

9. Maruo T., Matsuo H., Shimomura Y., Kurachi O., Gao Z., Nakago S., Yamada T. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids*. 2003; 68 (10—13): 817—24.
10. Kyurkchiev D., Ivanova-Todorova E., Hayrabedyan S., Altankova I., Kyurkchiev S. Female sex steroid hormones modify some regulatory properties of monocyte-derived dendritic cells. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007; 58 (5): 425—33.
11. Kurachi O., Matsuo H., Samoto T., Maruo T. Tumor necrosis factor-alpha expression in human uterine leiomyoma and its down-regulation by progesterone. *J. Clin. Endocrinol.* 2001; 86 (5): 2275—80.
5. Bouman A, Heineman M.J., Faas M.M. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum. Reprod. Update*. 2005; 11 (4): 411—23.
6. Gasparyan N.D., Kareva E.N. The method of diagnosis estrogen- and progesterone dependent genitals pathology. Patent RF, N 2312354^ 2007 (in Russian).
7. Semeykin A.V., Levina I.S., Kulikova L.E., Kamernitskiy A.V., Vetchinkina V.B., Atroshkin K.A., Banin V.V., Shimanovskiy N.L. Study the influence of a number of new progestins pentarano's on a viability, expression of epidermal growth factor receptor and apoptosis of cellular structures HeLa and MCF-7. *Chem.-Pharm.* 2008;42 (5): 27—9 (in Russian).
8. Böyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1968; 21 (Suppl. 97): 1—9.
9. Maruo T., Matsuo H., Shimomura Y., Kurachi O., Gao Z., Nakago S., Yamada T. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids*. 2003; 68 (10—13): 817—24.
10. Kyurkchiev D., Ivanova-Todorova E., Hayrabedyan S., Altankova I., Kyurkchiev S. Female sex steroid hormones modify some regulatory properties of monocyte-derived dendritic cells. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007; 58 (5): 425—33.
11. Kurachi O., Matsuo H., Samoto T., Maruo T. Tumor necrosis factor-alpha expression in human uterine leiomyoma and its down-regulation by progesterone. *J. Clin. Endocrinol.* 2001; 86 (5): 2275—80.

REFERENCES

Поступила 27.12.12

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.37-006.04-018.74-07

А.Ф. Лазарев¹, Ж.А. Доскалиев², С.Т. Олжаев²

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

¹Алтайский филиал ФГБУ "Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина" РАМН, 656049, г. Барнаул;
²ГКП на ПХВ "Алматинский региональный онкологический диспансер", 050007, г. Алматы, Республика Казахстан

Цель исследования — определение степени эндотелиальной дисфункции в динамике периоперационного периода у больных раком головки поджелудочной железы во взаимосвязи с развитием и течением синдрома системного воспалительного ответа.

Обследовано 42 больных раком головки поджелудочной железы, подвергавшихся радикальному оперативному лечению.

Определялись параметры сосудистого эндотелия: количество циркулирующих эндотелиоцитов; содержание метаболитов NO в крови и их экскреция; содержание фактора Виллебранда в крови; уровень эндотелийзависимой вазодилатации; развитие синдрома системного воспалительного ответа.

Выявлено, что наличие признаков эндотелиальной дисфункции до проведения оперативного вмешательства соответствует повышению риска развития системного воспалительного ответа после операции, достоверно коррелирует с его составляющими симптомами.

Ключевые слова: рак головки поджелудочной железы; оперативное лечение; эндотелиальная дисфункция; осложнения.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME IN PATIENTS WITH PANCREATIC HEAD CANCER.

A.F. Lazarev¹, Zh.A. Doskaliev², S.T. Olzhaev²

¹Altay branch of N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 656049, Barnaul, Russian Federation; ²Almaty regional oncological clinic, 050007, Almaty, Republic of Kazakhstan

The purpose of the study - to determine the degree of endothelial dysfunction in the dynamics of the perioperative period in patients with cancer of the pancreatic head in relation to the development and course of systemic inflammatory response syndrome.

A total of 42 patients with cancer of the pancreatic head, underwent radical surgery.

The parameters of the vascular endothelium: the number of circulating endothelial cells, the content of NO metabolites in blood and excretion, the content of von Willebrand factor in the blood, the level of endothelium-dependent vasodilation, the development of systemic inflammatory response syndrome have been determined.

