

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВЫ И ШЕИ.Чиссов В.И., Решетов И.В., Сергеева Н.С.,
Маршутина Н.В., Грачева Н.И., Филюшин М.М.ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России
Москва, РоссияMEDICAL PREVENTION OF POSTOPERATIVE
COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH HEAD
AND NECK TUMORS.Chissov V.I., Reshetov I.V., Sergeeva N.V., Marshutina N.V.,
Gracheva N.I., Filushin M.M.P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute
Moscow, Russia

Онкологические больные составляют одну из наиболее вероятных групп риска послеоперационных осложнений. Операции сопровождаются массивным повреждением тканей, значительной кровопотерей, вследствие чего возникает большое число послеоперационных осложнений.

Цель работы: Проведение клинико-лабораторных исследований использования нуклеоспермата натрия, раствор для инъекций 1,5%, для профилактики послеоперационных осложнений у больных с опухолями головы и шеи, ранее получавших химио-, лучевую или химиолучевую терапию.

Материал и метод: Первая группа (30 человек) получала нуклеоспермат натрия, раствор для инъекций 1,5%, в послеоперационном периоде (раствор вводили внутримышечно ежедневно в течение 10 дней). Вторая группа пациентов (35 человек) - контрольная.

Результаты: При сравнении динамики уровней ряда цитокинов (EGF, VEGF, FGF, GM-CSF) в послеоперационном периоде у больных получавших нуклеоспермат натрия отмечается более плавный, физиологичный выброс цитокинов, вовлеченных в фазы пролиферации и дифференциации периода заживления ран. Через 24 суток после операции у пациентов, принимавших нуклеоспермат натрия, по сравнению с дооперационным периодом отмечена тенденция активации процессов пролиферации и созревания элементов миело- и эритропоэза. В контрольной группе эти процессы выражены в меньшей степени. В послеоперационном периоде более высокий выброс числа лейкоцитов за счет повышения количества нейтрофильных гранулоцитов. При этом в первые 12 суток наблюдения увеличение числа нейтрофилов было достоверным по сравнению с дооперационным периодом, отмечено более высокое количество эритроцитов, чаще более высокая концентрация гемоглобина в 1 эритроците (MCHC) и уровень гематокрита. Через 24 суток после операции отмечена активация костного мозга. На этапах последующего наблюдения они меньше страдали от гипоксии и в большей степени были обеспечены антибактериальной защитой по сравнению с пациентами контрольной группы.

Клиническое наблюдение за течением послеоперационного периода у больных с массивным опухолевым поражением органов головы и шеи, ранее подвергавшихся химио-, лучевому или химио-лучевому лечению, при применении нуклеоспермата натрия позволяет сделать заключение о значительно более гладком течении раневого процесса, уменьшении риска развития местных и общих воспалительных и гнойных осложнений при обширных оперативных вмешательствах, улучшении общего соматического состояния, нормализации показателей иммунной системы пациентов.

Ключевые слова: Натрия нуклеоспермат, цитокины, гемопоэз, ангиогенез.

Cancer patients are more likely to have risk of postoperative complications. There are substantial damage of tissue, significant blood loss during surgical intervention, resulting in high rate of postoperative complications.

The objective: To conduct clinical laboratory study of 1,5% solution of nucleospermat sodium for prevention of postoperative complications in patients with head and neck tumors underwent chemo-, radio- or chemoradiotherapy.

Material and methods: Group 1 (30 patients) received 1,5% solution of nucleospermat sodium in the postoperative period (the solution was injected intramuscularly daily for 10 days). Group 2 (35 patients) was a control group.

Results: Comparing changes of levels for several cytokines (EGF, VEGF, FGF, GM-CSF) in the postoperative period in patients received nucleospermat sodium there was more gentle physiological release of cytokines involved in stages of proliferation and differentiation in the course of wound healing. 24 days after operation patients received nucleospermat sodium showed activation of proliferation and maturing of myelo- and erythropoietic cells comparing with preoperative period. For control group these reactions were not so prominent. In the postoperative period the number of leukocytes by means of neutrophilic granulocytes was higher. For first 12 days of follow-up the neutrophil count was significantly higher comparing with those in preoperative period, there were more prominent increase of erythrocyte count, higher mean cell hemoglobin concentration (MCHC) and hematocrite volume. 24 days after operation bone marrow activation occurred.

For further follow-up the patients of group 1 had less hypoxia and better antibacterial defense comparing with control group.

Clinical observation of postoperative period in patients with considerable involvement of head and neck tumors, who had undergone chemo, radio- or chemoradiotherapy, showed better wound healing, reduced risk of local and systemic inflammation and infections after major surgical treatment, better performance status, improvement of immune status when using nucleospermat sodium.

