (Me: 1,02; 1,12 и 1,18 на 2–4-м этапах), хотя показатели были ниже контроля ($p < 0,001$). Между подгруппами значимые различия были на всех этапах, кроме первого ($p = 0,07$). Основная подгруппа демонстрировала тенденцию к вазодилатации, приближаясь к норме (прирост диаметра ПА ≥ 10 %), с достоверными изменениями на 3 и 4-м этапах ($p < 0,05$). В подгруппе сравнения значения ЭЗВД были значительно ниже контроля ($p < 0,001$) и исходных данных ($p < 0,001$ на 2 и 3-м этапах). На 4-м этапе разница с исходом отсутствовала ($p = 0,94$), но показатели отличались от 2-го и 3-го этапов ($p < 0,04$ и $p < 0,001$). Наблюдалась тенденция к усилению вазоконстрикции на 1 и 3-и сутки после операции с последующим ростом ЭЗВД к 7-му дню (Me 7,3 %). Значения прироста диаметра ПА ниже 10 % считаются клинически значимым предиктором сердечно-сосудистого риска.

При всех нозологиях наблюдалось едионаправленное улучшение состояния сосудистого эндотелия: снижение числа ЦЭК, концентрации vWF и восстановление вазодилатации на фоне проведения малотравматичных операций и лекарственной коррекции. В такой же мере стабилизация эндотелиального статуса с уменьшением проявлений ЭД способствует снижению риска тромботических осложнений и других нарушений гомеостаза, ассоциируемых с оперативным вмешательством. Для подтверждения этого нами был предпринят дальнейший анализ состояния функциональных систем и клинических исходов заболевания в раннем периоде после операции и при проспективном наблюдении до 3 лет.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДИКИ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Структура осложнений после операций по поводу рака желудка

Проведен анализ структуры послеоперационных осложнений. Все осложнения разделены на хирургические и нехирургические. К группе хирургических отнесены следующие: кровотечение; несостоятельность анастомоза; инфицирование послеоперационной раны; анастомозит; острый панкреатит, поддиафрагмальный абсцесс, абсцесс брюшной полости, госпитальная пневмония. В группу нехирургических вошли следующие: острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН); острая дыхательная недостаточность (ОДН); острая почечная недостаточность (ОПН); ДВС-синдром. Отдельно была изучена частота

тромбоэмболических событий: тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) (Таблица 12).

Общая частота хирургических осложнений после операций по поводу РЖ составила 22,1 %, а нехирургических – 12,3 %. В основной подгруппе пациентов РЖ частота осложнений, как хирургических, так и нехирургических, была достоверно ниже, чем в подгруппе сравнения ($p < 0,05$). Общее метастазирование за весь период наблюдения составило 7,4 %, а общее рецидивирование процесса – 14,7 %. В подгруппе сравнения наблюдалось 2 эпизода ТГВ, что составило 2,9 %, а по общей группе 1,6 %. Общая госпитальная летальность в раннем послеоперационном периоде после операций по поводу РЖ составила 3,3 %.

Таблица 12 – Структура всех осложнений и летальности у пациентов, оперированных по поводу РЖ ($n = 122$)

Вид осложнения	Основная подгруппа ($n = 54$)		Подгруппа сравнения ($n = 68$)	
	абс. зн-я	%	абс. зн-я	%
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.				

Для изучения значимости взаимосвязи между уровнем осложнений и исходами оперативного лечения по подгруппам РЖ, РГПЖ и ГЦК проведена статистическая обработка с использованием критерия χ^2 Пирсона, а также OR и RR (Таблица 13).

По всем видам осложнений зафиксированы различия между подгруппами. При этом показатели ТГВ, рецидивов и летальности значимо не различались. В основной подгруппе, где применялись лапароскопическая техника и коррекция ЭД, частота гнойно-септических осложнений в раннем послеоперационном периоде снизилась в 3,4 раза по сравнению с традиционной тактикой без коррекции ЭД. Сама лапароскопия снижала риск этих осложнений в 1,8 раза. Нехирургические осложнения в основной подгруппе уменьшились в 2,6 раза, а риск их развития – в 1,4 раза. Частота метастазов снизилась в 2,4 раза, а риск их появления – в 1,1

раза. Связь между методом оперативного доступа и летальностью не установлена, вероятно, из-за множества факторов, влияющих на уровень госпитальной летальности.