It has been revealed that the presence of endothelial dysfunction signs before surgical intervention corresponds to an increase risk of systemic inflammatory response after surgery was significantly correlated with its constituent symptoms.

Key words: cancer of the pancreatic head, surgery, endothelial dysfunction, complications.

Исходы оперативного лечения у больных со злокачественными новообразованиями органов желудочно-кишечного тракта зависят не только от адекватности проведенного вмешательства, мастерства хирурга, квалификации всей операционной бригады, ресурсов и возможностей клиники. Важнейшую роль играет исходное состояние организма пациента, в том числе возраст, пол, общее состояние, сопутствующие соматические заболевания [1, 2]. Однако при всех равных условиях и, более того, зачастую в случае худшего исходного общего состояния или большей распространенности опухоли больные легче переносят послеоперационный период и/или имеют большую продолжительность безрецидивного периода и жизни [3]. В результате прогнозирование ближайших и отдаленных исходов является одной из сложнейших проблем в онкологии.

Значит вероятно наличие факторов, не учитываемых обычно при анализе степени операционного риска у больных со злокачественными новообразованиями. Одним из таковых может быть синдром системного воспалительного ответа (ССВО), тесно связанный с функциональным состоянием сосудистого эндотелия [4].

При этом эндотелиальные нарушения обычно определяют как последствия развития ССВО, но не в качестве предикторов такового. Однако на фоне предшествующих изменений эндотелиальной функции выраженные системные проявления эндотоксикоза могут развиваться чаще и иметь более тяжелое течение.

Цель исследования — определение степени эндотелиальной дисфункции в динамике периоперационного периода у больных раком головки поджелудочной железы во взаимосвязи с развитием и течением ССВО.

Материал и методы

Обследовано 42 больных с верифицированным диагнозом рака головки поджелудочной железы, подвергавшихся радикальному оперативному лечению, в том числе 30 мужчин и 12 женщин, средний возраст по группе $58,8 \pm 2,0$ года.

Критерии включения в исследование: возраст от 40 до 65 лет; наличие клинически верифицированного диагноза рака головки поджелудочной железы и показаний к радикальному хирургическому лечению; наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний (ишемическая болезнь сердца — стабильная стенокардия III ФК и выше; артериальная гипертония III стадии; хроническая почечная недостаточность; хроническая печеночная недостаточность; заболевания органов дыхания с дыхательной недостаточностью выше II ФК; тяжелые хронические инфекционные заболевания); отказ от участия в исследовании на любом этапе; летальный исход до 7 сут послеоперационного периода.

Первичное исследование показателей, характеризующих функциональное состояние сосудистого эндотелия и ССВО, осуществлено непосредственно перед вмешательством по завершении предоперационной подготовки (до вводного наркоза). Повторные исследования осуществлялись в ходе оперативного вмешательства (анализы крови), а также через 1 и 7 сут после вмешательства.

В качестве контрольной группы обследованы 40 клинически здоровых лиц, добровольцев, в возрасте от 40 до 60 лет (средний возраст $52,5 \pm 1,4$ года).

Определялись следующие параметры, характеризующие состояние сосудистого эндотелия: количество слущенных (циркулирующих) эндотелиоцитов в крови [5]; содержание метаболитов монооксида азота (NO) в крови и их экскреция с мочой [6]; содержание фактора Виллебранда (ФВ) в крови [7]; уровень эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) при гипоксической (манжеточной) пробе на плечевой артерии [8]. Согласно определению ССВО, его клиническими показателями считались гипертермия, высокий лейкоцитоз или лейкопения, тахикардия, тахипноэ.

Статистический анализ предусматривал определение степени значимости различий по группам с использованием параметрического (по Стьюденту) и непараметрического метода (по Манну—Уитни). Корреляционный анализ проводился по Спирмену. Граничным показателем наличия статистической значимости различий было принято $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные, характеризующие средние показатели состояния и функции сосудистого эндотелия, представлены в таблицах 1—4.

