

ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Алматинский региональный онкологический диспансер, г. Алматы, Республика Казахстан

Олжаев С.Т.

При повреждении тканей одним из патофизиологических факторов является эндотелиальная дисфункция, в том числе в процессе оперативного лечения. Имеется потенциальный негативный эффект нарушений функции эндотелия при онкологических заболеваниях, кумуляция индуцированной новообразованием и оперативным вмешательством дисфункции.

Цель исследования – сравнительный анализ показателей сосудистого эндотелия и клинических результатов лечения рака желудка при различных подходах к оперативным вмешательствам и коррекции эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы. В обследование включены 122 пациента с раком желудка II-III клинической стадии. В основную группу включены 54 больных, в группу сравнения – 68. Исследованы показатели эндотелия: содержание слущенных эндотелиоцитов в крови; концентрация фактора Виллебранда; эндотелий-зависимая вазодилатация и результаты оперативного лечения в ранние и отдаленные сроки. В основной группе осуществлялись преимущественно вмешательства малой травматичности с коррекцией дисфункции эндотелия.

Результаты. При использовании созданных подходов профилактики и коррекции дисфункции эндотелия в основной группе отмечается существенное снижение всех видов осложнений. Показатель циркулирующих эндотелиоцитов на 7 сутки после вмешательства в группе сравнения по отношению к основной превышал на 113% ($p<0,01$), фактора Виллебранда – 62,9% ($p<0,05$). Показатель ЭЗВД (эндотелий-зависимая вазодилатация) был ниже в группе сравнения на 43,5% ($p<0,05$). В группе с ограничением степени эндотелиальной дисфункции (основной) выявлено снижение частоты послеоперационных осложнений. В раннем послеоперационном периоде отличия по частоте осложнений во вторую клиническую стадию составили $RR=2,05$ ($p<0,05$), а в третью – $RR=2,38$ ($p<0,05$). В отдаленном периоде отличия между группами (отличающиеся проведенным лечением) во вторую клиническую стадию составили $RR=2,34$ ($p<0,05$), что более значимо, а в третьей – $RR=1,96$ ($p<0,05$), что менее существенно, чем ранние.

Заключение. Профилактика и коррекция эндотелиальной дисфункции при радикальном оперативном лечении рака желудка способствует снижению частоты ранних и отдаленных осложнений и улучшению результатов лечения.

Ключевые слова: рак желудка, оперативное лечение, эндотелий, послеоперационные осложнения, рецидивы, метастазы.

DYNAMICS OF THE STATE OF THE VASCULAR ENDOTHELIUM AND CLINICAL RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Almaty Regional Oncology Dispensary, Almaty, the Republic of Kazakhstan

S.T. Olzhaev

In tissue damage, one of the pathophysiological factors is endothelial dysfunction, including during surgical treatment. There is a potential negative effect of endothelial dysfunction in oncological diseases, cumulation of dysfunction induced by a neoplasm and surgical intervention.

The research objective was to comparatively analyze the indicators of vascular endothelium and clinical results of treatment of gastric cancer with various approaches to surgical interventions and correction of endothelial dysfunction.

Materials and methods. The examination included 122 patients with clinical stage II-III gastric cancer. The main group included 54 patients, the comparison group – 68. The endothelium indicators were studied: the content of desquamated endothelial cells in the blood; the von Willebrand factor concentration; the endothelium-dependent vasodilatation and the results of surgical treatment in the early and late periods. In the main group, minor trauma interventions with correction of endothelial dysfunction prevailed.

Results. When using the created approaches for the prevention and correction of endothelial dysfunction in the

main group, there is a significant decrease in all types of complications. The indicator of circulating endothelial cells on the 7th day after the intervention exceeded by 113% in the comparison group in relation to the main group ($p<0.01$), von Willebrand factor – 62.9% ($p<0.05$). The EDVD indicator was lower in the comparison group by 43.5% ($p<0.05$). In the group with limited degree of endothelial dysfunction (main), a decrease in the incidence of postoperative complications was revealed. In the early postoperative period, the differences in the incidence of complications in the second clinical stage were $RR=2.05$ ($p<0.05$), and in the third – $RR=2.38$ ($p<0.05$). In the long-term period, the differences between groups (differing in the treatment performed) in the second clinical stage were $RR=2.34$ ($p<0.05$), which is more significant, and in the third – $RR=1.96$ ($p<0.05$), which is less significant than the earlier ones.

