

УДК 616-006.04; 616-001.4-002
DOI 10.23648/UMBJ.2017.28.8739

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

А.Л. Чарышкин¹, Е.А. Тонеев^{1, 2}, А.А. Медведев²

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

²ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, г. Ульяновск, Россия

e-mail: charyshkin@yandex.ru

Разработка и внедрение лимфотропного введения лекарственных препаратов как компонента комплексной послеоперационной терапии у пациентов с раком легкого является актуальной.

Цель. Исследовать результаты комплексного послеоперационного лечения больных, оперированных по поводу рака легкого.

Материалы и методы. В послеоперационном периоде обследованы 280 пациентов в возрасте от 39 до 75 лет, оперированных по поводу рака легкого в период с 2010 по 2016 г. Выполнялись пневмонэктомия или лоб- и билобэктомия, лимфодиссекция. Пациенты были разделены на три группы. В первой группе (n=206) применялась только стандартная терапия. Во второй группе (n=44) совместно со стандартной терапией проводились лимфотропные межкостистые инъекции лекарственных препаратов. В третьей группе (n=30) совместно со стандартной терапией проводилось лимфотропное введение лекарственных препаратов по разработанной методике.

Результаты. Применение разработанного способа лимфотропной терапии в послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу рака легкого, позволило в 1,8 раза снизить интенсивность и в 2 раза продолжительность боли в сравнении с традиционным лечением. Кроме того, лимфотропное введение лекарственных препаратов дало возможность уменьшить длительность стационарного лечения больных с $17,1 \pm 0,2$ и $16,4 \pm 0,3$ сут (в первой и второй группах соответственно) до $10,2 \pm 0,3$ сут ($p < 0,05$).

Летальность в первой группе составила 5,3 %, во второй группе – 2,3 %, в третьей группе случаев летальности не было.

Заключение. Разработанный способ лимфотропного введения лекарственных препаратов в области грудного лимфатического протока у пациентов с раком легкого улучшает течение раннего послеоперационного периода.

Ключевые слова: рак легкого, лимфотропная терапия, послеоперационное лечение.

Введение. Наиболее распространенной патоморфологической формой новообразований легкого является немелкоклеточный рак (НМРЛ). Частота диагностики НМРЛ достигает 80 % из всех выявляемых опухолей легкого [1, 2].

Основой радикального лечения НМРЛ является хирургическое пособие, которое не всегда выполнимо из-за местного или отдаленного распространения процесса, а также наличия сопутствующей патологии [3, 4].

Рецидив заболевания возникает у более чем 50 % больных раком легкого, пятилетняя выживаемость после хирургического лечения не превышает 30 % [5–7].

Все вышеперечисленное указывает на необходимость совершенствования хирургических способов лечения рака легкого и необходимость оптимизации комплексной послеоперационной терапии [8–11].

В современной хирургии большой интерес представляют эндолимфатические и лимфотропные методы введения лекарственных препаратов, которые способствуют восстановлению и активизации детоксикационной и барьерной функций регионарной лимфатической системы в послеоперационном периоде [2–4, 6].

Цель исследования. Исследовать результаты комплексного послеоперационного

лечения больных, оперированных по поводу рака легкого.

Материалы и методы. Исследование ретроспективное и проспективное. Уровень доказательности II.

Исследованы результаты комплексного лечения больных раком легкого в период с 2010 по 2016 г. Из 310 пациентов, проходивших лечение по поводу рака легкого в Областном клиническом онкологическом диспансере г. Ульяновска в указанный период, в работу были включены 280 чел.

Критерии включения в исследование: возраст 39 лет и старше, НМРЛ I–III стадий, операция (пневмонэктомия, лоб- и билобэктомия) и систематическая медиастинальная билатеральная лимфодиссекция.

Критерии исключения: возраст младше 39 лет, рак легких IV стадии, инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения.

Работа проведена с информированного согласия пациентов и разрешения Этического

комитета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета в соответствии с законодательством РФ и Хельсинкской декларацией 1975 г.

