

Олжаев С.Т.¹, Шойхет Я.Н.^{2,3}, Лазарев А.Ф.^{2,3}**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЕЕ КОРРЕКЦИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЖЕЛУДКА**¹ГКП на ПХВ «Алматинский региональный онкологический диспансер», 050007, г. Алматы, Республика Казахстан; ²ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, г. Барнаул; ³Алтайский филиал ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», 656049, г. Барнаул

С целью определения результатов способа коррекции нарушений функций эндотелия у оперированных больных раком желудка осуществлено комплексное обследование 122 больных со II и III клинической стадией данного новообразования. Все больные подвергались радикальному хирургическому лечению. Исследованы показатели функции эндотелия и содержание циркулирующих эндотелиоцитов. Выявлено, что применение L-аргинина и ингибитора АПФ обеспечивает снижение степени эндотелиальной дисфункции и повреждение эндотелия, что коррелирует со снижением частоты послеоперационных осложнений, поздних осложнений в виде развития рецидивов и метастазов, а также неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: рак желудка; дисфункция эндотелия; коррекция; клинические исходы.

Для цитирования: Российский онкологический журнал. 2015; 20 (5): 19–22.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND RESULTS OF ITS CORRECTION AT GASTRIC NEOPLASM*Olzhayev S.T.¹, Shoykhet Ya.N.^{2,3}, Lazarev A.F.^{2,3}*¹Almaty regional oncologic dispensary, 050007, Almaty, The Republic of Kazakhstan; ²The Altai State Medical University, 656038, Barnaul, Russian Federation; ³Altai Branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 656049, Barnaul, Russian Federation

A complex examination of 122 patients with II and III stages of neoplasms were carried out for the purpose of definition of results of correction of disturbances of endothelial functions in operated patients with gastric cancer. All patients were exposed to radical surgical treatment. Endothelium function indicators and contents of circulating endothelial cells were studied. It is revealed that application of L-arginine and ACE inhibitor provides decrease in degree of endothelial dysfunction and damages an endothelium that correlates with decrease in frequency of postoperative complications, late complications in the form of development of recurrence and metastasises and mortality.

Key words: gastric cancer; endothelial dysfunction; correction; clinical outcomes.

Citation: Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2015; 20(5): 19–22. (In Russ.)

Correspondence to: Sayakhat Olzhayev – MD, PhD; e-mail: s.olzhayev20@gmail.com.

Received 26.05.15

Мультифакторная природа злокачественных новообразований, участие в их патогенезе всех систем организма требует использования комплексного подхода и в лечении [1, 2].

В последние годы значительный интерес вызывает роль нарушений состояния сосудистого эндотелия при онкологических заболеваниях. Эти нарушения могут способствовать как росту солидной опухоли, так и развитию отдаленных метастазов, что имеет наибольшую клиническую значимость [3, 4].

Радикальную операцию при раке желудка удается провести у 20–25 % пациентов [5]. В плане выживаемости больных ключевыми оказываются два фактора – наличие ранних послеоперационных осложнений, летальность при которых составляет от 20 до 40% и более [6], и развитие рецидивов и метастазов. Частота последних, по данным разных авторов, составляет от 10 до 40–45% [7].

Имеются основания полагать, что нарушение состояния эндотелия сосудов играет негативную роль как в первом, так и во втором случае. Поэтому на-

правлением нашего исследования являлся анализ возможности коррекции эндотелиальной функции и ее эффективности в плане профилактики ранних и поздних послеоперационных осложнений у онкологических больных.

Цель исследования – определить результаты применения способа коррекции нарушений функций эндотелия у оперированных больных раком желудка.

Материал и методы

Осуществлено комплексное обследование 122 больных со II и III клинической стадией рака желудка (62 и 60 пациентов соответственно), в том числе 87 мужчин и 35 женщин в возрасте от 41 года до 70 лет (средний возраст 64,2±2,3 года). Все больные подвергались радикальному хирургическому лечению в виде операций гастрэктомии или субтотальной резекции желудка с лимфодиссекцией в объеме D2.

Из исследования были исключены пациенты с тяжелыми сопутствующими соматическими заболеваниями. Обязательным критерием включения было наличие информированного согласия на осуществление дополнительных методов консервативного лечения и анонимное использование полученных данных в научном исследовании.

Для корреспонденции: Олжаев Саяхат Таурбекович – канд. мед. наук, директор; e-mail: s.olzhayev20@gmail.com.