Conclusion: Prevention and correction of endothelial dysfunction during radical surgical treatment of gastric cancer helps to reduce the incidence of early and late complications and improve treatment results.

Keywords: gastric cancer, surgical treatment, endothelium, postoperative complications, relapses, metastases.

Радикальное оперативное лечение является наиболее эффективным подходом к лечению солидных злокачественных новообразований различной локализации, в том числе рака желудка [1, 2]. Оперативные вмешательства имеют непосредственной целью максимальное удаление опухолевой ткани [3]. Однако важным ограничением в отношении ее достижения служит степень операционной травмы [4]. В идеале должно быть достигнуто оптимальное соотношение между радикальностью вмешательства (циторедукцией) и степенью повреждения функциональных структур организма, в первую очередь – органа, в котором развилась опухоль, но и прочих связанных систем.

Тяжелая операционная травма может быть предиктором негативного исхода в результате превышения предела защитных сил организма (в форме развития ранних послеоперационных осложнений) или подавления механизмов противоопухолевой резистентности (в форме развития рецидивов и метастазов в более отдаленные сроки).

Прямое и опосредованное повреждение распределенных функциональных систем (в частности, иммунной или сосудистого эндотелия) играет важную роль в плане исхода оперативного вмешательства и опухолевого процесса.

Цель исследования – сравнить результаты лечения и показатели состояния эндотелия сосудов у больных раком желудка при различных типах оперативных вмешательств с применением препаратов для коррекции дисфункции эндотелия.

Материалы и методы

На протяжении 2008–2016 гг. на базах клиникских учреждений (Национального центра хирургии Министерства здравоохранения РК (г. Алматы), Региональных онкологических диспансеров (Алматинского и г. Семей) наблюдались больные после их обследования и лечения. Отбор пациентов проводился по ряду критериев (таблица 1).

Таблица 1

Критерии отбора больных для исследования

Критерии	
Включения	Исключения
Возраст 40–75 лет	Возраст до 40 лет и выше 75 лет
Выявление при первичном исследовании рака желудка II и III клинической стадии	Отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе (кроме последнего – обработка информации).
Хирургический метод как изолированно, так и в комплексе с иными методиками противоопухолевой терапии являлся основным способом лечения	Тяжелые сопутствующие заболевания: острая ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, не поддающаяся коррекции, ХСН более 2 ФК, дыхательная недостаточность, связанная с заболеваниями бронхо-легочной системы
Информированное добровольное согласие на участие в исследовании и анонимность данных	Почечно-печеночная недостаточность, заболевания системного характера

Всего в исследовании участвовало 122 пациента. Все пациенты разделены на 2 группы: основная – 54 (44,3%) и сравнения – 68 (55,7%).

По характеристикам исследуемых больных группы не отличались (рисунок 1).

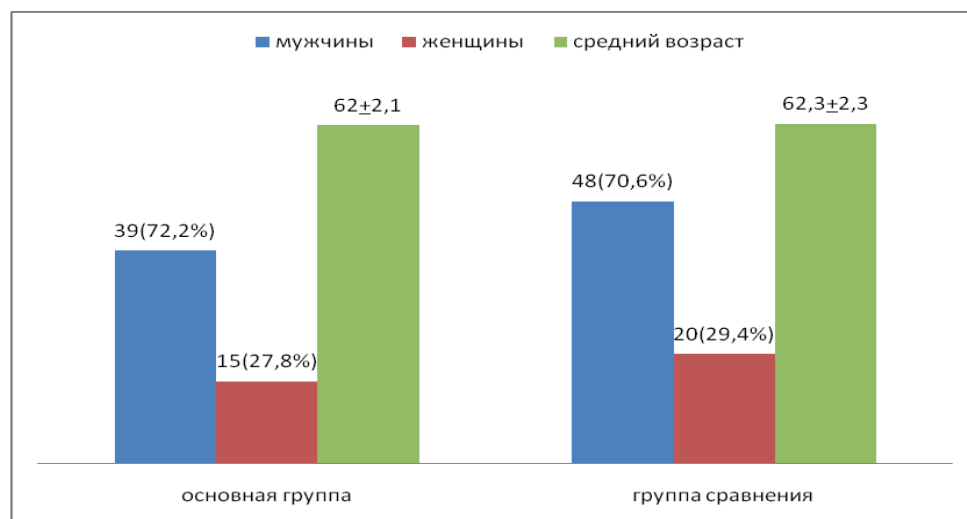


Рисунок 1 – Характеристика исследуемых больных.



