

# Диагностика, профилактика и коррекция нарушений гемостаза в онкологии

**Тромбоэмболические осложнения (ТЭО) являются одной из наиболее частых причин смерти онкобольных, особенно в послеоперационном периоде. Однако врачам следует знать, что эти осложнения в большинстве случаев являются предотвратимыми. Своевременная и адекватная фармакологическая и немедикаментозная тромбопрофилактика позволяет продлить жизнь значительному количеству пациентов с онкопатологией. Рассказать о современных подходах к проведению тромбопрофилактики в онкологии и в частности в онкохирургии, а также поделиться собственным практическим опытом мы попросили ведущих специалистов нашей страны в этой области.**



**Заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии с последипломной подготовкой Одесского национального медицинского университета, доктора медицинских наук, профессора Олега Александровича Тарабрина** рассказал о современных подходах к диагностике, профилактике и комплексной коррекции нарушений гемостаза в онкологии и, в частности, в онкогинекологии.

— За последнее десятилетие в Украине отмечается устойчивый рост заболеваемости раком различной локализации — с 314,4 случая на 100 тыс. населения в 1997 г. до 331,7 случая в 2007 г. (в среднем на 0,6% ежегодно). В структуре онкозаболеваемости в нашей стране рак эндометрия составляет сегодня 7,6%, а среди злокачественных опухолей органов малого таза он занимает первое место по частоте. Каждая восьмая женщина из числа пациенток, взятых на учет с онкогинекологическими заболеваниями, относится к группе с неблагоприятным прогнозом, что объясняет высокую годовичную летальность (11,7%) и низкую 5-летнюю выживаемость, которая, например, в Одесском регионе составляет 49,4-50,7%.

По данным профессора И.И.Тютрина, более чем у половины пациентов со злокачественными новообразованиями имеют место нарушения системы гемостаза, а при прогрессировании процесса этот показатель может достигать 95-100%. Установлено, что тромбоз является второй по частоте причиной смерти онкологических больных.

Еще в 1861 г. известный парижский врач Арман Труссо во время лекции представил пациента с сочетанием рецидивирующего тромбоза и раковой кахексии и высказал мысль о том, что венозный тромбоз может быть первым проявлением злокачественной опухоли. Позже во многочисленных эпидемиологических исследованиях было показано, что у значительного количества лиц, перенесших эпизод тромбоза, в течение последующего года выявляют онкозаболевания.

При любом виде тромбоза пусковым механизмом является сочетание патологических факторов, известное как триада Вирхова — повреждение эндотелия сосудов, стаз крови и гиперкоагуляция. При онкопатологии основным фактором является гиперкоагуляция, обусловленная наличием опухоли. Вторым по значимости фактором считают стаз крови, который может быть следствием длительной иммобилизации пациента после сложного или обширного оперативного вмешательства, непосредственного сдавления сосудов опухолью или абдоминальной гипертензии. Важную роль играет и повреждение сосудистой стенки — вследствие оперативного вмешательства, установки центрального венозного катетера, разрушения стенки опухоли и т. д. Поэтому тромбопрофилактика — важный компонент схемы ведения больных с онкопатологией, особенно в периоперационном периоде.

Чтобы определить, какой метод тромбопрофилактики обеспечивает наилучшие результаты в онкогинекологии, мы провели ретроспективное исследование. Были проанализированы данные хирургического лечения 88 пациенток с раком тела матки, прооперированных в 2008-2010 гг. в гинекологическом отделении Одесской областной клинической больницы. Больных разделили на три группы в зависимости от выбранных методов анестезии и тромбопрофилактики.

В первой группе (n=27) во время оперативного вмешательства использовали внутривенную анестезию (ВА) с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), а в целях тромбопрофилактики назначали нефракционированный гепарин (НФГ) по 5000 ЕД подкожно 4 раза в сутки, начиная его введение через 6 ч после окончания операции. Длительность курса гепаринотерапии составляла 10 дней.

Во второй группе (n=30) также применяли ВА с ИВЛ, однако в целях тромбопрофилактики вводили бемипарин (Цибор) по следующей схеме: 2500 МЕ за 2 ч до начала операции, затем по 3500 МЕ 1 раз в сутки в течение 10 дней (первое послеоперационное введение — через 6 ч после завершения хирургического вмешательства).