Применялись стандартные методы исследования (клинико-лабораторные, рентгенологический, эндоскопический, ультразвуковой, цитологическое исследование мокроты, бронхологическое исследование, гистологический анализ). Всем пациентам выполнялось хирургическое лечение: пневмонэктомия или лоб- и билобэктомия, лимфодиссекция, дренирование плевральной полости двумя дренажами: у ее купола и в синус.

Пациенты были разделены на три сопоставимые по возрасту группы (табл. 1) в зависимости от способа лимфотропной терапии в послеоперационном периоде.

Исследуемые группы также были сопоставимы по полу, преобладающее количество пациентов в группах составляли мужчины (табл. 2).

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту, абс. (%)

Возраст	I группа (n=206)	II группа (n=44)	III группа (n=30)
До 45 лет	19 (9,3)	3 (6,8)	2 (6,7)
46–60 лет	129 (62,6)	28 (63,6)	19 (63,3)
61–70 лет	54 (26,2)	12 (27,3)	8 (26,7)
71 год и старше	4 (1,9)	1 (2,3)	1 (3,3)
Всего	206 (100)	44 (100)	30 (100)

Таблица 2

Распределение пациентов по полу, абс., %

Пол	I группа (n=206)	II группа (n=44)	III группа (n=30)
Мужчины	193 (93,7)	41 (93,2)	28 (93,3)
Женщины	13 (6,3)	3 (6,8)	2 (6,7)
Всего	206 (100)	44 (100)	30 (100)

По гистологическим данным из всех обследованных больных НМРЛ преобладали пациенты с аденокарциномой – 217 (77,5 %)

чел., плоскоклеточный рак выявлен у 63 чел. (22,5 %). В I группе больных аденокарцинома обнаружена у 160 чел. (77,7 %), плоскокле-

точный рак – у 46 пациентов (22,3 %), во II группе – у 34 (77,3 %) и 10 (22,7 %), в III группе – у 23 (76,7 %) и 7 чел. (23,3 %) соответственно ($p < 0,05$).

В I группе ($n=206$) применялась только стандартная послеоперационная терапия. Во II группе ($n=44$) совместно со стандартной послеоперационной терапией проводилось лимфотропное введение лекарственных препаратов по известной методике [2], выполнялись межкостистые инъекции: на уровнях Th2–Th3, Th3–Th4, Th4–Th5 вводилась лекарственная смесь, состоящая из 32 ЕД лидазы, 4 мг дексаметазона, 100 мг 10 % лидокаина, до 5–7 мл 40 % глюкозы с добавлением разовой дозы 1000 мг цефтриаксона, на глубину 1–2 см, объем вводимой смеси равномерно распределялся в точках введения. Курс включал 5 ежедневных инъекций, первые две инъекции выполнялись накануне оперативного лечения. В III группе ($n=30$) совместно со стандартной послеоперационной терапией проводилось лимфотропное введение лекарственных препаратов по разработанной методике подведения препаратов в место формирования грудного лимфатического протока. Ранее данная методика применялась только при патологии органов брюшной полости [6].

В послеоперационном периоде проводилась адекватная инфузионная терапия. Коррекция водно-электролитного баланса выполнялась под контролем содержания в плазме крови ионов калия, кальция, натрия. Для парентерального питания назначались белковые гидролизаты, глюкозно-инсулиновая смесь. С целью профилактики гнойных осложнений назначались внутривенно цефалоспорины третьего поколения.