Таблица 13 – Результаты статистической обработки количества всех осложнений и уровня летальности по подгруппам РЖ

Показатель, %	Основная группа (n = 54)	Группа 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

Примечание: * $p < 0,05$ в отличие от подгруппы сравнения.

Одним из основных показателей эффективности лечения, а также важности ряда прогностических факторов в клинической онкологии являются общая выживаемость (ОВ), медиана ОВ и медиана времени дожития (МВД или безрецидивная выживаемость) пациентов. Данные показатели рассчитывали в программе SPSS, при этом определяли нулевую гипотезу (Рисунок 7) и использовали метод Каплана – Мейера с составлением таблиц дожития по обеим подгруппам в группах РЖ, РГПЖ и ГЦК.

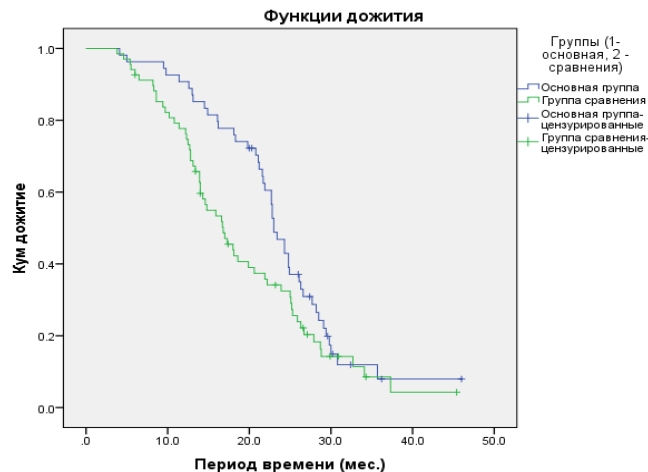


Рисунок 7 – Оценка ОВ по методу Каплана – Мейера в группе РЖ в зависимости от выбора способа хирургического доступа

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

Одногодичная ОВ в основной подгруппе РЖ составила 47 %, SE 0,7; 2-летняя и 3-летняя ОВ составили по 10 %, SE 0,4. В подгруппе сравнения РЖ одногодичная ОВ составила 33 %, SE 0,6; 2-летняя ОВ оказалась на уровне 9 %, SE 0,4, а 3-летняя выживаемость составила 3 %, SE 0,4. При формировании таблиц дожития МВД в основной подгруппе составила 23,2 мес., тогда как в подгруппе сравнения МВД – 19,4 мес. Отмечается тенденция к увеличению безрецидивной выживаемости в зависимости от хирургического подхода в основной подгруппе РЖ. Разница достоверная: $\chi^2 = 7,952$; $p = 0,5$. Далее проведена оценка ОВ по методу Каплана – Мейера в зависимости от способа хирургического вмешательства, т.е. между основной подгруппой и подгруппой сравнения.

Сравнение вариантов хирургического доступа при РЖ показало, что Ме ОВ в основной подгруппе составила 23,0 мес. (95 % ДИ: 21,4–24,6), тогда как в подгруппе сравнения – 16,8 мес. (95 % ДИ: 13,5–20,1). Различия оказались статистически значимыми ($\chi^2 = 3,517$; $p = 0,061$), что указывает на влияние хирургического доступа на прогноз. Также отмечено, что МВД была выше Ме ОВ в обеих подгруппах, что, вероятно, отражает выживаемость после рецидива или метастазирования.