Key words: *Nucleospermat sodium, cytokine, hemopoiesis, angiogenesis.*

Многочисленные исследования свидетельствуют о сопряженности опухолевого процесса с нарушениями в иммунной системе больного, проявляющимися изменением как количественного состава основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток, так и их функциональной активности [2-4]. В этой связи онкологические больные составляют одну из наиболее вероятных групп риска послеоперационных осложнений. В онкогинекологии оперативные вмешательства являются главным этапом лечения у подавляющего большинства больных. В свою очередь в структуре онкогинекологических операций расширенные вмешательства составляют около 50% [1]. Подобные операции сопровождаются массивным повреждением тканей, значительной кровопотерей, вследствие чего возникает большое число послеоперационных осложнений. Развитие вторичной иммунологической недостаточности, усугубляющейся в ситуациях, связанных с хирургическими операциями, диктует необходимость применения иммуностимулирующих веществ в комплексе профилактики и лечения осложнений у онкологических больных. В связи с этим нами проведено исследование по изучению влияния натрия нуклеоспермата на уровень цитокинов (гемопоэтические факторы, факторы роста), оценка пролиферирующего и созревающего пула клеток белого и красного ростков костного мозга, течение послеоперационного периода у больных с опухолями головы и шеи III-IV ст.

Цель работы – проведение клинико-лабораторных исследований использования нуклеоспермата натрия, раствор для инъекций 1,5%, для профилактики послеоперационных осложнений у больных с опухолями головы и шеи, ранее получавших химио-, лучевую или химиолучевую терапию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методика и схема клинико-лабораторных исследований

Исследования проведены в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена на базе отделения микрохирургии, отделения прогноза эффективности консервативной терапии опухолей и клинико-диагностической лаборатории.

В исследование включены пациенты с опухолями головы и шеи, ранее перенесшие химио-, лучевую или химиолучевую терапию. Были сфор-

мированы две группы пациентов. Первая группа (30 человек) получала нуклеоспермат натрия, раствор для инъекций 1,5%, в послеоперационном периоде (раствор вводили внутримышечно ежедневно в течение 10 дней).

Вторая группа пациентов (35 человек) не получала препарат в раннем послеоперационном периоде.

В обеих группах проводили анализ развившихся у пациентов послеоперационных осложнений, исследование и сравнительный анализ показателей уровня цитокинов в крови, а также изучение состояния костного мозга в различные сроки послеоперационного периода. Оценка сывороточных уровней ряда цитокинов: эпидермального фактора роста (EGF), васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF), гранулоцит-макрофагально колониестимулирующего фактора роста (GM-CSF) и фактора роста фибробластов (FGFb) проведена на базе отделения прогноза эффективности консервативной терапии опухолей.

EGF относится к классу регуляторных пептидов – цитокинов, обладает сильным митогенным действием на различные клетки, контролирует и стимулирует пролиферацию и дифференцировку эпидермальных и эпителиальных клеток, модулирует органогенез, является важнейшим фактором, опосредующим процессы заживления ран и ангиогенеза.

VEGF – потенциальный митоген для эпителиальных клеток сосудов, фактор роста сосудистого эндотелия, первоначально названный фактором проницаемости сосудов (VPF). Данный цитокин является важным регулятором ангиогенеза и васкулогенеза. Ангиогенез происходит при нормальных процессах, относящихся к репродуктивному циклу женщин, при заживлении ран и при таких патологических процессах, как рост и метастазирование опухолей, диабетическая ретинопатия, ревматоидный артрит, после ишемии ткани.

GM-CSF продуцируется широким спектром различных клеток, включая макрофаги, эндотелиальные клетки, активированные Т-лимфоциты, фибробласты и т. д. GM-CSF – один из важных факторов гемопоэза: усиливает пролиферацию и дифференцировку костномозговых клеток-предшественников нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, мегакариоцитов; активирует эндотелиальные клетки, стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток (ангиогенез) и Т-лимфоцитов.

FGFb – основной фактор роста фибробластов относится к семейству FGF, состоящему как минимум из 19 охарактеризованных белков. Члены семейства FGF вовлечены во множество физиологических и патологических процессов. Различные субформы FGFb являются митогенами для клеток нейроэктодермального и мезенхимального происхождения, потенциальными митогенами и стимуляторами ангиогенеза. FGFb необходим для развития и поддержания сосудистой системы в течение эмбриогенеза, является ангиогенным фактором в процессе заживления ран, при сердечно-сосудистых заболеваниях. Клинические данные подтверждают роль FGFb в опухолевой неоваскуляризации.

Поскольку цитокины обладают плейотропностью биологического действия, то в условиях опухолевого роста некоторые из них, в частности EGF, VEGF, FGFb, наряду с защитными для организма функциями (контроль пролиферации различных типов клеток, регуляция иммунных процессов и др.) могут участвовать в активации пролиферации опухолевых клеток, а также в процессах неоангиогенеза злокачественных новообразований. Таким образом, оценка цитокинового профиля у онкологических больных должна осуществляться с двух позиций: цитокины – как регуляторы физиологических межклеточных взаимодействий, прежде всего реализации иммунного ответа; и цитокины – как биологически активные вещества, возможно вовлеченные в поддержание опухолевого фенотипа (ауто- и паракринные механизмы активации пролиферации).

Уровни цитокинов в сыворотке крови определяли с помощью плащечного иммуноферментного метода на основе тест-систем для определения цитокинов GM-CSF, EGF, VEGF, FGFb, предоставленных фирмой “BioSource Int., Inc.” (США) (8 наборов, по 2 для каждого цитокина).