Рисунок 2 – Клинические стадии у исследуемых больных.

Все больные проходили комплексное обследование с применением методов, включенных в Протоколы диагностики и лечения, с последующим первичным подтверждением диагноза рака желудка. Для диагностики и подтверждения диагноза использовались клинические, лабораторные, инструментальные, эндоскопические методы обследования. По сведениям, полученным в ходе проведения оперативного лечения и гистологического изучения операционного препарата, выставлялся окончательный диагноз. Больные включались в исследование только при соответствии диагноза установленным требованиям включения.

Характер изменений эндотелия сосудов исследовали следующими методами:

1. Содержание слущенных эндотелиоцитов в крови (метод Hladovec J. et al.) [5];
2. Концентрация в крови фактора Виллебранда [6];

3. Эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) определялась доплер-эхокардиографической пробой с реактивной гиперемией на плечевой артерии (разработано D. Celermajer et al. в модификации Затейщикова) [7].

Оперативное лечение злокачественных новообразований осуществлялось в соответствии с действующими стандартами.

В основной группе был использован комплекс мероприятий, направленных на снижение степени операционной травмы. В частности, у 45 пациентов (83,3%) были осуществлены видеоэндоскопические и видеоассистированные оперативные вмешательства. Также в большинстве случаев (40–74,1%) объем лимфодиссекции был ограничен уровнем D2.

В группе сравнения видеоассистированные вмешательства были проведены у 12 пациентов (17,6%). Лимфодиссекция на уровне D2 осуществлена у 15 больных (22,1%), на уровне D3 осуществлена у 53 больных (77,9%).

В состав лечения больных основной группы входили дополнительные препараты (L-аргинин 1,0 г в сутки и эналаприл 2,5 мг в сутки (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) для коррекции дисфункции эндотелия наряду с препаратами, входящими в протоколы лечения. Назначение эналаприла было дифференцированным в зависимости от состояния сердечно-сосудистой системы. Показаниями для его применения служило наличие артериальной гипертензии, а также, при отсутствии повышенного АД и гипертензии в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность I-II ФК.

Для статистического анализа применялись непараметрические методы с использованием показателей медианы (25), квантилей (75), критерии Манна-Уитни и Вилкоксона. [8]. Критерием статистической значимости было $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Относительно варианта оперативного лечения и периоперационного ведения больных был установлен ряд различий по показателям состояния эндотелия сосудов (таблица 2).

Количество эндотелиоцитов, циркулирующих в крови, является универсальным показателем поражения эндотелия – за счет любых механизмов. В то же время, трудно предположить, что существенное изменение данного параметра может быть связано с непосредственным повреждением сосудов при оперативном вмешательстве. В основной группе показатель ЦЭ во время всего периода наблюдения после оперативного лечения статистически достоверно превышал контрольный показатель. На 3 сутки при обследовании больных выявлены в наибольшей степени значимые различия (отличие от контроля 336% ($p < 0,01$)). На 7 сутки при обследовании больных обнаружена выраженная тенденция к снижению показателя (отличие от контроля 177% ($p < 0,01$)) ($p < 0,05$).

Показатели ЦЭ в крови в послеоперационном периоде существенно в значительной мере различались, что связано с особенностями ведения больных. В 1-е сутки после оперативного лечения показатель в контрольной группе превышал аналогичный показатель в основной на 39,7% ($p < 0,05$). На 3-и сутки эти различия увеличивались до 72,2% ($p < 0,05$), на 7-е – до 113% ($p < 0,01$).