Таблица 1

Динамика показателей состояния сосудистого эндотелия у оперированных больных раком желудка

Показатель	Группа больных													
	основная							сравнения						
	ЦЭ, на 10 ³ тромбоцитов				ФВ, %				ЦЭ, на 10 ³ тромбоцитов				ФВ, %	
	П25	Ме	П75	p _{0-с}	П25	Ме	П75	p _{0-с}	П25	Ме	П75	p _{0-с}	П25	Ме
Контрольная группа	1,9	2,2	2,5	–	43,6	51,7	62,8	–	1,9	2,2	2,5	–	43,6	51,7
Больные до операции (1)	4,3	7,7	10,7	> 0,05	65,3	76,2	105,1	> 0,05	4,5	8,1	10,5	> 0,05	64,8	91,9
p	< 0,01				< 0,05				< 0,01				< 0,05	
После операции (1-е сутки) (2)	5,2	9,2	12,6	< 0,05	79,5	94,8	117,0	> 0,05	7,3	12,9	16,1	> 0,05	82,5	119,6
p	< 0,01				< 0,01				< 0,01				< 0,01	
p ₁₋₂	< 0,05				> 0,05				< 0,05				< 0,05	
3-и сутки (3)	5,5	9,6	13,0	< 0,05	79,5	92,5	111,3	< 0,05	11,2	16,5	19,8	< 0,05	93,7	125,2
p	< 0,01				< 0,01				< 0,01				< 0,01	
p ₁₋₃	< 0,05				> 0,05				< 0,05				< 0,05	
p ₂₋₃	> 0,05				> 0,05				< 0,05				> 0,05	
7-е сутки (4)	3,8	6,1	8,5	< 0,05	51,3	66,4	75,8	< 0,05	8,6	13,0	17,0	> 0,05	77,1	108,5
p	< 0,01				< 0,05				< 0,01				< 0,01	
p ₁₋₄	> 0,05				> 0,05				< 0,05				> 0,05	
p ₂₋₄	< 0,05				< 0,05				< 0,05				> 0,05	
p ₃₋₄	> 0,05				> 0,05				< 0,05				< 0,05	

Примечание: p – показатель статистической значимости различий с контрольной группой; p_{н-н} – показатели статистической значимости различий в одной группе больных в динамике; p_{0-с} – значимость различий между основной и группой сравнения.

Все больные были распределены на 2 группы в зависимости от наличия дополнительной терапии в периоперационном периоде, направленной на коррекцию эндотелиальной дисфункции (основная группа 54, группа сравнения 68 больных). Между пациентами выделенных групп не было существенных различий по возрасту, полу, стадии новообразования, локализации опухоли в желудке, тяжести состояния в предоперационном периоде, сопутствующим заболеваниям и проведенным оперативным вмешательствам.

В качестве контрольной группы обследованы 40 практически здоровых лиц в возрасте от 40 до 65 лет (средний возраст 57,3±2 года).

Исследованы показатели функции сосудистого эндотелия: содержание десквамированных (циркулирующих) эндотелиоцитов (ЦЭ) в крови, концентрация фактора Виллебранда (ФВ) в плазме и степень эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) [8].

Клинические результаты рассматривались в плане выявления осложнений в раннем послеоперационном периоде (гнойно-септические, тромботические) и при проспективном наблюдении сроком 2,1 ± 0,1 года в основной группе и 2,0 ± 0,2 года в группе сравнения.

Дополнительная терапия, направленная на коррекцию дисфункции эндотелия, предусматривала применение препарата L-аргинина (вазотон, Барнаул, РФ) в дозе 1 г в сутки в сочетании с ингибитором АПФ (эналаприл) 5 мг в сутки. Проведение ее началось за 3–4 сут до оперативного вмешательства. Противопоказанием к применению ингибитора АПФ считалась выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.). Больные с данным состоянием гемодинамики из исследования исключались.

Определение статистической значимости различий показателей в группах и в динамике осуществлялось по Манну–

Таблица 2

Результаты лечения больных раком желудка в зависимости от клинической группы и стадии новообразования

Показатель	II клиническая стадия				III клиническая стадия			
	группа сравнения (n = 33)		основная группа (n = 29)		группа сравнения (n = 35)		основная группа (n = 25)	
	число больных	на 100 случаев	число больных	на 100 случаев	число больных	на 100 случаев	число больных	на 100 случаев
Наличие осложнений раннего послеоперационного периода	7	21,2	3	10,3	10	28,6	3	12,0
Наличие рецидивов и/или метастазов	8	24,2	3	10,3	11	31,4	4	16,0

Уитни [9]. В таблицах представлены показатели медианы числовых рядов (Me), значения 25-го и 75-го перцентилей и показатели статистической значимости (p).

Результаты и обсуждение

Данные, характеризующие средние величины исследованных показателей сосудистого эндотелия в группах больных и контрольной группе представлены в табл. 1.

В обеих группах больных имелись отклонения величин показателей от контрольных в исходном периоде и выявлена значимая, направленная и закономерная динамика в раннем послеоперационном периоде.