Видно, что еще в предоперационном периоде у больных раком головки поджелудочной железы наблюдались существенные и по ряду показателей статистически значимые отклонения показателей функционального состояния эндотелия от группы клинически здоровых лиц. В частности, было выявлено выраженное увеличе-

Для корреспонденции: *Олжаев Саяхат Таурбекович* — канд. мед. наук, дир.; 050007, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Демченко, 83; e-mail: olzhayev@mail.ru.

Таблица 1

Показатели функции эндотелия у обследованных больных в преоперационном периоде

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p_1	p_2
Содержание слущенных эндотелиоцитов, на 1000 тромбоцитов	2,2 ± 0,1	5,3 ± 0,3	< 0,01	< 0,01
Концентрация метаболитов NO в крови, мкМ/л	41,3 ± 2,7	93,7 ± 16,0	—	> 0,05
Концентрация метаболитов NO в моче, мкМ/л	7,7 ± 0,4	14,6 ± 2,2	—	< 0,05
Содержание ФВ в крови, %	51,7 ± 6,3	79,7 ± 12,8	> 0,05	> 0,05
ЭЗВД, %	18,6 ± 0,8	15,5 ± 1,3	—	> 0,05

Примечание. Здесь и в табл. 2—5: p_1 — статистическая значимость различий при использовании параметрического метода; p_2 — непараметрического.

ние содержания слущенных эндотелиоцитов в крови (на 141,1%; $p < 0,01$).

Превышение концентрации метаболитов NO в крови и моче было почти двукратным, кроме того, имелись статистически незначимые тенденции к росту концентрации ФВ и снижению ЭЗВД.

В ходе оперативного вмешательства были исследованы все показатели, кроме уровня вазодилатации. Забор крови осуществлен при завершении основного этапа оперативного вмешательства.

Отмечался рост содержания в крови эндотелиоцитов, существенно превышающий степень снижения числа тромбоцитов, что свидетельствует о негативной системной реакции эндотелия на оперативный стресс. Различия с контрольной группой по этому показателю достигли 263,6% ($p < 0,01$). В то же время концентрация метаболитов NO в крови имела тенденцию к снижению относительно исходной (возможно, в результате инфузионной терапии, о чем, в частности, свидетельствует отсутствие изменений интенсивности экскреции тех же метаболитов).

О системной реакции эндотелия уже во время оперативного вмешательства свидетельствует также динамика к росту содержания ФВ в крови, различия с контрольной группой становятся при этом определении статистически значимыми (на 97,1%; $p < 0,05$) (см. табл. 2).

Таблица 2

Показатели функции эндотелия у обследованных больных в ходе операции

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p_1	p_2
Содержание слущенных эндотелиоцитов, на 1000 тромбоцитов	2,2 ± 0,1	8,0 ± 0,4	< 0,01	< 0,01
Концентрация метаболитов NO в крови, мкМ/л	41,3 ± 2,7	84,8 ± 11,2	—	> 0,05
Концентрация метаболитов NO в моче, мкМ/л	7,7 ± 0,4	15,0 ± 2,0	—	< 0,05
Содержание ФВ в крови, %	51,7 ± 3,3	101,9 ± 9,4	< 0,05	< 0,05

Таблица 3

Показатели функции эндотелия у обследованных больных через 1 сут после оперативного вмешательства

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p_1	p_2
Содержание слущенных эндотелиоцитов, на 1000 тромбоцитов	2,2 ± 0,1	14,7 ± 3,2	—	< 0,01
Концентрация метаболитов NO в крови, мкМ/л	41,3 ± 2,7	112,5 ± 13,6	< 0,05	< 0,01
Концентрация метаболитов NO в моче, мкМ/л	7,7 ± 0,4	23,8 ± 3,5	—	< 0,05
Содержание ФВ в крови, %	51,7 ± 3,3	136,4 ± 10,4	< 0,05	< 0,05
ЭЗВД, %	18,6 ± 0,8	9,5 ± 1,0	—	< 0,01

Данные обследования, проведенного через 1 сут после оперативного вмешательства, свидетельствуют, что имевшиеся в исходе различия показателей функционального состояния эндотелия с контрольной группой увеличились.

