

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИММУНОТЕРАПИИ В ПОДГОТОВИТЕЛЬНОМ И РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДАХ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО I—II СТАДИЙ

¹ Тюменский областной онкологический диспансер, Тюмень

² Тюменская государственная медицинская академия, Тюмень

Выявлены особенности иммунного статуса больных раком легкого I—II стадий, которым проводилось радикальное хирургическое лечение. Анализ иммунологических показателей проводился в сопоставлении с клинической картиной заболевания и сопутствующей патологией. На основании результатов клинико-иммунологического обследования и оценки иммуносупрессивного воздействия хирургического лечения определен риск развития вторичного послеоперационного иммунодефицитного состояния. Сопоставление характера и тяжести послеоперационных осложнений с расчетным риском развития вторичного иммунодефицитного состояния позволило обосновать применение иммунотерапии в подготовительном и раннем послеоперационном периодах у больных раком легкого.

Ключевые слова: рак легкого, иммунный статус, вторичный иммунодефицит.

В настоящее время накоплен достаточный опыт клинического применения иммуномодуляторов в онкологии. Наиболее изученным является использование иммунотерапии в паллиативном лечении больных распространенными формами рака для профилактики и лечения инфекционных осложнений. Иммуномодуляторы нашли широкое применение также в комплексном лечении гнойно-септических послеоперационных осложнений. Существует мнение о целесообразности включения иммуномодуляторов в предоперационную подготовку хирургических больных для своевременной профилактики инфекционных осложнений. Другой важной задачей практической онкологии является повышение эффективности хирургического лечения злокачественных новообразований и профилактика рецидивов заболевания. Роль иммунотерапии в решении этой проблемы пока не определена.

Целью настоящего исследования явилось изучение целесообразности применения иммуномодуляторов в предоперационном и раннем послеоперационном периодах при радикальном хирургическом лечении больных раком легкого I—II стадий.

Материал и методы

Обследовано 157 больных раком легкого I—II стадий, которым проводилось радикальное хирургическое лечение. Сто двадцать девять из них (82,2%) составили мужчины, 28 (17,8%) — женщины. Средний возраст больных — 53,6±3,8 года. Центральный рак легкого выявлен у 49 (31,2%) больных, периферический — у 108 (68,8%). У 103 (65,5%) пациентов диагностирована I стадия заболевания, у 54 (34,5%) — II. Опухоль локализовалась преимущественно

в верхних долях легких (66,9%), реже — в нижних долях (23,6%) и еще реже — в средней доле справа (9,5%). У всех больных диагноз был подтвержден морфологически. При гистологическом исследовании в 67,5% случаев определялся плоскоклеточный рак, в 32,5% — аденокарцинома разной степени дифференцировки.

У всех больных имелась сопутствующая патология, в структуре которой преобладали частые острые инфекционные заболевания и рецидивы хронической патологии бронхолегочной системы: хронический бронхит (62,4%), рецидивирующая пневмония (32,5%), туберкулез легких (7,7%).

Обследование больных помимо традиционных исследований включало иммунологические методы. Лабораторный иммунологический мониторинг (определение иммунного статуса до и после операции) проводился с помощью проточной лазерной цитофлуориметрии. Исследование иммунокомпетентных клеток осуществлялось с помощью стандартного набора моноклональных антител для иммунофенотипирования популяций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD56, CD20). Концентрация сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM и IgG) определялась методом радиальной иммунодиффузии в геле, концентрация циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — с помощью реакции преципитации с полиэтиленгликолем. В тестах с латексом и с помощью восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) изучалась функциональная активность нейтрофилов. Результаты иммунологического обследования больных раком легкого сравнивались со средними значениями, полученными при обследовании здоровых лиц и рекомендованными в качестве региональной нормы.

Результаты и обсуждение

Ретроспективный анализ изменения самочувствия за последнее время и подробное изучение жалоб пациентов по-

зволили выявить наиболее частые местные и общие симптомы начала заболевания. Среди местных симптомов следует отметить кашель (52,9%), боль в груди (50,6%) и одышку (39,5%). Общие симптомы, связанные с сопутствующими воспалительными осложнениями (лихорадка), наблюдались у 36,9% больных, связанные с астенизацией организма, — у 33,1%.

