

ВЛИЯНИЕ РЕГИОНАРНОЙ ЛИМФОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

Артем Александрович ЗЕЙДЛИЦ¹, Михаил Семенович ЛЮБАРСКИЙ²,
Юрий Эммануилович НАРОВ¹, Виталий Валерьевич МОРОЗОВ³

¹ ГБУЗ НСО Новосибирский областной онкологический диспансер
630108, г. Новосибирск, ул. Плехотного, 2

² ФГБУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

³ ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8

Первое место в структуре смертности населения России от злокачественных новообразований занимают опухоли трахеи, бронхов, легких. Учитывая влияние некоторых интерлейкинов на возникновение, развитие и течение онкологических заболеваний, было выполнено исследование изменения содержания ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона- γ и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови 96 пациентов до и после оперативного вмешательства по поводу рака легкого. Изучено влияние различных видов регионарной лимфотропной терапии на течение воспалительного процесса в послеоперационном периоде. Выявлено быстрое купирование проявлений воспалительного процесса в условиях лимфотропной коррекции, что выразилось в снижении содержания цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови пациентов к 7 суткам послеоперационного периода. В результате использования различных способов введения комплексной лекарственной смеси в лимфатический регион легких была уменьшена частота послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: рак легкого, воспалительный процесс, интерлейкины, лимфотропная терапия, послеоперационные осложнения.

В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований наибольший удельный вес составляют опухоли трахеи, бронхов, легких (17,9 %). В Новосибирске и Новосибирской области стабильно регистрируется высокий уровень заболеваемости раком легкого [6]. Единственным методом лечения на ранних стадиях данного заболевания является хирургический, при более распространенных формах добавляется химиотерапия и/или лучевое воздействие, значительно влияющие на утяжеление течения эндотоксикоза при онкологической патологии [2]. Обязательный компонент хирургического лечения – удаление в едином блоке с легким или его частью жировой клетчатки корня легкого и средостения на стороне поражения с лимфатическим аппаратом. Это определяет массивность вмешательства и высокую вероятность развития синдрома системного воспалительного ответа. Кроме того, существенно поражаются

функции регионарной лимфатической системы, в том числе дренажная и детоксикационная [3]. Операционный стресс накладывает определенный отпечаток на состояние реактивности организма пациента. На сегодняшний день доказано существенное влияние интерлейкинов на возникновение, развитие и течение многих онкологических заболеваний, во многих трудах отмечается связь изменений цитокинового профиля с изменениями в иммунобиохимическом гомеостазе организма [1]. Трансформация общей реактивности организма проявляется снижением противоопухолевого клеточного иммунитета, угнетением антимикробной резистентности, что отражается на статистике послеоперационных осложнений [9]. В НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН разработаны новые лимфотропные технологии [4], которые используются в онкологической практике [5, 7] и в торакальной хирургии [8]. Это создает базу для новых реше-

Зейдлиц А.А. – аспирант, врач-онколог

Любарский М.С. – д.м.н., проф., член-кор. РАМН, зам. директора

Наров Ю.Э. – д.м.н., проф., консультант

Морозов В.В. – д.м.н., проф., старший научный сотрудник ИХБФМ СО РАН

ний в хирургии легких с целью профилактики послеоперационных осложнений путем влияния на течение системной воспалительной реакции.

С целью изучения особенностей воспалительного процесса у пациентов, оперированных по поводу рака легкого, ведения ближайшего послеоперационного периода при использовании различных методик лимфотропной коррекции определяли концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона- γ (ИНФ- γ) и циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови пациентов до оперативного вмешательства по поводу рака легкого и на 7-е сутки послеоперационного периода при использовании различных видов лимфотропной терапии, а также провели сравнительную оценку динамики деструктивно-воспалительной реакции в ближайшем послеоперационном периоде в зависимости от способа ведения больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное клиническое исследование типа «случай – контроль» в параллельных группах. Критериями включения в исследование были наличие диагноза рака легкого, наличие показаний к оперативному радикальному лечению рака легкого, возраст от 45 до 70 лет, отсутствие декомпенсированных состояний по любым органам и системам, информированное согласие пациента на участие в исследовании. Под наблюдением находилось 96 пациентов, направленных на госпитализацию онкологом поликлиники по месту жительства в Новосибирский областной онкологический диспансер. У 83 пациентов (86,5 %) образование в легких выявлено по результатам флюорографии при проведении профилактического медицинского осмотра, 13 пациентов (13,5 %) направлены к онкологу специалистами других профилей.