Применение лапароскопического доступа с медикаментозной коррекцией ЭД (аргинина глутамат + эналаприл) обеспечило преимущества: снижение летальности, осложнений, риска метастазов, а также увеличение Ме ОВ и безрецидивной выживаемости. Тем не менее к 3-летнему рубежу выживаемость в основной подгруппе снизилась до 10 %, оставаясь в 3 раза выше, чем в подгруппе сравнения.

Структура осложнений после операций по поводу рака головки поджелудочной железы

У пациентов РГПЖ между подгруппами выявлены различия по числу осложнений в раннем периоде после хирургического лечения, а также по наличию прогрессирования опухолевого процесса при проспективном наблюдении (Таблица 14).

Таблица 14 – Структура всех осложнений и летальности у пациентов РГПЖ ($n = 95$)

Вид осложнения	Основная подгруппа ($n = 44$)		Подгруппа сравнения ($n = 51$)	
	абс. зн-я	%	абс. зн-я	%
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

Продолжение Таблицы 14

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.				

Общее количество нехирургических осложнений после операций при РГПЖ составило 24,2 % без учета тромбэмболических 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 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 3 лет составило 9 случаев (20,4 %), в подгруппе сравнения – 15 (29,4 %).

Процент метастазирования (10,5) и рецидивирования (14,7) в общей группе пациентов РГПЖ не имел значимых отличий от общей группы РЖ ($p > 0,05$). По уровню эпизодов ТГВ и ТЭЛА выявлены отличия между группой РЖ (1,6 %) и группой РГПЖ (3,2; $p < 0,05$). В послеоперационном периоде при сроке наблюдения до 30 суток общая госпитальная летальность была на уровне 5,3 %.

Далее представлены данные о взаимосвязи между зарегистрированными осложнениями раннего и отдаленного послеоперационного периодов и летальностью внутри подгрупп РГПЖ (Таблица 15).

Таблица 15 – Результаты статистической обработки количества всех осложнений и уровня летальности в подгруппах РГПЖ

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

Продолжение Таблицы 15

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
Примечание: * $p < 0,05$ в отличие от подгруппы сравнения.				

Подобно 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 РГПЖ не выявлено. В основной подгруппе, 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 терапии, направленной на коррекцию ЭД, сопровождалось уменьшением риска развития хирургических осложнений в 1,4 раза и нехирургических – в 1,8 раза.

На основании вышесказанного можно предположить, что использование корригирующей медикаментозной терапии вкупе с щадящей оперативной техникой оказывает защитное действие в отношении эндотелия сосудов у оперированных пациентов с РГПЖ, что, в свою очередь, влияет на частоту формирования послеоперационных осложнений и приводит к снижению риска развития этих осложнений.

Аналогично группе РЖ, проведена проверка нулевой гипотезы в группе РГПЖ, с дальнейшим расчетом ОВ и МВД.

Между показателями Ме 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 подгруппе и подгруппе сравнения РГПЖ.

Одногодичная ОВ в основной подгруппе РГПЖ составила 56 %, SE 0,8; двухлетняя – 21 %, SE 0,6, а 3-летняя – 4 %, SE 0,4. В подгруппе сравнения РГПЖ одногодичная ОВ составила 32 %, SE 0,7; 2-летняя ОВ – 9 %, SE 0,4, а периода выживания 3 лет пациенты не достигли.

Безрецидивная выживаемость по таблицам дожития в основной подгруппе составила 26,1 мес., тогда как в подгруппе сравнения – 18,6 мес. 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 подгруппе и в подгруппе сравнения РГПЖ (Рисунок 8).

