

нальных изменений именно иммунокомпетентных клеток периферической крови.

Литература

1. Барабой В.А., Бездубная Л.К. // Эксперим. онкология. 1992. Т. 14. № 1. С. 40–43.
2. Cerutti P.A., Trump B.F., Schmidt B. // Cancer cells. 1991. Vol. 3. № 1. P. 1–7.
3. Лю Б.Н. Старение, возрастные патологии и канцерогенез (кислородно-перекисная концепция). Алматы, 2003.
4. Сибирная Н.А., Сухомлинов Б.Ф., Хмиль М.В. // Лаб. дело. 1994. № 4. С. 24–25.
5. Афонина Г.Б. и др. // Свободнорадикальные процессы: экологические, фармакологические и клинические аспекты: Тез. докл. межд. конф., 8–10 сентября 1999 г. Санкт-Петербург. СПб., 1999. С. 766.
6. Русин Е.В. и др. // Биоантиоксидант: Материалы межд. симп. в рамках междунар. выставки Медицина и охрана здоровья. Медтехника и Аптека (16–19 сентября). Тюмень, 1997. С. 116–118.

*Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт МЗ РФ*

6 июня 2005 г.

УДК 612.014.426:616.24-006.6

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ МАГНИТОТЕРАПИИ НА ЦНС ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

© 2005 г. С.Г. Чилингаряни, О.В. Тарнопольская

Postoperative magnitotherapy on CNS of lung cancer reduces the total number of postoperative complications and the rate of distant metastasing at st. I of the disease, increases the 3-year survival of patients with tumour process st. I.

Экспериментальными исследованиями и клиническими наблюдениями установлено, что оперативное удаление злокачественной опухоли может вызывать стимуляцию процесса метастазирования [1–3]. В основе этого феномена лежит ряд механизмов и в их числе стрессорные реакции, возникающие при удалении первичного опухолевого очага [4, 5].

Коррекция механизмов, лежащих в основе патологической стрессорной реакции, может предотвратить стимуляцию метастазирования и улучшить результаты хирургического лечения онкологических больных.

В экспериментальной онкологии установлен феномен антистрессорного влияния слабого низкочастотного магнитного поля (СНЧ МП). При действии переменного магнитного поля (ПеМП) на организм «центральной

но» (магнитный аппликатор располагают на затылке, а не на область над опухолью) формируются антистрессорные реакции тренировки и активации, повышающие общую, в том числе противоопухолевую, резистентность организма [6].

На протяжении многих лет изучения влияния различных параметров электромагнитного поля (ЭМП) на развитие неспецифических адаптационных реакций организма были определены некоторые принципы использования ЭМП с целью вызова антистрессорных реакций [7, 8]. Экспериментальными исследованиями было доказано преимущество воздействия на организм малых величин магнитной индукции (0,05–4 мТл). Частотные параметры ЭМП применяли, ориентируясь на эндогенный частотный фон, включая альфа-ритм мозга. В результате был разработан алгоритм воздействий низкочастотными слабыми магнитными полями, представляющий последовательность дискретных частотных сигналов (0,03–0,3–3–9 Гц), адресованных к различным структурным подуровням организма [9, 10].

В настоящем исследовании у больных раком легкого в послеоперационном периоде применено вышеописанное воздействие ПеМП по методике, разработанной в РНИОИ, с целью нивелирования операционного и послеоперационного стресса, который оказывает отрицательное влияние как на развитие послеоперационных осложнений, так и на возникновение рецидивов и метастазов в более отдаленные сроки.

Воздействие ПеМП с синусоидальной формой импульса в непрерывном режиме производили, располагая аппликатор на затылочную область головы, ежедневно со второго дня после операции. За один сеанс последовательно повышали частоту магнитного поля в диапазоне эндогенных частотных ритмов головного мозга с соблюдением такого временного режима: 0,03 Гц – 5 мин, 0,3 Гц – 3 мин, 9 Гц – 1 мин, с фиксированной магнитной индукцией. Начальная магнитная индукция была 4,6 мТл; у ослабленных больных и больных после тяжелых операций – 3,2 мТл, и затем, постепенно, с интервалами в 2–3 дня снижали до 0,5 мТл с учетом коэффициента перехода адаптационных реакций на другой уровень реактивности ($\kappa = 1,2$). В дальнейшем при получении стойкой реакции активации или тренировки устанавливалось зубчатое колебание дозы магнитной индукции: 0,5–0,7–0,5 мТл.