Другим параметром, свидетельствующим о наличии повреждения эндотелия, является динамика концентрации фактора Виллебранда в крови. Возможны различные варианты изменений данного показателя, но для патологии сердечно-сосудистой системы, новообразований и острых травм характерно повышение его уровня, связанное с повреждением эндотелия и субэндотелиальных структур или с их патологической реакцией. Показатель ФВ до оперативного лечения на этапе обследования зна-

чительно превышал контрольный, через сутки после оперативного лечения был выше на 83,3% ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. На 7-е сутки выше на 28,5% ($p < 0,05$), чем в контрольной группе, хотя ниже начальных показателей. ФВ в группе сравнения превышал аналогичный показатель в основной группе во все периоды исследования. Особенно отчетливо это видно на третьи сутки – 34,1% ($p < 0,05$) и на седьмые – 62,9% ($p < 0,05$).

Эндотелий-зависимая вазодилатация является еще одним критерием функционального состояния эндотелия. Показатель ЭЗВД на всем протяжении исследования был снижен в сравнении с контрольным, однако значимой динамики в послеоперационном периоде не отмечается. На 1-е сутки после оперативного лечения был выявлен в наибольшей степени сниженный показатель, в сравнении с контролем на 52,2% ($p < 0,05$), а на 7-е сутки отмечался в наибольшей степени высокий – 23,8% ($p > 0,05$). У пациентов основной группы уровень ЭЗВД был относительно превышен после оперативного вмешательства. В первые сутки разница составила 27,2% ($p = 0,05$), на третьи была наибольшей – 52,7% ($p < 0,05$), а на седьмые снизилась – 43,5% ($p < 0,05$). В группе сравнения отмечается снижение ЭЗВД в отличие от основной.

У больных со второй и третьей стадией новообразований в послеоперационном периоде использовались клинические достижения применения профилактики и коррекции эндотелиальной дисфункции.

Частота ранних послеоперационных осложнений оценивалась по результатам стационарного лечения, на основе использования клинических карт, поздних, связанных с прогрессированием онкологического процесса, – при проспективном наблюдении каждого больного на протяжении более 3 лет (медиана наблюдения, учитывая выбытие больных и летальные исходы, составила 37,1±0,9 месяца).

Анализ клинических данных, учитывающих клиническую стадию заболевания и различные подходы к лечению пациентов, показывает существенные различия между группами (рисунок 2).

При использовании созданных подходов профилактики и коррекции дисфункции эндотелия в основной группе отмечается существенное снижение всех видов осложнений.

В раннем послеоперационном периоде отличия по частоте осложнений во вторую клиническую стадию составили $RR = 2,05$ ($p < 0,05$), а в третью – $RR = 2,38$ ($p < 0,05$). В отдаленном периоде отличия между группами (отличающиеся проведенным лечением) во вторую клиническую стадию составили $RR = 2,34$ ($p < 0,05$), что более значимо, а в третью – $RR = 1,96$ ($p < 0,05$), что менее существенно, чем ранние.

Таблица 2
Динамика показателей состояния сосудистого эндотелия у оперированных больных раком желудка в зависимости от клинической группы

Показатели	Основная группа										Группа сравнения					
	Циркулирующие эндотелиоциты (*10 ³ тромбоцитов)				Фактор Виллебранда (%)				Эндотелий-зависимая вазодилатация (%)		Циркулирующие эндотелиоциты (*10 ³ тромбоцитов)		Фактор Виллебранда (%)		Эндотелий-зависимая вазодилатация (%)	
	П25	Ме	П75	P _{о-с}	П25	Ме	П75	P _{о-с}	П25	Ме	П75	P _{о-с}	П25	Ме	П75	P _{о-с}
Контрольная группа	1,9	2,2	2,5	-	43,6	51,7	62,8	-	14,0	18,6	23,0	-	43,6	51,7	62,8	14,0
До оперативного лечения (1) P	4,3	7,7	10,7		65,3	76,2	105,1		10,0	14,5	17,0		64,8	91,9	103,2	9,0
		<0,01		>0,05		<0,05		>0,05		<0,05		>0,05		<0,05		<0,05
1-е сутки после оперативного лечения (2) P	5,2	9,2	12,6		79,5	94,8	117,0		9,1	12,2	14,9		82,5	119,6	128,6	5,7
P ₁₋₂		<0,01		<0,05		<0,01		>0,05		<0,05		>0,05		<0,01		<0,01
		<0,05				>0,05				>0,05				<0,05		<0,05
3-и сутки (3) P	5,5	9,6	13,0		79,5	92,5	111,3		9,6	13,8	15,3		93,7	125,2	134,0	5,5
P ₁₋₃		<0,01		<0,05		<0,01		<0,05		<0,05		<0,05		<0,01		<0,01
P ₂₋₃		<0,05				>0,05				>0,05				<0,05		<0,05
		>0,05				>0,05				>0,05				>0,05		>0,05
7-е сутки (4) P	3,8	6,1	8,5		51,3	66,4	75,8		10,5	15,0	19,2		77,1	108,5	117,3	6,8
P ₁₋₄		<0,01		<0,05		<0,05		<0,05		<0,05		>0,05		<0,01		<0,05
P ₂₋₄		>0,05				>0,05				>0,05				>0,05		>0,05
P ₃₋₄		<0,05				<0,05				>0,05				>0,05		>0,05