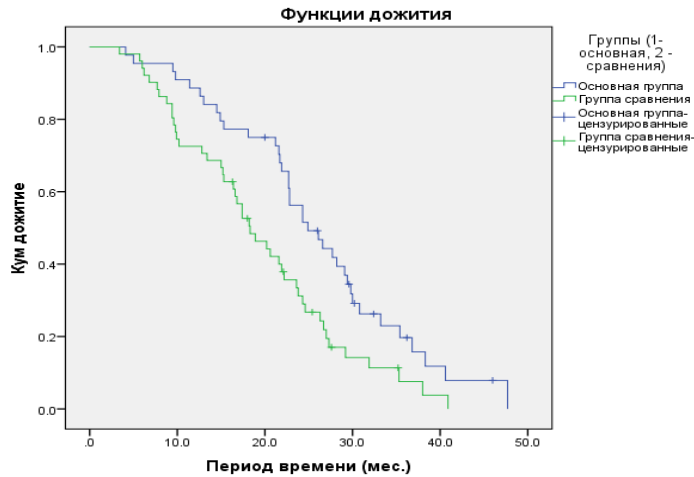


Рисунок 8 – Оценка ОВ по методу Каплана – Мейера в группе РГПЖ в зависимости от выбора способа хирургического доступа

В группе РГПЖ Ме ОВ составила 24,9 мес. в основной подгруппе и 18,3 мес. в подгруппе сравнения; различие статистически значимо ($\chi^2 = 7,399$; $p = 0,007$). Почти равные значения Ме ОВ и безрецидивной выживаемости указывают на быстрое прогрессирование болезни после рецидива, что подчёркивает агрессивность опухолей поджелудочной железы и ограниченные возможности терапии. Тем не менее годовичная выживаемость достигала 56 % в основной подгруппе и 32 % в подгруппе сравнения, а средняя безрецидивная выживаемость по общей группе РГПЖ – 22,3 мес. Эти данные подтверждают актуальность хирургического лечения РГПЖ и указывают на преимущества малоинвазивных доступов, а также необходимость разработки новых стратегий защиты эндотелия и снижения хирургического стресса.

Структура осложнений после операций по поводу гепатоцеллюлярной карциномы

Далее проанализированы результаты лечения пациентов с ГЦК (Таблица 16).

Таблица 16 – Структура осложнений и летальности у пациентов с ГЦК ($n = 78$)

Вид осложнения	Основная подгруппа ($n = 39$)		Подгруппа сравнения ($n = 39$)	
	абс. зн-я	%	абс. зн-я	%
Хирургические:				
Поддиафрагмальный абсцесс	1	2,6	3	7,7
Нагноение послеоперационной раны	2	5,1	4	10,2
Сепсис	0	0	1	2,6

Продолжение Таблицы 16

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.				

После операций по поводу ГЦК частота хирургических осложнений составила 25,6 %, а нехирургических – 17,9 %, что не отличалось от групп РЖ и РГПЖ ($p > 0,05$). В основной подгруппе осложнений было значительно меньше, чем в подгруппе сравнения ($p < 0,05$). Частота ТГВ и ТЭЛА составила 5,1 % и была выше, чем при РЖ ($p < 0,05$). Метастазы выявлены у 10,3 % пациентов, рецидивы – у 28,2 %, что достоверно чаще, чем в группах РЖ и РГПЖ ($p < 0,001$). Уровень метастазирования в целом между группами не различался. Летальность в раннем послеоперационном периоде при ГЦК составила 6,4 % – выше, чем при РЖ ($p < 0,001$), но сопоставима с данными группы РГПЖ ($p > 0,05$).

Данные о взаимосвязи зарегистрированных осложнений раннего и отдаленного послеоперационного периодов и летальности в межподгрупповом аспекте в общей группе ГЦК представлены ниже (Таблица 17).

Во всех изученных показателях выявлены достоверные различия между подгруппами. В основной подгруппе ГЦК частота хирургических осложнений снижалась в 3,7 раза, нехирургических – в 3,2, тромбоэмболий – в 2,8, а летальность – в 3,1 раза. В отдаленном периоде количество метастазов и рецидивов уменьшалось в 3,2 и 2,7 раза соответственно с уменьшением риска их развития в 1,5 и 1,3 раза.

Таблица 17 – Результаты статистической обработки количества всех осложнений и уровня летальности в подгруппах с ГЦК ($n = 78$)

Показатель, %	Основная группа ($n = 39$)	Группа 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

Продолжение Таблицы 17

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
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
Примечание: * $p < 0,05$ в отличие от подгруппы сравнения.				