Источником электромагнитного поля являлся аппарат отечественного производства для магнитотерапии (МТ) широкого диапазона действия «Спектр-2». Магнитный аппликатор аппарата устанавливался над затылочной областью головы в соответствии с локализацией участка фокуса активности альфа-ритма [11]. Сеансы магнитного воздействия проводились до выписки больного, в среднем 2–3 недели.

Непосредственные и отдаленные результаты лечения послеоперационной магнитотерапии изучены у 150 больных раком легкого. Контрольную группу составили 270 больных, у которых в послеоперационном периоде магнитотерапия не проводилась.

В группе больных с послеоперационным воздействием переменного магнитного поля отмечено снижение общего числа послеоперационных осложнений почти в 2 раза по сравнению с больными, которым это лечение после операции не проводилось (19,1 и 34,3 % соответственно). Имелись различия и в структуре осложнений в этих сравниваемых группах больных. Так, обращает на себя внимание отсутствие у больных с послеоперационным воздействием ПеМП осложнений, связанных с повышением свертываемости крови – не отмечено ни одного случая тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, в то время как в контрольной группе после хирургического лечения общее число этих осложнений составило 3,5 % (20 больных) и, кроме того, у 7 больных (1,2 %) наблюдались другие тромбогенные осложнения такого характера, как тромбоз верхней поллой вены, тромбоз брюшного отдела аорты, тромбофлебит вен локтевого сгиба. У больных после оперативных вмешательств по поводу рака легкого довольно часто наблюдаются осложнения, которые непосредственно связаны со стрессорным действием самой хирургической операции. Это желудочные и кишечные кровотечения, прободные язвы желудка и 12-перстной кишки. После хирургического лечения такие осложнения наблюдались у 7 больных (1,2 %). Пять больных прооперированы, один умер. В группе больных с послеоперационным воздействием ПеМП такие осложнения не возникли ни в одном случае, хотя у 33 больных в анамнезе были заболевания желудочно-кишечного тракта в виде гастрита и язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. В группе с послеоперационной МТ наблюдалось также снижение числа послеоперационных пневмоний и сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с контрольной группой (1,6 % и 2,6; 1,6 и 5,4 % соответственно). Однако, несмотря на проводимую МТ, количество гнойных осложнений не уменьшилось. Так, в группе с послеоперационным воздействием ПеМП несостоятельность швов бронха возникла у 3,2 %; эмпиема плевры у 3,2 % и нагноение раны у 4,8 % больных, а при одном хирургическом лечении – у 4,0; 3,3 и 5,7 % больных соответственно.

Послеоперационная летальность у больных с магнитотерапевтическим воздействием была более чем в 2 раза меньше, чем в группе без него (3,2 и 7,3 %). Это связано с отсутствием или уменьшением числа многих вышеперечисленных осложнений, а также за счет улучшения результатов их лечения.

Отдаленные результаты (частота рецидивов и метастазов, продолжительность жизни) являются основным критерием для оценки эффективности различных методов лечения рака легкого.

Две сравниваемые группы больных сопоставимы между собой по полу, возрасту, клинико-морфологической форме и гистологической структуре опухоли, распространенности заболевания и объему оперативных вмешательств. Так, в обеих группах преобладали пациенты мужского по-

ла: мужчин было 95 ($90,5 \pm 2,9$ %) и 229 ($84,8 \pm 2,2$ %) соответственно. Средний возраст больных был практически одинаков – 54,8 и 56,5 лет.

В первой группе с магнитным воздействием отмечалось небольшое преобладание центрального рака легкого – 60 больных ($57,1 \pm 4,8$ %), а во второй – число больных с центральным и периферическим раком было равным ($134 - 49,6 \pm 3,0$ % и 136 больных – $50,4 \pm 3,0$ %).

Распределение больных по стадиям было совершенно идентичным как в основной, так и в контрольной группах. Так, I стадия наблюдалась в первой и во второй группах в $49,5 \pm 4,9$ и в $54,8 \pm 3,0$ %; II стадия – в $28,6 \pm 4,4$ и в $24,4 \pm 2,6$ %, III стадия – в $19,0 \pm 3,8$ и в $19,3 \pm 2,4$ % случаях. Метастазы в удаленных лимфоузлах у больных, которым было проведено только хирургическое лечение, были обнаружены в 100 случаях ($37,0 \pm 2,9$), а в группе больных с применением магнитотерапии – у 42 человек ($40,0 \pm 4,8$ %).