В этот период наблюдается пик реакции эндотелия на сочетание патогенетических факторов заболелание + вмешательство. Сочетание нервно-психического, болевого стресса, эндотоксикоза и прочих негативных факторов обуславливает резкий рост степени морфофункционального поражения эндотелия. Почти вдвое по отношению к предшествующему периоду увеличилось содержание слущенных эндотелиоцитов в крови, превысившее показатель контрольной группы в 6,7 раза ($p < 0,01$). Статистически значимыми были отличия от контрольных и все остальные исследованные показатели. Так, концентрация метаболитов NO в крови превысила средний уровень у обследованных здоровых лиц на 172,4% ($p < 0,01$), в моче — более чем втрое ($p < 0,05$). Резко повысилось содержание ФВ, превысившее показатель контрольной группы на 163,8% ($p < 0,05$). Все эти изменения происходили на фоне резкого снижения степени ЭЗВД. Среднее значение данного показателя почти вдвое уступало таковому в контрольной группе ($p < 0,01$) (см. табл. 3).

В срок последнего обследования, через 7 сут отмечалась тенденция к снижению степени различий исследованных параметров с показателями контрольной

Таблица 4

Показатели функции эндотелия у обследованных больных через 7 сут после оперативного вмешательства

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	p_1	p_2
Содержание слущенных эндотелиоцитов, на 1000 тромбоцитов	2,2 ± 0,1	10,0 ± 0,7	—	< 0,01
Концентрация метаболитов NO в крови, мкМ/л	41,3 ± 2,7	90,2 ± 5,8	< 0,05	< 0,05
Концентрация метаболитов NO в моче, мкМ/л	7,7 ± 0,4	17,4 ± 1,3	< 0,05	< 0,05
Содержание ФВ в крови, %	51,7 ± 3,3	97,5 ± 10,6	—	< 0,05
ЭЗВД, %	18,6 ± 0,8	12,3 ± 0,8	—	< 0,05

Таблица 5

Некоторые показатели функции эндотелия в исходном периоде в зависимости от последующего развития ССВО

Показатель	Подгруппа без развития ССВО (n = 25)		Подгруппа развития ССВО (n = 17)		P ₁	P ₂
	М	SD	М	SD		
Содержание слущенных эндотелиоцитов, на 1000 тромбоцитов	3,6 ± 0,3		7,8 ± 0,9		< 0,05	< 0,05
Содержание ФВ в крови, %	67,7 ± 4,2		97,4 ± 7,5		—	< 0,05
ЭЗВД, %	17,1 ± 1,3		13,2 ± 1,0		—	< 0,05

группы. В частности, почти в 1,5 раза относительно исходного уменьшилось среднее значение содержания слущенных эндотелиоцитов в крови (см. табл. 4).

Признаки ССВО без явной симптоматики локального гнойно-воспалительного процесса наблюдались у 12 больных, еще у 5 развились местные гнойно-воспалительные осложнения с аналогичной системной реакцией. Практически во всех случаях они протекали на фоне максимальной выраженности нарушений функции сосудистого эндотелия в предоперационном периоде, а также в ходе оперативного вмешательства. Это подтверждают результаты ретроспективного распределения показателей эндотелиальной функции в зависимости от развития ССВО и корреляционного анализа (табл. 5 и 6).

При распределении больных в зависимости от наличия ССВО было выявлено, что три из пяти исследованных параметров функции эндотелия имели статистически значимые различия между подгруппами в предоперационном периоде, причем во всех случаях в сторону более выраженных отклонений от средних показателей, определенных в группе практически здоровых лиц. Содержание циркулирующих эндотелиоцитов было в подгруппе развития ССВО более чем вдвое выше, чем без такового, концентрация ФВ — больше на 43,9%, а уровень ЭЗВД — на 22,8% ниже (p < 0,05 во всех случаях) (см. табл. 5).

Мы полагаем, что отсутствие статистически значимых различий показателей продукции (и соответственно метаболизма и экскреции NO) может быть связано с комплексом факторов, таких как поступление в системный кровоток метаболитов NO из кишечного эпителия, большая выраженность стрессорной активации продукции NO эндотелием при меньшей выраженности его предшествующего поражения.