Использование лапароскопического доступа и медикаментозной коррекции ЭД снижало риск хирургических осложнений в 1,9 раза, нехирургических – в 1,6, ТГВ – в 1,3.

Это подтверждает протективное влияние комбинированного подхода на сосудистый эндотелий и его роль в профилактике осложнений. В подгруппе без коррекции ЭД наблюдалось достоверно больше осложнений, включая рецидивы и метастазы, что подчеркивает важность ЭД как терапевтической цели.

Не выявлено разницы в Ме выживаемости по подгруппам ГЦК, и статистические различия между этими показателями оказались недостоверными: $\chi^2 = 1,846$; $p = 0,5$. Следовательно, нулевая гипотеза принимается: разница между показателями в основной группе и группе сравнения ГЦК отсутствует.

Одногодичная ОВ в основной подгруппе ГЦК составила 31 %, SE 0,8; 2-летняя – 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 ГЦК периода выживания 3-х лет никто из пациентов не достиг. Безрецидивная выживаемость в основной подгруппе составила 19,3 мес., в свою очередь, МВД в подгруппе сравнения оказалась еще меньше: 16,0 мес. 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 подгруппе и в подгруппе сравнения ГЦК также отмечается уменьшение медианы ОВ (Рисунок 9).

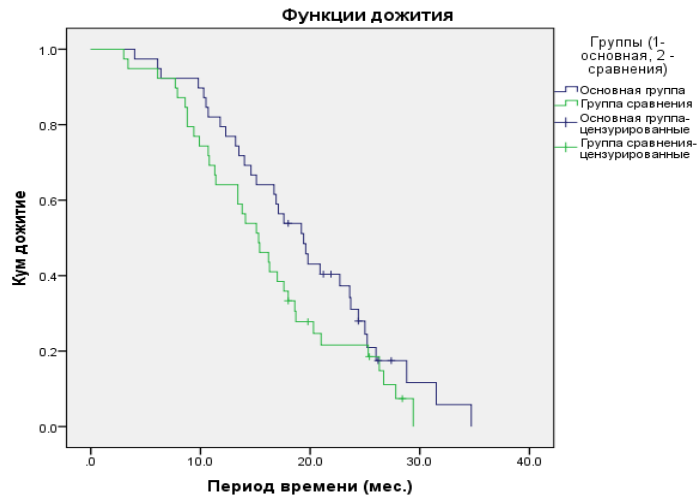


Рисунок 9 – Оценка ОВ по методу Каплана – Мейера по подгруппам ГЦК

При аналогичном сравнении двух вариантов оперативного доступа в группе ГЦК, Ме ОВ для основной подгруппы составила 19,4 мес., SE 1,6; 95 % ДИ (16,2–22,6), а для подгруппы сравнения – 15,3 мес., SE 1,5; 95 % ДИ (12,4–18,2). Разница между подгруппами ГЦК достоверная: $\chi^2 = 2,509$; $p = 0,113$. Ме общей и безрецидивной выживаемости при ГЦК оказалась почти одинаковой, но существенно ниже, чем при РЖ и РППЖ. Это указывает на высокую агрессивность опухоли: рецидив быстро приводит к смерти, без длительного промежутка. Поэтому контроль рецидивов – ключевая задача послеоперационного ведения и основа для выбора адъювантной терапии и повторных вмешательств.

Анализ зарегистрированных осложнений показал: при РЖ несостоятельность анастомозов встречалась в обеих подгруппах без значимых различий, тогда как пневмония и инфицирование раны чаще возникали в подгруппе сравнения ($p < 0,05$). В подгруппе сравнения, кроме того, наблюдались поддиафрагмальные абсцессы.

