

## **ВЛИЯНИЕ ГРАНОЦИТА НА ДИНАМИКУ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ПОСЛЕ ГЕРНИОПЛАСТИКИ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ**

*Аннотация.* Изучался эффект применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора граноцит на динамику количества лейкоцитов и их субпопуляций у онкологических больных при пластике послеоперационных вентральных грыж. В исследование включено 63 пациента, из них 7 (11,1 %) мужчин и 56 (88,9 %) женщин. 31 больному в день операции вводился граноцит в дозе 33,6 млн МЕ. Выявлено, что из всех, включенных в анализ предикторов, только сам факт введения граноцита и день, прошедший с момента его введения, высокозначимо влиял на количество лейкоцитов, палочкоядерных лейкоцитов и мононуклеаров. Динамика полинуклеаров и мононуклеаров была непараллельной.

*Ключевые слова:* гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, онкологические заболевания, послеоперационные вентральные грыжи

*Abstract.* The authors have investigated the influence of granulocytic colony-stimulating factor (Granocyt) application on blood leucocytes quantity and subpopulations in a number of oncology patients undergoing postoperative ventral hernia plastic surgery. Sixty three patients were included into the study. Granocyt was injected in to 31 patients on the day of hernioplasty in dose of 33,6 mln IU. As it was revealed only the Granocyt usage itself and the duration of postoperative period significantly ( $p < 0,001$ ) affected the quantity of blood leucocytes and their subpopulations. Moreover, the dynamics of quantity of polynuclear and mononuclear leucocytes proved to be nonparallel.

*Key words:* granulocytic colony-stimulating factor, oncology disease, postoperative hernia.

### **Введение**

Немаловажную роль в достижении удовлетворительных результатов в хирургическом лечении послеоперационных вентральных грыж (ПОВГ) у онкологических больных играют раневые осложнения (РО). Наиболее серьезной причиной, осложняющей как течение послеоперационного периода, так и способствующей формированию в последующем рецидива, являются инфекционные раневые осложнения. Частота РО после пластики передней брюшной стенки по поводу ПОВГ, по данным ряда авторов, варьирует от 1,65 до 41,9 % [1–3]. Инфекционные осложнения у онкологических больных не только возникают чаще, но и протекают тяжелее, чем у больных с другой патологией [4, 5]. В настоящее время в онкологической практике для профилактики и лечения инфекции применяются миелоидные факторы роста, вызывающие пролиферацию зрелых клеток миелоидного ростка кроветворения. К ним относят в первую очередь гранулоцитарный и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы (Г-КСФ и ГМ-КСФ). Данные полипептиды в онкологии используют при лечении инфекции у больных с нейтропенией [4, 6], при осуществлении мобилизации аутологичных стволовых клеток периферической крови с целью более выраженной стимуляции лейкопоэза [7].

Г-КСФ вызывает быстрое, специфическое и дозозависимое увеличение числа нейтрофилов и, в высоких концентрациях, умеренное увеличение числа лимфоцитов. Он также стимулирует функцию нейтрофилов [8]. Г-КСФ усиливает фагоцитарную активность нейтрофилов у онкологических больных [9].

Известно, что такие факторы, как применение чужеродных материалов, количество лейкоцитов менее 3500/мкл, размер хирургической раны более 9 см, относятся к факторам риска РО у больных злокачественными новообразованиями [5]. Снижение уровня антиинфекционной защиты у онкологических больных возникает в результате интраоперационной тканевой травмы, собственного онкологического заболевания, пожилого возраста больного, сопутствующей хронической инфекции, лучевой и химиотерапии [10, 11]. Важную роль в защите онкологического больного от инфекции играют нейтрофилы. Факторы роста, вызывающие пролиферацию клеток миелоидного ростка кроветворения, называются миелоидными факторами роста, или миелоцитокинами. Наиболее широко используется гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста. Основная биологическая роль Г-КСФ – контроль над созреванием миелоидных клеток в костном мозге до конечной стадии, зрелых нейтрофилов. При использовании фармакологических доз, значительно превышающих физиологические, этот процесс существенно ускоряется. Г-КСФ в суточной дозе 3–12 мкг/кг обеспечивает в большинстве случаев повышение абсолютного числа нейтрофилов в крови [12]. Известны работы, где он применяется для иммунопрофилактики гнойно-септических осложнений у онкологических больных после обширных хирургических вмешательств по поводу рака легкого, пищевода и кардиального отдела желудка, воздействуя преимущественно на фагоцитарную систему [13]. Данный момент имеет существенное значение, так как фагоцитоз играет основную роль в элиминации условно патогенных бактерий, вызывающих инфекционные осложнения, а активизация фагоцитарных клеток вызывает естественную активацию всех компонентов иммунной системы.