При распределении больных в зависимости от гистологической формы опухоли установлено, что в обеих группах было одинаковое количество плоскоклеточного рака ($49,5 \pm 4,9$ и $49,6 \pm 3,0$ %); железистого рака – $37,1 \pm 4,7$ и $41,8 \pm 3,0$ %, и мелкоклеточного всего $7,6 \pm 2,6$ и $4,4 \pm 1,2$ %. Большинству больных были выполнены пневмонэктомии – $55,2 \pm 4,8$ и $53,3 \pm 3,0$. Эти данные позволяют провести сравнительный анализ в представленных группах больных.

Сравнительная оценка частоты послеоперационных рецидивов показала, что разница их в обеих группах незначительна и недостоверна. Так, в группе только хирургического лечения рецидивы наблюдались у 18 больных ($6,7 \pm 1,7$ %), а у больных с проведением послеоперационной МТ – в 8 случаях ($7,6 \pm 2,9$ %).

Среди больных, подвергавшихся только хирургическому лечению, метастазы рака в различные сроки после операции выявлены у 141 больного ($53 \pm 3,1$ %). В группе подвергавшихся послеоперационному магнитному воздействию этот показатель частоты послеоперационного метастазирования был ниже – $45,1 \pm 4,9$ % (46 больных), но разница недостоверна ($p > 0,05$).

Положительное влияние послеоперационной магнитотерапии на частоту отдаленного метастазирования прослеживается достоверно только при I стадии заболевания (табл. 1). В группе хирургического лечения метастазы при I стадии возникали у $39,2 \pm 3,7$ %; а при проведении послеоперационной магнитотерапии – у $26,9 \pm 6,1$ ($p > 0,05$).

При проведении послеоперационной МТ частота метастазирования при плоскоклеточном раке и аденокарциноме значительно не отличалась – $44,2 \pm 6,9$ (23/52) и $38,5 \pm 7,8$ % (15/39) больных соответственно, но только при аденокарциноме этот показатель был статистически значимо ниже по сравнению с группой хирургического лечения – $38,5 \pm 7,8$ и $50,4 \pm 4,7$ % соответственно; при плоскоклеточном раке – $44,2 \pm 6,9$ и $47,0 \pm 4,3$ %. При мелкоклеточном раке частота метастазирования в ос-

новой и контрольной группах была одинаковой: 75,0 % – в первой группе и 75,0 – во второй.

Таблица 1

**Частота метастазирования рака легкого после операции
в зависимости от стадии заболевания и вида лечения**

Группа больных	Стадии заболевания						Всего	
	I		II		III			
	Кол-во больных	M ± m, %	Кол-во больных	M ± m, %	Кол-во больных	M ± m, %	Кол-во больных	M ± m, %
1-я (операция + МТ)	14/52	26,9 ± 6,1	17/30	56,7 ± 9,0	15/20	75,0 ± 9,1	46/102	45,1 ± 4,9
2-я (операция)	58/148	39,2 ± 3,7	43/66	65,1 ± 6,0	40/52	76,9 ± 5,5	144/266	53,0 ± 3,1
Достоверность различий	p < 0,05		p > 0,05		p > 0,05		p > 0,05	

В первой группе метастазы возникали позже, чем во второй (группе только хирургического лечения), среднее время до появления метастазов составило $24,2 \pm 2,7$ и $14,4 \pm 2,4$ мес. соответственно ($p < 0,05$).

Важным моментом является изучение влияния на отдаленные результаты лечения больных раком легкого различного гистологического типа.

В группе хирургического лечения было только 12 больных мелкоклеточным раком легкого ($4,4 \pm 1,2$ %). Почти половина из них (45,0 %) умерли в течение года после операции, более 3-х лет прожили только 1,4 % и до 5 лет не дожил ни один больной.

В группе послеоперационной магнитотерапии из 8 больных мелкоклеточным раком только один прожил более 3-х лет после операции и до 5 лет также не дожил ни один больной.

Основную часть в обеих рассматриваемых группах больных составлял немелкоклеточный рак легкого ($92,5 \pm 2,6$ и $95,6 \pm 1,2$ % соответственно).

Выживаемость в группе больных немелкоклеточного рака, подвергавшихся послеоперационной МТ, имела тенденцию к повышению по сравнению с группой хирургического лечения (рис. 1).