Возраст пациентов составлял от 52 до 63 лет. Все пациенты, включенные в исследование, были мужчинами. Центральный рак левого легкого выявлен у 21 больного, рак правого легкого обнаружен в 18 случаях. Периферическая форма рака правого легкого диагностирована у 27, левого – у 30 пациентов. Стадия заболевания IA (T1N0M0) выявлена в 22 %, IB (T2N0M0) – в 42 %, IIA (T1N1M0) – в 24 %, IIB (T2N1M0) – в 12 % случаев.

У всех пациентов выявлена сопутствующая пульмонологическая патология – хроническая обструктивная болезнь легких и хронический обструктивный бронхит в 37 (38,5 %) и 59 (61,5 %) случаях соответственно. Несколько реже встречалась патология сердечно-сосудистой системы и

желудочно-кишечного тракта. Заболевания сосудов нижних конечностей в виде облитерирующего атеросклероза и варикозной болезни нижних конечностей обнаружены у 16 (16,7 %) и 9 (9,4 %) пациентов соответственно.

Всем пациентам выполнено оперативное радикальное лечение рака легкого. В двух случаях (2,1 % наблюдений) осуществлена билобэктомия, эти больные были распределены в основных группах, пульмонэктомия выполнена у 29 пациентов (30,2 %), в остальных случаях (65 больных, или 67,7 %) произведены лобэктомии (в зависимости от локализации патологического очага). Распределение видов операций в группах исследования было равномерным. Верификацию диагноза осуществляли на основании гистологического исследования операционного материала. По данным патоморфологического заключения, у пациентов группы исследования чаще всего встречался плоскоклеточный неороговевающий тип рака – 71 случай (74 %), а ороговевающая форма была выявлена лишь у трех пациентов (3,1 %).

Включенные в исследование пациенты были разделены на 3 группы. В первую основную группу («МЛИ») были включены 30 пациентов, которым выполняли межкостистые лимфотропные инъекции (в асептических условиях на уровне Th2 – Th3, Th3 – Th4, Th4 – Th5 вводили приготовленную *ex tempore* комплексную лекарственную смесь, состоящую 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, распределяя объем вводимой смеси равномерно в точках введения). Курс включал 5 ежедневных инъекций, при этом первые две инъекции выполнялись до оперативного лечения, курс продолжался без перерыва и в послеоперационном периоде, в течение которого кроме лимфотропной терапии проводилось лечение по стандартной схеме.

Во вторую основную группу («СЛИ») были отнесены 34 человека, им выполняли субкисфидальные инъекции (в клетчатку переднего средостения через точку Марфана) на глубину 2–3 см в асептических условиях вводили приготовленную *ex tempore* комплексную лекарственную смесь, состоящую из 32 ЕД лидазы, 4 мг дексаметазона, 100 мг 10 % раствора лидокаина, до 5–7 мл 40 % раствора глюкозы с добавлением 1000 мг цефтриаксона. Инъекции начинали за 2 дня до оперативного лечения, выполнялись ежедневно, в том числе и в день операции, курс лимфотропного лечения составлял 5 дней. Пациентам этой группы также назначали стандартную послеоперационную схему.

Третья группа («контроль») была сформирована из 32 человек, которым проводилась традиционная схема лечения.