В третьей группе (n=31) применяли продленную эпидуральную анестезию (ЭА) и в целях тромбопрофилактики вводили Цибор по схеме: 2500 МЕ за 12 ч до начала ЭА, затем по 3500 МЕ 1 раз в сутки в течение 10 дней после вмешательства с первым послеоперационным введением через 6 ч после его завершения.

Среди всех низкомолекулярных гепаринов (НМГ) мы выбрали именно Цибор, потому что этот препарат характеризуется самым высоким соотношением анти-Ха/анти-IIa факторной активности (8:1), т. е. оказывает наименьшее влияние на образование тромбина (анти-IIa факторная активность). Это означает, что при выраженном антикоагулянтном эффекте риск геморрагических осложнений при применении бемипарина ниже, чем при использовании других НМГ.

Состояние системы гемостаза до операции, а также на 1, 3-и и 5-е сутки после нее контролировали с помощью 12 стандартных биохимических тестов, а также нового инструментального метода оценки функционального состояния системы гемостаза и фибринолиза — низкочастотной пьезоэлектрической гемовискозиметрии (портативного анализатора реологических свойств крови). В отличие от более широко применяемого метода тромбоэластографии гемовискозиметрия дает возможность оценить всю кинетику тромбообразования от начальной вязкости и вплоть до лизиса сгустка, т. е. в реальном времени охарактеризовать более тонкие механизмы системы гемокоагуляции.

До операции у всех участников исследования был выявлен значительный сдвиг в системе гемокоагуляции в сторону гиперкоагуляции и угнетения фибринолиза. Благодаря применению НМГ и НФГ уже в первые сутки после вмешательства у пациенток всех трех групп отмечены положительные изменения, но наиболее выражены они были в третьей группе. Так, в первой и второй группах все еще сохранялась гиперкоагуляция, хотя протромбиназная активность была меньше, чем до операции. В то же время в третьей группе, в которой бемипарин вводили за 12 ч до начала операции, сочетая его с применением ЭА, уже в первые сутки послеоперационного периода было достигнуто состояние нормокоагуляции и даже у некоторых пациентов небольшой гипокоагуляции. Это позволило в дальнейшем временно отменить антикоагулянт (на одни сутки) для безопасного извлечения эпидурального катетера.

На третьи сутки после хирургического вмешательства отмечена дальнейшая нормализация показателей гемостаза в первой и второй группах, однако в третьей — небольшой сдвиг в сторону гиперкоагуляции, который был связан с временной отменой бемипарина перед удалением эпидурального катетера (перерыв в применении препарата составил 12 ч до и 12 ч после удаления).

К пятым суткам показатели гемостаза существенно улучшились во всех трех группах (во второй в большей степени, чем в первой), однако только у пациенток третьей группы наблюдалось состояние нормокоагуляции.

Как же изменения в системе коагуляции крови отразились на исходах операции? Анализ частоты тромбогеморрагических осложнений показал, что в отличие от группы НФГ в группах бемипарина не было ни одного случая массивного кровотечения или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), значительно реже отмечались гематомы в месте инъекций и реже развивался тромбоз глубоких вен (ТГВ). В группах бемипарина также удалось сократить длительность пребывания в стационаре на 28,5% (вторая группа) и на 33,3% (третья группа) по сравнению с первой группой, у пациенток которой применяли НФГ (табл.).

Следует отметить, что и после выписки из стационара все пациентки, принимавшие участие в исследовании, продолжали получать антикоагулянтную терапию бемипарином до общей продолжительности курса лечения (стационарный + амбулаторный этап) 1 мес.

Таким образом, у данной категории больных оптимальным методом анестезии, с точки зрения тромбоопасности, является продленная ЭА, уменьшающая риск тромбообразования за счет активации нескольких защитных

Таблица. Структура тромбогеморрагических осложнений в зависимости от выбранной схемы коррекции нарушений гемостаза

Осложнения	1-я группа (ВА + ИВЛ + НФГ)	2-я группа (ВА + ИВЛ + бемипарин)	3-я группа (ЭА + бемипарин)
Массивные кровотечения	1	-	-
Гематомы в месте инъекции	14	4	3
ТЭЛА	1	-	-
ТГВ	2	1	-
Пребывание в стационаре, сутки	10,5	7,5	7

механизмов (блокады симпатической иннервации и гипокоагуляционного действия местного анестетика, попавшего в системный кровоток). Бемипарин (Цибор) в дозировке 3500 МЕ по схеме, применявшейся в нашем исследовании, является эффективным и безопасным препаратом для коррекции нарушений в системе гемостаза и способствует значительному снижению риска тромбогеморрагических осложнений у пациенток с раком тела матки в периоперационном периоде.