Целью данного раздела работы по договору было изучение возможного влияния нуклеоспермата натрия на уровень некоторых цитокинов, вовлеченных в процессы гемопоэза и послеоперационной васкуляризации (ангиогенеза) раневой поверхности.

СХЕМА КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Для динамической оценки уровней цитокинов EGF, VEGF, GM-CSF, FGFb, были подобраны 2 группы больных со злокачественными опухолями головы и шеи. 1-я группа - 32 больных с назначением после операции нуклеоспермата натрия (из них двое выбыли из программы сразу после операции, один – отказался от лечения, но у них были оценены уровни цитокинов на этапе диагностики). Первая группа больных была поделена на две подгруппы (1а и 1б) в зависимости от характера послеоперационного течения. В этой группе пациентов у 3-х развились послеоперационные осложнения в виде

свищей (2 пациента) и обострения язвы 12-перстной кишки (1), и они были объединены в подгруппу 1б. Остальные 27 пациентов были объединены в группу 1а. 2-я группа состояла из 35 пациентов, не получавших в послеоперационном периоде нуклеоспермата натрия (контрольная группа). В этой группе у 12 больных отмечена выраженная местновоспалительная реакция оперированных тканей с формированием свищей у 4 больных, у 2 больных отмечено нагноение послеоперационной раны и у 6 больных – частичный (краевой) некроз лоскутов, использованных для закрытия операционных дефектов.

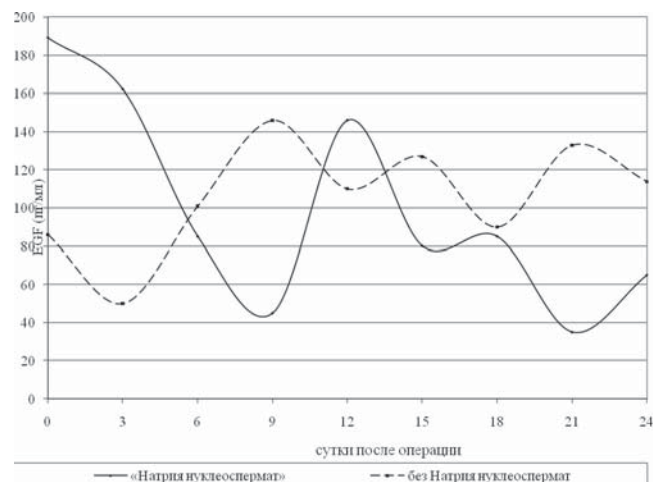


Рис. 1. Динамика изменения EGF в 1-й группе больных (на фоне инъекций натрия нуклеоспермата) и во 2-й группе больных (без инъекций натрия нуклеоспермата).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 1 группе пациентов с опухолями головы и шеи средний уровень EGF до операции составил 189,3 пг/мл (рис. 1), что более чем в 2 раза превышает верхнее значение диапазона сывороточных концентраций данного цитокина у здоровых доноров (2,1-76 пг/мл). По последним данным литературы, действительно, у больных со злокачественными опухолями назофарингеальной области уровень EGF бывает существенно повышенным. Одним из объяснений может служить тот факт, что функцией ряда цитокинов, и в частности EGF, является опосредованная через взаимодействие со специфическими рецепторами активация пролиферации опухолевых клеток. По данным ряда авторов, повышенная экспрессия таких EGF-рецепторов также обнаружена в тканях опухолей назофарингеальной области. В послеоперационном периоде на фоне применения нуклеоспермата натрия у половины больных концентрация EGF нормализовалась (менее 50 пг/мл) на 9 сутки после оперативного вмешательства (рис. 1). Можно предположить, что в данном случае имело место снижение высокой концентрации опухолеассоциированного EGF. Поскольку EGF сам и в комбинации с другими цитокинами является важным фактором, опосре-

дующим процессы заживления ран и ангиогенеза, именно последним обстоятельством, вероятно, можно объяснить наблюдаемый подъем уровня EGF к 12 дню с последующим снижением уровней цитокина до нормальных значений. При оценке уровня EGF в подгруппах 1а и 1б оказалось, что у вторых интенсивность секреции цитокина к 12-му дню после операции была существенно выше, что, по-видимому, объясняется «напряженностью цитокинового профиля» при воспалительных состояниях (рис. 2).

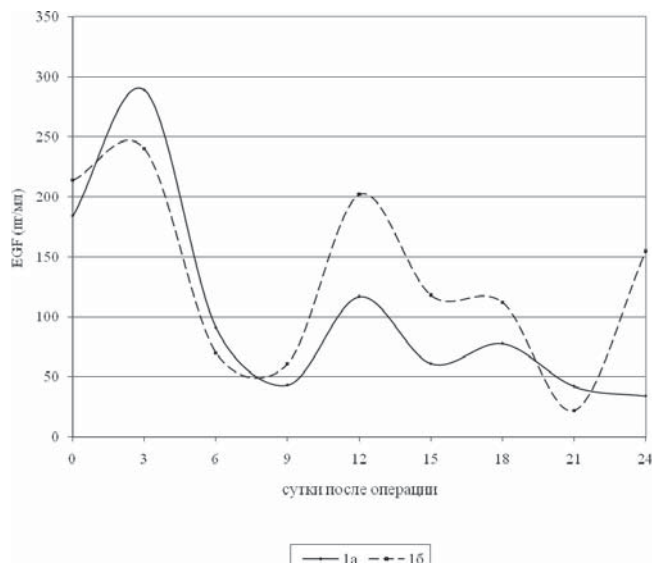


Рис. 2 Динамика изменения EGF в подгруппах 1а и 1б (1 группа больных на фоне инъекций натрия нуклеоспермата).