В табл. 6 представлены показатели корреляционного анализа между тремя вышеуказанными показателями функции эндотелия и параметрами, характеризующими выраженность ССВО при его наличии. Следует учитывать, что при онкологических заболеваниях компонентом ССВО часто является лейкопения, поэтому при корреляционном анализе этот факт был учтен и вместо абсолютных чисел содержания лейкоцитов был использован однонаправленный процентный коэффициент отличий абсолютного показателя у каждого больного от граничных нормативных.

Полученные результаты свидетельствуют, что по всем без исключения численным показателям эндотелиальной дисфункции были получены статистически значимые уровни коэффициентов корреляции исходного уровня с параметрами ССВО, развившегося в послеоперационном периоде. Эти данные подчеркивают четкую связь между функцией эндотелия и риском развития опасных, в особенности для онкологических больных, послеоперационных осложнений.

Заключение

Показатели, характеризующие функцию сосудистого эндотелия, в динамике оперативного лечения и послеоперационного периода у больных раком головки поджелудочной железы имели закономерные изменения. С течением оперативного вмешательства и ранним послеоперационным периодом связана острая стрессовая реакция, приводящая к стимуляции продукции NO за счет механизмов, не сопряженных с вазодила-

тирующей функцией эндотелия [9]. Последнее имело определенное и значимое даже в отношении к исходному периоду угнетение. Данные изменения, особенно учитывая системное поражение эндотелия, показателем которого являются не только они, но и резкий рост числа десквамированных эндотелиоцитов в крови, могут являться одной из причин развития системного воспалительного ответа и предикторов распространения онкологического процесса [10].

Данный эффект может реализовываться за счет ряда эндотелийассоциированных механизмов (повышение проницаемости сосудистой стенки для клеточных элементов и/или возможности адгезии к эндотелию; повышение риска формирования тромбоцитарных тромбов и активации плазменно-коагуляционного звена гемостаза, маскирующих клетки новообразования; угнетение иммунных механизмов в результате конкуренции аутодеструктивных процессов с противоопухолевым иммунитетом [11]. Параллельно текущий и сопряженный процесс системного воспалительного ответа, включающий неспецифическую активацию функций гранулоцитарно-макрофагальной системы, во-первых, снижает возможности распознавания и элиминации опухолевого антигена за счет функционирования клеточных механизмов [12], во-вторых, потенцирует оксидативный стресс и патофизиологические изменения сосудистого эндотелия [13, 14].

Кроме того, определенное внимание следует уделить влиянию эндотелиальных нарушений на ранние исходы, наблюдающиеся у оперированных больных со злокачественными новообразованиями. Исходя из имеющихся концепций физиологии сосудистой системы, взаимосвязи системной сосудистой патологии с течением послеоперационного периода, возможностями заживления раневых дефектов, мы полагаем, что выраженная эндо-

Таблица 6

Результаты корреляционного анализа численных показателей ССВО и функции эндотелия в исходном периоде

Показатели функции эндотелия	Показатель ССВО							
	температура тела, °С		число лейкоцитов, усл. ед.		ЧСС, мин ⁻¹		ЧДД, мин ⁻¹	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Содержание слущенных эндотелиоцитов	0,74	< 0,01	0,62	< 0,05	0,81	< 0,01	0,50	< 0,05
Содержание ФВ в крови	0,66	< 0,05	0,59	< 0,05	0,80	< 0,01	0,44	< 0,05
ЭЗВД	-0,79	< 0,01	-0,74	< 0,01	-0,77	< 0,01	-0,53	< 0,05

телиальная дисфункция и синдром системного воспалительного ответа могут являться крайне негативными факторами в плане течения послеоперационного периода у больных со всеми формами злокачественных новообразований.