Сравнение групп по ближайшим результатам лечения проводилось по величине лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по В.К. Островскому [5], индексу токсичности (ИТ), который рассчитывался по формуле $ИТ = ОКА / ЭКА - 1$ (ОКА – общая концентрация альбумина, ЭКА – эффективная концентрация альбумина). Оценка адекватности анальгезии проводилась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

При статистической обработке результатов исследования определялись среднее ариф-

метическое (M), отклонение среднего (σ), критерий Стьюдента (t). Средние статистические показатели приведены в виде $M \pm \sigma$. Различия значений показателей считались значимыми при доверительной вероятности 0,95 и более ($p \leq 0,05$). Применялась непараметрическая статистика, критерий χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение. В I группе больных дренажи из плевральной полости были удалены на $4,6 \pm 0,6$ сут, во II группе – на $3,5 \pm 0,3$ сут, а в III группе – на $2,5 \pm 0,3$ сут, что достоверно раньше, чем в I и II группах ($p < 0,05$). Интраоперационная травма у пациентов с раком легкого обуславливает нарушение дренажной функции регионарной лимфатической системы, а применение разработанного способа лимфотропной терапии позволяет восстановить ее в более короткий период.

Сравнительный анализ степени обезболивания с помощью ВАШ показал его большую эффективность в III группе больных ($4,1 \pm 0,2$ балла, $p < 0,05$) по сравнению с I и II группами ($7,4 \pm 0,1$ и $6,8 \pm 0,2$ балла соответственно).

Продолжительность введения наркотических препаратов с целью обезболивания в послеоперационном периоде оказалась достоверно меньше в III группе больных – $3,5 \pm 0,2$ сут ($p < 0,05$), чем в I и II группах ($7,2 \pm 0,2$ и $6,1 \pm 0,2$ сут соответственно).

Таким образом, применение разработанного способа лимфотропной терапии в послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу рака легкого, благодаря лимфостимулирующему эффекту позволило в 1,8 раза снизить интенсивность и в 2 раза продолжительность боли в сравнении с традиционным лечением.

Все вышеперечисленное способствовало достоверному снижению длительности стационарного лечения больных III группы – до $10,2 \pm 0,3$ сут ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичным показателем в I и II группах ($17,1 \pm 0,2$ и $16,4 \pm 0,3$ сут соответственно).

Изучение ЛИИ на 2-е и 6-е сут послеоперационного периода выявило его достоверно меньшие показатели у пациентов III группы (табл. 3).

Достоверное снижение ЛИИ на 2-е и

6-е сут послеоперационного периода у пациентов III группы в сравнении с I и II группами доказывает положительное влияние предложенного метода на разрешение эндотоксикоза.

Таблица 3

Динамика уровня ЛИИ по группам

Время определения	I группа (n=206)	II группа (n=44)	III группа (n=30)
До операции	1,3±0,4	1,1±0,3	1,1±0,2
2-е сут после операции	5,8±0,2	4,4±0,1	3,2±0,2* ^{1,2}
6-е сут после операции	4,7±0,6	3,9±0,2	2,6±0,1* ^{1,2}

Примечание. * – данные, статистически значимо различающиеся в группах сравнения по критерию Стьюдента ($p < 0,05$). Номер групп сравнения указан после значка.

Таблица 4

Индекс токсичности в раннем послеоперационном периоде

Время определения	I группа (n=206)	II группа (n=44)	III группа (n=30)
До операции	0,22±0,12	0,22±0,11	0,23±0,12
2-е сут после операции	0,47±0,11	0,43±0,11	0,32±0,12* ^{1,2}
6-е сут после операции	0,46±0,12	0,44±0,11	0,31±0,11* ^{1,2}

Примечание. * – данные, статистически значимо различающиеся в группах сравнения по критерию Стьюдента ($p < 0,05$). Номер групп сравнения указан после значка.

Индекс токсичности как показатель эндотоксикации был увеличен во всех группах (табл. 4), что, по нашему мнению, обусловлено влиянием хирургического вмешательства. Однако значения ИТ на 2-е и 6-е сут послеоперационного периода оказались достоверно ниже у пациентов III группы в сравнении с I и II группами.

Летальность в I группе составила 5,3 % (11 пациентов), во II группе – 2,3 % (1 пациент), в III группе случаев летальности не было.

В III группе трех- и пятилетняя кумулятивная выживаемость составила 67 и 29 %, в I и II группах – соответственно 64 и 25 %, 65 и 27 % ($p > 0,05$).