Семидесяти девяти больным перед операцией проведено иммунологическое исследование (табл. 1). В Т-клеточном звене иммунитета отмечался ряд особенностей. Так, общее содержание лимфоцитов CD3+ было близко к норме. В субпопуляционном составе Т-лимфоцитов наблюдалась тенденция к снижению абсолютного числа Т-хелперов, которое составило 74% средних нормальных значений и находилось на нижней границе нормы. В субпопуляции Т-цитотоксических лимфоцитов / Т-супрессоров (CD8+) также наметилась тенденция к снижению числа. Относительное число лимфоцитов CD8+ приближалось к нижней границе нормы, а абсолютное число было статистически достоверно ниже, чем у здоровых ($p < 0,05$). Иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) находился в пределах нормы.

Абсолютное и относительное число NK-клеток, отвечающих за неспецифический противоопухолевый иммунитет, составило 71,1 и 78,8% от нормы, абсолютное число NK-клеток статистически достоверно отличалось от значений в контрольной группе ($p < 0,05$). Относительное число В-лимфоцитов составило 60% от средних нормальных значений и было статистически достоверно ниже, чем у здоровых ($p < 0,05$). Абсолютное число В-лимфоцитов приближалось к нижней границе нормы. При этом отмечалось увеличение концентрации иммуноглобулинов, преимущественно за счет IgA. Уровень IgA был повышен на 52,1% и статистически достоверно отличался от средних нормальных значений ($p < 0,05$). Концентрация IgM увеличилась на 44%. Уровень мелко-, средне- и крупномолекулярных ЦИК увеличился в 1,7; 2,9 и 2,0 раза соответственно, при этом содержание средномолекулярных ЦИК было статистически достоверно выше нормы ($p < 0,05$).

В фагоцитарном звене иммунитета отмечалась незначительная тенденция к снижению фагоцитарного индекса нейтрофилов, фагоцитарное число уменьшилось в 1,5 раза ($p < 0,05$), резервный цитолитический потенциал — в 1,3 раза. Снижение резервного цитолитического потенциала нейтрофилов связано с повышением спонтанной продукции радикалов кислорода (по результатам НСТ).

Таким образом, при детальном рассмотрении особенностей иммунного статуса больных раком легкого I–II стадий были выявлены изменения со стороны Т-клеточного, гуморального и неспецифического (NK-клетки, нейтрофилы) иммунитета. Гиперпродукция IgA косвенно подтверждает наличие хронических очагов инфекции и антигенную нагрузку на слизистые оболочки. На антигенную стимуляцию указывают также высокие уровни IgM и ЦИК. Значительное увеличение концентрации средне- и крупнодисперсных ЦИК объясняется их активным образованием на фоне хронических заболеваний, а также замедленной элиминацией на фоне угнетения функциональной активности фагоцитирующих клеток. Уменьшение резервного цитолитического потенциала (НСТстим / НСТспонт) нейтрофилов указывает на истощение неспецифического клеточного иммунитета.

Для выявления взаимосвязей между иммунологическими показателями был проведен статистический анализ результа-

тов иммунологических исследований. Так, до операции у больных раком легкого отмечалась прямая корреляция между следующими показателями:

- число Т-лимфоцитов (CD3+) и число лимфоцитов ($r=0,95$);
- число Т-лимфоцитов (CD3+) и число Т-хелперов (CD4+) ($r=0,88$);
- число Т-хелперов (CD4+) и число лимфоцитов ($r=0,79$);
- число Т-хелперов (CD4+) и иммунорегуляторный индекс ($r=0,88$);
- число цитотоксических Т-лимфоцитов / Т-супрессоров (CD8+) и число лимфоцитов ($r=0,71$);
- число В-лимфоцитов (CD20+) и иммунорегуляторный индекс ($r=0,67$);
- содержание мелкомолекулярных ЦИК и уровень IgG ($r=0,72$);
- содержание мелкомолекулярных ЦИК и содержание средне- и крупномолекулярных ЦИК ($r=0,65$ и $r=0,66$ соответственно);
- содержание средномолекулярных ЦИК и содержание крупномолекулярных ЦИК ($r=0,9$);
- содержание крупномолекулярных ЦИК и уровень IgG ($r=0,61$);
- спонтанный НСТ и стимулированный НСТ ($r=0,82$);
- спонтанный НСТ и содержание мелкомолекулярных ЦИК ($r=0,601$).

Кроме того, была отмечена обратная корреляция между следующими показателями:

- число Т-лимфоцитов (CD3+) и содержание мелко-, средне- и крупномолекулярных ЦИК ($r = -0,605$, $r = -0,743$ и $r = -0,682$ соответственно);
- число Т-хелперов (CD4+) и число цитотоксических Т-лимфоцитов / Т-супрессоров (CD8+) ($r = -0,757$);
- число Т-хелперов (CD4+) и содержание мелко- и крупномолекулярных ЦИК ($r = -0,681$, $r = -0,601$ соответственно);
- число цитотоксических Т-лимфоцитов / Т-супрессоров (CD8+) и иммунорегуляторный индекс ($r = -0,925$);
- число цитотоксических Т-лимфоцитов / Т-супрессоров (CD8+) и уровень IgM ($r = -0,74$);
- число NK-клеток (CD56+) и число В-лимфоцитов (CD20+) ($r = -0,71$);
- число NK-клеток (CD56+) и число Т-хелперов (CD4+) ($r = -0,66$);
- число NK-клеток CD56+ и содержание средномолекулярных ЦИК ($r = -0,612$);
- уровень IgM и число лимфоцитов ($r = -0,635$);
- стимулированный НСТ и число лимфоцитов ($r = -0,615$).

На наш взгляд, иммунный статус пациентов отражал совокупность влияний ряда факторов: возраста, стресса, вредных привычек, фоновой патологии и онкологического заболевания. Несмотря на начальную стадию заболевания, у пациентов наблюдались местные и общие симптомы, обусловленные опухолевым процессом, а также многочисленные разнонаправленные изменения иммунологических показателей. Однако средние показатели по группе в целом нивелировали более выраженные нарушения в иммунном статусе отдельных больных, например в возрастной группе старше 70 лет (3,8%), у лиц с хроническим алкоголизмом (3,2%) и туберкулезом (7,6%) в анамнезе. Различий в иммунном статусе в зависимости от гистологического типа опухоли мы не обнаружили.

Лейкограмма отражает сложные нейроэндокринные изменения в организме и позволяет оценивать адаптацию

Т а б л и ц а 1

Иммунный статус больных раком легкого (M±m)