Число ЦЭ у больных основной группы на всем протяжении периода наблюдения после оперативного вмешательства имело статистически значимое превышение над таковым в контрольной группе. Наиболее значительные различия были зарегистрированы при обследовании на 3-и сутки ($Me/Me = 4,36; p < 0,01$).

На 7-е сутки отмечалась значимая динамика к уменьшению показателя ($p < 0,05$), степень различий с контрольной группой снизилась до уровня $Me/Me = 2,77 (p < 0,01)$.

Содержание ФВ, значимо превышенное в срок обследования до оперативного вмешательства, через 1 сут также было больше, чем контрольный показатель ($Me/Me = 1,83; p < 0,05$). Далее отмечалась динамика к уменьшению медианы показателя, и на 7-е сутки различия с контрольной группой были меньше, чем исходные данные ($Me/Me = 1,28; p < 0,05$).

Уровень ЭЗВД, хотя и сниженный относительно контрольного во все сроки определения, не имел существенной динамики в послеоперационном периоде. Наиболее низкий уровень показателя был определен через 1 сут после операции ($Me/Me = 1,52; p < 0,05$), наиболее высокий – на 7-е сутки ($Me/Me = 1,24; p > 0,05$).

У больных раком желудка имелись существенные и статистически значимые различия показателей содержания ЦЭ в крови в послеоперационном периоде, связанные с особенностями ведения. В 1-е сутки после операции отмечалось превышение показателя в группе сравнения по отношению к группе применения L-аргинина (основная), составившее $Me/Me = 1,40 (p < 0,05)$. На 3-и сутки степень различий увеличилась до $Me/Me = 1,72 (p < 0,05)$, на 7-е – $Me/Me = 2,13 (p < 0,01)$. Содержание ФВ превосходило показатель основной группы в группе сравнения на всем протяжении исследования. Статистически значимые различия были зарегистрированы через 3 сут после

вмешательства ($Me/Me = 1,35; p < 0,05$) и через 7 сут ($Me/Me = 1,63; p < 0,05$).

В послеоперационном периоде у пациентов, подвергавшихся лечению с использованием больших доз L-аргинина, отмечалось превышение уровня ЭЗВД. Различия в 1-е сутки составили 1,27 раза ($p = 0,05$), на 3-и сутки были наиболее выраженными ($Me/Me = 1,53, p < 0,05$) и на 7-е сутки сократились до 1,44 раза ($p < 0,05$). В основной группе практически отсутствовали случаи снижения ЭЗВД ниже 10% и полностью (в отличие от группы сравнения) – парадоксальные реакции сосудистого эндотелия на гипоксическую пробу. Данные особенности, как мы полагаем, создают условия для лучшего кровоснабжения, в том числе в зоне анастомоза, у пациентов, получавших разработанную терапию.

Таким образом, применение препаратов с целью коррекции эндотелиальной дисфункции привело к получению определенных результатов по каждому из исследованных параметров.

В табл. 2 представлены результаты анализа данных клинических показателей в зависимости от клинической стадии и применения разработанного способа консервативного лечения.

Видно, что частота осложнений обоих типов в основной группе при применении разработанного способа коррекции дисфункции эндотелия существенно снизилась.

Различия по относительной частоте раннего послеоперационного периода составили $RR = 2,05$ при II клинической стадии и $RR = 2,38$ при III стадии ($p < 0,05$ в обоих случаях). При II стадии различия между группами, выделенными в зависимости от лечения, были более значительными в отдаленном периоде ($RR = 2,34, p < 0,05$), а при III стадии более значительными оказались различия по частоте ранних осложнений ($RR = 1,96; p < 0,05$).

Заключение

При анализе полученных данных мы пришли к следующим выводам. Во-первых, примененный нами подход к коррекции эндотелиальной дисфункции у больных раком желудка, действительно, позволял снизить степень выявляемых отклонений от функционального состояния эндотелия в контрольной группе и более того способствовал уменьшению выраженности повреждений эндотелия, определяемого содержанием ЦЭ.

Достигнутый результат хорошо коррелировал с клинической эффективностью способа. В частности, у больных при достижении полной коррекции эндотелиальной дисфункции не наблюдалось случаев ле-

тальных исходов, а также рецидивов и метастазов в сроки проспективного клинического наблюдения, а в целом по группе частота осложнений значительно снижалась.

Данные результаты могут объясняться улучшением гемодинамики, в том числе в области осуществления оперативного вмешательства в раннем послеоперационном периоде; уменьшением степени нарушений системы гемостаза в послеоперационном периоде и процессе дальнейшего лечения.

Недоказуемым в рамках нашего исследования, но перспективным моментом является возможность ограничения метастазирования за счет уменьшения возможности адгезии диссеминированных клеток новообразования к эндотелию в послеоперационном периоде [10].