**Тему тромбопрофилактики у больных с онкопатологией продолжил заведующий научно-исследовательским отделом анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака, кандидат медицинских наук Иван Иванович Лесной.**

— В структуре причин смертности населения злокачественные новообразования занимают второе место после сердечно-сосудистой патологии, при этом динамика онкозаболеваемости в Украине существенно превышает прогнозируемые показатели. Так, на 2010 г. ее расчетный показатель составлял 330,9 случая в год на 100 тыс. населения, однако уже в 2006 г. он достиг уровня 334,4 случая на 100 тыс.

Еще в 1999 г. Американское общество рака (ACS) прогнозировало, что с 1999 по 2000 год злокачественными новообразованиями заболеют более 1,2 млн человек, из которых около 560 тыс. могут умереть (S.H. Landis et al., 1999). За 10 лет произошло стремительное развитие медицинских технологий, в том числе в онкологии, однако смертность от рака в 2009 г. в США все еще превышала 500 тыс. случаев в год.

ТЭО являются одной из ключевых причин смерти в онкологии. Установлено, что злокачественное новообразование повышает риск тромбоза в 4-6 раз, при этом ТЭО у данной категории больных протекают тяжелее и ассоциируются с худшим прогнозом выживаемости, чем у лиц без онкопатологии. По данным Kakkar и соавт. (1999), на аутопсии признаки венозной тромбоэмболии (ВТЭ), включающей ТГВ и ТЭЛА, обнаруживают примерно у 50% онкологических пациентов. ТЭЛА является причиной смерти у 8-35% больных злокачественными новообразованиями, а у 43% — фоном для других фатальных осложнений. Однолетняя выживаемость онкобольных при развитии ВТЭ составляет 12% в сравнении с 36% при их отсутствии. Риск рецидива ВТЭ у пациентов с онкопатологией составляет 21-27% в год (в 2-3 раза выше по сравнению с общей популяцией), а риск кровотечений — 12-13% (в 2-6 раз выше).

Повышение риска ТЭО при онкозаболеваниях связано с рядом факторов (наличием самой опухоли, постельным режимом, оперативным вмешательством, химио- и лучевой терапией, инфекцией и т. д.), которые в конечном итоге приводят к формированию трех компонентов триады Вирхова, лежащей в основе развития тромбоза, — гиперкоагуляции, венозного стаза и повреждения сосудистой стенки.

Основной причиной гиперкоагуляции при онкопатологии является прямое и опосредованное влияние опухолевых клеток на систему гемостаза. Так, активация коагуляции при наличии злокачественного новообразования индуцируется как собственно опухолевыми клетками (посредством тканевого фактора и ракового прокоагулянта), так и здоровыми клетками организма, стимулированными

опухолевыми (через фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин  $1\beta$ , молекулы адгезии, фактор роста эндотелия сосудов).

НМГ, являющиеся препаратами первого выбора для проведения тромбопрофилактики у различных категорий пациентов, при онкопатологии могут снижать смертность не только за счет антикоагулянтного действия и, следовательно, профилактики ВТЭ, но и благодаря противоопухолевому эффекту. Этот эффект НМГ является результатом подавления ангиогенеза в опухоли, выработки молекул адгезии, экспрессии онкогенов и пролиферации опухолевых клеток, а также стимуляции апоптоза и других механизмов.