Примечание: P – показатель статистической значимости различий с контрольной группой; P_{n-n} – показатели статистической значимости различий в одной группе больных в динамике; P_{о-с} – значимость различий между основной группой и группой сравнения.

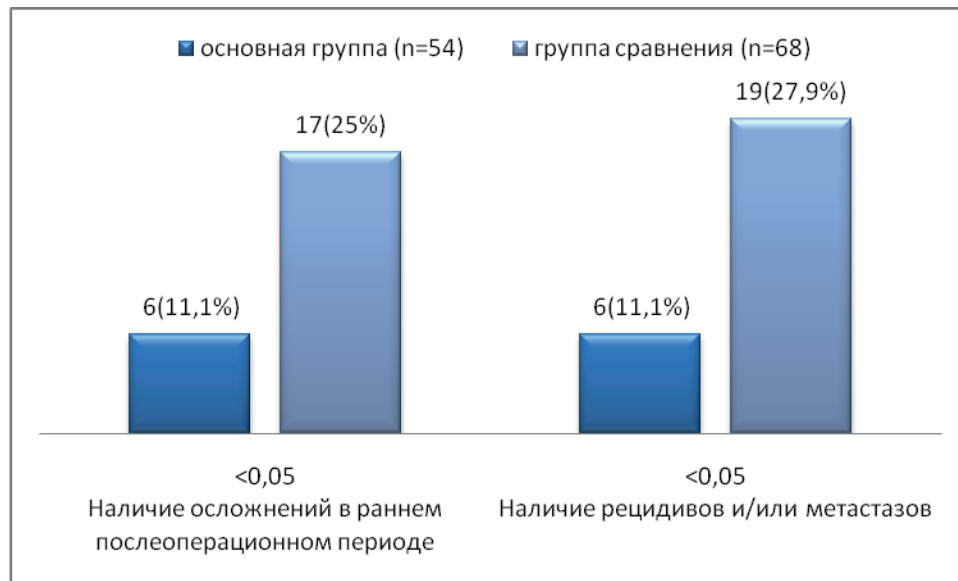


Рисунок 3 – Ближайшие и отдаленные результаты лечения рака желудка.

В послеоперационном периоде среди ранних осложнений было отмечено наличие несостоятельности сформированных анастомозов. Частота данного осложнения была незначимо выше в группе сравнения ($RR=1,59$, $p>0,05$). По частоте развития пневмонии различия были более значительными ($RR=3,18$, $p<0,05$). Анастомозит чаще наблюдался в основной группе, а поддиафрагмальные абсцессы – только в группе сравнения. Значительно чаще у больных группы сравнения имело место нагноение послеоперационной раны ($RR=3,97$, $p<0,05$) (рисунок 3).

В обеих подгруппах в структуре поздних осложнений чаще наблюдались рецидивы злокачественного новообразования. Общей тенденцией также являлось резкое превышение относительной частоты рецидивов при стандартном лечении (группа сравнения). По случаям рецидивов в группах (основной и сравнения) при раке желудка различия составили $RR=1,59$, $p>0,05$ (11,1% против 17,7%), тогда как по числу метастазов – $RR=5,56$, $p<0,05$ (1,9% против 10,3%).