Полученные данные свидетельствуют о наличии этих механизмов, что предполагает необходимость их дальнейшего исследования и формулирования принципиальных подходов к коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sorensen L.T., Hemmingsen U., Kallehave F., Wille-Jorgensen P., Kjaergaard J., Moller L.N., Jorgensen T. Risk factors for tissue and wound complications in gastrointestinal surgery. *Ann. Surg.* 2005; 241 (4): 654—8.
2. Poulsen M., Trezza M., Atimash G.H., Sorensen L.T., Kallehave F., Hemmingsen U., Jorgensen L.N. Risk factors for morbidity and mortality following gastroenterostomy. *J. Gastrointest. Surg.* 2009; 13 (7): 1238—44.
3. Huser N., Michalski C.W., Schuster T., Friess H., Kleeff J. Systematic review and meta-analysis of prophylactic gastroenterostomy for unresectable advanced pancreatic cancer. *Br. J. Surg.* 2009; 96 (7): 711—9.
4. Bone R.C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *J. A. M. A.* 1992; 268 (24): 3452—5.
5. Bory M. Detection of circulating cells: a new diagnostic test of angina at rest. *Arch. Mal. Coeur.* 1995; 88 (12): 1827—31.
6. Картюк В.Б., Черняк Ю.С., Шубич М.Г. Лабораторные критерии оценки NO-синтетазной активности у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Клиническая лабораторная диагностика. 1998; 8: 40.
7. Воробьев А.И., ред. Руководство по гематологии. Т. 3: Патология гемостаза. М.: Издательство Ньюдиамед; 2005.
8. Celermajer D., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340: 1111—5.
9. Chatterjee A., Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul. Pharmacol.* 2008; 49 (4): 134—40.
10. Коун Э., Луотта Л. Инвазивный рост и метастазирование злокачественных новообразований. From: Harrison's principles of internal medicine. 2002. 14th ed.
11. Балдуева И.А. Противоопухолевые вакцины. Практическая онкология. 2003; 3—4: 157—66.
12. Новиков В.И., Карандашов В.И., Сидорович И.Г. Иммунотерапия при злокачественных новообразованиях. М.: Медицина; 2002.
13. Миронов П.И., Альес В.Ф. Молекулярные аспекты системного воспалительного ответа при сепсисе. Реанимация и интенсивная терапия в анестезиологии. Новости науки и техники. 2000; 4: 1—9.
14. Bone R.C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit. Care Med.* 2006; 24 (1): 163—72.

REFERENCES

1. Sorensen L.T., Hemmingsen U., Kallehave F., Wille-Jorgensen P., Kjaergaard J., Moller L.N., Jorgensen T. Risk factors for tissue and wound complications in gastrointestinal surgery. *Ann. Surg.* 2005; 241 (4): 654—8.
2. Poulsen M., Trezza M., Atimash G.H., Sorensen L.T., Kallehave F., Hemmingsen U., Jorgensen L.N. Risk factors for morbidity and mortality following gastroenterostomy. *J. Gastrointest. Surg.* 2009; 13 (7): 1238—44.
3. Huser N., Michalski C.W., Schuster T., Friess H., Kleeff J. Systematic review and meta-analysis of prophylactic gastroenterostomy for unresectable advanced pancreatic cancer. *Br. J. Surg.* 2009; 96 (7): 711—9.
4. Bone R.C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *J. A. M. A.* 1992; 268 (24): 3452—5.
5. Bory M. Detection of circulating cells: a new diagnostic test of angina at rest. *Arch. Mal. Coeur.* 1995; 88 (12): 1827—31.
6. Karpyuk V.B., Chernjak Yu.S., Shubich M.G. Laboratory criteria of estimation of NO-sintaza activity in patients with cerebrovascular diseases. *Clinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 1998; 8: 40 (in Russian).
7. Vorob'ev A.I., ed. Manual in hematology. Vol.3. Moscow.: «Newdiamed»; 2005 (in Russian).
8. Celermajer D., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340: 1111—5.
9. Chatterjee A., Catravas J.D. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation. *Vascul. Pharmacol.* 2008; 49 (4): 134—40.
10. Koun E., Liotta L. Invasive growth and metastases of malignant neoplasms. From: Harrison's Principles of Internal Medicine. 2002. 14th ed.
11. Baldueva I.A. Anticancer vaccines. *Prakt. oncol.* 2003; 3—4: 157—66 (in Russian).
12. Novikov V.I., Karandashov V.I., Sidorovich I.G. Immunotherapy of malignancy. Moscow: Medicine; 2003 (in Russian).
13. Mironov P.I., Alies V.F. Molecular aspects of systemic inflammation answer in sepsis. *Reanimation and intensive therapy in anesthesiology.* *Novosty nauki i tekhniki.* 2000; 4: 1—9 (in Russian).
14. Bone R.C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. *Crit. Care Med.* 2006; 24 (1): 163—72.

Поступила 28.02.13