Изучаемый показатель	Обследуемые группы	
	основная	контрольная
Лейкоциты, $\times 10^9 \text{ л}^{-1}$	5,43±0,32	6,00±0,80
Лимфоциты, $\times 10^9 \text{ л}^{-1}$	1,98±0,28	2,00±0,12
Лимфоциты, %	32,6±3,8	33,0±1,6
Т-лимфоциты (CD3+), $\times 10^9 \text{ л}^{-1}$	1,24±0,25	1,30±0,11
Т-лимфоциты (CD3+), %	68,3±4,7	60,0±3,2
Т-хелперы (CD4+), $\times 10^9 \text{ л}^{-1}$	0,74±0,15	1,00±0,98
Т-хелперы (CD4+), %	38,1±4,6	40,0±2,8
Цитотоксические Т-лимфоциты / Т-супрессоры (CD8+), $\times 10^9 \text{ л}^{-1}$	0,37±0,07 ^a	0,50±0,06
Цитотоксические Т-лимфоциты / Т-супрессоры (CD8+), %	20,5±3,4	25,0±2,4
Иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+)	1,87±0,35	2,00±0,50
NK-клетки (CD56+), $\times 10^9 \text{ л}^{-1}$	0,245±0,04 ^a	0,35±0,04
NK-клетки (CD56+), %	12,6±2,7	16,0±1,8
В-лимфоциты (CD20+), $\times 10^9 \text{ л}^{-1}$	0,14±0,04	0,15±0,03
В-лимфоциты (CD20+), %	4,8±0,8 ^a	8,0±1,1
Иммуноглобулины, г/л		
IgA	2,89±0,40 ^a	1,90±0,46
IgM	2,16±0,56	1,50±0,32
IgG	12,50±2,72	11,00±1,02
ЦИК, опт. ед.		
мелкомолекулярные	173,8±26,6	100±50
среднемолекулярные	57,3±10,5 ^a	20,0±15,0
крупномолекулярные	13,8±2,8	7,0±3,5
Фагоцитарный индекс, %	82,3±6,5	90,0±4,6
Фагоцитарное число	5,6±0,6 ^b	8,6±0,4
НСТ, %		
спонтанный	17,5±5,2	10,0±1,4
стимулированный	38,6±6,9	30,0±2,8
Резервный цитолитический потенциал (НСТстим / НСТспонт)	2,7±0,6	3,5±0,5
^a p<0,05 при сравнении с показателями в контрольной группе.		
^b p<0,01 при сравнении с показателями в контрольной группе.		

больных к патологическому процессу. В своей работе мы использовали методику, предложенную Л. Х. Гаркави и Е. Б. Квакиной [1]. У большинства обследованных пациентов наблюдалась реакция тренировки, т. е. такой тип реакции адаптации, который соответствует низкой реактивности. Для оценки адаптации дополнительно определялось содержание глюкокортикоидов. Для реакции тренировки характерны нормальные уровни глюкокортикоидов. Именно такие уровни и были выявлены у обследованных нами больных (концентрация кортизола в плазме в утренние часы $572,5 \pm 42,4$ нмоль/л). Известно, что реакция тренировки повышает сопротивляемость организма медленно и недостаточно при наличии злокачественного новообразования, а стимуляция противоопухолевого иммунитета наблюдается при реакции активации. Поддержание в организме реакции активации повышает эффективность противоопухолевого лечения [2]. Таким образом, анализ лейкоцитарной формулы позволил нам сделать предварительное заключение о недостаточной иммунологической реактивности при раке легкого.

В задачи исследования входила также оценка риска острого иммунодефицитного состояния у больных раком легкого в послеоперационном периоде. К факторам риска послеоперационного иммунодефицитного состояния при раке легкого относятся стресс в предоперационном периоде [5; 11; 13], в развитии которого играет роль негативная реакция пациентов на поставленный им диагноз; стресс в результате хирургической травмы [7; 8; 17; 19]; общая анестезия [12; 16; 20]; большая операционная рана [9; 15; 21]; продолжительность хирургического вмешательства более 2 ч [16]; локализация хирургического вмешательства (в зоне жизненно важных органов); кровопотеря [3; 4; 6; 10; 18; 21]. Кроме того, поскольку большинство больных раком легкого страдают хроническими заболеваниями бронхолегочной системы и в течение многих лет курят (от 10 до 45 лет, по нашим данным), злокачественное новообразование развивается в зоне с исходным нарушением местной иммунологической реактивности.

В большом числе экспериментальных работ и клинических наблюдений показано иммуносупрессивное действие антибиотиков, даже при кратковременном применении. Антибиотики вызывают дефекты антителогенеза, снижают противовирусный иммунитет (особенно к вирусу гриппа), подавляют реакцию бласттрансформации лимфоцитов, снижают цитотоксическую активность Т-лимфоцитов, угнетают фагоцитоз [3]. Кроме того, в результате антибиотикотерапии часто развиваются дисбиотические состояния кишечника, отражающие дефицит местных защитных реакций [7; 8]. Фактором риска послеоперационного иммунодефицита является и возраст больных. В нашем исследовании треть пациентов была старше 60 лет. У пожилых людей существенно ограничены адаптивные реакции на стресс, повышен риск длительного транзитного иммунодефицита на фоне хирургического вмешательства, часто наблюдаются сопутствующие заболевания (по нашим данным, у 100% больных). Перечисленные факторы риска представлены в табл. 2.