«Всплеск» роста EGF с 9 до 12 дня в 1 группе больных (рис. 1), по-видимому, соответствует функционированию EGF как фактора контроля стимуляции пролиферации эпидермальных и эпителиальных клеток в пролиферативную фазу заживления послеоперационной раны с последующим снижением EGF при переходе к фазе дифференциации (т. е. формирования грануляционной ткани).

У больных, не получавших нуклеоспермат натрия, раствор для инъекций 1,5% (2 группа), до операции средний уровень EGF был в 4 раза выше среднего значения этого цитокина у доноров (85,7 против 21 пг/мл), но ниже, чем в 1-й группе больных (рис. 1). Последнее обстоятельство может быть связано с особенностями предшествующих видов лечения пациентов и малочисленностью данной группы. Уровень EGF в послеоперационном периоде у больных, не получавших нуклеоспермат натрия, раствор для инъекций 1,5%, находился на более высоком уровне, чем в 1-й группе больных, что, возможно, свидетельствует о сверхактивации в области раны фибробластов и эпителиальных клеток (рис. 1).

Уровень VEGF в обеих группах больных начал нарастать с 3-го дня после операции, что соответствует периоду интенсивного ангиогенеза, направленного на восстановление со-

судистой системы в послеоперационной ране, заполнения впоследствии дефекта грануляционной тканью (рис. 3).

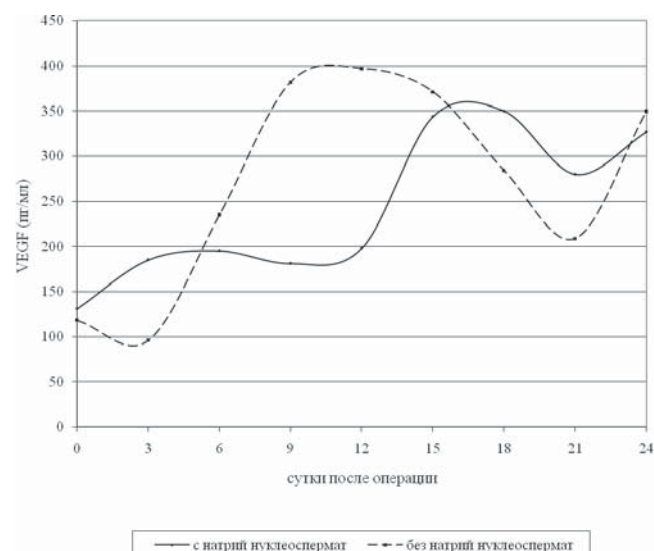


Рис. 3 Динамика изменения VEGF в 1-й группе больных (на фоне инъекций натрия нуклеоспермата) и 2-й группе больных (без инъекций натрия нуклеоспермата).

При сравнении динамики уровней VEGF в двух группах больных в 1-й отмечается более «плавное» нарастание VEGF с максимальными уровнями на 15 день. Во 2-й группе максимум «выброса» VEGF отмечается с 6 по 12 день (рис. 3). Такое различие в группах может быть связано с тем, что в 1 гр. были больные с послеоперационными осложнениями в виде свищей, что увеличило у них длительность воспалительной фазы периода заживления раны.

Динамика уровня ростового фактора GM-CSF в группе больных, получавших нуклеоспермат на-

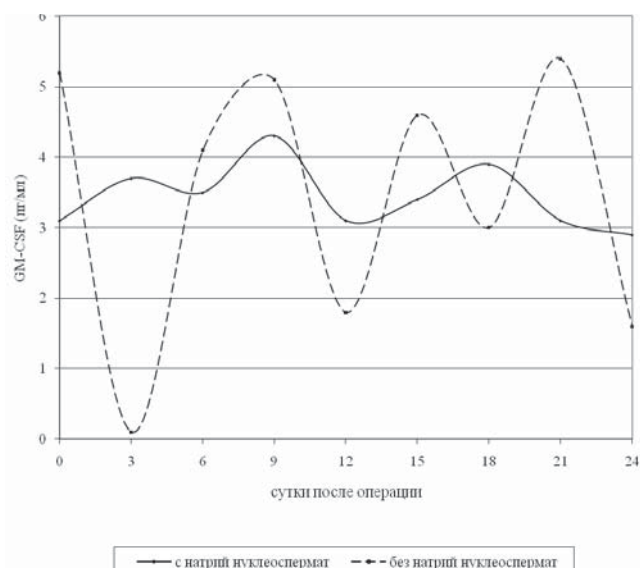


Рис. 4 Динамика изменения GM-CSF в 1-й группе больных (на фоне инъекций натрия нуклеоспермата) и 2-й группе больных (без инъекций натрия нуклеоспермата).