Особенно значительная разница отмечена на 3-летний срок после операции ($60,6 \pm 6,0$ и $49,9 \pm 3,2$ % соответственно). Однако разница показателей во всех случаях была недостоверной.

Тенденция к повышению выживаемости больных при проведении послеоперационной МТ наблюдалась и при I стадии немелкоклеточного рака (рис. 2). Разница в показателях выживаемости в сравнении с больными в группе только оперативного лечения постепенно увеличивается к третьему году наблюдения и затем значительно уменьшается к 5 годам после операции. Различия в показателях достоверны только на период 3-летней

выживаемости – $79,1 \pm 5,6$ и $64,3 \pm 3,8$ %, соответственно ($p = 0,04$, т.е. $< 0,05$ по методу ф-углового преобразования Фишера).

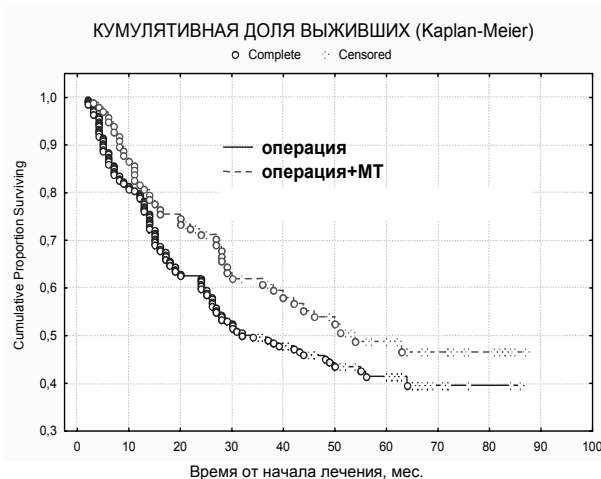


Рис. 1. Оценка выживаемости больных с немелкоклеточным гистотипом рака в группах «операция» и «операция+магнитотерапия». Статистическая значимость различий оценена с помощью log-rank – test: $p = 0,084$

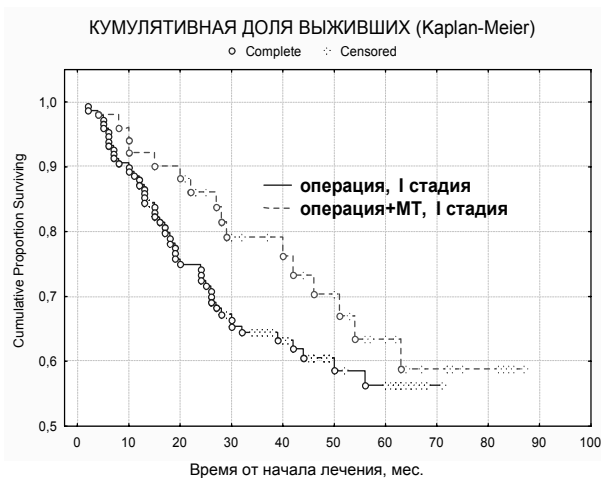


Рис. 2. Оценка выживаемости больных немелкоклеточным раком I стадии в группах «операция» и «операция+магнитотерапия». Статистическая значимость различий оценена с помощью log-rank – test: $p = 0,183$

При II стадии заболевания разница в показателях выживаемости между 1 и 2-й группами больных значительно уменьшалась и являлась недостоверной: более 3-х лет прожили $53,8 \pm 9,1$ % и $40,0 \pm 6,0$, а более 5-ти лет – $37,0 \pm 8,8$ и $28,9 \pm 5,6$ % больных, соответственно, разница недостоверна ($p > 0,05$).

При II стадии опухолевого процесса показатели выживаемости в обеих группах больных были практически одинаковы во всех сроках наблюдения после операции. Показатель 5-летней выживаемости в группе с послеоперационной МТ был даже ниже, чем в группе больных, лечившихся только хирургически ($15,5 \pm 8,1$ и $18,8 \pm 5,4$ % соответственно) (рис. 3).