Как следует из полученных нами данных, эндотелиальная дисфункция являлась состоянием, характерным для всех больных злокачественными новообразованиями в предоперационном и особенно в послеоперационном периодах. Данное состояние характеризовалось, в частности, резким увеличением содержания проагрегантного фактора эндотелия (ФВ) в крови обследованных и тенденцией к развитию вазоспастических реакций. Данная ситуация может иметь место в области оперативного вмешательства, как и в тканях злокачественного новообразования [9].

Наличие постоянного повреждения эндотелия, в диагностическом плане выражающегося увеличением содержания циркулирующих

эндотелиоцитов, также может способствовать развитию тромбоцитарных тромбов [10].

На фоне лечения, проводимого в периоперационном периоде, данное обстоятельство представляется не столь опасным. Действительно, адекватная антикоагулянтная терапия в значительной степени нивелирует риск системных тромбозов. Однако при дальнейшем ведении больных антикоагулянтная терапия рано или поздно прекращается, поскольку сопряжена с повышенным риском геморрагических осложнений [11]. Сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция в этих условиях становится существенным фактором и в значительной степени определяет риск осложнений [12].

С другой стороны, повреждение эндотелия определяет нарушение морфологического и функционального барьера между кровью и тканями, который, в частности, препятствует потенциальному проникновению циркулирующих клеток новообразования в ткани и развитию отдаленных метастазов [13].

Следует отметить наличие взаимосвязи между функциональным состоянием эндотелия и риском нарушения его проницаемости для клеточных элементов [14]. В этом случае снижение степени его непосредственного и опосредованного повреждения и применение медикаментозной поддержки основных функций может оказывать позитивное влияние в наиболее опасном в плане диссеминации опухолевых клеток раннем послеоперационном периоде. Подтверждение данной гипотезы получено в нашем исследовании.

Заключение

Профилактика и коррекция эндотелиальной дисфункции при радикальном оперативном лечении рака желудка способствует сниже-

нию частоты ранних и отдаленных осложнений и улучшению результатов лечения.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Helmberger T. The evolution of interventional oncology in the 21st century. *Br J Radiol.* 2020; 93(1113): 1-12. <https://doi:10.1259/bjr.20200112>.
2. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.I., van Grieken N.C., Lordick F. Gastric cancer. *Lancet.* 2020;396 (10251): 635-648. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi:10.1016/S0140-6736(20)31288-5).
3. Hoshi H. Management of Gastric Adenocarcinoma for General Surgeons. *Surg Clin North Am.* 2020; 100(3): 523-534. <https://doi:10.1016/j.suc.2020.02.004/>
4. Chen Q.Y., Zhong Q., Liu Z.Y., Huang X.B., Que S.J., Zheng W.Z., Li P., Zheng C.H., Huang C.M. Advances in laparoscopic surgery for the treatment of advanced gastric cancer in China. *Eur J Surg Oncol.* 2020; 46(10): 7-13. <https://doi:10.1016/j.ejso.2020.07.015>.
5. Petrishchev N.N., Berkovich O.A., Vlasov T.D., Volkova E.V., Zueva E.E., Mozgovaia E.V.. Diagnostic value of evaluation of desquamated endothelial cells in blood. *Klin Lab Diagn.* 2001; (1): 50-52.
6. Von Willebrand Factor. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): *National Library of Medicine (US)*; 2006.
7. Затеищикова А.А., Затеишиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. *Кардиология.* 1998; 9: 68-80.
8. Гланц С. *Медико-биологическая статистика.* Пер. с англ. М.: Практика. 1998. 459 с.
9. Lim C.S., Kiriakidis S., Sandison A. et al. Hypoxia-inducible factor pathway and diseases of the vascular wall. *J Vasc Surg.* 2013; 58(1): 219-230.
10. Ribatti D., Ranieri G., Basile A. et al. Tumor endothelial markers as a target in cancer. *Expert Opin Ther Targets.* 2012; 16(12): 1215-1225.
11. Rodrigues C.A., Ferrarotto R., Kalil Filho R., et al. Venous thromboembolism and cancer: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* 2010; 30(1): 67-78.
12. Owens A.P., Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ Res.* 2011; 108(10): 1284-1297.
13. Reymond N., d'Água B.B., Ridley A.J. Crossing the endothelial barrier during metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2013; 13(12): 858-870. <https://doi:10.1038/nrc3628>.
14. Blazejczyk A., Papiernik D., Porshneva K., Sadowska J., Wietrzyk J. Endothelium and cancer metastasis: Perspectives for antimetastatic therapy. *Pharmacol Rep.* 2015; 67(4): 711-718. <https://doi:10.1016/j.pharep.2015.05.014>.

