

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

Результаты применения лимфотропной терапии у больных раком легкого

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»,
Институт медицины, экологии и физической культуры, Ульяновск,
²ГУЗ «Ульяновский областной онкологический диспансер», Ульяновск

Цель. Оценить результаты применения разработанного способа лимфотропной терапии у пациентов, оперированных по поводу рака легкого.

Материал и методы. Исследовали 280 пациентов в возрасте от 39 до 75 лет, оперированных по поводу рака легких в период с 2010 года по 2016 гг. Выполнено: 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 проводили лимфотропные межжестистые инъекции лекарственных препаратов. В третьей группе (n=30) совместно со стандартной терапией проводили лимфотропное введение лекарственных препаратов по разработанной методике.

Результаты. Частыми осложнениями в первой группе у 20,4 % и во второй у 11,4% пациентов были гнойно-воспалительные. Бронхоплевральный свищ возник в первой группе у 17 % больных, во второй — у 4,5%, в третьей — у 3,3 %. Показатели лейкоцитарного индекса интоксикации на 2-е сутки $3,2 \pm 0,2$ и на 6-е сутки $2,6 \pm 0,1$ достоверно меньше у пациентов в третьей (p<0,05) группе в сравнении с первой и второй группами.

Заключение. Предложенный способ лимфотропного введения лекарственных веществ у пациентов с раком легкого обеспечивает оптимальный путь введения препаратов к патологическому очагу, снижает эксудативно-воспалительные послеоперационные осложнения.

Ключевые слова: рак легкого, лимфотропная терапия, послеоперационные осложнения, бронхоплевральный свищ, эмпиема плевры

Введение

Рак легкого одна из главных причин летальных исходов от злокачественных новообразований в мире. Основной метод лечения данной патологии — хирургический. У пациентов старше 60 лет рак легкого встречается наиболее часто [1, 2,

3, 4]. Радикальное хирургическое лечение у данной возрастной группы пациентов из-за наличия тяжелой сопутствующей патологии проводится реже, чем у пациентов молодого и среднего возраста [5, 6]. Летальность в послеоперационном периоде у пациентов с раком легкого старше 60 лет выше [2, 3, 4, 7]. Радикальное оперативное лечение включает резекцию легкого или пневмонэктомию с жировой клетчаткой, лимфатическими узлами корня легкого и средостения, что обуславливает обширную травматичность хирургического пособия и способствует снижению функций регионарной лимфатической системы, в частности дренажной и детоксикационной [2, 3, 5, 8], возникновению местных и системных трофических нарушений [2, 4, 9, 10]. Все это приводит к возникновению послеоперационных осложнений, по данным разных авторов, от 15% до 30% пациентов с летальностью до 9% [2, 4, 9, 10].

В литературе описаны результаты применения лимфотропной терапии у пациентов с раком легкого, которые доказывают положительное действие данного метода на выраженность эндотоксикоза в послеоперационном периоде [2, 3, 4, 7]. Лимфотропное введение лекарственных препаратов способствует значительному снижению лабораторных показателей эндотоксикоза, обеспечивает профилактику послеоперационных осложнений путем активации детоксикационной и барьерной функций регионарной лимфатической системы [2, 3, 4, 7]. Введение антибактериального препарата лимфотропным методом способствует его более длительному воздействию на патологический процесс. Существующие в настоящее время лимфотропные методы введения лекарственных препаратов в основном проводятся в области поверхностных лимфатических сосудов и узлов [2, 3, 4, 7].

Лимфотропная терапия в области грудного лимфатического протока у пациентов с раком легкого в литературе не описана. Учитывая вышеперечисленное, актуальным является разработка способа лимфотропного введения лекарственных препаратов пациентам с раком легкого, который будет воздействовать на грудной

лимфатический проток, тем самым обеспечивая оптимальный путь введения лекарственных веществ к патологическому очагу и повышая эффективность лечения.

Цель. Оценить непосредственные результаты применения разработанного способа лимфотропной терапии у пациентов, оперированных по поводу рака легкого.

Материал и методы

Исследование ретроспективное и проспективное. Изучены результаты лечения пациентов с раком легкого в период с 2010 по 2016 гг. Первичное исследование проведено у 310 пациентов. В настоящее исследование включены 280 человек с раком легкого.

Критерии включения в исследование: возраст 39 лет и старше, пол мужской и женский, немелкоклеточный рак легкого I-III стадии, операция (пневмонэктомия, лоб- и билобэктомия) и ипсилатеральная систематическая медиастинальная лимфодиссекция.

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

Исследовали 280 пациентов в возрасте от 39 до 75 лет с раком легких, которым выполнено хирургическое лечение в Областном онкологическом диспансере г. Ульяновска, в период с 2010 года по 2016 гг.

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 в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 г.

В работе применялись стандартные методы исследования (клинико-лабораторные, рентгенологический, эндоскопический, ультразвуковой, цитологическое исследование мокроты, бронхологическое исследование, гистологический анализ). Пневмонэктомии выполнены в первой группе 65 (31,6%) больным, во второй — 14 (31,8%), в третьей — 10 (33,3%). Резекции легкого (лоб-, билобэктомии) проведены в первой группе 141 (68,4%) больному, во второй — 30 (68,2%), в третьей — 20 (66,7%) больным. Пациенты разделены на три группы в зависимости от способа лимфотропной терапии в послеоперационном периоде. Группы были сопоставимы по возрасту (табл. 1).

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

Группы исследования по стадии злокачественного новообразования сопоставимы (табл. 3).

Группы сопоставимы по сопутствующим заболеваниям (табл. 4).

В первой группе (n=206) применялась только стандартная послеоперационная терапия. Во второй группе (n=44) совместно со стандартной послеоперационной терапией проводили лимфотропное введение лекарственных препаратов по известной методике [2], выполняли межкостистые

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту (абс., %)

Возраст	Первая группа (n=206)	Вторая группа (n=44)	Третья 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	Первая группа (n=206)	Вторая группа (n=44)	Третья 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%)

Таблица 3. Стадии злокачественного новообразования легкого по группам (абс., %)

Стадия заболевания	Первая группа (n=206)	Вторая группа (n=44)	Третья группа (n=30)
I стадия	31(15%)	6(13,6 %)	3(10%)
II стадия	71(34,5%)	15(34,1 %)	11(36,7%)
III стадия	104(50,5%)	23(52,3 %)	16(53,3%)
Всего:	206 (100%)	44 (100%)	30(100%)

Группы сопоставимы (p<0,05).

Таблица 4. Сопутствующие заболевания (абс., %)

Сопутствующие заболевания	Первая группа (n=206)	Вторая группа (n=44)	Третья группа (n=30)
Артериальная гипертензия	63 (30,6 %)	14 (31,8 %)	10 (33,3 %)
ИБС	61 (29,6 %)	13 (29,5 %)	9 (30%)
ХОБЛ	109 (52,9 %)	23 (52,3%)	15 (50 %)
ЗАНК (II-III стадии)	36 (17,5 %)	8 (18,2%)	5 (16,7%)
Сочетание сопутствующей патологии	82 (39,8 %)	17 (38,6%)	11 (36,7 %)

инъекции: на уровне Th2 — Th3, Th3 — Th4, Th4 — Th5 вводили 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, первые две инъекции выполнялись накануне оперативного лечения. В третьей группе (n=30) совместно со стандартной послеоперационной терапией проводили лимфотропное введение лекарственных препаратов по разработанной методике подведения препаратов в место формирования грудного лимфатического протока, ранее применялась только при патологии органов брюшной полости (Патентообладатель Чарышкин А.Л., патент РФ на изобретение №2561832) [5].

В послеоперационном периоде выполняли адекватную инфузионную терапию. Коррекцию водно-электролитного баланса выполняли под контролем содержания в плазме крови ионов калия, кальция, натрия. Для парентерального питания назначали белковые гидролизаты, глюкозно-инсулиновую смесь. С целью профилактики гнойных осложнений назначали внутривенно цефалоспорины третьего поколения.

Сравнение групп по ближайшим результатам лечения проводилось по количеству послеоперационных осложнений и величине лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по Островскому В.К. (1983).

При статистической обработке результатов исследования определялись среднее арифметическое — М, отклонение среднего — σ, критерий Стьюдента (t). Средние статистические показатели приведены в виде М±σ. Различия значений показателей считались значимыми при достоверной вероятности 0,95 и более (p≤0,05). Применялась непараметрическая статистика, применяли критерий χ² Пирсона.

Результаты

Средний возраст пациентов в первой группе составил 64,9±10,1 года, во второй группе — 66,1±6,3 года, в третьей группе — 65,4±9,2 лет.

Послеоперационный период без осложнений протекал у 158 (56,4%) пациентов, с осложнениями — у 122 (43,6%). Сочетанные осложнения наблюдались у 36 (12,9%) пациентов.

В раннем послеоперационном периоде в первой группе пациентов бронхоплевральный свищ выявлен у 35 (17%), во второй — у 2 (4,5%), в третьей — у 1 (3,3%) (p<0,05). Геморрагические осложнения (свернувшийся гемоторакс, внутривисцеральное кровотечение) — в первой группе у 11 (5,3%) пациентов, во второй — у 2 (4,5%), в третьей — у 1 (3,3%). Гнойно-воспалительные раневые послеоперационные осложнения наблюдались в первой группе у 42 (20,4%) пациентов, во второй — у 5 (11,4%), в третьей — не выявлено. Эмпиема плевры в первой группе — у 6 (2,9%) пациентов, во второй — у 1 (2,3%), в третьей — не выявлено. Пневмония в первой группе — у 3 (1,5%) пациентов, во второй — у 1 (2,3%), в третьей — не выявлено. Инфаркт миокарда наблюдали только в первой группе у 3 (1,5%) пациентов. Острое нарушение мозгового кровообращения в первой

группе у 3 (1,5%) пациентов, во второй — у 1 (2,3%), в третьей — не выявлено. Острая ишемия нижней конечности в первой группе — у 4 (1,9%) пациентов, во второй — у 1 (2,3%), в третьей — не выявлено.

Изучение ЛИИ показало достоверно меньшие 3,2±0,2 и 2,6±0,1 значения этих показателей на вторые и шестые сутки послеоперационного периода у пациентов в третьей группе (p<0,05) в сравнении с первой и второй группами (табл. 5). Данный результат был связан с применением предложенного метода.

Таблица 5. Динамика уровня ЛИИ по группам (М±m)

Сутки	1-группа (n=206)	2-группа (n=44)	3-группа (n=30)
до операции	1,3±0,4	1,1±0,3	1,1±0,2
2-е сутки-после операции	5,8±0,2	4,4±0,1	3,2±0,2* 1,2
6-е сутки после операции	4,7±0,6	3,9±0,2	2,6±0,1* 1,2

Примечание: * — данные статистически значимо различаются в группах сравнения (p<0,05) по критерию Стьюдента Номер групп сравнения указан после значка

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют, что травматичность радикального хирургического лечения пациентов с раком легкого способствует развитию послеоперационных осложнений, которые во многом обусловлены нарушением функций регионарной лимфатической системы [2, 3, 4, 6].

В результате операционной травмы лимфатических сосудов развивается застой микрососудистого русла [2, 3, 4, 6].

Частыми осложнениями в первой группе 20,4% и во второй 11,4% пациентов были гнойно-воспалительные раневые послеоперационные осложнения. Бронхоплевральный свищ возник в первой группе у 17% больных, во второй — у 4,5%, в третьей — у 3,3% (p<0,05).

Применение разработанной методики лимфотропного введения лекарственных препаратов способствовало снижению послеоперационных осложнений, по нашему мнению, за счет подведения препаратов в место формирования грудного лимфатического протока.

Достоверное снижение ЛИИ на вторые и шестые сутки послеоперационного периода у пациентов в третьей группе в сравнении с первой и второй группами доказывает положительное влияние предложенного метода на разрешение эндотоксикоза.

Введение предложенным лимфотропным способом лекарственных препаратов совместно со стандартным лечением позволило исключить гнойно-воспалительные раневые послеопераци-

онные осложнения в третьей группе пациентов благодаря лимфостимулирующей терапии.

Заключение

Лимфотропная терапия в области грудного лимфатического протока у пациентов с раком легкого способствует более полноценной профилактике послеоперационных осложнений за счет воздействия на основной коллектор лимфатической системы и активации ее детоксикационной и барьерной функций.

Предложенный способ лимфотропного введения лекарственных веществ у пациентов с раком легкого обеспечивает оптимальный путь введения препаратов к патологическому очагу, снижает эксудативно-воспалительные послеоперационные осложнения.

Данное исследование проведено при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках государственной поддержки научного проекта № 18.7236.2017/БЧ

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жарков В.В., Еськов С.А., Ерохов В.В. Результаты хирургического лечения пациентов с местнораспространенным (pT4) немелкоклеточным раком легкого // *Новости хирургии.* — 2016. — Т. 24(4). — С. 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. — Т. 33(6). — С. 86-91.
3. Коненков ВИ, Бородин ЮИ, Любарский МС, ред. *Лимфология.* Новосибирск, РФ: 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.СОРАМН.* — 2007. — №2. — С. 65-72.
5. Чарышкин А.Л., Мидленко И.И., Ермошин А.Г., Еремина О.В. Способ лимфотропного введения лекарственных препаратов при лечении заболеваний органов брюшной полости// патент № 2561832 (по заявке 2014142126) (приоритет от 17.10.2014 г.; зарегистрировано 05.08.2015г.; бюллетень № 25).
6. 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. — С. 15-16.

7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году.* Москва, РФ; 2012. — 240 с.
8. Bae MK, Yu WS, Byun GE, et al. 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. — Т. 88(2). — С. 195-200. — doi: 10.1016/j.lungcan.2015.02.013.
9. Hanagiri T., Takenaka M., Oka S. et al. Results of a surgical resection for patients with stage IV non-small-cell lung cancer // *Clin. Lung Cancer.* — 2012. — Vol. 13(3). — P. 220-224. — doi: 10.1016/j.clcc.2011.05.006.
10. Schuurman M.S., Groen H.J.M., Pruijm J. et al. Temporal trend and spatial variation in stage distribution of non-small cell lung cancer in the Netherlands // *OA Epidemiology.* — 2014. — Vol. 2(1). — P. 10.

Поступила в редакцию 15.09.2017 г.

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

The results of the application of lymphotropic therapy in patients lung cancer

¹Ulyanovsk state University,
The Institute of medicine, ecology and physical culture,
Department of faculty surgery, Ulyanovsk,
²Ulyanovsk regional Oncology center, Ulyanovsk

Objectives. To evaluate the results of the application of the developed method of lymphotropic therapy in patients operated on for lung cancer.

Methods. Examined 280 patients aged from 39 to 75 years, operated on for lung cancer during the period from 2010 to 2016, Completed: pneumonectomy or forehead — and bilobectomy, lymph node dissection. The patients were divided into three groups. In the first group (n=206) used only standard therapy. In the second group (n=44) in conjunction with standard therapy was performed with an interspinal lymphotropic injections of drugs at the level of Th2 — Th3, Th3 — Th4, Th4 — Th5. In the third group (n=30) in conjunction with standard therapy was performed lymphotropic introduction of medicines by the developed technique (patent RF №2561832).

Results. Frequent complications in the first group and 20.4% in the second, 11.4% of patients were inflammatory. Bronchopleural fistula occurred in the first group, 17 % of patients in the second — 4.5%, in the third — from 3.3 percent. Indicators leukocyte index of intoxication on the 2nd day of 3.2±0.2 and on the 6th day 2.6±0.1 significantly smaller in patients in the third group (p<0,05) compared to first and second groups.

Conclusion. The proposed method lymphotropic administration of drugs in patients with lung cancer provides the optimal route of administration of drugs to the pathological focus and reduces exudative inflammatory postoperative complications.

Key words: lung cancer, lymphotropic therapy, postoperative complications, bronchopleural fistula, empyema