Анализ факторов риска послеоперационного иммунодефицитного состояния у больных раком легкого показал высокую вероятность глубокого и длительного иммунодефицита. По литературным данным, он вовлекает все звенья иммунитета: Т-клеточное звено, гуморальное звено, фагоцитоз, систему комплемента и цитокиновую сеть. Клинические последствия иммунодефицита могут оказывать влияние не только на течение ближайшего послеоперационного пери-

ода, но и на отдаленные результаты хирургического лечения рака легкого.

Оценка течения послеоперационного периода проводилась на основании результатов клинического, рентгенологического и лабораторных исследований. Полный комплекс исследований в послеоперационном периоде прошли 89 больных. В большинстве случаев (91,0%) они жаловались на боль, несколько реже — на кашель (50,6%). Некоторые пациенты отмечали кровохарканье (11,2%) и затрудненное дыхание (10,1%).

Температурная реакция наблюдалась у всех больных, но имела различный характер. Так, повышение температуры тела в течение первых 7 сут после операции (в среднем в течение $3,2 \pm 0,8$ сут) наблюдалось у 40,4% больных. Температура носила субфебрильный характер и была связана с хирургической травмой. У части пациентов (31,5%) наблюдался подъем температуры через 7—14 сут после операции. При этом температура была фебрильной и сопровождалась клиническими признаками инфекционного осложнения. Лихорадка сохранялась в среднем $5,4 \pm 1,6$ сут. У 27,0% больных отмечались неоднократные эпизоды подъема температуры, которая иногда была фебрильной. Лихорадка в этих случаях продолжалась в среднем $4,2 \pm 0,5$ сут, эпизодов подъема температуры отмечалось 2—3 и более. На фоне подъема температуры тела у пациентов наблюдались признаки инфекционной патологии. У 13 (14,6%) больных температурная реакция наблюдалась в течение всего послеоперационного периода (средняя продолжительность госпитализации составила $26,3 \pm 2,8$ сут). Температура носила субфебрильный характер. У 8 из них (9,0%) лихорадка отмечалась и до операции. Эти больные предъявляли жалобы на слабость, плохое самочувствие. В отдельных случаях отмечались признаки вялотекущей инфекции, вызванной преимущественно эндогенной микрофлорой (обострение хронических очагов инфекции или заболевания, обусловленные условно-патогенными возбудителями). Во всех случаях повышения температуры в послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия.

У 17 (19,1%) пациентов данной группы развились послеоперационные осложнения, в том числе у 12,4% — гнойно-

Т а б л и ц а 2

Факторы риска острого послеоперационного иммунодефицитного состояния у больных раком легкого I—II стадий

Фактор	Оценка, баллы
Предоперационный стресс	1
Стресс вследствие хирургической травмы	1
Общая анестезия	1
Размер операционной раны (пульмонэктомия, лобэктомия)	1
Продолжительность операции 2,5—3 ч	1
Анатомическая локализация	1
Кровопотеря	1
Иммунотоксическое действие лекарственных средств	1

септические. Двое больных после пульмонэктомии умерли вследствие острой сердечно-легочной недостаточности.

Всем пациентам проводились лабораторные исследования. В общем анализе крови в первые сутки после операции отмечались абсолютная и относительная лимфопения, абсолютный и относительный нейтрофильный лейкоцитоз, повышение СОЭ. Оценка количественных показателей лейкограммы по методике Л. Х. Гаркави и Е. Б. Квакиной показала, что в первые сутки после операции пациенты находились в состоянии острого стресса, причиной которого было хирургическое вмешательство. Вследствие этого отмечались резкие колебания гематологических индексов (лейкоцитарного индекса интоксикации, индекса Гаркави) и повышение СОЭ.