Нами предложено использование Г-КСФ граноцит (рекомбинантный человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор) в иммунопрофилактике раневых послеоперационных осложнений при выполнении пластики ПОВГ у онкологических больных [14]. Хотя по клиническим свойствам другие Г-КСФ (ленограстим, филграстим) в целом эквивалентны [12], наш выбор остановился на граноците, так как его можно хранить при комнатной температуре, он более удобен для транспортировки, особенно в летнее время.

### 1. Материал и методы исследования

С целью изучения влияния граноцита на динамику количества лейкоцитов и их субпопуляций нами проведено исследование, в которое включено 63 пациента, из них 7 (11,1 %) мужчин и 56 (88,9 %) женщин в возрасте от 31 до 79 лет, средний возраст составил  $59,9 \pm 10,1$  года. Все пациенты оперированы в Пензенском областном онкологическом диспансере в период с 2000 по 2008 г. по поводу различных злокачественных новообразований. Структура последних представлена в табл. 1.

Структура операций представлена в табл. 2.

У 31 пациента (49,2 %) злокачественное новообразование было I стадии, у 21 (33,3 %) – II стадии, у 8 (12,7 %) – III стадии. 21 (33,3 %) пациенту проведена лучевая терапия, 13 (20,6 %) – химиотерапия.

Структура диагнозов

Диагноз	Количество	Процент
Рак матки	26	41,3
Рак ободочной кишки	11	17,5
Рак яичников	10	15,9
Рак молочной железы	4	6,3
Рак прямой кишки	3	4,8
Опухоль поджелудочной железы	2	3,2
Рак пищевода	2	3,2
Псевдомиксома брюшной полости	1	1,6
Рак желудка	1	1,6
Рак мочевого пузыря	1	1,6
Рак предстательной железы	1	1,6
Саркома забрюшинного пространства	1	1,6
Всего	63	100,0

Таблица 2

Структура операций

Операция	Количество	Процент
Гемиколэктомия	11	17,5
Резекция пищевода	2	3,2
Мастэктомия	4	6,3
Пангистерэктомия	36	57,1
Простатэктомия	1	1,6
Резекция желудка	1	1,6
Резекция мочевого пузыря	1	1,6
Резекция поджелудочной железы	2	3,2
Резекция прямой кишки	2	3,2
Удаление новообразования брюшной полости	2	3,2
Экстирпация прямой кишки	1	1,6
Всего	63	100,0

Все больные были разделены на две группы: группа 1 – пациенты, которые получали «Граноцит» (в день операции 33,6 млн МЕ подкожно), группа 2 – пациенты, которые не получали данного препарата. По полу ( $p = 0,4257$ ), возрасту ( $p = 0,8833$ ), стадии опухоли ( $p = 0,1101$ ), объемам операций ( $p = 0,1091$ ), количеству пациентов, перенесших лучевую ( $p = 0,4302$ ) или химиотерапию ( $p = 0,7633$ ), группы 1 и 2 достоверно не отличались.

В обеих группах у каждого больного анализировались показатели общего анализа крови (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов, палочкоядерных лейкоцитов, сегментоядерных лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, СОЭ) до введения препарата, а также на 1-е, 3-е и 5-е сутки с момента операции. Статистический анализ проводился с применением программных пакетов SPSS 10.0 и Statistica 6.0, уровень значимости  $p < 0,05$ .

## 2. Результаты и их обсуждение

При изучении полученных результатов выявлено, что законы распределения показателей моноцитов и палочкоядерных лейкоцитов отличались от нормального, поэтому для их оценки применялись непараметрические статистики. В день введения граноцита (1-й день) между группами 1 и 2 достоверных различий всех исследуемых показателей общего анализа крови не было ( $p > 0,1$ ), в последующие дни различия касались только лейкоцитов, палочкоядерных лейкоцитов, лимфоцитов и моноцитов.