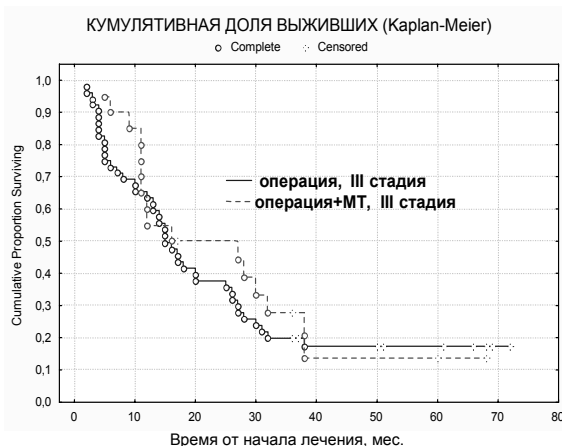


Рис. 3. Оценка выживаемости больных немелкоклеточного рака III стадии в группах «операция» и «операция+магнитотерапия». Статистическая значимость различий оценена с помощью log-rank – test: $p = 0,516$

При плоскоклеточном гистотипе рака легкого выживаемость больных в обеих группах оказалось одинаковой. Так, в группе послеоперационной МТ 3-летняя выживаемость составила $53,7 \pm 8,6$, а 5-летняя – $49,9 \pm 11,5$ %. В группе больных, лечившихся только оперативно, эти показатели составили соответственно – $54,4 \pm 5,5$ и $47,0 \pm 7,1$ % (рис. 4).

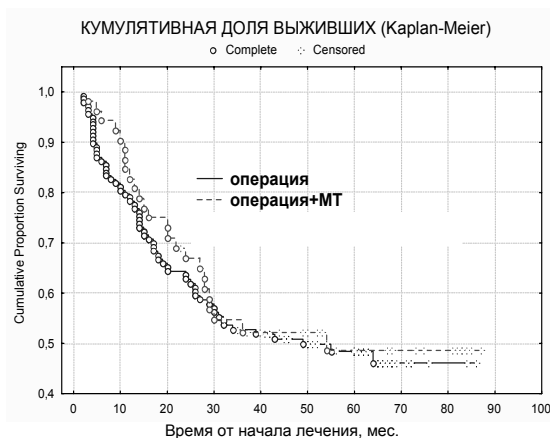


Рис. 4. Оценка выживаемости больных с плоскоклеточным раком в группах «операция» и «операция+магнитотерапия». Статистическая значимость различий оценена с помощью log-rank – test: $p = 0,661$

Совершенно иные взаимоотношения обнаружены при сравнении выживаемости в исследуемых группах больных при железистом раке легкого (рис. 5). Так, если на первый год жизни после операции показатель выживаемости в обеих группах больных был практически одинаков ($82,1 \pm 6,2$ и $84,1 \pm 3,4$ %), то 3 года после операции в 1-й группе (операция+МТ) прожили $70,3 \pm 7,1$ %, а во 2-й (операция) – $47,9 \pm 6,4$. Пятилетняя выживаемость в этих группах больных составила соответственно $52,2 \pm 8,0$ и $31,9 \pm 4,4$ %. Разница показателей в обоих случаях достоверна по log-rank – test: $p = 0,029$.

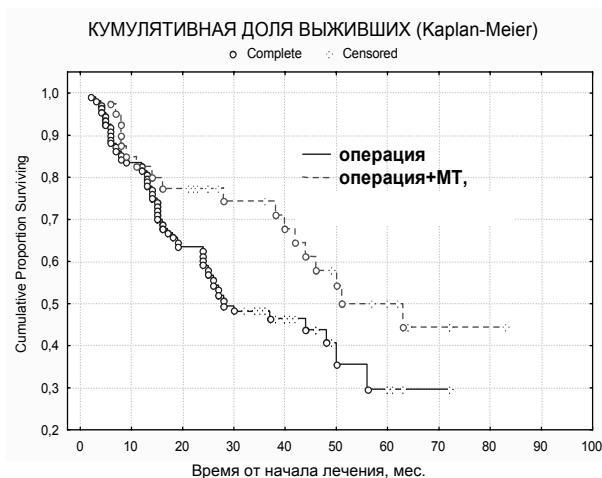


Рис. 5. Оценка выживаемости больных с железистым гистотипом рака в группах «операция» и «операция+магнитотерапия». Статистическая значимость различий оценена с помощью log-rank – test: $p = 0,029$

Для установления причины данного феномена необходимо сравнить основную и контрольную группы больных по распространенности опухолевого процесса (табл. 2).