На 10-е сутки после операции в общем анализе крови сохранялась относительная лимфопения, наблюдались тенденции к эозинофилии и абсолютный нейтрофильный лейкоцитоз на фоне продолжающейся активной воспалительной реакции. При анализе реакции адаптации организма у 38 (42,7%) больных отмечался переход из острого стресса в хронический, у 51 (57,3%) — в наблюдавшуюся до операции реакцию тренировки с низкой реактивностью. Поскольку течение и прогноз заболевания связаны с характером адаптационной реакции, переход в хронический стресс являлся неблагоприятным признаком. Сочетание лимфопении и эозинофилии при хроническом стрессе в послеоперационном периоде свидетельствовало об истощении продукции глюкокортикоидов корой надпочечников, что клинически подтверждалось наличием активного воспаления (лихорадка и дальнейшее повышение СОЭ).

По литературным данным, общая неспецифическая адаптационная реакция на различные раздражители влияет на противоопухолевую резистентность организма. Известно, что максимальное повышение противоопухолевой резистентности развивается при общей неспецифической адаптационной реакции активации. Многочисленные экспериментальные исследования подтвердили, что индукция и поддержание стресса способствуют прогрессии злокачественных опухолей [2]. Таким образом, анализ результатов таких стандартных исследований, как общий анализ крови, позволяет оценивать развитие и динамику адаптационных реакций у онкологических больных в процессе лечения и динамического наблюдения.

На 14—17-е сутки после операции проводилось иммунологическое исследование. Оно выполнено 53 пациентам. Через 2 нед после операции у них отмечались признаки острого постстрессового иммунодефицита, вызванного хирургическим вмешательством. На это указывала динамика иммунологических показателей. По сравнению с исследованием, проведенным до операции, в позднем послеоперационном периоде отмечалось статистически достоверное уменьшение числа лимфоцитов. Относительное число лимфоцитов снизилось на 34,8% ($p<0,01$), абсолютное — на 22,7% ($p<0,01$). Общее число зрелых Т-лимфоцитов (CD3+) уменьшилось на 13,7%, Т-хелперов (CD4+) — на 28,6% ($p<0,05$). Относительное число цитотоксических Т-лимфоцитов / Т-супрессоров (CD8+) увеличилось на 38,5% ($p<0,05$), хотя абсолютное число этих клеток изменилось незначительно. За счет повышения числа цитотоксических Т-лимфоцитов / Т-супрессоров (CD8+) иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) снизился до 1,34. Достоверно уменьшилось абсолютное число NK-клеток (CD56+) ($p<0,05$). На 17,1% снизился фагоцитарный индекс нейтрофилов ($p<0,05$), в 1,9 раза уменьшился

резервный цитолитический потенциал этих клеток ($p<0,01$). Снижение резервного цитолитического потенциала произошло за счет статистически достоверного снижения стимулированного НСТ ($p<0,01$).

На фоне угнетения неспецифического и клеточного иммунитета сохранялось напряжение гуморального иммунитета. Отмечалось повышение концентрации низкомолекулярных ЦИК (на 28,4%, $p<0,05$), концентрация которых коррелирует с активностью воспалительного процесса. СОЭ в позднем послеоперационном периоде увеличилась на 51,6% по сравнению со значением, полученным до операции, и на 26,6% по сравнению с ранним послеоперационным периодом. После хирургического удаления опухоли отмечалось достоверное снижение уровней средне- и высокомолекулярных ЦИК ($p<0,05$). Тенденция к эозинофилии при обследовании на 10-е сутки после операции и напряжение гуморального иммунитета косвенно свидетельствуют о смещении баланса иммунорегуляторных клеток Th1/Th2 в сторону Th2.