Динамика исследуемых показателей по контрольным дням представлена на рис. 1–5.

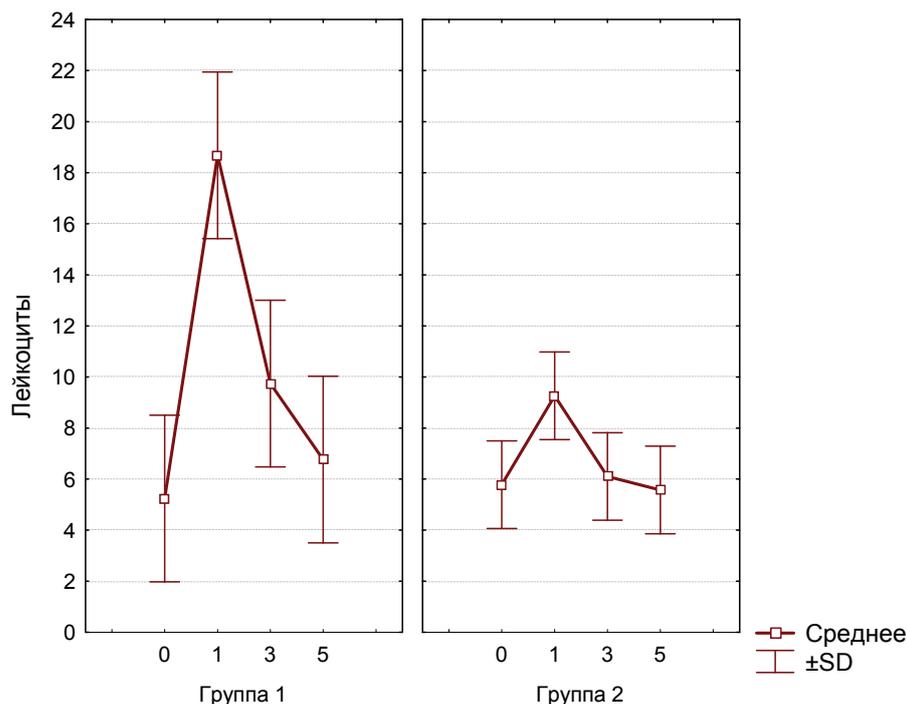


Рис. 1. Динамика количества лейкоцитов в общем анализе крови (на оси X представлены дни выполнения анализа крови с момента введения граноцита)

Как следует из приведенных рисунков, лейкоциты в целом и полинуклеары имели сходную динамику в обеих группах: резкий подъем через одни сутки и последующий спад к пятому дню. Мононуклеары имели противоположную динамику: резкое снижение к первому дню и постепенное возрастание к пятым суткам. Данные изменения были также характерны для обеих групп.

Несмотря на сходную в обеих группах форму кривых, характеризующих динамику лейкоцитов и их субпопуляций, абсолютное их количество в группе 1 и 2 было различным (табл. 3). Как видно из табл. 3, в группе 1 количество лейкоцитов и палочкоядерных лейкоцитов было достоверно выше во все дни, кроме дня введения.

Кроме того, в группе 1 отмечалась достоверно более глубокая депрессия мононуклеаров. Все прочие показатели общего анализа крови, включая сегментоядерные лейкоциты, достоверно не отличались по дням в группах 1 и 2.