трия, колебалась в диапазоне от 3 до 4 пг/мл (у доноров <3,9 пг/мл), свидетельствуя о стабильной и «мягкой» секреции данного цитокина (рис. 4).

В то же время в группе больных, не получавших нуклеоспермат натрия, раствор для инъекций 1,5% (2 группа) (рис. 4), отмечен резко синусоидальный характер выброса данного цитокина с несколькими пиками (на 9, 15 и 21 послеоперационные дни), что, по-видимому, может отражать нефизиологичную напряженность процессов пролиферации и дифференцировки костномозговых клеток-предшественников, а также хаотичного процесса ангиогенеза в фазы пролиферации и дифференциации периода заживления раны.

Следует отметить, что при сравнении динамики GM-CSF в двух подгруппах больных, получав-

ших нуклеоспермат натрия (рис. 5), у пациентов с послеоперационными осложнениями (группа 16) уровни цитокина были значительно выше, отражая выраженную вовлеченность гранулоцитов, моноцитов и других клеток в процессы воспаления.

FGF, являясь ангиогенным фактором, имел пик концентраций в 1 группе больных на 25 день (рис. 6), что соответствует максимальной активации всех вовлеченных клеток фазы дифференцировки периода заживления раны, формирования грануляционной ткани, в построении которой решающую роль играют фибробласты.

Исходно высокий уровень FGF (рис. 6) может быть обусловлен вовлеченностью данного цитокина в поддержание пролиферативной активности опухолевых клеток, что находит свое отражение в ряде пу-

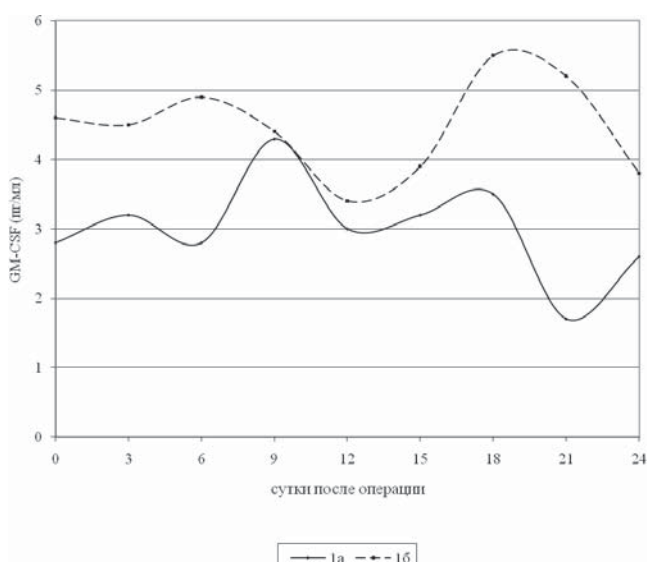


Рис. 5. Динамика изменения GM-CSF в подгруппах 1а и 1б (1-я группа больных на фоне инъекций натрия нуклеоспермата).

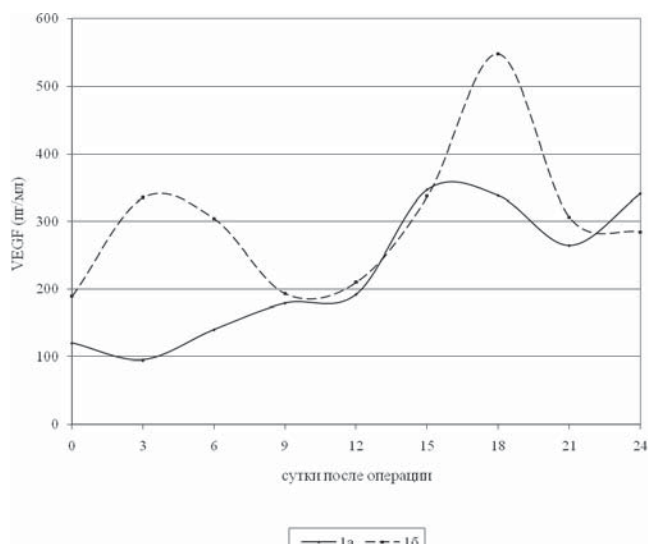


Рис. 7. Динамика изменения VEGF в подгруппах 1а и 1б (1-я группа больных на фоне инъекций натрия нуклеоспермата).