Таким образом, через 2—3 нед после операции у больных раком легкого сохраняется нейтрофильный лейкоцитоз с низкой функциональной активностью нейтрофилов (поглотительная и переваривающая способности) и отмечается дефицит лимфоцитов, в том числе с хелперной и цитотоксической функцией, в периферической крови. Косвенные признаки указывают на преимущественную активацию гуморального иммунитета. В условиях инфекционной и, возможно, опухолевой антигенной нагрузки на организм такой иммунологический ответ является неадекватным, поскольку сохраняются условия для активации эндогенной инфекции и снижается эффективность противоопухолевого иммунитета. Данное заключение подтверждается результатами клинического обследования пациентов: развитием гнойно-септических осложнений, лихорадки, потребностью в антибиотикотерапии (у части пациентов субфебрильная температура сохранялась даже на фоне лечения антибактериальными средствами).

Выводы

1. У больных раком легкого I—II стадий отмечаются изменения со стороны Т-клеточного, гуморального и неспецифического (NK-клетки, нейтрофильные фагоциты) иммунитета.
2. Нарушения иммунитета у больных раком легкого отражают совокупность влияния ряда факторов: возраст, стресс, вредные привычки, наличие фоновой патологии и онкологического заболевания.
3. Анализ факторов риска послеоперационного иммунодефицита у больных раком легкого I—II стадий демонстрирует высокую вероятность развития глубокого и пролонгированного иммунодефицитного состояния, клинические последствия которого могут влиять не только на течение ближайшего послеоперационного периода, но и на отдаленные результаты хирургического лечения рака легкого.
4. Лихорадка в послеоперационном периоде наблюдается у всех больных раком легкого. При этом в большинстве случаев (более 70%) повышение температуры связано с присоединением инфекционных осложнений, обострением хронических очагов инфекции или активизацией условно-патогенной микрофлоры. Во всех случаях температурная реакция требует назначения антибактериальных средств.
5. В послеоперационном периоде у больных меняется реакция адаптации организма. У 42,7% больных развивается хронический стресс, у 57,3% — реакция тренировки с низкой реактивностью, наблюдавшаяся до операции. Это сопровож-

Таблица 3

Лихорадка в послеоперационном периоде (n=89)

Сроки возникновения	Средняя продолжительность (M±m), сут	Частота	
		абс.	%
В течение первых 7 сут	3,2±0,8	36	40,4
Через 7—14 сут после операции	5,4±1,6	28	31,5
Эпизодические подъемы температуры в течение послеоперационного периода	4,2±0,5	24	27,0
В течение всего послеоперационного периода	26,3±2,8	13	14,6

дается признаками активного воспаления (лихорадка и дальнейшее повышение СОЭ).

6. В позднем послеоперационном периоде у больных раком легкого развивается вторичное иммунодефицитное состояние, сохраняются условия для активизации эндогенной инфекции и снижается эффективность иммунологического надзора за опухолевыми клетками.