Сравнению эффективности НМГ и непрямых оральных антикоагулянтов (НОА) во вторичной профилактике ВТЭ, в том числе у онкобольных, был посвящен метаанализ G. Ferretti и соавт. (2006), включивший 11 рандомизированных клинических исследований (РКИ) за период с 1994 по 2003 год ( $n=2907$ ). Во время активного лечения применение НМГ привело к сокращению частоты рецидивов ВТЭ по сравнению с группой НОА (5,1 vs 8,5%;  $p=0,001$ ). Такое преимущество НМГ было продемонстрировано прежде всего благодаря исследованиям с участием больных раком ( $n=1115$ ), в которых частота рецидивов ВТЭ составила 6,5% в группе пациентов, принимавших НМГ, против 12,6% в группе больных, которым назначали НОА ( $p=0,001$ ). В то же время у больных без онкопатологии ( $n=1792$ ) эффективность обоих антикоагулянтных режимов по влиянию на частоту рецидивов ВТЭ была сопоставимой (4,2 и 5,8% соответственно;  $p=0,29$ ). Авторы сделали вывод, что применение НМГ по сравнению с применением НОА приводит к значительному снижению риска рецидивов ВТЭ во время активной терапии и не сопровождается повышением риска после прекращения лечения. Однако, подчеркивают они, преимущество НМГ подтверждено главным образом за счет исследований, включавших больных раком. Как показывают результаты этого метаанализа, при онкопатологии применение НМГ предпочтительнее, чем НОА.

Когда необходимо начинать тромбопрофилактику и как долго ее продолжать в онкохирургии? Согласно современным рекомендациям тромбопрофилактику можно начинать как до, так и после вмешательства. Наиболее эффективно первое назначение НМГ в период между 2 ч до операции и 6-8 ч после операции, так как такое начало тромбопрофилактики обеспечивает максимальное снижение риска ВТЭ. По данным Hull и соавт. (2001), минимальный риск ВТЭ отмечается при старте тромбопрофилактики через 6 ч после операции. На данный момент единственный НМГ, для которого рекомендован не только пред-, но и послеоперационный старт тромбопрофилактики, – бемипарин (Цибор).

Что касается длительности тромбопрофилактики у онкобольных, следует помнить: риск ВТЭ у этой категории сохраняется в течение нескольких недель после операции (второй пик частоты ВТЭ приходится на амбулаторный этап, когда многие пациенты уже не получают адекватной тромбопрофилактики), поэтому лечение НМГ необходимо продолжать и после выписки из стационара онкобольных, перенесших операцию (в общей сложности не менее 1 мес согласно протоколу по профилактике ТЭО в хирургии, ортопедии и травматологии, акушерстве и гинекологии, утвержденному МЗ Украины в 2007 г.). К сожалению, такая рекомендация по длительному приему НМГ, которую дают онкохирурги при выписке пациента, все еще удивляет участковых онкологов.

Отечественные рекомендации по длительности тромбопрофилактики в онкохирургии совпадают с рекомендациями авторитетных научных обществ мира. Так, например, согласно руководству Американского общества клинической онкологии (ASCO, 2007) онкобольным, подвергшимся обширным полостным операциям, рекомендуют продленную тромбопрофилактику (в течение 4 нед).

Такая рекомендация относительно длительности тромбопрофилактики у онкобольных основывается на результатах клинических исследований. В частности, в исследовании FAME было показано, что в подгруппе больных, перенесших обширную абдоминальную операцию по поводу рака и получавших НМГ в течение 4 нед, частота ВТЭ составила 8,8%, в то время как в подгруппе пациентов, получавших НМГ в течение только 1 нед, – 19,6% (M.S. Rasmussen et al., 2006).

В прошлом году завершилось исследование CANBESURE, посвященное оценке эффективности и безопасности продленной тромбопрофилактики бемипарином у онкобольных, перенесших операцию на брюшной полости или малом тазу. Было показано, что применение бемипарина в дозе 3500 МЕ/сут в течение 28 дней обеспечило сокращение частоты ВТЭ на 25% по сравнению с 8-дневным курсом профилактики этим же НМГ.

Не менее важным условием эффективной тромбопрофилактики является правильный выбор антикоагулянта. Давно показано, что НМГ превосходят по эффективности и безопасности НФГ у разных категорий пациентов, а выше были приведены данные, демонстрирующие преимущества

НМГ перед НОА у онкобольных. Но важно понимать, что разница существует и внутри класса НМГ. В рекомендациях FDA, ВОЗ, АССР, Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/АНА) подчеркивается, что НМГ нельзя считать взаимозаменяемыми. Это связано с тем, что НМГ имеют разный фармакокинетический профиль.