Для оценки выраженности синдрома эндотоксикоза определяли лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Кальф-Калифа: $ЛИИ = (4МЛ + 3Ю + 2П + С) \times (ПЛ + 1) / (М + Л) \times (\mathcal{E} + 1)$, где МЛ – относительное содержание (%) миелоцитов, ПЛ – плазматических клеток, Ю – юных, П – палочкоядерных, С – сегментоядерных, М – моноцитов, Л – лимфоцитов, Э – эозинофилов. ЛИИ считали нормальным при значениях < 1 . Также рассчитывали гематологический показатель интоксикации (ГПИ) по формуле Васильева – Комар: $ГПИ = ЛИИ \times K_{л} \times K_{соэ}$, где $K_{л}$ – поправочный коэффициент на лейкоцитоз, $K_{соэ}$ – поправочный коэффициент на СОЭ. За норму принят ГПИ $0,69 \pm 0,09$. Содержание молекул средней массы в плазме крови определяли по методу Габриэлян на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 254 и 280 нм, фибриногена – при помощи хронометрического метода по Clauss на коагулометре CGL 2110 (Беларусь) с использованием диагностического набора «Ольвекс Диагностикум Тех-Фибриноген-тест» (г. Санкт-Петербург). Концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИНФ- γ в сыворотке крови измеряли с использованием коммерческих тест-систем производства ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) по инструкции производителя, результаты иммуноферментного анализа регистрировали на вертикальном фотометре «Униплан» (Россия) при длине волны 450 нм. Содержание циркулирующих иммунных комплексов определяли методом жидкостной преципитации в 4%-м полиэтиленгликоле (ПЭГ-6000), величину оптической плотности читали против контроля при длине волны 450 нм на вертикальном спектрофотометре Multiscan MMS-340 (США).

В качестве нормативных значений изучаемых показателей были использованы данные, полученные при обследовании 20 «практически здоровых» лиц. Гендерно-возрастные характеристики испытуемых соответствовали критериям включения, испытуемые не предъявляли субъективных жалоб, в анамнезе у них не отмечалось наличия онкологических, аутоиммунных заболеваний, а также острых инфекционно-воспалительных заболеваний и их обострений за 3 мес. до проведения обследования.

При выполнении статистического анализа полученных данных проблему множественных сравнений преодолевали с помощью дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса. Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью критерия Ман-

на–Уитни, в связанных попарно выборках – с помощью критерия Вилкоксона. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ЦИК в сыворотке крови пациентов основных и контрольной групп до операции по поводу рака легкого были достоверно выше, чем у «практически» здоровых лиц, по содержанию интерферона- γ (ИНФ- γ) различий не выявлено (см. рисунок). При оценке динамики данных показателей на фоне проводимого лечения выяснилось, что использование межкостистых и субкисфоидалных лимфотропных инъекций приводит к снижению активности воспалительного процесса уже к 7 суткам послеоперационного периода. Это проявляется достоверным снижением содержания основного провоспалительного цитокина ИЛ-1 β (см. рисунок, а), провоспалительных цитокинов ИЛ-6 (см. рисунок, б) и ИЛ-8 (см. рисунок, в) в сыворотке крови пациентов 1 и 2 основных групп относительно исходных данных до оперативного вмешательства, в отличие от динамики этих цитокинов в контрольной группе. Выявленное достоверное снижение в сыворотке крови пациентов основных групп относительно исходных данных до оперативного вмешательства, концентраций индуктора гуморального звена иммунной системы ИЛ-4 (см. рисунок, г) и интегрального показателя активации гуморального звена иммунной системы ЦИК (см. рисунок, д) свидетельствует об уменьшении антигенной нагрузки к 7 суткам послеоперационного периода в отличие от пациентов контрольной группы. При этом использование предлагаемых схем лечения не влияет на концентрацию ИНФ- γ (см. рисунок, е).

Применение в периоперационном периоде лимфотропной антибактериальной терапии приводит к быстрому купированию проявлений эндотоксикоза в ближайшем послеоперационном периоде, что подтверждается более быстрым и выраженным снижением гематологического показателя интоксикации (в 4 раза), лейкоцитарного индекса интоксикации (в 4,6 раза), уровня фибриногена (в 1,33 раза) и концентрации молекул средней массы (при длине волны 254 нм в 1,5 раза, при длине волны 280 нм в 1,2 раза).