Таблица 2

Стадии опухолевого процесса в основной и контрольной группах больных при железистом раке легкого

Группа больных	Количество больных	Стадия процесса (количество больных, $M \pm m$, %)			
		I	II	III	IV
Основная (операция+МТ)	39	23 $59,0 \pm 7,9$	12 $30,0 \pm 7,4$	4 $10,2 \pm 4,9$	–
Контрольная (операция)	113	75 $66,4 \pm 4,4$	21 $18,6 \pm 3,7$	15 $13,3 \pm 3,2$	2 1,7

Как видно из табл. 2, в обеих группах преобладали больные с I стадией процесса ($59,0 \pm 7,9$ и $66,4 \pm 4,4$ % соответственно), а как показано выше

(рис. 2), именно при I стадии было получено достоверное повышение выживаемости при послеоперационном воздействии магнитного поля. Более 3-х лет после операции прожили $58,8 \pm 5,7$ % больных железистым раком легкого I стадии, а при воздействии после операции магнитного поля – $78,7 \pm 8,5$ % (разница достоверна, $p < 0,05$).

При II – III стадиях послеоперационная МТ при железистом раке не имела преимуществ перед хирургическим лечением: 3-летняя выживаемость составила $35,3 \pm 17,5$; 5-летняя – $25,1 \pm 10,8$ %; а после только оперативного лечения – $25,3 \pm 7,2$ и $15,1 \pm 6,0$ % соответственно (разница недостоверна, $p > 0,05$).

При плоскоклеточном раке легкого, хотя доля больных с I стадией заболевания в обеих группах была тоже одинакова ($46,2 \pm 6,9$ и $48,5 \pm 4,3$ %), выживаемость в 1-й группе (операция+МТ), как было показано выше (рис. 4), не отличалась от второй (операция). При I стадии выживаемость была выше только на 3-летний срок после операции: более 3-х лет прожили $76,9 \pm 9,7$ и $59,9 \pm 6,9$ % больных (разница достоверна, $p < 0,05$); более 5 лет – $59,2 \pm 13,9$ и $58,2 \pm 9,6$ % больных соответственно.

Таким образом, анализ непосредственных результатов хирургического лечения показал снижение общего числа послеоперационных осложнений в группе больных с послеоперационным центральным воздействием ПеМП по сравнению с больными, которым это лечение после операции не проводилось. При этом отмечено отсутствие осложнений, связанных с повышением свертываемости крови (ТЭЛА, инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, артериальные и венозные тромбозы), и осложнений, которые непосредственно связаны со стрессорным действием самой хирургической операции (желудочные и кишечные кровотечения, прободные язвы желудка и 12-перстной кишки). Количество гнойных осложнений не уменьшалось, но ускорялись процессы очищения и заживления гнойных ран.

Анализ выживаемости больных показал, что послеоперационная центральная МТ, не уменьшая число возникающих рецидивов заболевания, снижает частоту отдаленного метастазирования при I стадии заболевания.

Воздействие ПеМП на центральные структуры головного мозга повысило 3-летнюю, а при железистом гистотипе раке и 5-летнюю выживаемость больных при I стадии опухолевого процесса.

Литература

1. Козлов А.М., Софьина З.П. // Вопросы онкологии. 1980. Т. 26. № 7. С. 43–46.
2. Балицкий К.П. и др. // Эксперим. онкол. 1984. Т. 5. № 1. С. 7–14.
3. Gorelic E. et al. // Hid. 1981. Vol. 27. № 6. P. 847–856.
4. Балицкий К.П., Шмалько Ю.П. Стресс и метастазирование злокачественных опухолей. Киев, 1987.
5. Kodama M. et al. // Anticancer Research. 1992. Vol. 12. № 5. P. 1603–1616.

6. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов н/Д, 1990.
7. Квакина Е.Б. Повышение неспецифической противоопухолевой резистентности с помощью безконтактного раздражения гипоталамуса: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1972.
8. Шихлярова А.И. Роль биотропных параметров ЭМ полей в повышении неспецифической противоопухолевой резистентности: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Ростов н/Д, 2001.
9. Гаркави Л.Х. и др. // Пути повышения выживаемости в онкологии. М., 1994. С. 8–13.
10. Шихлярова А.И. // Проблемы современной онкологии: Тез. докл. IV Всерос. съезда онкологов. Ростов н/Д, 1995. Т. 1. С. 249–250.
11. Эйди У.Р., Дельгадо Х., Холодов Ю.А. Электромагнитное загрязнение планеты и здоровье. Наука и человечество. М., 1989.

*Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт МЗ РФ*

6 июня 2005 г.