Первым и пока единственным представителем НМГ второго поколения с улучшенными фармакокинетическими характеристиками (наиболее высоким соотношением анти-Ха/анти-Па факторной активности (8:1) и наиболее продолжительным периодом полувыведения) является бемипарин (Цибор). Он является оптимальным выбором у онкобольных, о чем свидетельствует ряд исследований. Например, в исследовании G. Simonneau и соавт. (2006) частота ВТЭ при применении надропарина и эноксапарина у пациентов с колоректальным раком составила 15,9 и 12,6%, серьезных ВТЭ – 3,2 и 2,9%. При применении бемипарина у этой же категории больных в исследовании CANBESURE частота ВТЭ в целом и серьезных ВТЭ составила 10,1 и 0,8% соответственно. При этом и частота геморрагических осложнений на фоне бемипарина была значительно ниже – 0,6% по сравнению с 7,3 и 11,5% на фоне надропарина и эноксапарина.

Для НМГ показана способность повышать выживаемость онкобольных, причем не только по сравнению с плацебо (исследования FAMOUS, MALT, Altinbas et al., 2004), но и по сравнению с НФГ (Green et al., 1992; Siragusa и соавт., 1996; Hettiarachchi et al., 1999), хотя последние также обладают некоторыми антинеопластическими свойствами.

К сожалению, не для всех НМГ сегодня доказана такая способность. Так, в исследовании INPACT применение надропарина не смогло повысить выживаемость пациентов с раком предстательной железы или мелкоклеточным раком легких по сравнению с больными из группы плацебо.

В то же время способность бемипарина повышать выживаемость онкологических пациентов была убедительно показана в исследовании ABEL, в котором изучали влияние длительной адьювантной терапии этим НМГ на выживаемость больных мелкоклеточным раком легкого, получавших химиотерапию. Согласно предварительным результатам, 3-летняя выживаемость в группе бемипарина составила 77%, что в несколько раз выше по сравнению с группой пациентов, получавших только химиотерапию (20%).



На противоопухолевой активности НМГ акцентировал внимание и доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Украинской военно-медицинской академии **Виталий Адамович Лисецкий**, который работает с онкобольными с 1971 года.

– В настоящее время проблеме ТЭО и их профилактике при онкопатологиях уделяют большое внимание, а в схемах ведения этой категории пациентов, особенно в послеоперационный период, уже много лет применяют гепарины. Сначала это был НФГ, являющийся смесью фракций гепарина с различной молекулярной массой – от 3000 до 40 000 дальтон. Именно поэтому НФГ влияет как на фактор X (за счет низкомолекулярной фракции), так и на фактор Па (за счет высокомолекулярных фракций). Угнетение фактора X предупреждает возникновение гиперкоагуляции, влияя на более ранних стадиях тромбообразования, а угнетение фактора Па повышает риск геморрагических осложнений за счет нарушения формирования кровяного сгустка. Поэтому со временем стали все шире применять НМГ, которые наряду с высокой эффективностью в профилактике и лечении ВТЭ позволяют снизить риск кровотечений за счет преимущественного влияния на фактор X.

Известно, что гепарин синтезируется в организме человека и играет важную роль в регуляции гемореологии и гемостаза. Но, кроме этого, гепарин, который является гликозаминогликаном, принимает участие и в ряде других процессов в организме человека, таких как воспаление, заживление раны, регуляция роста клеток, эмбрио-, органо- и ангиогенеза.

Наличие злокачественной опухоли способствует гиперкоагуляции: чем больше ее масса, тем выше риск тромбообразования. Снизить этот риск позволяет гепаринотерапия. Но, помимо антикоагулянтной активности, гепарины также обладают противоопухолевым эффектом.

Антиангиогенные и противоопухолевые свойства гепарина изучали в Институте проблем онкологии АН УССР еще в 1970-80-е гг. Украинские ученые обнаружили, что эти эффекты усиливают ионы меди и гидрокортизон. Кроме того, была установлена зависимость противоопухолевой активности от дозы гепарина. В экспериментах на мышах доза 200 ЕД оказывала минимальный противоопухолевый эффект, 1000 ЕД в сутки приводила к регрессии

новообразований, а 2000-5000 ЕД в сутки, наоборот, способствовала бурному росту опухолей. Также было обнаружено, что гепарины разных производителей проявляли различный антиангиогенный эффект при сопоставимой антикоагулянтной активности. В дальнейшем оказалось, что способностью подавлять неоваскуляризацию обладает даже гепарин, лишенный антикоагулянтных свойств. Наибольшей активностью в угнетении опухолевого ангиогенеза обладал НМГ с молекулярной массой 1600 дальтон, антиангиогенная и противоопухолевая активность которого в 10 раз превышала таковую НФГ.