Заключение. Таким образом, предложенный метод лимфотропной терапии в послеоперационном периоде у больных раком легкого улучшает непосредственные результаты хирургического лечения, улучшает течение раннего послеоперационного периода и не снижает эффективность в отдаленном периоде.

Литература

1. Жарков В.В., Еськов С.А., Ерохов В.В. Результаты хирургического лечения пациентов с местнораспространенным (pT4) немелкоклеточным раком легкого. Новости хирургии. 2016; 24 (4): 385–393. DOI: 10.18484/2305-0047.2016.4.385.
2. Зейдлиц А.А., Любарский М.С., Наров Ю.Э., Морозов В.В. Влияние регионарной лимфотропной терапии на течение воспалительного процесса при раке легкого. Бюллетень СО РАМН. 2013; 33 (6): 86–91.
3. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С., ред. Лимфология. Новосибирск: Манускрипт; 2011. 1104.
4. Любарский М.С., Смагин А.А., Морозов В.В., Болоцкая Т.Г., Кучма С.Н., Сацук Н.А., Марчен-

- ко Е.В. Новые методы регионарной лимфотропной терапии в клинической практике. Бюллетень СО РАМН. 2007; (2): 65–72.
5. *Островский В.К., Маценко А.В., Макаров С.В.* Оценка тяжести и прогноз гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости. Хирургия. 2007; (1): 33–38.
 6. *Чарышкин А.Л., Мидленко И.И., Ермошин А.Г., Еремина О.В.* Патент РФ № 2561832; 2015.
 7. *Чикинев Ю.В., Антонов А.Р., Любарский М.С.* Роль не прямой лимфотропной терапии в улучшении питательного статуса больных рубцовыми сужениями пищевода. Вестник новых медицинских технологий. 2004; (2): 15–16.
 8. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. М.; 2012. 240.
 9. *Vae M.K., Yu W.S., Byun G.E., Lee C.Y., Lee J.G., Kim D.J., Chung K.Y.* Prognostic factors for cases with no extracranial metastasis in whom brain metastasis is detected after resection of non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2015; 88 (2): 195–200. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.02.013.
 10. *Hanagiri T.I., Takenaka M., Oka S., Shigematsu Y., Nagata Y., Shimokawa H., Uramoto H., Tanaka F.* Results of a surgical resection for patients with stage IV non-small-cell lung cancer. Clin. Lung Cancer. 2012; 13 (3): 220–224. DOI: 10.1016/j.clcc.2011.05.006.
 11. *Schuurman M.S., Groen H.J.M., Pruim J., Janssen Heijnen M.L.G., Pukkala E., Siesling S.* Temporal trend and spatial variation in stage distribution of non-small cell lung cancer in the Netherlands. OA Epidemiology. 2014; 2 (1): 10.

COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH LUNG CANCER: RESULTS

A.L. Charyshkin¹, E.A. Toneev^{1,2}, A.A. Medvedev²

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Ulyanovsk Regional Oncology Centre, Ulyanovsk, Russia

e-mail: charyshkin@yandex.ru

Development and manifestation of lymphotropic drug administration as a component of complex postoperative therapy in patients with lung cancer is topical.

Objective. The aim of the paper is to analyze the results of complex postoperative treatment of patients with lung cancer.

Materials and Methods. A total of 280 patients, aged 39–75, were examined during the postoperative period. All of them had lung cancer and were operated on in 2010–2016. The patients underwent pneumonectomy, lobectomy, bilobectomy, or lymphodissection. Patients were divided into three groups. In the first group (n=206) only routine treatment was used. In the second group (n=44), along with routine treatment, lymphotropic interspinal drugs were injected. In the third group (n=30), along with routine treatment, lymphotropic drugs were administered according to a newly developed method.