У пациентов РППЖ несостоятельность анастомозов также была более частой в подгруппе сравнения ($p < 0,05$). Это может быть связано с выраженностью воспалительной реакции. Применение предложенного лечения, вероятно, снижает воспаление и риск несостоятельности за счёт нормализации эндотелиальной функции. В основной подгруппе отмечалось умеренное снижение частоты пневмонии и других воспалительных осложнений, хотя различия по пневмонии и панкреатиту были статистически незначимыми ($p > 0,05$). Частота нагноений послеоперационной раны также не различалась между подгруппами.

У пациентов с ГЦК, у которых не проводились вмешательства на полых органах, гнойно-воспалительные осложнения преимущественно включали пневмонию и инфицирование раны, с их значимым снижением в основной подгруппе ($p < 0,05$).

В целом применение терапии, направленной на восстановление эндотелиальной функции, обеспечивало равномерное снижение частоты воспалительных осложнений

независимо от типа опухоли, стадии или характера осложнения. Это подтверждает ключевую роль ЭД в их развитии.

Во всех подгруппах и при всех нозологиях отдаленные осложнения чаще всего проявлялись рецидивами. При этом их частота, как и количество метастазов, была выше в подгруппе сравнения. Так, при РЖ рецидивы и метастазы встречались в 1,8 ($p > 0,05$) и 2,4 ($p < 0,05$) раза чаще соответственно, при РГПЖ – в 1,5 ($p > 0,05$) и 2,2 раза ($p < 0,05$), при ГЦК – в 2,7 ($p < 0,05$) и 3,2 раза ($p < 0,001$). Вероятной причиной может быть различие в объеме хирургического вмешательства и степени коррекции ЭД: даже при ее эффективности остается риск локального рецидива, тогда как снижение вероятности отдаленных метастазов, по-видимому, связано именно с восстановлением эндотелиальной функции.

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 раннем послеоперационном периоде развились в 9 случаях, что составило 3,05 %. В группе РЖ зафиксировано 2 случая, при этом оба произошли в подгруппе сравнения.

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

За период наблюдения до 3 лет общая частота тромботических осложнений была большей и составила по всей группе обследованных 4,7 % ($n = 14$).

При этом наблюдались определенные различия в сторону превышения частоты таковых в подгруппе сравнения. Так, при РЖ имелось 6 случаев тромбозов различной локализации у пациентов, не получавших медикаментозной коррекции ЭД, и только 2 – при проведении последней.

Соответствующие показатели при РГПЖ составили 2 и 1, а при ГЦК – 3 и 0. Всего по подгруппе сравнения имелось 11 случаев клинически значимых тромбозов, а по основной подгруппе – всего 3 случая ($p < 0,05$). При суммации 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, пролеченных с диагнозом ГЦК – 2,6 и 15,4 % ($p < 0,001$), (Рисунок 10).

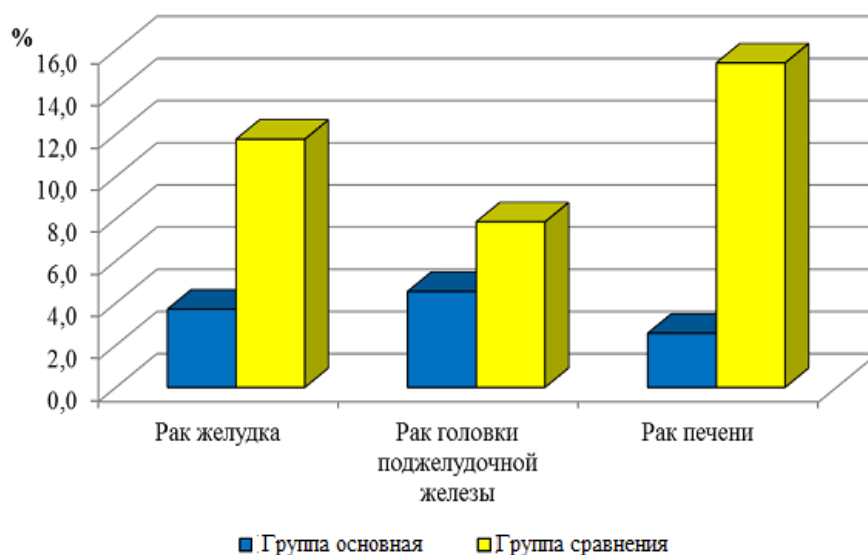


Рисунок 10 – Общая частота отдаленных тромботических осложнений по нозологиям за период исследования

Статистически значимых различий по некоторым типам осложнений выявлено не было, вероятно, из-за их низкой частоты у пациентов после радикальных операций, часто обеспечивавших ремиссию или выздоровление и тем самым минимизировавших влияние опухоли на систему гемостаза.