Осуществлять профилактику ТЭО мы можем не только с помощью гепаринотерапии. На риск образования тромба влияют отклонения в показателях функции сердца, объема циркулирующей крови, ее вязкости и реологии, состояния сосудистой стенки и т. д.

В одном из исследований было показано, что через 6 мес после обнаружения рака у больного были отмечены выраженный миокардиосклероз и нарушение насосной функции сердца. Во время роста опухоль активно использует альбумин крови, поэтому в плазме начинают преобладать белки высокомолекулярных фракций – глобулины, фибриноген, опухолевые белки. Гипоальбуминемия приводит к уменьшению объема циркулирующей крови, увеличению ее вязкости, что способствует тромбообразованию. Кроме того, при онкопатологии уменьшается электрический потенциал клеточной мембраны эритроцитов, что проявляется увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Показатель СОЭ у онкобольных составляет 40-50 мм/ч, что соответствует снижению потенциала клеточной мембраны с 30 мВ до 8-10 мВ. Онкологический пациент, знающий о своем диагнозе, пребывает в состоянии постоянного стресса, который приводит к нарушению синтеза белка, снижению иммунитета, повышению активности симпатoadrenalовой системы и гиперкоагуляции.

Из вышесказанного следует, что тромбопрофилактику следует проводить не только с помощью назначения антикоагулянтов. Комплексный подход к решению проблемы включает адекватное питание больного, коррекцию артериального давления, соотношения белков крови.

Не следует бояться проводить антикоагулянтную терапию гепарином, так как его действие можно быстро нейтрализовать путем введения протамина сульфата в соотношении 1:1. Действие же непрямых антикоагулянтов является неуправляемым. Из всех гепаринов преимущество следует отдавать НМГ.

К дополнительным факторам риска развития ТЭО у онкобольных относятся: выраженная стресс-реакция, облучение, длительность операции более 2 ч, кровопотеря более 10 мг/кг, операция на органах малого таза, сосудах, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, вен, аритмии, высокий уровень фибриногена и гематокрита, время свертывания крови менее 4 мин, гнойно-воспалительные осложнения, ТЭО в анамнезе. Таким пациентам следует обязательно назначать НМГ.

Необходимость проведения гепаринотерапии с использованием НМГ демонстрируют результаты наших исследований. В одном из них мы сравнили частоту послеоперационных осложнений у пациентов Киевского городского онкологического центра, которые получали НМГ, и у больных, не получавших гепаринотерапию (группа контроля), с 1994 по 1996 год. В группе контроля частота осложнений составила 70,6%, в то время как в группе гепаринотерапии – 47,1%. Интересно, что снизилась частота не только ТЭО, но и гнойно-воспалительных осложнений. Послеоперационная летальность от ТЭЛА в группе НМГ снизилась в 6,6 раза по сравнению с группой контроля – с 1,13 до 0,17%.

Также мы сравнили влияние НМГ и НФГ на выживаемость онкобольных. Трехлетняя выживаемость пациентов, получавших НМГ на протяжении 18-28 дней после оперативного вмешательства, достигла 70%, тогда как в группе НФГ этот показатель составил 53%, а группе контроля – менее 40%.

В еще одном исследовании мы изучали влияние НМГ на частоту рецидивов и двухлетнюю выживаемость больных, перенесших брюшно-анальную резекцию прямой кишки при ее опухоли. Частота рецидивов была наименьшей (3,9%), а выживаемость наиболее высокой (68,2%) в группе пациентов, которым проводили комплексное лечение –  $\gamma$ -облучение + операция + НМГ. В других группах показатели частоты рецидивов и выживаемости были хуже: в группе только оперативного вмешательства, соответственно, 16,6 и 49,3%; операция + НМГ – 11,9 и 54,7%;  $\gamma$ -облучение + операция – 5,6 и 60,2%.

Приведенные данные свидетельствуют о положительном эффекте применения НМГ в комплексном лечении онкологических больных, так как оно позволяет снизить количество послеоперационных осложнений и летальность и улучшить отдаленные результаты терапии. Лечение НМГ целесообразно проводить на протяжении 5-6 мес после оперативного вмешательства.