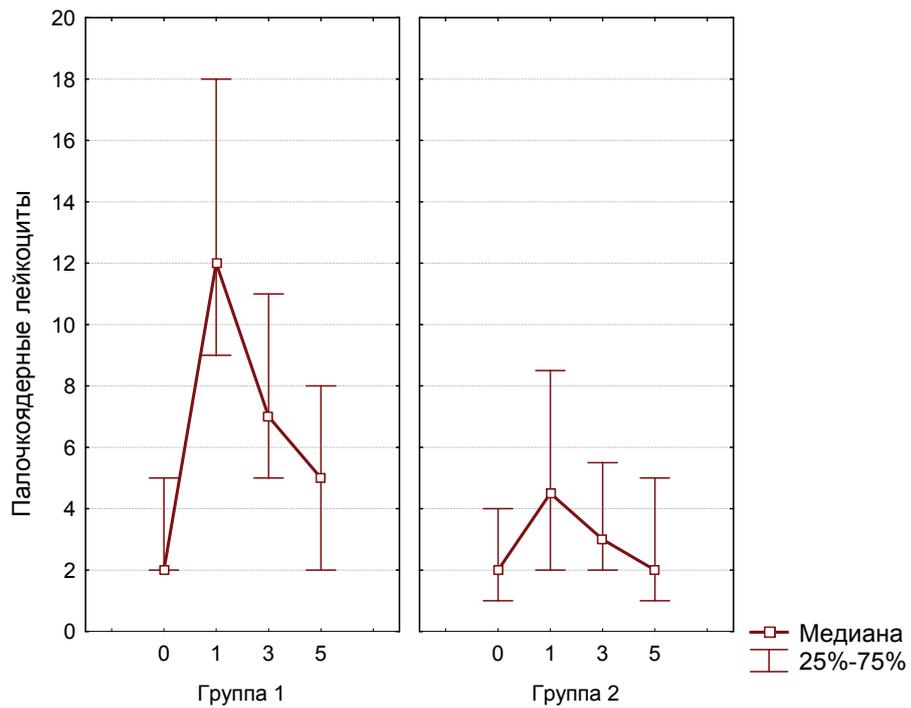


Рис. 2. Динамика количества палочкоядерных лейкоцитов в общем анализе крови (на оси X представлены дни выполнения анализа крови с момента введения граноцита)

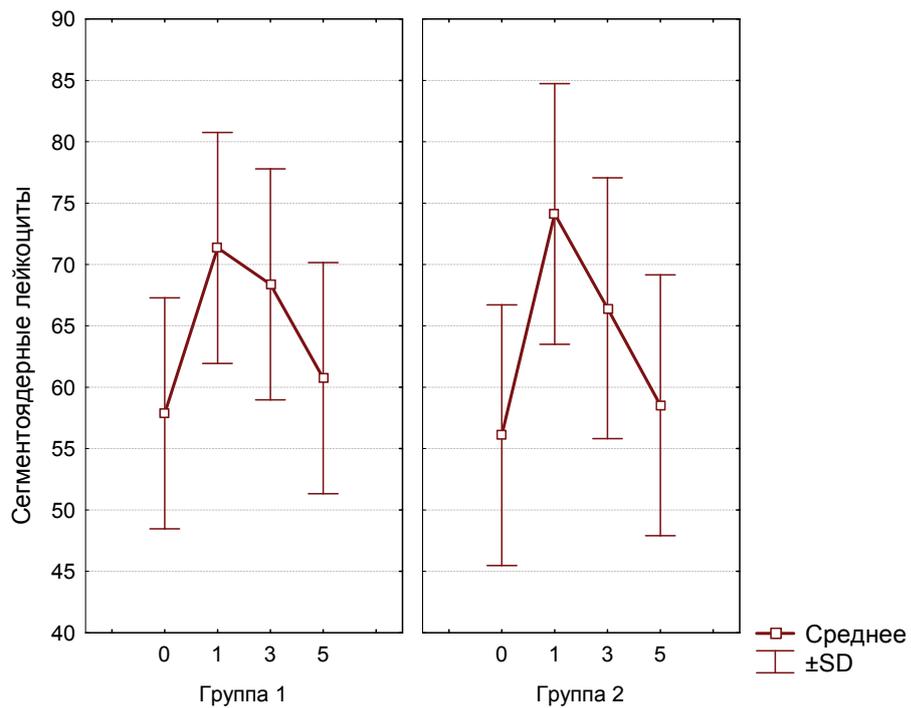


Рис. 3. Динамика количества сегментоядерных лейкоцитов в общем анализе крови (на оси X представлены дни выполнения анализа крови с момента введения граноцита)