References

1. Helmberger T. The evolution of interventional oncology in the 21st century. *Br J Radiol.* 2020; 93(1113): 1-12. <https://doi:10.1259/bjr.20200112>.
2. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.I., van Grieken N.C., Lordick F. Gastric cancer. *Lancet.* 2020;396 (10251): 635-648. [https://doi:10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](https://doi:10.1016/S0140-6736(20)31288-5).
3. Hoshi H. Management of Gastric Adenocarcinoma for General Surgeons. *Surg Clin North Am.* 2020; 100(3): 523-534. <https://doi:10.1016/j.suc.2020.02.004/>
4. Chen Q.Y., Zhong Q., Liu Z.Y., Huang X.B., Que S.J., Zheng W.Z., Li P., Zheng C.H., Huang C.M. Advances in laparoscopic surgery for the treatment of advanced gastric cancer in China. *Eur J Surg Oncol.* 2020; 46(10): 7-13. <https://doi:10.1016/j.ejso.2020.07.015>.
5. Petrishchev N.N., Berkovich O.A., Vlasov T.D., Volkova E.V., Zueva E.E., Mozgovaia E.V.. Diagnostic value of evaluation of desquamated endothelial cells in blood. *Klin Lab Diagn.* 2001; (1): 50-52.
6. Von Willebrand Factor. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): *National Library of Medicine (US)*; 2006.
7. Zateyshchikova A.A., Zateyshchikov D.A. Endothelial regulation of vascular tone: research methods and clinical significance. *Kardiologiya.* 1998; 9: 68-80. (In Russ.)
8. Glantz S. *Primer of biostatistics.* Transl. from English. Moscow: Praktika, 1998. 459 p. (In Russ.)
9. Lim C.S., Kiriakidis S., Sandison A. et al. Hypoxia-inducible factor pathway and diseases of the vascular wall. *J Vasc Surg.* 2013; 58(1): 219-230.
10. Ribatti D., Ranieri G., Basile A. et al. Tumor endothelial markers as a target in cancer. *Expert Opin Ther Targets.* 2012; 16(12): 1215-1225.
11. Rodrigues C.A., Ferrarotto R., Kalil Filho R., et al. Venous thromboembolism and cancer: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* 2010; 30(1): 67-78.
12. Owens A.P., Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ Res.* 2011; 108(10): 1284-1297.
13. Reymond N., d'Água B.B., Ridley A.J. Crossing the endothelial barrier during metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2013; 13(12): 858-870. <https://doi:10.1038/nrc3628>.
14. Blazejczyk A., Papiernik D., Porshneva K., Sadowska J., Wietrzyk J. Endothelium and cancer metastasis: Perspectives for antimetastatic therapy. *Pharmacol Rep.* 2015; 67(4): 711-718. <https://doi:10.1016/j.pharep.2015.05.014>.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку:

Олжаев Саяхат Таурбекович, к.м.н., директор ГКП на ПХВ «Алматинский региональный он-

кологический диспансер», г. Алматы, Республика Казахстан.

050054, Республика Казахстан, г. Алматы, Медеуский район (район Развилки), ул. Демченко, 83.

Тел.: +7 (7272) 310566, +77017479999.

E-mail: s.olzhayev20@gmail.com

Поступила в редакцию 22.04.2021

Принята к публикации 21.05.2021

Для цитирования: Олжаев С.Т. Динамика состояния сосудистого эндотелия и клиниче-

ские результаты оперативного лечения больных раком желудка. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;2(22): 70–77.

Citation: Olzhaev S.T. Dynamics of the state of the vascular endothelium and clinical results of surgical treatment of patients with gastric cancer. *Bulletin of Medical Science.* 2021;2(22): 70–77. (In Russ.)