Применение малоинвазивных методик в сочетании с дополнительной медикаментозной коррекцией ЭД у пациентов РЖ, РГПЖ и ГЦК способствовало снижению послеоперационных рисков как в раннем, так и в отдаленном периоде. Зафиксировано уменьшение частоты осложнений, включая тромботические, представляющие серьёзную угрозу для жизни. Это, вероятно, связано с воздействием терапии на патогенез, включая эндотелиальные факторы и микроциркуляторные сосудистые реакции.

Хотя оценка влияния коррекции дисфункции эндотелия на долгосрочное онкологическое прогрессирование остается сложным вопросом, полученные данные указывают на улучшение исходов — снижение частоты прогрессирования опухолевого процесса.

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 глутаматом с эналаприлом, приводило к снижению уровня ЦЭК и vWF в 4,2 и 4,7 раза соответственно и повышению 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 ОВ 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 ОВ – 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Прогностические характеристики состояния сосудистого эндотелия у оперированных онкологических больных / С. Т. Олжаев, А. Ф. Лазарев // Российский онкологический журнал. – 2013. – № 1 (18). – С. 24–27.

2. 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.
3. 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.
4. Нарушения функции сосудистого эндотелия и их патогенетическая роль у больных злокачественными новообразованиями (на примере рака прямой кишки) / **С. Т. Олжаев**, З. А. Манамбаева, Л. А. Пак // Таргетная терапия в онкологии: материалы Российской научной конференции с международным участием. – Барнаул, 2014. – С. 198.
5. 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.
6. Нарушения функции эндотелия при раке печени: фактор риска осложнений оперативного лечения / **С. Т. Олжаев**, А. Ф. Лазарев, Я. Н. Шойхет // Инновационные подходы в онкологии: материалы Российской научно-практической конференции с международным участием. – Барнаул, 2015. – С. 216–217.
7. Дисфункция эндотелия в послеоперационном периоде у больных раком головки поджелудочной железы / **С. Т. Олжаев**, Я. Н. Шойхет, А. Ф. Лазарев // Инновационные подходы в онкологии: материалы Российской научно-практической конференции с международным участием. – Барнаул, 2015. – С. 217–218.
8. Эндотелиальная дисфункция у оперированных больных раком желудка / **С. Т. Олжаев**, Ж. А. Доскалиев, А. Ф. Лазарев // Инновационные подходы в онкологии: материалы Российской научно-практической конференции с международным участием. – Барнаул, 2015. – С. 218–219.
9. 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.
10. 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.
11. **Олжаев, С. Т.** Системные изменения сосудистой реактивности у больных раком печени и их клиническая значимость / С. Т. Олжаев // **Уральский медицинский журнал.** – 2016. – № 1 (134). – С. 100–103.
12. **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.

13. 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). – С. 575–579. [Scopus]

14. Результаты лечения рака печени в зависимости от степени эндотелиальной дисфункции и ее коррекции / **С. Т. Олжаев** // Молодой ученый. – 2016. – № 3 (107). – С. 293–296.

15. 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.

16. 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.

17. Вспомогательная эндотелиотропная терапия при гепатоцеллюлярном раке / С. Т. Олжаев, А. Ф. Лазарев // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 6. – С. 43–52.

18. 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. Chaizhunosova, Z. Manambayeva, A. Khozhayev, M. Molgazhdarov, **S. Olzhaev**, S. Tokanova, M. Madiyeva // **Radiat Environ Biophys.** – 2017. – №56 (3). – P. 205–211. [Scopus]

19. **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.