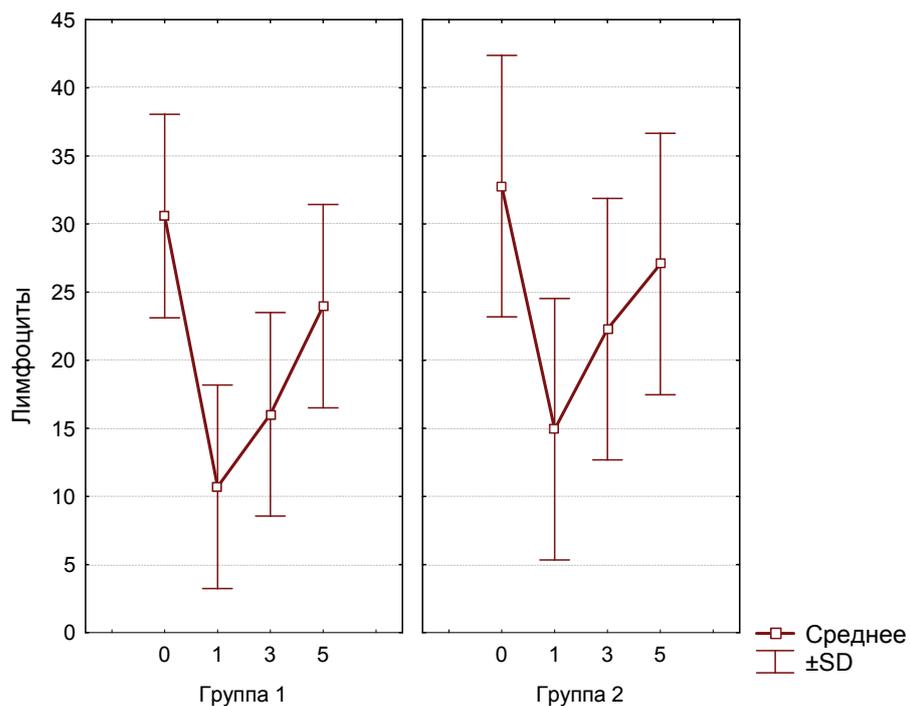


Рис. 4. Динамика количества лимфоцитов в общем анализе крови (на оси X представлены дни выполнения анализа крови с момента введения граноцита)

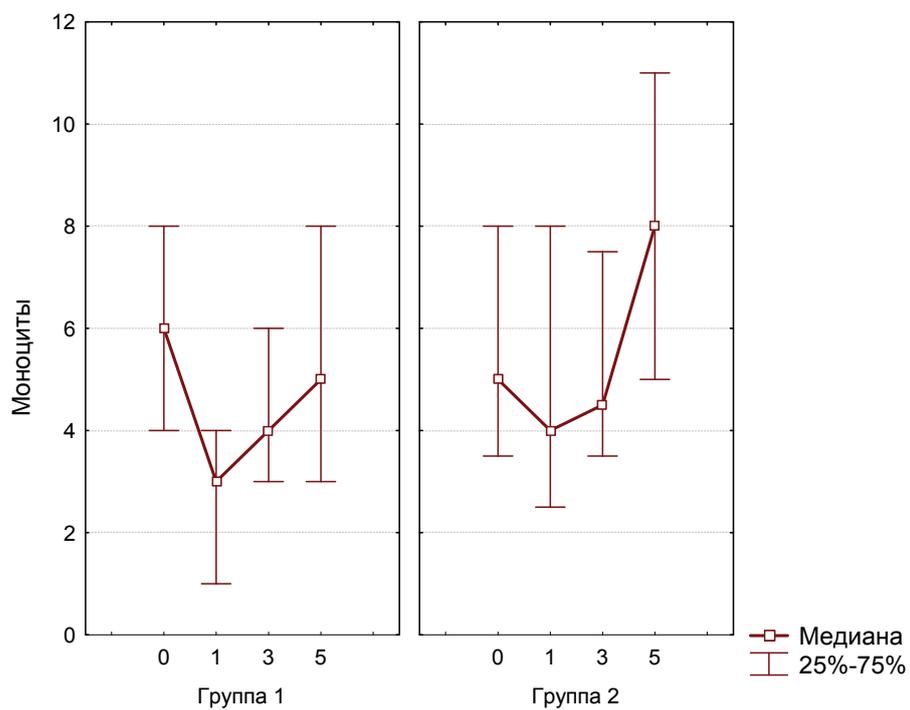


Рис. 5. Динамика количества моноцитов в общем анализе крови (на оси X представлены дни выполнения анализа крови с момента введения граноцита)