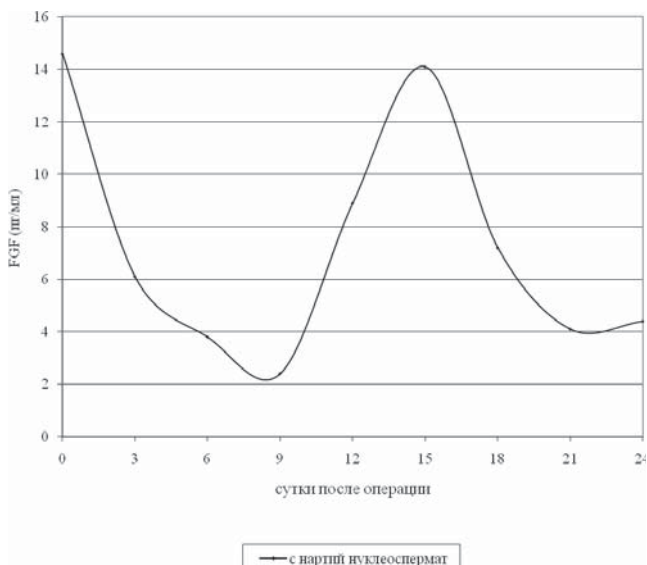


Рис. 6. Динамика изменения FGF в 1-й группе больных на фоне инъекций натрия нуклеоспермата. В контрольной группе без инъекций натрия нуклеоспермата этот цитокин не обнаружен.

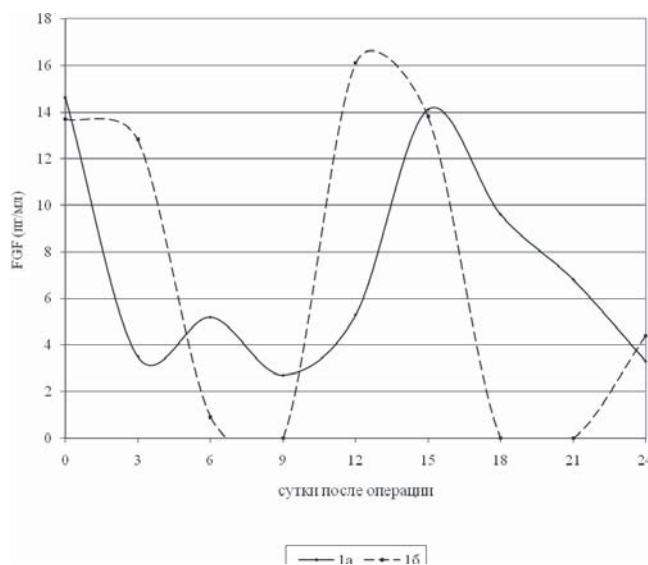


Рис. 8. Динамика изменения FGF в подгруппах 1а и 1б (1-я группа больных на фоне инъекций натрия нуклеоспермата).

бликаций. Падение его уровней у больных 1-й группы после операции, вероятно, связано с хирургическим удалением опухоли.

Кроме того, как видно из рис. 2, 5, 7 и 8, у пациентов группы 1б (с осложнениями в виде свищей и обострения язвы 12-перстной кишки в послеоперационном периоде), цитокины имели более высокие значения, чем в подгруппе больных 1а (без этих осложнений). Из этого можно опосредованно сделать предположение, что кривые динамики уровней цитокинов, имеющие более высокие значения и менее плавный характер рисунка, ассоциированы с худшим послеоперационным состоянием больных. У пациентов, не получавших нуклеоспермат натрия, характер кривых динамики изучаемых цитокинов был близок

к таковому у больных подгруппы 1б (пациенты, получавшие нуклеоспермат натрия, с послеоперационными осложнениями). На основании этих данных, а также учитывая небольшие группы обследованных больных, можно сделать лишь предположение о возможном положительном влиянии нуклеоспермата натрия на уровень цитокинов (их концентрацию и «мягкость» секреции), а из этого опосредованно предположить благоприятный эффект препарата на различные гемопоэтические, иммунные и метаболические процессы в послеоперационном периоде.

Материал, полученный посредством стерильной пункции у пациентов обеих групп в предоперационном периоде и на 24 сутки после операции, подвергался сравнительному лабораторному анализу,

Таблица 1

Цитологический анализ пунктата костного мозга. Оценка пролиферирующего и созревающего пула клеток белого и красного ростков. (М+-м)					
	N	МИЕЛОПОЭЗ (%)		ЭРИТРОПОЭЗ (%)	
		Пролиферация	Созревание	Пролиферация	Созревание
Показатели до операции	65	7,3+-0,5	62,2+-1,9	16,0+-1,3	0,6+-0,1
Показатели через 24 суток после операции без препарата (контрольная группа)	35	7,3	63,1	14,4	0,6
Показатели через 24 суток после операции с препаратом «Натрия нуклеоспермат».	30	8,5+-0,9	64,5+-2,4	14,7+-1,9	0,7+-0,1
Нормальные значения (данные МНИОИ им. П.А. Герцена)		10,6-16,1	41,1-58,7	11,2-24,1	0,8-5,6