7. Выявленные иммунные нарушения обосновывают применение иммуностимулирующих средств в пред- и послеоперационном периоде у больных раком легкого I—II стадий, которым проводится радикальное хирургическое лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б. Определение неспецифической противоопухолевой резистентности организма на этапах лечения злокачественных новообразований. — Киев: Наукова Думка, 1994. — 220 с.
2. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. — Ростов: Медицина, 1979. — 128 с.
3. Гришина Т. И., Луцевич Э. В., Праздников Э. Н. и др. Сравнительная оценка эффективности трех иммунокорригирующих препаратов при травмах печени // Рус. журн. иммунол. — 1999. — Т. 4 (доп. 1). — С. 265—270.
4. Луцевич Э. В., Праздников Э. Н., Гришина Т. И. и др. Динамика иммунных нарушений у больных с повреждениями печени в процессе лечения // Луцевич Э. В. (ред.). Новые технологии в клинической медицине — Т. 3. — М.: Медицина, 1999. — С. 23—24.
5. Соколов Е. И. (ред.). Клиническая иммунология. — М.: Медицина, 1998. — С. 74—104.
6. Станулис А. И., Гришина Т. И., Кузеев Р. Е. и др. Профилактика послеоперационных осложнений при гастродуоденальных кровотечениях // Луцевич Э. В. (ред.). Новые технологии в клинической медицине — Т. 3. — М.: Медицина, 1999. — С. 49—58.
7. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Изменение иммунитета при хирургических вмешательствах // Анналы хир. гепатол. — 1990. — Т. 3, №2. — С. 100—110.
8. Хаитов Р. М., Щельцына Г. Л., Бутаков А. А. и др. Полиоксидоний в профилактике и лечении гнойной хирургической инфекции // Хирургия. — 1997. — №1. — С. 49—54.
9. Allendorf J. D., Bessler M., Wielan R. I. et al. Postoperative immune function varies inversely with the degree of surgical trauma in a murine model // Surg. Endosc. — 1997. — Vol. 11. — P. 511—516.
10. Chaudry I. H., Ayala A. Mechanism of increased susceptibility to infection following hemorrhage // Am. J. Surg. — 1993. — Vol. 165 (suppl. 2A). — S. 59—67.
11. Ertel W., Faist E., Nestle C. et al. Dynamics of immunoglobulin synthesis after major trauma. Influence of recombinant lymphokines // Arch. Surg. — 1989. — Vol. 124, N 12. — P. 1437—1442.
12. McBride W. T., Armstrong M. A., McBride S. J. Immunomodulation: an important concept in modern anaesthesia // Anaesthesia. — 1996. — Vol. 51. — P. 465—473.
13. Meert K. L., Ofenstein L. P., Genyey C. et al. Elevated transforming growth factor b concentration correlated with posttrauma immunosuppression // J. Trauma. — 1996. — Vol. 40, N 6. — P. 901—906.
14. Muriel C., Garda-Sandiez A., Sanchez F. et al. Changes in the immunologic status related to the duration of the anesthesia/surgery procedure // Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. — 1996. — Vol. 43. — P. 160—163.
15. Redmond H. P., Watson R. W., Houston T. et al. Immune function in patients undergoing open laparoscopic cholecystectomy // Arch. Surg. — 1994. — Vol. 129. — P. 1240—1246.
16. Salo M. Effects of anaesthesia and surgery on immuneresponce // Anaesthesia. — 1996. — Vol. 51. — P. 318—323.
17. Saha T. M., Di Luzio N. R. Surgical stress and reticuloendothelial function // Surgery. — 1969. — Vol. 65. — P. 801—807.
18. Schmand J. F., Ayala A., Chaudry I. H. Effects of trauma, duration of hypotension, and resuscitation regimen on cellular immunity after hemorrhagic shock // Crit. Care Med. — 1994. — Vol. 22. — P. 1076—1083.
19. Slade M. S., Simmons R. L., Yinis E. et al. Immunodepression after major surgery in normal patients // Surgery. — 1975. — Vol. 78. — P. 363—372.
20. Wierusz-Wysocka B., Wysocki H., Wykretowicz A. et al. The influence of increasing glucose concentration on selected functions of polymorphonuclear neutrophils // Acta Diabetol. — 1988. — Vol. 25, N 4. — P. 283—288.
21. Zellweger R., Ayala A., DeMaso C. M. et al. Trauma-hemorrhage causes prolonged depression in cellular immunity // Shock. — 1995 — Vol. 4. — P. 149—153.

Поступила 01.09.2003

M. M. Naumov¹, L. F. Chernetsova², P. B. Zotov¹

**CLINICOIMMUNOLOGICAL RATIONALE FOR PREPARATORY AND
EARLY POSTOPERATIVE IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH
STAGE I-II LUNG CANCER**

¹ Tyumen Regional Cancer Center, Tyumen

² State Medical Academy of Tyumen, Tyumen

Immunity status was examined in patients with stage I—II lung cancer receiving radical surgical treatment. Analysis of immune parameters was performed in comparison with the patients' clinical patterns and concomitant diseases. The risk of secondary postoperative immunodeficiency was calculated basing on the clinicoimmunological assessments and the surgery immunosuppressive effects. Analysis of character and severity of postoperative complications in relation to the calculated risk of secondary immunodeficiency made a rationale for preparatory and early postoperative immunotherapy in lung cancer patients.

Key words: lung cancer, immunity status, secondary immunodeficiency.