Динамика исследуемых показателей\*

День	Показатель	Характеристика среднего значения		p
		Группа 1	Группа 2	
0	Лейкоциты	5,24 ± 1,45	5,78 ± 1,29	0,1236
	Палочкоядерные лейкоциты	2 – 2 – 5	1 – 2 – 4	0,2744
	Лимфоциты	31 ± 8	33 ± 10	0,3432
	Моноциты	4 – 5 – 8	3,5 – 5 – 8	0,6451
1	Лейкоциты	18,68 ± 4,85	9,26 ± 2,10	0,000
	Палочкоядерные лейкоциты	9 – 12 – 18	2 – 4,5 – 8,5	0,000
	Лимфоциты	11 ± 6	15 ± 7	0,015
	Моноциты	1 – 3 – 4	2,5 – 4 – 8	0,008
3	Лейкоциты	9,74 ± 3,58	6,10 ± 1,70	0,000
	Палочкоядерные лейкоциты	5 – 7 – 11	2 – 3 – 5,5	0,000
	Лимфоциты	16 ± 7	22 ± 11	0,009
	Моноциты	3 – 4 – 6	3,5 – 4,5 – 7,5	0,601
5	Лейкоциты	6,76 ± 2,04	5,58 ± 1,67	0,014
	Палочкоядерные лейкоциты	2 – 5 – 8	1 – 2 – 5	0,010
	Лимфоциты	24 ± 8	27 ± 10	0,180
	Моноциты	3 – 5 – 8	5 – 8 – 11	0,014

**Примечание.** \* – для лейкоцитов и лимфоцитов формат данных «среднее ± стандартное отклонение», для палочкоядерных лейкоцитов и моноцитов – «нижняя квартиль – медиана – верхняя квартиль».

Безусловно, представляли интерес факторы, способные повлиять на подобного рода динамику количества лейкоцитов и их субпопуляций. С этой целью был проведен многомерный дисперсионный анализ (табл. 4).

Таблица 4

Результат многомерного дисперсионного анализа (фрагмент результирующей таблицы)

Эффект	Значение	F	p
Константа	0,213	14,712	0,000
Диагноз	0,006	0,346	0,847
Операция	0,038	2,135	0,077
Лучевая терапия	0,026	1,465	0,214
Химиотерапия	0,010	0,554	0,697
Стадия	0,040	1,112	0,354
Граноцит	0,220	15,268	0,000
День исследования	0,767	18,816	0,000
Возраст пациента	0,044	2,475	0,045

Из табл. 4 следует, что из всех включенных в анализ предикторов только сам факт введения граноцита и день, прошедший с момента его введения, высокозначимо влиял на количество лейкоцитов, палочкоядерных лейкоци-

тов и мононуклеаров. Можно говорить также о некотором влиянии возраста пациента, однако, принимая во внимание  $p = 0,045$ , т.е. близкое к уровню значимости, этим фактором можно пренебречь.

Таким образом, применение препарата граноцит из класса колониестимулирующих факторов у онкологических пациентов может быть фактором профилактики раневых осложнений при пластике ПОВГ у онкологических больных.

### Заключение

Однократное введение в день операции граноцита в дозе 33,6 млн МЕ способствует увеличению общего количества лейкоцитов, палочкоядерных лейкоцитов и мононуклеаров в послеоперационном периоде.

Применение граноцита может быть существенной составляющей профилактики раневых осложнений за счет влияния на факторы клеточного иммунитета у онкологических больных при пластике ПОВГ.