Таблица 2

Изменения периферической крови пациентов без использования препарата (N=35) Контрольная группа (М+-м)										
Показатели	Норма	Период исследования (в сутках)								
		До	3	6	9	12	15	18	21	24
Лейкоциты (10x9/л)	6,4+-0,06	8,2+-0,8	10,7+-1,3*	10,8+-2,5	7,3+-1,5	11,7+-2,0	9,3+-0,6*	8,1+-0,9	6,9+-0,9	7,8+-1,1
Нейтроф. гр. (10x9/л)	3,8+-0,05	6,0+-0,8*	8,7+-0,9*	8,3+-2,0	5,5+-1,4	9,2+-1,7	7,3+-0,3	6,9+-0,9	6,4+-1,0	6,4+-1,0
Лимфоциты (10x9/л)	2,1+-0,02	1,3+-0,8	1,3+-0,6	2,0+-0,7	1,6+-0,5	1,6+-0,3	1,5+-0,4	1,1+-0Д	1,2+-0,3	1,1+-0Д
Моноциты (10x9/л)	0,6+-0,01	0,4+-0,06*	0,1+-0,06*	0,5+-0,2*	0,3+-0,02*	0,3+-0,06*	0,5+-0,2	0,4+-0,1	0,4+-0Д	0Д+-0,04
Эозиноф. гр. (10x9/л)	0,02+-0,001	0,2+-0,05*	0,05+-0,01	0,1+-0,05*	0,06+-0,04	0,3+-0,09*	0,5+-0,02*	0,1+-0,07*	0Д+-0,09	0Д+-0,04=1
Гемогло-бин (г/л)	149+-0,04	134+-4,4*	97+-4,5**	104+-9,0***	107+-4,7**	106+-6,2**	117+-6,0*	100+-11,2*	117+-3,9*	103+-3,5**
Эритроциты (10x12/л)	4,7+-0,02	4,4+-0,1*	3,2+-0,1**	3,4+-0,3*	3,3+-0,1**	3,4+-0,1**	3,3+-0,2**	3,2+-0,2**	3,5+-0,01***	3,5+-0,2**
МСНС-конц. гем. в 1эр (г/дл)	32-37	32,7+-0,4	32,8+-0,4	33,7+-0,4	35,3+-0,2**	32,5+-0,2	32,3+-0,7	32,5+-0,4	30,9+-0,5**	31,2Н 0,6
МСН-сод. гем 1эр/лг	27-35	30+-0,6	31+-0,9	31+-0,6	33+-1,0	31+-0,6	30+-1,4	31+-0,9	30+-0,3	30+-0,8
МСУср.об. эритр (фл)	80-100	93+-2,0	95+-1,3	92+-3Д	93+-2,0	95+-3,7	96+-1,6	96+-4,0	98+-1,6	97+-1,5
Нст-гема токрит (%)	39-50	40+-0,8	29,4+-1,4	30,8+-3,0	30,3+-1,5	32,7+-2,1	31,4+-2,2	31,0+-3,5	34,7+-1,2	33,5Н 1,5

*)- достоверно по сравнению с нормой

**-достоверно по сравнению с периодом до лечения

Таблица 3

Изменения периферической крови пациентов с использованием препарата натрия нуклеоспермат (N=35) (M+-m)										
Показатели	Норма	Период исследования (в сутках)								
		До	3	6	9	12	15	18	21	24
Лейкоциты (10x9/л)	6,4-0,06	8,2+-0,8	13,5+-2,3*	12,9+-2,0 *	11,3+-1,8 *	12,4+-1,6 *	11,3+-3,2	11,5+-1,9	6,8+-1,8	6,0-0,7
Нейтроф. гр. (10x9/л)	3,8+-0,05	6,0+-0,8	12,0+-2,2 ***	10,2+-1,7 ***	9,3+-1,4*	10,2+-1,2 ***	9,6+-3,4	10,4+-1,9 *	5Д+-1,8	4,7-0,7
Лимфоциты (10x9/л)	2,1+-0,02	1,3+-0,8	1Д+-0,2*	1,2+-0,2 *	1,1+-0,2*	1,2+-0,3 *	1,1+-0,3 *	0,8+-0,4	1,2+-0,7	1,5-0,3
Моноциты (10x9/л)	0,6+-0,01	0,4+-0,06	0,5+-0,2	0,8+-0,4	0,6+-0,1	0,5+-0,4	0,4+-0Д	0,3+-0,1 *	0,4+-0,1	0,4-0,1
Эозиноф. гр. (10x9/л)	0,02+-0,001	0,2+-0,05	0,1+-0,07	0,2+-0,09	0,2+-0,1	0,1+-0,07	-----	-----	0,1+-0,09	0,1-0,0:
Гемоглобин (г/л)	149+-0,04	134+-2,6	105+-7,9* **	105+-3,2* **	106+-3,6 *	106+-11,2* **	115+-11,5*	109+-5,3* **	112+-6,4* **	120 6,0
Эритроциты (10x12/л)	4,7+-0,02	4,4+-0,1	3,5+-0,2* **	3,4+-0,9 **	3,5+-0,01 ***	3,5+-0,4 *	3,7+-0,5	3,6+-0,3 *	3,7+-0,3 *	4,2-0,0!
МСНС-конц. Нв в 1 эр (г/дл)	32+-37	32,7+-0,4	33,6+-0,7	33,5+-0,3	32,7+-0,4	32,8+-0,7	33,6+-0,4	33,2+-0,4	33,2+-0,6	32,.; 0,8
МСН-содер Нв в 1 эр (пг)	27-35	30+-0,6	30+-0,3	30+-0,3	30+-0,3	30+-0,5	30+-0,8	31+-0,8	31+-0,6	30ч 1,0
МСУ ср. об. 1 эритроцита (фл)	80-100	93+-2,0	91+-1,7	91+-1,9	93+-1,4	93+-2,1	95+-2,5	93+-3,7	89+-1,6	92ч 3,5
1,7 Нст-гемато-крит (%)	39-50	30+-0,6	31,5+-2,7	31,3+-1,0	32,4+-1,0	32,6+-3,3	36,2+-3,6	33,2+-3,6	33,2+-1,8	37,.; 1,7

*)- достоверно по сравнению с нормой

**)- достоверно по сравнению с периодом до лечения

посредством световой микроскопии нативных препаратов. Дополнительно проводили исследования показателей периферической крови у больных в различные сроки послеоперационного периода. Результаты, полученные при клинико-лабораторном исследовании миелограмм, и показатели периферической крови отображены в табл. 1, 2, 3.