Полученные данные, несомненно, свидетельствуют о положительном влиянии субкисфоидалных и межкостистых способов введения лекар-

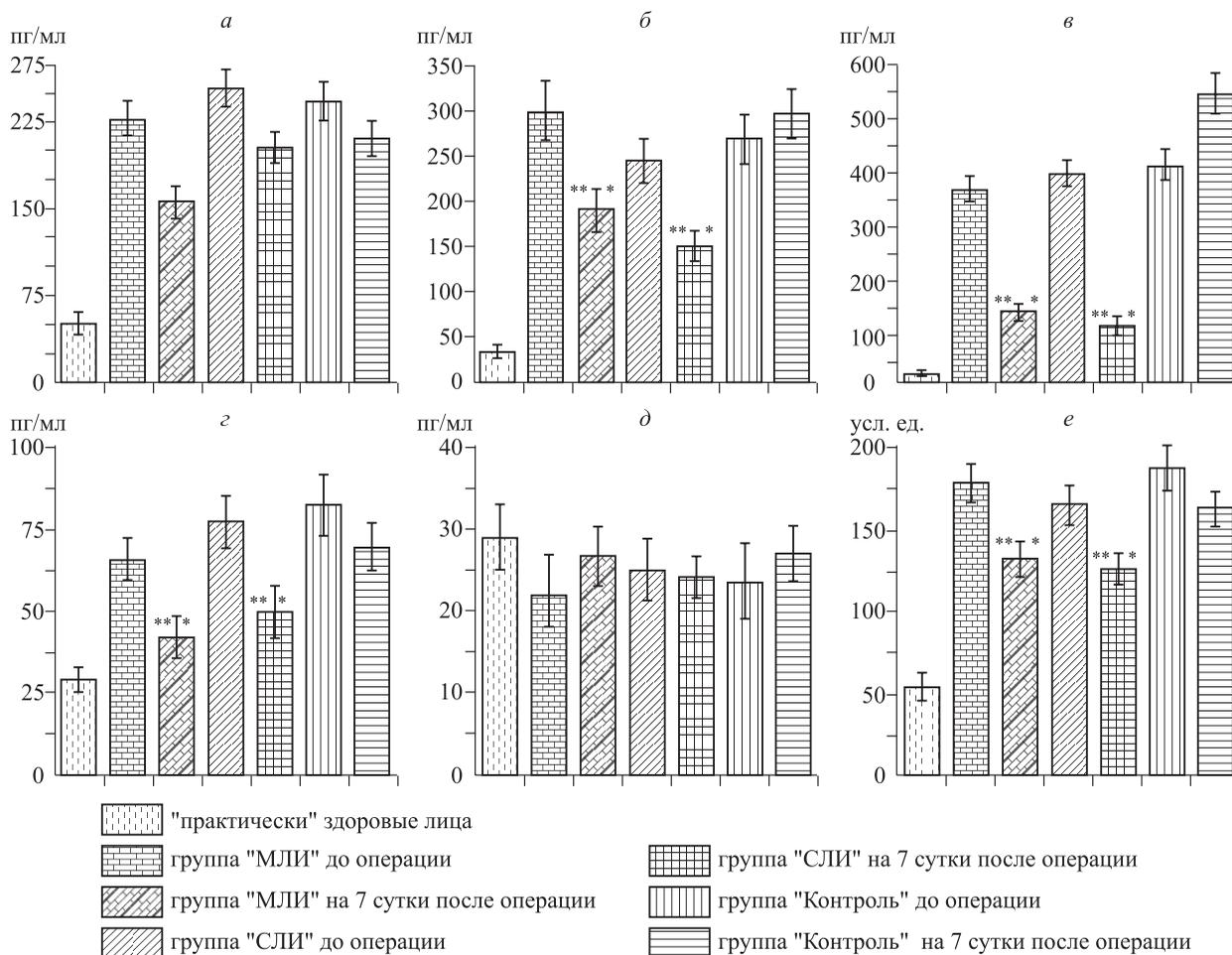


Рис. Содержание ИЛ-1β (а), ИЛ-6 (б), ИЛ-8 (в), ИЛ-4 (г), ИНФ-γ (д), ЦИК (е) в группах исследования. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – до операции, ** – на 7-е сутки после операции пациентов группы «СЛИ»

ственной смеси на выраженность эндотоксикоза в послеоперационном периоде. Они способствуют быстрому регрессу лабораторных показателей эндотоксикоза вне зависимости от способа введения, тем самым создавая благоприятные условия для быстрой реабилитации в послеоперационном периоде и обеспечивая надежную профилактику послеоперационных осложнений за счет стимуляции детоксикационной функции и восстановления барьерной функции лимфатической системы в регионе легких. Имеются некоторые отличия в использовании разных способов введения – при субкисфоиальном введении комплексной лимфотропной лекарственной смеси достигается более быстрая регрессия показателей СОЭ, лейкоцитоза, лейкоцитарного индекса интоксикации, концентрации молекул средней массы на 3–7-е сутки послеоперационного периода. Это может объясняться максимально приближенным введением антибактериального препарата к месту выполнения операции, эффективным насыщением

региона локализации патологического процесса, соответственно более высокой эффективностью антибактериальной терапии.

Особенностью течения послеоперационного периода при использовании межкостистого введения комплексной лекарственной смеси явилось уменьшение сроков отказа от наркотических анальгетиков и практически полное купирование болевого синдрома к седьмым суткам. Так, в группе «МЛИ» уже на $3,1 \pm 0,2$ суток адекватное обезболивание достигалось введением ненаркотических анальгетиков, в группе «СЛИ» – на $3,6 \pm 0,2$ суток ($p > 0,05$), в то время как в контрольной группе – только к $4,7 \pm 0,3$ суток (отличия от величины соответствующих показателей основных групп статистически значимы, $p < 0,05$). Это может быть объяснено влиянием местного анестетика, входящего в состав комплексной лекарственной смеси, на уровне спинно-мозговых корешков, иннервирующих зону оперативного вмешательства.

Таблица

Сроки госпитализации, количество и характер послеоперационных осложнений в группах исследования

Показатель	МЛИ (n = 30)	СЛИ (n = 34)	Контроль (n = 32)
Сроки снятия швов, сут	7,6 ± 0,9	6,8 ± 1,2	11,9 ± 2,2 ^{1,2}
Сроки госпитализации	9,5 ± 1,1	9,1 ± 0,9	13,8 ± 1,5 ^{1,2}
Осложнения:			
Пневмония, n (%)	1 (3 %)	0	2 (6 %) ²
Плеврит, n (%)	0	0	1 (3 %)
Всего, n (%)	1 (3 %)	0	3 (9 %) ²

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: 1 – пациентов группы «МЛИ», 2 – пациентов группы «СЛИ».

Данные изменения в течение послеоперационного периода логично отразились в уменьшении сроков снятия швов и, соответственно, сроков госпитализации (см. таблицу). При оценке частоты возникновения и структуры послеоперационных осложнений выяснилось, что в группе, где были использованы субсифоидальные лимфотропные инъекции, осложнений не было (см. таблицу), при использовании межостистых лимфотропных инъекций лишь в одном случае диагностирована пневмония, в то время как общее число случаев с послеоперационными гнойно-воспалительными осложнениями в контрольной группе составило 9 %. Величина последнего показателя не превышала среднестатистическую в регионе и по России, однако была наихудшим результатом среди групп исследования. Летальных случаев ни в одной группе исследования зарегистрировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлены особенности течения воспалительного процесса после операций по поводу рака легкого в условиях лимфотропной коррекции, получены новые данные об изменении цитокинового профиля при раке легкого, доказано положительное влияние различных способов регионарной лимфотропной терапии на течение воспалительного процесса, эндотоксикоза и структуру послеоперационных осложнений в послеоперационном периоде. Сделаны следующие выводы.

Увеличение содержания в сыворотке крови больных раком легкого ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и циркулирующих иммунных комплексов относительно величин изучаемых показателей у «практически» здоровых лиц (соответственно в 1,5, в 1,5, в 1,6, в 2,5 и в 3,3 раза) свидетельствует о высокой активности воспалительного процесса и иммунного реагирования.

Использование регионарной пролонгированной антибактериальной терапии у пациентов, оперированных по поводу рака легкого, приводит к снижению содержания ИЛ-1 β в 1,5 раза, ИЛ-4 в 1,5 раза, ИЛ-6 в 1,6 раза, ИЛ-8 в 2,5 раза, ЦИК в 1,3 раза при использовании межостистого введения антибиотика и к уменьшению концентрации ИЛ-1 β в 1,3 раза, ИЛ-4 в 1,5 раза, ИЛ-6 в 1,6 раза, ИЛ-8 в 3,5 раза, ЦИК в 1,3 раза при субсифоидальной лимфотропной терапии концентрация на 7-е сутки послеоперационного периода, что свидетельствует о снижении активности воспалительного процесса и иммунного реагирования.

Применение регионарной лимфотропной антибактериальной терапии в периоперационном периоде за счет купирования эндотоксикоза и воспалительной реакции (наиболее быстрое при субсифоидальном введении лекарственной смеси) улучшает результаты лечения, что подтверждается снижением частоты послеоперационных осложнений (с 9 до 0 %), уменьшением сроков послеоперационного лечения (с 13,8 до 9,1 суток), более ранним началом полихимиотерапии (на 9-е сутки) в сравнении со стандартным протоколом. При межостистом введении комплексной лекарственной смеси достигается более быстрое и эффективное купирование болевого синдрома в ближайшем послеоперационном периоде по сравнению с субсифоидальным введением препаратов и при стандартном протоколе ведения пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли // Онкология. 2009. (1). 6–17.
2. Келина Н.Ю., Васильков В.Г., Безручко Н.В. Методология доказательной биохимической оценки развития эндотоксикоза // Вестн. интенс. терапии. 2002. (4). 13–17.

3. Лимфология / Ред. В.И. Коненков, Ю.И. Бородин, М.С. Любарский. Новосибирск: Манускрипт, 2011. 1104 с.

4. Любарский М.С., Смагин А.А., Морозов В.В. и др. Новые методы регионарной лимфотропной терапии в клинической практике // Бюл. СО РАМН. 2007. (2). 65–72.

5. Наров Ю.Э. Лимфотропные и сорбционные технологии в коррекции эндотоксикоза при раке толстой кишки и молочной железы: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 2004.

6. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / Ред. В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2012. 240 с.

7. Фурсов С.А. Сорбционные и лимфотропные технологии в профилактике и лечении инфекционных осложнений и коррекции эндотоксикоза в послеоперационном периоде при колоректальном раке: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 2006.

8. Чикинев Ю.В., Антонов А.Р., Любарский М.С. Роль непрямой лимфотропной терапии в улучшении питательного статуса больных рубцовыми сужениями пищевода // Вестн. новых мед. технологий. 2004. (2). 15–16.

9. Menon A.G., Janssen-van Rhijn C.M., Moreau H. Immune system and prognosis in colorectal cancer: a detailed immunohistochemical analysis // Lab. Invest. 2004. 84. (4). 493–501.

IMPACT OF THE REGIONAL LYMPHOTROPIC THERAPY ON INFLAMMATION AT LUNG CANCER

Artom Aleksandrovich ZEYDLITS¹, Mikhail Semonovich LUBARSKY², Yuriy Emmanuilovich NAROV¹, Vitaliy Valer'yevich MOROZOV³

¹ *Novosibirsk Regional Cancer Center
630108, Novosibirsk, Plakhotnyy str., 2*

² *Institute of Clinical and Experimental Lymphology of SB RAMS
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

³ *Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SB RAS
630090, Novosibirsk, Akademik Lavrentiev av., 8*

Tumor of trachea, bronchi and lungs takes the first place in the structure of mortality from malignant neoplasms in Russia. Taking into consideration the influence of certain interleukins on cancer occurrence, development and course, the investigation of changes in the content of interleukins IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IFN- γ and circulating immune complexes in blood serum of 96 patients has been carried out before and after surgery for lung cancer. The effect of different types of regional lymphotropic therapy on the course of the inflammatory process in the postoperative period has been researched. The rapid relief of symptoms of inflammation in lymphotropic correction has been revealed. It leads to the reduction of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-4 and circulating immune complexes in serum of patients by 7 day of postoperative period. The rate of postoperative complications has been reduced as the result of the use of different methods of administration of complex drug mixture in lung lymph region.

Key words: lung cancer, inflammation, interleukins, lymphotropic therapy, post-operative complications.

Zeydlits A.A. – postgraduate student, oncologist

Lubarsky M.S. – doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAMS, deputy director

Narov Yu.E. – doctor of medical sciences, professor, consultant

Morozov V.V. – doctor of medical sciences, professor, senior researcher, e-mail: doctor.morozov@mail.ru