### Список литературы

1. **Сажин, В. П.** Применение ненапряжных методов герниопластики в экстренной хирургии / В. П. Сажин, В. А. Юрищев, И. А. Наумов и др. // Герниология (грыжи). – 2007. – № 3 (15). – С. 5–7.
2. **Тимошин, А. Д.** Особенности послеоперационного ведения больных, оперированных по поводу послеоперационных вентральных грыж с применением различных синтетических эксплантатов / А. Д. Тимошин, А. Л. Шестаков, Е. А. Голота, П. С. Нелюбин // *Анналы хирургии*. – 2007. – № 1. – С. 44–47.
3. **Титов, В. В.** Сравнительная оценка под- и надпапоневротической пластики передней брюшной стенки у больных с послеоперационными вентральными грыжами / В. В. Титов, И. И. Калачев, А. Д. Тимошин // *Анналы хирургии*. – 2008. – № 4. – С. 56–59.
4. **Никифорова, З. Н.** Влияние гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на антикандидозную активность нейтрофильных лейкоцитов больных гемобластозами при нейтропении / З. Н. Никифорова, В. Е. Шевченко, Н. В. Дмитриева и др. // *Инфекции и антимикробная терапия*. – 2001. – № 5. – Т. 3. – С. 141–143.
5. **Петухова, И. Н.** Подходы к профилактике хирургической раневой инфекции у онкологических больных / И. Н. Петухова, Н. В. Дмитриева, Г. В. Варлан // *Современная онкология*. – 2001. – Т. 3, №. 3. – С. 98–100.
6. **Птушкин, В. В.** Роль гранулоцитарного и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующих факторов в лечении инфекции при нейтропении / В. В. Птушкин // *Современная онкология*. – 2001. – Т. 3, №. 3. – С. 102–104.
7. **Фрегатова, Л. М.** Методы мобилизации аутологичных стволовых клеток периферической крови (СКПК) у онкологических и гематологических больных / Л. М. Фрегатова, С. А. Шавва, Г. Г. Плеткова и др. // *Вопросы онкологии*. – 1999. – № 4. – С. 380–383.
8. **Stevens, P.** Pharmacodynamics of recombinant human G-CSF with respect to an increase of neutrophil oxidative metabolism / P. Stevens, E. M. Shatzer, E. S. Hahson, R. C. Allen // *Journal of Leucocyte Biology*. – 1991. – V. 2. – P. 40.
9. **Roilides, E.** Granulocyte colony-stimulating Factor enhances the phagocytic and bactericidal activity of normal and defective human neutrophils / E. Roilides, T. J. Walsh, P. A. Pizzo, M. Rubin // *Journal of Infectious Diseases*. – 1991. – V. 163. – P. 579–583.

10. **Pisters, K. M.** Principles and Practice of Supportive Oncology / K. M. Pisters, M. G. Kris ; A. Berger, R. K. Portenoy, D. E. Weissman (eds.). – Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 1998. – P. 65–99.
11. **Wickham, R.** Cancer Symptom Management / R. Wickham ; Yarbo C.H., Frogge M.H., Goodman M. (eds.). – 2-nd ed. – Sudbury, Maas : Jones and Bartlett Publishers, 1999. – P. 228–263.
12. **Манч, Д. Г.** Комбинированная химиотерапия на основе гемцитабина при раке яичников / Д. Г. Манч // Приложение к журналу «Gynecologic Oncology». – 2003. – С. 28–35.
13. **Нехаев, И. В.** Применение Г-КСФ (Нейпоген) для иммунопрофилактики гнойно-септических осложнений у онкологических больных после обширных хирургических вмешательств / И. В. Нехаев, С. П. Свиридова, М. В. Киселевский // Современная онкология. – 2003. – Экстравыпуск. – С. 26.
14. Пат. 2371112 РФ, МПК7 А 61 В 17/00. Способ профилактики гнойных раневых осложнений у больных онкологического профиля с послеоперационными ventральными грыжами колониестимулирующим фактором «Граноцит» / Ю. И. Зимин (РФ ГУЗ «Областной онкологический диспансер». – № 2008126659/14 ; заявл. 30.06.2008 ; опубл. 27.10.2009, Бюл. № 30.

---

***Зимин Юрий Иванович***

кандидат медицинских наук, ассистент,  
кафедра онкологии, Пензенский  
институт усовершенствования врачей

E-mail: mariyauzimina@yandex.ru

***Zimin Yuriy Ivanovich***

Candidate of medical sciences, assistant,  
sub-department of oncology, Penza  
Institute of Advanced Medical Studies

***Чичеватов Дмитрий Андреевич***

доктор медицинских наук, заведующий  
кафедрой онкологии, Пензенский  
институт усовершенствования врачей

E-mail: chda@pnz.ru

***Chichevatov Dmitry Andreevich***

Doctor of medical sciences, head  
of sub-department of oncology, Penza  
Institute of Advanced Medical Studies

---

УДК 616-006-155.3:617.55-007.43

**Зимин, Ю. И.**

**Влияние граноцита на динамику лейкоцитов крови после герниопластики у больных со злокачественными новообразованиями / Ю. И. Зимин, Д. А. Чичеватов // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 3 (19). – С. 72–80.**