Необходимо отметить, что за время исследования у пациентов, получавших нуклеоспермат натрия, не отмечено каких-либо местных или общих аллергических реакций.

ВЫВОДЫ

1. Клиническое течение послеоперационного периода при обширных оперативных вмешательствах на органах головы и шеи сопряжено с высоким риском развития ранних послеоперационных осложнений различной степени тяжести. Применение нуклеоспермат натрия в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших сложную хирургическую операцию, не вызывает местных и общих аллергических реакций, количество раневых и общесистемных осложнений не возрастает по сравнению с контрольной группой.
2. При сравнении динамики уровней ряда цитокинов (EGF, VEGF, FGF, GM-CSF) в послеоперационном периоде у больных со злокачественными опухолями назофарингеальной области, получавших нуклеоспермат натрия и без введения данного препарата, можно сделать предварительное следующее заключение: у пациентов, получав-

ших нуклеоспермат натрия, наблюдается более плавный, физиологичный выброс цитокинов, вовлеченных в фазы пролиферации и дифференциации периода заживления ран. Полученные на ограниченной группе больных со злокачественными опухолями назофарингеальной области данные позволяют сделать предположение о благоприятном эффекте нуклеоспермат натрия на различные гемопозитические, иммунные и метаболические процессы в послеоперационном периоде.

3. У всех пациентов до начала хирургического этапа лечения по данным миелограммы несколько снижены по сравнению с нормой пролиферация элементов миелопоэза и созревание элементов эритропоэза, незначительно активизировано созревание миелоцитов. Через 24 суток после операции у пациентов, принимавших нуклеоспермат натрия, по сравнению с дооперационным периодом отмечена тенденция активации процессов пролиферации и созревания элементов миело- и эритропоэза. В контрольной группе эти процессы выражены в меньшей степени.

У всех пациентов до начала хирургического этапа лечения по данным периферической крови достоверно, по сравнению с нормой, увеличено число нейтрофильных гранулоцитов, достоверно снижен уровень гемоглобина и количество эритроцитов.

В послеоперационном периоде у пациентов, принимавших нуклеоспермат натрия, по сравнению с контрольной группой практически на всех

этапах наблюдения отмечен более высокий выброс числа лейкоцитов за счет повышения количества нейтрофильных гранулоцитов. При этом в первые 12 суток наблюдения увеличение числа нейтрофилов было достоверным по сравнению с дооперационным периодом.

В послеоперационном периоде у пациентов, принимавших нуклеоспермат натрия, по сравнению с контрольной группой на всех этапах наблюдения отмечено более высокое количество эритроцитов, чаще более высокая концентрация гемоглобина в 1 эритроците (МСНС) и уровень гематокрита.

У пациентов, принимавших нуклеоспермат натрия, через 24 суток после операции отмечена активация костного мозга. На этапах последующего наблюдения они меньше страдали от гипоксии и в большей степени были обеспечены антибактериальной защитой по сравнению с пациентами контрольной группы.

Клиническое наблюдение за течением послеоперационного периода у больных с массивным

опухолевым поражением органов головы и шеи, ранее подвергавшихся химио-, лучевому или химио-лучевому лечению, при применении нуклеоспермата натрия позволяет сделать заключение о значительно более гладком течении раневого процесса, уменьшении риска развития местных и общих воспалительных и гнойных осложнений при обширных оперативных вмешательствах, улучшении общего соматического состояния, нормализации показателей иммунной системы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дмитриева Н.В., Петухова И.Н.* РМЖ 2003; 18: 15-19.
2. *Лихованцева В.Г., Слепова О.С., Бровкина А.Ф.* Иммунология 2001; 2: 25-26.
3. *Тугуз А.Р.* Иммунопатогенез ранних послеоперационных осложнений у онкогинекологических больных: Автореф. дис ... д-ра мед. наук. М., 2002.
4. *Nowak M., Szpakowsky V., Malinowski A.* et al. Serum cytokines in patients with ovarian cysts. Gynecol Pol 2001; 72(12A): 1444-1448.

Адрес для корреспонденции:

Филюшин М.М.
 МНИОИ им. П.А. Герцена
 125284 г. Москва. 2-й Боткинский проезд, д.3
 E-mail: filushin_m@mail.ru

Correspondence to:

Filyushin M.M.
 125284 Moscow 2nd Botkinsky Proezd, 3,
 Filyushin M.M.
 E-mail: filushin_m@mail.ru