Results. The newly developed method of lymphotropic therapy decreased the severity of pain (1.8 times) and duration of pain (2 times) during the postoperative period in patients with lung cancer in comparison with traditional treatment. Besides, lymphotropic administration of drugs has made it possible to reduce the duration of inpatient treatment from 17.1±0.2 and 16.4±0.3 days (in the first and second groups, respectively) up to 10.2±0.3 days (p<0.05).

Mortality rates were 5.3 % in the first group, 2.3 % in the second group. There were no fatal cases in the third group.

Conclusion. The newly developed method of lymphotropic drug administration in the thoracic lymphatic duct in patients with lung cancer improves the course of the early postoperative period.

Keywords: lung cancer, lymphotropic therapy, post-operative care.

References

1. Zharkov V.V., Es'kov S.A., Erokhov V.V. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya patsientov s mestnorasprostranennym (pT4) nemelkokletochnym rakom legkogo [Results of surgical treatment of patients with locally advanced (pT4) small cell lung cancer]. *Novosti khirurgii*. 2016; 24 (4): 385–393. DOI: 10.18484/2305-0047.2016.4.385 (in Russian).

2. Zeydlits A.A., Lyubarskiy M.S., Narov Yu.E., Morozov V.V. Vliyanie regionarnoy limfotropnoy terapii na techenie vospalitel'nogo protsessa pri rake legkogo [Influence of regional lymphotropic therapy on the course of inflammatory process in lung cancer]. *Byulleten' SO RAMN*. 2013; 33 (6): 86–91 (in Russian).
3. Konenkov V.I., Borodin Yu.I., Lyubarskiy M.S., red. *Limfologiya* [Lymphology]. Novosibirsk: Manuscript; 2011. 1104 (in Russian).
4. Lyubarskiy M.S., Smagin A.A., Morozov V.V., Bolotskaya T.G., Kuchma S.N., Satsuk N.A., Marchenko E.V. Novye metody regionarnoy limfotropnoy terapii v klinicheskoy praktike [New methods of regional lymphotropic therapy in clinical practice]. *Byulleten' SO RAMN*. 2007; (2): 65–72 (in Russian).
5. Ostrovskiy V.K., Mashchenko A.V., Makarov S.V. Otsenka tyazhesti i prognoz gnoyno-destruktivnykh zabolevaniy organov bryushnoy polosti [Evaluation of severity and prognosis of purulent-destructive diseases of abdominal cavity organs]. *Khirurgiya*. 2007; (1): 33–38 (in Russian).
6. Charyshkin A.L., Midlenko I.I., Ermoshin A.G., Eremina O.V. *Patent RF № 2561832*; 2015 (in Russian).
7. Chikinev Yu.V., Antonov A.R., Lyubarskiy M.S. Rol' nepryamoy limfotropnoy terapii v uluchshenii pitatel'nogo statusa bol'nykh rubtsovymi suzheniyami pishchevoda [Role of indirect lymphotropic therapy in improving nutritional status of patients with cicatricial esophageal stenosis]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2004; (2): 15–16 (in Russian).
8. Chissov V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2011 godu* [State of cancer care in Russia in 2011]. Moscow; 2012. 240 (in Russian).
9. Bae M.K., Yu W.S., Byun G.E., Lee C.Y., Lee J.G., Kim D.J., Chung K.Y. Prognostic factors for cases with no extracranial metastasis in whom brain metastasis is detected after resection of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015; 88 (2): 195–200. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.02.013.
10. Hanagiri T.I., Takenaka M., Oka S., Shigematsu Y., Nagata Y., Shimokawa H., Uramoto H., Tanaka F. Results of a surgical resection for patients with stage IV non-small-cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer*. 2012; 13 (3): 220–224. DOI: 10.1016/j.clcc.2011.05.006.
11. Schuurman M.S., Groen H.J.M., Pruijm J., Janssen Heijnen M.L.G., Pukkala E., Siesling S. Temporal trend and spatial variation in stage distribution of non-small cell lung cancer in the Netherlands. *OA Epidemiology*. 2014; 2 (1): 10.