В целом мы считаем данное направление в онкохирургии и онкологии, по крайней мере перспективным для улучшения результатов ведения оперированных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абелев Г.И., Эрайзер Т.Л. На пути к пониманию природы рака. *Биохимия*. 2008; 73 (5): 605–18.
2. Кубышкин В.А., Вишневецкий В.А. *Рак поджелудочной железы*. М.: Медпрактика-М; 2003.
3. Bernardini S., Fauconnet S., Chabannes E., Henry P.C. et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor as a prognostic factor in bladder cancer. *J. Urol.* 2001; 166: 1275–9.
4. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J. et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2013; 9 (10): 1057–69.
5. Ена И.И., Шаназаров Е.А. Современные подходы к хирургическому лечению рака желудка. *Фундаментальные исследования*. 2011; 10: 204–11.
6. Куликов Е.П., Загадаев А.П. Комбинированные операции при раке желудка. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова*. 2009; 11: 161–9.
7. Saka M., Morita S., Fukagawa T., Katai H. Present and future

status of gastric cancer surgery. *Jpn J. Clin. Oncol.* 2011; 41 (3): 307–13.

8. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции. *Consilium Medicum Ukraina*. 2008; 11: 17–25.
9. Efron B., Tibshirani R.J. *An Introduction to the Bootstrap*. New York: Chapman & Hall, Software; 1993.
10. Goon P.K., Boos C.J., Stonelake P.S., Lip G.Y. Circulating endothelial cells in malignant disease. *Future Oncol.* 2005; 1 (6): 813–20.

REFERENCES

1. Abelev G.I., Erayzer T.L. On the way to understanding the nature of cancer. *Biokhimiya*. 2008; 73 (5): 605–18. (in Russian)
2. Kubyshevskiy V.A., Vishnevskiy V.A. *Cancer of the Pancreas. [Rak podzheleduchnoy zhelezy]*. Moscow: Medpraktika-M; 2003. (in Russian)
3. Bernardini S., Fauconnet S., Chabannes E., Henry P.C. et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor as a prognostic factor in bladder cancer. *J. Urol.* 2001; 166: 1275–9.
4. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J. et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int. J. Biol. Sci.* 2013; 9 (10): 1057–69.
5. Ena I.I., Shanazarov E.A. Modern approaches to surgical treatment of gastric cancer. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2011; 10: 204–11. (in Russian)
6. Kulikov E.P., Zagadaev A.P. Combined operation for cancer of the stomach. *Rossiyskiy mediko-biologicheskij vestnik im. akad. I.P. Pavlova*. 2009; 11: 161–9. (in Russian)
7. Saka M., Morita S., Fukagawa T., Katai H. Present and future status of gastric cancer surgery. *Jpn J. Clin. Oncol.* 2011; 41 (3): 307–13.
8. Golovchenko Yu.I., Treshchinskaya M.A. A review of current ideas on endothelial dysfunction. *Consilium Medicum Ukraina*. 2008; 11: 17–25. (in Russian)
9. Efron B., Tibshirani R.J. *An Introduction to the Bootstrap*. New York: Chapman & Hall, Software; 1993.
10. Goon P.K., Boos C.J., Stonelake P.S., Lip G.Y. Circulating endothelial cells in malignant disease. *Future Oncol.* 2005; 1 (6): 813–20.

Поступила 26.05.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 617.55-089.48

Ахметзянов Ф.Ш.^{1,2}, Егоров В.И.¹, Шайхутдинов Н.Т.², Ахметзянова Ф.Ф.², Ахметзянова А.Ф.²

ДРЕНИРОВАНИЕ ПОЛОСТИ МАЛОГО ТАЗА ЧЕРЕЗ ЗАБРЮШИННОЕ ПРОСТРАНСТВО ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА

¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420000, г. Казань; ²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, 420029, г. Казань

Типы дренажей и методы дренирования после полостных операций являются основополагающими в профилактике и лечении послеоперационных осложнений. История становления хирургии неразрывно связана с развитием методов дренирования. В большинстве случаев для дренирования полостей используют пассивные дренажи. В данной работе отражена история становления различных дренажей и методов дренирования, их недостатки и преимущества. Приведена техническая характеристика разработанных авторами дренажей и способ их установки в забрюшинную часть полости малого таза после операций на органах малого таза. Показана эффективность разработанного авторами метода дренирования полости малого таза на основе результатов применения на большом числе больных.

Ключевые слова: дренажи; способ дренирования; полость малого таза; гнойно-септические осложнения; несостоятельность швов колоректального анастомоза; «труба в трубе».

Для цитирования: Российский онкологический журнал. 2015; 20 (5): 22–27