20. **Олжаев, С. Т.** Эндотелиальная дисфункция у больных раком желудка: зависимость от стадии новообразования / С. Т. Олжаев, К. Р. Карибаев // **Вестник Новгородского государственного университета.** – 2017. – № 8 (106). – С. 32–36.

21. 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. – Oct. 15–17. – 2017. – P. 87.

22. Нарушения функции эндотелия при раке печени: фактор риска осложнений оперативного лечения / **С. Т. Олжаев**, А. Ф. Лазарев // Актуальные вопросы в онкологии: материалы Российской научно-практической конференции с международным участием. – Барнаул, 2017. – С. 191–192.

23. Особенности функции эндотелия у оперированных больных раком желудка / **С. Т. Олжаев** // Актуальные вопросы в онкологии: материалы Российской научно-практической конференции с международным участием. – Барнаул, 2017. – С. 192–193.
24. Перспективы коррекции эндотелиальной дисфункции у больных раком головки поджелудочной железы / **С. Т. Олжаев** // Наука и здравоохранение. – 2018. – № 6 (20). – С. 108–113.
25. 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. [Scopus]
26. Сравнительная характеристика эндотелиальной функции у больных злокачественными новообразованиями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта / **С. Т. Олжаев** // Биомедицина и социология (специальный выпуск). – 2019. – № 1 (4). – С. 21–24.
27. Системные нарушения функции эндотелия и послеоперационные осложнения у оперированных онкологических больных / **С. Т. Олжаев** // Биомедицина и социология (специальный выпуск). – 2019. – № 1 (4). – С. 25–27.
28. Динамика состояния сосудистого эндотелия и клинические результаты оперативного лечения больных раком желудка / **С. Т. Олжаев** // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – № 2 (22). – С. 70–77.
29. Исходы радикального хирургического лечения гепатоцеллюлярного рака и роль дисфункции эндотелия / **С. Т. Олжаев**, Я. Н. Шойхет, А. Ф. Лазарев // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – № 4 (24). – С. 26–32.
30. 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.
31. 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.
32. **Олжаев, С. Т.** 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.
33. **Олжаев, С. Т.** 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.
34. Endothelial dysfunction in some malignant neoplasms of digestive system / **S. Olzhaev**, T. Daniyar, S. Nariman, S. Nurmukhamed, T. Alexandr // JASGO-2022: 33 rd. World Congress of

International Association of Surgeons, Gastroenterologists and Oncologists. Pub No: OP-122. – P. 149.

35. **Патент на изобретение № 2796243**, Российская Федерация. Способ определения риска развития гнойно-септических осложнений после радикального хирургического лечения рака желудка / **Олжаев С. Т.**, Шойхет Я. Н., Лазарев А. Ф. – 2022110669, заявл. 19.04.2022, **опубл. 18.05.2023 // Бюл. № 14**

36. 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). – P. 342-356. [Scopus]

37. **Олжаев, С. Т.** 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.

38. 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

OR – odds ratio (отношение шансов)

RR – relative risk (относительный риск)

vWF – von Willebrand factor (фактор фон Виллебранда)

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома.

ДВС - синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

ДИ – доверительный интервал

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

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИАТ – индекс агрегации тромбоцитов

ИДТ – индекс дезагрегации тромбоцитов

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

МВД – медиана времени дожития, или безрецидивная выживаемость

Me – медиана

НС – нестабильная стенокардия

ОВ – общая выживаемость

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОПН – острая почечная недостаточность

ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность

П25/П75 – перцентили 25/75

ПА – плечевая артерия

РГПЖ – рак головки поджелудочной железы

РЖ – рак желудка

РК – Республика Казахстан

СИАТ – суммирующий индекс агрегации тромбоцитов

ССВО – синдром системного воспалительного ответа

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТО – точка отсечения

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ЦЭК – циркулирующие (десквамированные) эндотелиальные клетки

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация