



Клинико-патогенетическое обоснование к применению в комплексе предоперационной подготовки больных немелкоклеточным раком легкого, осложненным воспалительным процессом, терапевтического плазмообмена

Н. Д. Ушакова^{1,2}, Д. А. Розенко¹, С. Н. Тихонова¹, Д. А. Харагезов¹, Н. Н. Попова^{1,2✉}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ natalyaanest@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определить патогенетическую обоснованность и критерии показаний к включению в комплекс предоперационной подготовки больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), осложненным воспалительным процессом, методов экстракорпоральной детоксикации.

Пациенты и методы. В исследование включены данные историй болезни 222 больных первично выявленным НМРЛ I–IV стадий, поступивших на плановое хирургическое лечение в отделение торакальной онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России в период 2017–2019 гг. Всем больным проводили оценку показателей эндогенной интоксикации – лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), индекса резистентности организма (ИРО), реактивного ответа нейтрофилов (РОН), нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (НЛС). Также изучали показатели воспалительного ответа – интерлейкин-6 и прокальцитонин.

Результаты. Выявлено, что развитие воспалительных осложнений у больных НМРЛ наблюдается в 36,5 % случаев. Более чем у 70 % больных впервые диагностированным НМРЛ течение онкологического заболевания сопровождается выраженными клинико-лабораторными признаками эндогенной интоксикации с угнетением защитных систем гомеостаза. Наличие исходного эндотоксикоза в суб- или декомпенсированной форме на фоне снижения общей реактивности организма представляет высокий риск развития генерализованного воспалительного ответа на проведение противоопухолевого хирургического лечения. Это актуализирует включение в комплекс предоперационной подготовки данной категории больных экстракорпоральной детоксикации в качестве активной предоперационной терапии.

Заключение. Одновременное повышение показателей ЛИИ, РОН и НЛС, характеризующих наличие эндотоксикоза в условиях суб- и декомпенсации эндогенной интоксикации собственными физиологическими системами детоксикации, определяют необходимость проведения активной предоперационной подготовки с включением компонента экстракорпоральной детоксикации.

Ключевые слова: рак легкого, воспалительные осложнения, эндогенная интоксикация, реактивность организма, экстракорпоральная детоксикация, терапевтический плазмообмен

Для цитирования: Ушакова Н. Д., Розенко Д. А., Тихонова С. Н., Харагезов Д. А., Попова Н. Н. Клинико-патогенетическое обоснование к применению в комплексе предоперационной подготовки больных немелкоклеточным раком легкого, осложненным воспалительным процессом, терапевтического плазмообмена. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(1): 6-16. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-1>, <https://elibrary.ru/gwafxm>

Для корреспонденции: Попова Наталья Николаевна – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: natalyaanest@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>

SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895

Scopus Author ID: 57215858399

Соблюдение этических стандартов: в работе соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ред. 2013). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (выписка из протокола заседания № 19 от 22.11.2021 г.). Информированное согласие получено от всех участников

Финансирование: работа проведена при поддержке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Статья поступила в редакцию 02.06.2023; одобрена после рецензирования 01.12.2023; принята к публикации 27.02.2024

© Ушакова Н. Д., Розенко Д. А., Тихонова С. Н., Харагезов Д. А., Попова Н. Н., 2024

Clinical and pathogenetic justification for the use of therapeutic plasma exchange in the complex of preoperative preparation of patients with non-small cell lung cancer complicated by the inflammatory process

N. D. Ushakova^{1,2}, D. A. Rozenko¹, S. N. Tikhonova¹, D. A. Kharagezov¹, N. N. Popova^{1,2✉}

¹ National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ natalyaanest@mail.ru

ABSTRACT

Purpose of the study. Determination of pathogenetic substantiation and indication criteria for the inclusion of extracorporeal detoxification methods in preoperative preparation of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) complicated by inflammation.

Patients and methods. This study included the data on 222 patients with newly diagnosed stage I–IV NSCLC referred for elective surgical treatment to the Department of Thoracic Oncology, National Medical Centre for Oncology, in 2017–2019. Endogenous intoxication was evaluated in all patients depending on the leukogram results: leukocytic intoxication index (LII), body resistance index (BRI), reactive neutrophil response (RNR), and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR). Indicators of the inflammatory response, i. e. interleukin 6 and procalcitonin, were also studied.

Results. 36.5 % of NSCLC patients developed inflammation. That over 70 % of the NSCLC patients showed pronounced clinical and laboratory signs of endogenous intoxication and inhibited protective systems of homeostasis. Initial sub- or decompensated endotoxiosis together with reduced overall reactivity of the body poses a high risk of systemic inflammatory response to antitumor surgical treatment. This justifies the inclusion of extracorporeal detoxification into preoperative preparation of this category of patients as an active preoperative therapy.

Conclusions. Simultaneous elevation of LII, RNR and NLR characterizing the presence of endotoxiosis in sub- and decompensation of endogenous intoxication by own physiological detoxification systems requires an active preoperative preparation with extracorporeal detoxification.

Keywords: lung cancer, inflammatory complications, endogenous intoxication, body reactivity, extracorporeal detoxification, therapeutic plasma exchange

For citation: Ushakova N. D., Rozenko D. A., Tikhonova S. N., Kharagezov D. A., Popova N. N. Clinical and pathogenetic justification for the use of therapeutic plasma exchange in the complex of preoperative preparation of patients with non-small cell lung cancer complicated by the inflammatory process. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(1): 6-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-1>, <https://elibrary.ru/gwafxm>

For correspondence: Natalia N. Popova – Cand. Sci. (Med.), MD, anesthesiologist and resuscitator of the Anesthesiology and Resuscitation Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation; Assistant of the Department of Oncology, Rostov State Medical

University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: natalyaanest@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>

SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895

Scopus Author ID: 57215858399

Compliance with ethical standards: the ethical principles presented by the World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, ed. 2013 were observed in the study. The study was approved by the ethics committee of the National Medical Research Centre for Oncology (extract from the protocol of the meeting No. 19 dated 22/11/2021). Informed consent was received from all participants of the study

Funding: the work was carried out with the support of the National Medical Research Centre for Oncology

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article

The article was submitted 02.06.2023; approved after reviewing 01.12.2023; accepted for publication 27.02.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

На сегодняшний день лидирующую позицию среди всех злокачественных новообразований занимает рак легкого (РЛ), представляя собой значимую социально-экономическую проблему в России и мире. В Российской Федерации рост показателей заболеваемости и смертности от РЛ особенно заметен среди мужского населения в возрастной категории старше 60 лет, при этом 85 % выявляемых случаев представлены немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [1]. К сожалению, более чем у 70 % больных злокачественное новообразование легкого диагностируется на стадии местно-распространенного процесса, либо имеется метастатическое поражение, в том числе плевры, противоположного легкого и грудной стенки [2].

Согласно современным данным, хирургический метод в комбинации с противоопухолевой терапией существенно влияет на прогноз заболевания, улучшая выживаемость больных НМРЛ фактически на всех стадиях по сравнению с поддерживающей терапией [3]. При этом характер течения заболевания зависит не только от эффективности применяемого метода, но и от возникновения тяжелых осложнений, которые могут послужить причиной отказа от специализированной помощи или ограничения проведения полноценного противоопухолевого лечения.

Справедливо отметить, что все онкологические больные подвержены различным инфекционным осложнениям в 4–8 раз чаще, чем в общей популяции. Это связано с дефектом иммунной системы, спровоцированной как развитием опухоли и усилением катаболических процессов на фоне нарушения процессов физиологической детоксикации и экскреции, так и вторичными изменениями в органах и тканях вследствие проведения противоопухолевой терапии [4]. В прогнозировании осложнений, в том числе септического характера, следует учитывать не только первичное инфицирование опухоли, но и агрессивную тактику расширенных операций, включающих тотальное удаление пораженного опухолью органа и предполагаемых метастатических очагов [5]. Встречаемость легочных осложнений воспалительного характера у больных прогрессирующим НМРЛ по некоторым данным составляет от 12 до 40 %, а летальность достигает 26,5–33 % [6]. Данные показатели обусловлены рядом причин. Так, эндобронхиальный рост опухоли

приводит к формированию вторичного воспалительного очага в легочной ткани и у большинства пациентов РЛ дебютирует как пневмонит, плеврит, эмпиема плевры или абсцесс легкого с пневмонией [7]. Помимо этого, поздние стадии РЛ характеризуются распадом опухоли с формированием некроза и воспалительной зоны в ткани пораженного легкого. Некротический очаг становится источником интоксикации, которая обусловлена длительным поступлением продуктов клеточного распада в кровь [8].

К факторам, предопределяющим прогноз функционального состояния больных РЛ после радикального хирургического лечения, которое предусматривает тотальное удаление органа или расширенную резекцию легкого с регионарной лимфаденэктомией, также следует отнести особенности обеспечения газообмена во время проведения операции. Прекращение циркуляции воздуха в легком во время операции провоцирует массивный выброс в кровяной ток медиаторов воспалительного каскада, а неадекватный газообмен с уменьшением парциального давления кислорода и снижением сердечного выброса обуславливают развитие гиперкапнии и тканевой гипоксемии [9]. Кроме того, ротационные хирургические манипуляции на «выключенном» из газообмена легком способствуют усугублению ситуации, обусловленную мощным выбросом в общий кровяной ток продуктов распада опухолевых клеток, инициируя запуск системной воспалительной реакции, развитие острого повреждения легких в раннем послеоперационном периоде [7].

В условиях исходно имеющегося воспалительного процесса хирургический стресс, сопровождающийся функциональными нарушениями со стороны симпатической нервной системы, парадоксальными эндокринными ответами, а также иммунологическими и гематологическими изменениями, способствует активации лейкоцитов, фибробластов, клеток эндотелия и тромбоцитов с последующим массивным высвобождением биологически активных веществ. Каскад патологических изменений и нарушение нормального функционирования микроциркуляторного русла у больных РЛ приводит к развитию и стремительному прогрессированию острого повреждения легких, в результате которого погибает каждый третий больной [10].

Вышеизложенное определяет актуальность разработки концепции коррекции эндотоксикоза

и предупреждения острого респираторного дистресс-синдрома у больных НМРЛ, осложненного воспалительным процессом уже в предоперационном периоде. При этом включение в комплекс предоперационной подготовки экстракорпоральной детоксикации, обеспечивающей удаление избыточных концентраций патогномоничных эндогенных токсических субстанций, вероятно, может способствовать улучшению результатов госпитального периода лечения данной категории больных.

Цель исследования: определить патогенетическую обоснованность и критерии показаний к включению в комплекс предоперационной подготовки больных НМРЛ, осложненным воспалительным процессом, терапевтического плазмообмена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены данные историй болезни 222 больных первично выявленным НМРЛ I-IV стадий, поступивших на плановое хирургическое лечение в отделение торакальной онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» в период 2017–2019 гг.

Возрастная медиана в исследуемой группе составила 61 год, средний возраст $63,9 \pm 1,7$ лет, диапазон 37–78 лет, при этом 77 % составили мужчины и 23 % женщины. Возрастные категории по критериям Всемирной организации здравоохранения были представлены людьми: до 45 лет – 2,3 % ($n = 5$), 45–59 лет – 30,6 % ($n = 68$), 60–74 лет – 61,7 % ($n = 137$), старше 75 лет – 5,4 % ($n = 12$). По предварительным данным клинического обследования и гистологического анализа операционного материала было проведено стадирование опухолевого процесса (TNM-классификация 8-редакция, 2017) [11]: $T_1N_0M_0$ у 6,3 % ($n = 14$), $T_{2a}N_0M_0$ у 26,6 % ($n = 59$), $T_{2b}N_0M_0$ у 8,1 % ($n = 18$), $T_3N_1M_0$ у 14,9 % ($n = 33$), $T_{3-4}N_{1-2}M_0$ у 36,5 % ($n = 81$), $T_{3-4}N_3M_0$ у 6,7 % ($n = 15$), $T_{3-4}N_{2-3}M_1$ у 0,9 % ($n = 2$) больных. Морфологические параметры опухоли: наибольшее число составил плоскоклеточный рак разной степени дифференцировки, который выявили у 80,1 % больных. По клинико-анатомической классификации РЛ был представлен: центральный рак – 27,45 % ($n = 61$), периферический – в 64,9 % ($n = 144$), периферический рак с централизацией – в 7,65 % случаев ($n = 17$). Хирургическое лечение включало: лоб- и билобэктомии – 67,9 % ($n = 55$), пневмонэктомия – 8,7 % ($n = 7$), плеврорезектомия – 4,9 % ($n = 4$), ком-

бинированные пневмонэктомии – 17,3 % ($n = 14$), пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи – у 1,2 % ($n = 1$) больному. Клинически значимые сопутствующие заболевания были выявлены: ишемическая болезнь сердца – 63,5 %, аритмии – 27,5 %, гипертоническая болезнь – 51,7 %, постинфарктный кардиосклероз – 22,9 %, хронические неспецифические заболевания легких – 25,2 %, сахарный диабет 2 типа – 18,9 %, тромбоз глубоких вен нижних конечностей – 28,4 %, язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки – 35,1 % больных.

Контрольную группу составили 24 относительно здоровых мужчин и женщин без онкологических заболеваний, сопоставимых по возрасту и полу с группой исследования.

В целях диагностики наличия и характера течения эндогенной интоксикации (ЭИ), сопровождающей развитие онкологического процесса, всем больным при поступлении по данным лейкограммы проводили оценку показателей эндогенной интоксикации – лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), индекса резистентности организма (ИРО), реактивного ответа нейтрофилов (РОН), нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (НЛС). Также изучали показатели воспалительного ответа – интерлейкин-6 (IL-6) и прокальцитонин (PCT). Критерии включения больных: первично диагностированный НМРЛ у лиц старше 18 лет. Критерием исключения был возраст до 18 лет, мелкоклеточный рак легкого.

Данное исследование одобрено Этическим комитетом учреждения, а также проведено при наличии предварительного согласия пациентов на обработку их персональных клинико-лабораторных данных для научных целей (протокол № 19 от 22.11.2021 г.).

Основным материалом для данного исследования послужила кровь (эритроциты, плазма) больных. Забор крови осуществляли в стерильные вакуумные пробирки с консервантом в утренние часы из локтевой вены при поступлении больных в стационар до проведения каких-либо лечебных мероприятий. Общеклинический анализ крови осуществляли колориметрическим методом. Концентрацию PCT исследовали тестом Brahms PCTQ (Brahms Diagnostica, Germany), IL-6 в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (реактивы «Вектор-Бест», Новосибирск).

Статистическую проверку на соответствие нормальному распределению проводили по критериям W-критерию Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смир-

нова, результаты представлены в виде $M \pm m$ (M – выборочное среднее, m – ошибка среднего, медиана (Me), которая во всех группах практически не отличалась от M , и интерквартильный разброс в виде подсчета нижнего и верхнего квартилей (Q_{25} и Q_{75})).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективный анализ данных 222 историй болезни показал, что у 81 больного (36,5 %) манифестация онкологического заболевания проявлялась клиническими признаками воспалительного процесса и была диагностирована как параканкрозная пневмония в 11, пневмонит – 62, плеврит и эмпиема плевры – 8 случаях. Эти больные составили основу дальнейшего исследования.

Анализ данных 81 больного, у которых течение НМРЛ было осложнено воспалительными осложнениями, свидетельствовал, что у 58 больных (71,6 %) исходно диагностирован центральный РЛ, у 6 больных (7,4 %) – периферическая форма, у 17 больных (21,0 %) – периферический рак с централизацией процесса. В группе с осложнениями – 92,9 % ($n = 75$) мужчин и 7,1 % ($n = 6$) женщин. По возрастным показателям превалировала группа больных в возрастной категории 60–74 года – 59,3 % ($n = 48$), затем 45–59 лет – 33,3 % ($n = 27$), в возрасте до 45 лет и старше 75 было по 3 больных (3,7 %). Осложненное течение чаще наблюдали у больных 3а стадией – в 64,4 % ($n = 52$), затем 2б – в 21,1 % ($n = 17$), 3б – в 11,1 % ($n = 9$), 2а и 4 стадия – по 2-е больных.

У 69 из 81 (85,2 %) больного отмечали клинические признаки ЭИ, которые имели проявления в виде жалоб на слабость и повышенную утомляемость, повышение температуры с различной степенью миалгии, нарушение сна и снижение психоэмоциональной активности, либо сочетание данных клинических признаков ЭИ. При анализе данных лейкограммы выявили, что при поступлении у 63 из 81 (77,7 %) больного были зарегистрированы лабораторные признаки ЭИ, обусловленные аутолизом опухоли, в ряде случаев с присоединением бактериальной инфекции – 22 (27,2 %) (табл. 1).

Отмечено, что у 13 (16,0 %) больных НМРЛ при развитии ЭИ легкой степени тяжести наблюдали стабильность общей реактивности организма с компенсированным состоянием гомеостаза. У 19 (23,5 %) больных признаки ЭИ легкой степени сопровождались угнетением общей реактивности, но стабильность гомеостаза обеспечивалась системами

детоксикации организма, уровень РОН был в пределах физиологической норм. У 10 (12,3 %) больных регистрировали легкую степень ЭИ с признаками неадекватной компенсации за счет угнетения общей реактивности организма и нестабильности гомеостаза – помимо увеличения ЛИИ наблюдали увеличение уровня РОН и НЛС. У 21 (25,9 %) больного выявили среднюю степень тяжести ЭИ с выраженным снижением ИРО, проявлением субкомпенсации или декомпенсации физиологических систем детоксикации, что проявлялось значительным ростом относительно нормальных значений показателей реактивного ответа нейтрофилов.

У 8 из 81 (9,9 %) больного при исходно диагностированным плевритом и эмпиемой плевры по данным показателей IL-6 и PCT выявили лабораторные признаки исходного системного воспаления. Сывороточная концентрация PCT составила $0,422 \pm 0,15$ нг/мл, превышая значения здоровых людей в 3,7 раза ($p < 0,001$). Показатели IL-6 составили $67,3 \pm 4,1$ пг/мл, что превышало нормальные значения в 14,3 раза ($p < 0,001$).

Вероятность, что полноценное и радикальное хирургическое лечение у этих больных в условиях нестойкости гомеостаза и защитных систем организма может спровоцировать дальнейшее снижение компенсаторных реакций с последующим развитием системных и органных дисфункций является максимальной. Анализ характера течения раннего послеоперационного периода у этих больных показал, что у 28 из 81 (34,6 %) больного в первые трое суток после операции диагностировали развитие осложнений – острый респираторный дистресс-синдром, пневмония, сепсис, полиорганная недостаточность. У всех этих больных в предоперационном периоде по данным лейкограммы регистрировали наличие ЭИ легкой и средней степени тяжести в сочетании со снижением общей реактивности и состоянием суб- и декомпенсации ЭИ физиологическими детоксикационными системами гомеостаза, ростом показателей НЛС, что составило 93,3 % от общего количества больных с исходно выявленными нарушениями по данным лейкограммы (28 из 30 больных). Госпитальная летальность в данной когорте больных составила 28,6 % при общей летальности 5 %.

Тяжесть послеоперационных осложнений, высокая летальность определили актуальность разработки и внедрения концепции снижения риска развития ранних постхирургических осложнений на этапе предоперационного периода.

ОБСУЖДЕНИЕ

В целом накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что в условиях активно развивающихся хирургических технологий и персонализации таргетной и радиотерапии отдаленные результаты лечения больных НМРЛ остаются неутешительными [12]. Весьма очевидно, что местно-распространенный опухолевый процесс с воспалительным компонентом является причиной ряда патологических трансформаций, способных привести к тяжелым системным осложнениям у больных РЛ. Полученные в исследовании данные свидетельствуют об исходно выраженных изменениях функционального состояния больных НМРЛ. Так, в предоперационном периоде у 71,55 % больных регистрировали напряженность неспе-

цифических защитных систем организма с одновременным выявлением ограниченных резервных возможностей иммунной системы.

Для получения полной картины исходного состояния защитных, в том числе физиологических, систем детоксикации нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни больных НМРЛ с определением уровня интегральных индексов интоксикации ЛИИ, РОН, ИРО, НЛС. ЛИИ является характерным показателем процессов тканевой деградации и различных уровней ЭИ. Фактически, формула представляет собой абсолютное соотношение числа нейтрофильных лейкоцитов к лимфоцитам, моноцитам, эозинофилам:

ЛИИ = $4 \text{ (Мл} + 3 \text{ Ю} + 2 \text{ Пя} + \text{Ся}) \times (\text{Плазм. кл.} + 1) / (\text{Лф} + \text{М}) \times (\text{Э} + 1)$, где Мл – миелоциты; Ю – юные нейтрофилы; Пя – палочкоядерные нейтрофилы;

Таблица 1. Показатели ЛИИ, РОН, ИРО, НЛС у больных НМРЛ до проведения радикального хирургического лечения ($M \pm m$)

Степень эндогенной интоксикации	Показатели лейкограммы (у.е.)			
	ЛИИ (норма 1–1,6 ± 0,2)	ИРО (норма 50–100)	РОН (норма 10,6 ± 2,1)	НЛС (норма 1–2,1 ± 0,1)
Отсутствие ЭИ, стабильность общей реактивности организма (n = 18)	1,101 ± 0,307 1,004 (0,4; 2,112) p = 0,000000	89,82 ± 2,36 91,22 (82,24; 98,6) p = 0,014440	11,674 ± 1,31 11,4 (4,295; 18,95) p = 0,001268	1,262 ± 0,412 2,724 (1,1; 1,427) p = 0,011258
Легкая степень ЭИ, стабильность общей реактивности, физиологическая компенсация ЭИ (n = 13)	1,603 ± 0,114 1,559 (1,1; 3,012) p = 0,01024	74,62 ± 3,32 76,42 (72,44; 81,5) p = 0,010140	13,684 ± 1,11 14,4 (12,999; 15,96) p = 0,001277	1,844 ± 0,611 1,661 (1,541; 1,997) p = 0,011001
Легкая степень ЭИ, снижение общей реактивности, физиологическая компенсация ЭИ (n = 19)	3,603 ± 0,417* 3,154 (2,4; 5,232) p = 0,000000	49,55 ± 3,46 46,25 (44,43; 58,1) p = 0,021040	13,085 ± 1,62 12,4 (10,991; 16,75) p = 0,001441	2,242 ± 0,312 2,724 (1,7; 3,227) p = 0,011258
Легкая степень ЭИ, снижение общей реактивности организма, физиологическая субкомпенсация ЭИ (n = 10)	3,422 ± 0,312* 3,214 (2,9; 5,889) p = 0,010102	41,09 ± 2,34* 42,34 (32,29; 48,4) p = 0,010630	19,24 ± 1,27 19,1 (18,399; 24,92) p = 0,001252	7,173 ± 0,227* 6,664 (6,2; 8,138) p = 0,011056
Средняя степень ЭИ, снижение общей реактивности организма, физиологическая субкомпенсация ЭИ (n = 11)	3,206 ± 0,217* 2,812 (2,2; 5,435) p = 0,020101	36,22 ± 3,41* 35,33 (31,11; 46,1) p = 0,010442	36,22 ± 3,21* 35,22 (29,30; 47,11) p = 0,01102	9,402 ± 0,217* 9,661 (8,6; 10,286) p = 0,010256
Средняя степень ЭИ, снижение общей реактивности организма, физиологическая неадекватность компенсации ЭИ (n = 10)	3,992 ± 0,202* 3,913 (3,2; 6,204) p = 0,012135	21,88 ± 3,11* 20,24 (16,37; 24,2) p = 0,010625	28,11 ± 2,83* 26,93 (22,12; 36,4) p = 0,010331	13,453 ± 0,212* 13,254 (12,2; 15,931) p = 0,012401

Примечание: * – p < 0,05 в сравнении с показателями у здоровых людей. ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации, РОН – реактивный ответ нейтрофилов, ИРО – индекс резистентности организма, НЛС – нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение

Ся – сегментоядерные нейтрофилы; М – моноциты; Лф – лимфоциты; Э – эозинофилы; Плазм. кл. – плазматические клетки.

ЛИИ – один из самых распространенных индексов интоксикации, показатели которого: норма – 0,62–1,6 усл. ед., легкая степень интоксикации – 2,7–3,7 усл. ед.; средняя степень 3,6–4,8 усл. ед.; тяжелая степень – 5,8–8,5; выше 8,6 усл. ед. – крайне тяжелая степень ЭИ. Повышение показателей ЛИИ до 4–9 усл. ед. свидетельствует о наличии бактериальных токсинов, интервал от 2 до 3 усл. ед. – показатель интоксикации продуктами аутолиза. Помимо ЛИИ в качестве объективного показателя ЭИ рассматривается ИРО, который рассчитывается как отношение количества лейкоцитов к произведению возраста пациента на коэффициент ЛИИ:

$$\text{ИРО} = \text{Л} (\text{тыс./л}) / (\text{возраст пациента} \times \text{ЛИИ}).$$

Показатели ИРО варьируют от 50 до 100 усл. ед. При этом низкие цифры ИРО указывают на развитие острого септического процесса.

РОН также является индексом ЭИ и равен произведению суммы миелоцитов и юных нейтрофилов (при сумме менее единицы, прибавляется коэффициент 1) умноженной на процентное содержание палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, деленному на произведение суммы процентного содержания базофилов, лимфоцитов, и моноцитов на количество эозинофилов.

$$\text{РОН} = ((\text{Мл} + \text{Ю} + 1) \times \text{Пя} \times \text{Ся}) / ((\text{Лф} + \text{Б} + \text{М}) \times \text{Э}),$$
 где Мл – миелоциты, Ю – юные нейтрофилы, Пя – палочкоядерные нейтрофилы, Ся – сегментоядерные нейтрофилы, Э – эозинофилы, Лф – лимфоциты, М – моноциты, Б – базофилы. Нормальные величины РОН – 10,6 ± 2,2 усл. ед. Уровень РОН 15–25 усл. ед. указывает на компенсирование ЭИ, 26–40 усл. ед. – субкомпенсацию, более 40 усл. ед. – декомпенсация воспалительного процесса [13].

Не вызывает сомнения объективизм оценки показателей ЭИ с возможностью прогнозирования осложненного течения раннего послеоперационного периода при помощи рассчитываемых по лейкограмме интегральных индексов интоксикации. Несомненно, это является актуальным и эффективным способом, который позволяет в короткие сроки по общему анализу крови провести оценку исходного состояния гомеостаза больного с определением ЭИ и выработать тактику необходимого и своевременного лечения. Помимо этого, согласно современным данным, интегральные показатели реактивного ответа нейтрофилов имеют выра-

женный информативный характер. Этот критерий характеризует влияния токсинов на изменение индекса соотношения клеток с различной степенью ядерной дифференцировки (палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов). В многочисленных исследованиях определена роль нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения в качестве маркера прогноза и тяжести течения хронических заболеваний, таких как цирроз печени, холецистит, панкреатит, хроническая обструктивная болезнь легких, а также в определении риска сердечно-сосудистых осложнений в кардиохирургии. В российской и зарубежной литературе отражены аспекты динамики показателей НЛС в онкологии, где показана прогностическая значимость данного показателя [14]. Роль активированных нейтрофилов в реактивности организма определяет перестройку процессов метаболизма, миграцию и адгезию, формирование регуляторной и секреторной функции. Ряд авторов считает, что повышение НЛС является одним из признаков активации системных воспалительных процессов у больных синдромом множественной органной дисфункции, в которых, благодаря повышенной секреции медиаторов воспаления и цитокинов, роль нейтрофилов имеет важное значение. Многочисленные клинические исследования указывают на определенную чувствительность НЛС для стратификации системной воспалительной реакции организма при инфекции и бактериемии, что имеет важную прогностическую ценность [15].

Кроме того, общепризнанно, что течение болезни во многом зависит от реактивности организма, которая в большей степени определяется иммунной системой. Уровни IL-6 и PCT являются истинными и хронологически ценными биомаркерами развития воспалительной реакции. Данные показатели демонстрируют выраженную стимуляцию иммунных реакций в структуре воспалительного ответа организма больного, что позволяет выбрать рациональную и своевременную тактику терапии. Прогностическая значимость маркеров определяется тем, что нарастание показателей указывает на развитие неблагоприятного течения заболевания [16].

Существование опухолевого и воспалительного процессов у больных НМРЛ ассоциировано со значительным увеличением числа послеоперационных осложнений, в том числе воспалительного генеза, что, соответственно, ухудшает прогноз и исходы лечения госпитального периода данной категории больных. У исследуемой группы больных частота

гноино-септических осложнений составила 36,5 % случаев. Нами был изучен характер ранних послеоперационных осложнений у больных НМРЛ. Из 222 больных неосложненное течение было у 141 (63,2 %), осложненное течение регистрировали у 81 (36,5 %) больного. Ранние послеоперационные осложнения диагностированы у 28 (34,5 %) больных. При этом у 34,6 % из этих больных в раннем послеоперационном периоде (первые 3-е суток после хирургического вмешательства) выявили развитие жизнеугрожающих осложнений: острый респираторный дистресс синдром, пневмония и другие. Выявили, что течение онкологического заболевания у 81 больного с осложненным течением злокачественного процесса сопровождалось развитием эндогенной интоксикации, определяемой по повышенному уровню ЛИИ и НЛС. При этом только у 28 больных с осложненным течением раннего послеоперационного периода фиксировали значительный рост показателей реактивного ответа нейтрофилов, характеризующий неадекватность компенсации ЭИ физиологическими детоксикационными системами гомеостаза, в ряде случаев в сочетании со снижением реактивности организма. У больных с тяжелыми послеоперационными осложнениями показательными оказались значения маркеров воспаления: содержание РСТ превышало нормальные пределы в 3,7 раза, а IL-6 в 14,3 раза, что свидетельствовало о системном воспалении.

Учитывая наличие у исследуемых больных эндотоксикоза и системного воспалительного ответа, комплекс стандартной предоперационной подготовки должен быть дополнен экстракорпоральной детоксикацией. Выбор метода терапевтического плазмообмена (ТПО) обоснован его максимальным потенциалом детоксикации, который позволяет удалять из кровеносного русла все типы токсических субстанций, в том числе связанных с белками. Во время процедуры ТПО происходит активная адгезия медиаторов воспаления из системного кровотока на мембране фильтра, что снижает риск развития генерализованного системного воспаления и, как следствие, острого повреждения паренхимы легких [17].

Проведенное исследование позволило установить, что манифестация онкологического заболевания у больных РЛ I–IV стадий характеризуется наличием эндогенной интоксикации разной степени компенсации. В данной связи оправданным является проведение детоксикационных методов терапии в предоперационном периоде у больных

с проявлением ЭИ в сочетании с угнетением общей реактивности организма и нестабильностью гомеостаза. Наибольшая вероятность, что полноценное и радикальное хирургическое лечение в данных условиях может спровоцировать дальнейшее снижение компенсаторного потенциала гомеостаза с последующим развитием системных нарушений, что обосновывает необходимость активной предоперационной подготовки больных НМРЛ, направленной на предупреждение тяжелых осложнений воспалительного характера.

Примером развития жизнеугрожающих осложнений у описываемой категории больных служит описанный нами в 2020 г. клинический случай лечения больного острым повреждением единственного легкого после проведения радикальной операции – пневмонэктомия [18]. Представленный клинический пример демонстрирует тяжелое течение послеоперационного периода у больного 67 лет после проведения радикального хирургического лечения по поводу рака нижней доли левого легкого сT3N0M0 ст. II, с распадом и абсцедирующей параканкрозной пневмонией, состояние после 3 курсов полихимиотерапии. Объем операции включал расширенную комбинированную пневмонэктомию слева, резекцию левого предсердия, резекцию перикарда, частичную плеврэктомию, пластику перикарда полипропиленовой сеткой. Тяжесть состояния больного была обусловлена развитием в 1-е сутки послеоперационного периода генерализованного воспаления с острым повреждением единственного легкого. Респираторную функцию компенсировали искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) (аппарат Hamilton G5). Параметры ИВЛ: частота дыхания – 16 в мин.; давление в дыхательных путях – 10 см вод. ст.; положительное давление в конце выдоха (Positive pressure at the end of exhalation – PEEP) – 5 см вод. ст.; фракция кислорода во вдыхаемом воздухе (Fraction of Inspired Oxygen – FiO₂) – 80 %; дыхательный объем – 330 мл; минутный объем дыхания – 5,5 л/мин. На этом фоне SpO₂–90 %. Показатели кислотно-основного состояния: парциальное напряжение углекислого газа артериальной крови (pCO₂) 36,5 мм рт. ст.; парциальное напряжение кислорода артериальной крови (pO₂) 114 мм рт. ст.; pH 7,43; дефицит оснований (BE) 0,2; бикарбонат (HCO₃⁻) 32,4 ммоль/л. По данным исследования крови: лейкоцитоз 32 × 10⁹/л; нейтрофилез 80 %; лейкоцитарной активности эндотоксина – 0,67 (Response – 0,92); РСТ – 46 нг/мл;

IL-6–1860 пг/мл. Данные рентгенологического обследования: воспалительная инфильтрация в нижнебоковых отделах единственного легкого. Вероятность летального исхода по шкале MPM II (Mortality prediction model) составила 75,3 %, что потребовало проведение комплекса высокотехнологического интенсивного лечения с включением программы экстракорпоральной детоксикации. В данном случае исход госпитального периода лечения был благоприятен, больной был выписан из стационара. Сохранение жизни данного больного стало возможным при проведении полноценного лечения, своевременному включению в комплекс лечения экстракорпоральной детоксикации. Вместе с тем, возможно, проведение активной предоперационной подготовки, направленной на купирование выраженности ЭИ и оптимизацию функционального состояния собственных физиологических систем детоксикации организма в предоперационном периоде могло предупредить развитие такого грозного осложнения в послеоперационном периоде. Однако это диктует необходимость подтверждения и, следовательно, дальнейшего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлено, что развитие воспалительных осложнений у больных НМРЛ наблюдается в 36,5 % случаев. В условиях сочетания опухолевого заболевания

и воспалительного компонента с высокой долей вероятности можно ожидать снижение компенсаторных возможностей организма больного и, как следствие, развитие осложнений воспалительного характера различной степени тяжести в раннем послеоперационном периоде. Полученные данные демонстрируют, что более чем у 70 % больных впервые диагностированным НМРЛ течение онкологического заболевания сопровождается выраженными клинико-лабораторными признаками ЭИ с угнетением защитных систем гомеостаза.

Наличие исходного эндотоксикоза в суб- или декомпенсированной форме на фоне снижения общей реактивности организма представляет высокий риск развития генерализованного воспалительного ответа на проведение противоопухолевого хирургического лечения. Это актуализирует включение в комплекс предоперационной подготовки данной категории больных экстракорпоральной детоксикации в качестве активной предоперационной терапии.

Одновременное повышение показателей ЛИИ, РОИ и НЛС, характеризующих наличие эндотоксикоза в условиях суб- и декомпенсации ЭИ собственными физиологическими системами детоксикации определяют необходимость проведения активной предоперационной подготовки с включением компонента экстракорпоральной детоксикации – терапевтического плазмообмена.

Список источников

1. Мерабишвили В. М., Юркова Ю. П., Щербачев А. М., Левченко Е. В., Барчук А. А., Кротов Н. Ф. и др. Рак легкого (С33.34). Заболеваемость, смертность, достоверность учета, локализационная и гистологическая структура (популяционное исследование). Вопросы онкологии. 2021;67(3):361–367. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-3-361-367>, EDN: MHNNMT
2. Добнер С. Ю., Тузиков С. А., Агеева Т. С., Самцов Е. Н., Дубаков А. В., Синилкин И. Г. и др. Предоперационная подготовка и послеоперационная реабилитация больных раком легкого в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Сибирский онкологический журнал. 2020;19(1):111–118. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-1-111-118>, EDN: BMYBMY
3. Кит О. И., Туркин И. Н., Харагезов Д. А., Лазутин Ю. Н., Лейман И. А., Чубарян А. В. и др. Последовательная бронхопластическая верхняя лобэктомия – хирургический компонент мультимодального лечения синхронного двухстороннего первично-множественного немелкоклеточного рака легкого. Сибирский онкологический журнал. 2022;21(3):143–150. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-3-143-150>, EDN: DGVUWW
4. Терещенко И. В., Григорьевская З. В., Петухова И. Н., Багирова Н. С., Винникова В. Д., Вершинская В. А., и др. Инфекционные осложнения, вызванные неспорообразующими анаэробными микроорганизмами, у онкологических больных. Актуальность проблемы. Сибирский онкологический журнал. 2020;19(4):146–151. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2020-19-4-146-151>, EDN: MREQCP

5. Ушакова Н. Д., Шевченко А. Н., Четвериков М. В., Златник Е. Ю., Зыкова Т. А. Результаты применения селективной адсорбции эндотоксина при сепсисе у онкологических больных. *Общая реаниматология*. 2014;10(6):32–38. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-6-32-38>, EDN: TEGAPZ
6. Kim ES, Kim YT, Kang CH, Park IK, Bae W, Choi SM, et al. Prevalence of and risk factors for postoperative pulmonary complications after lung cancer surgery in patients with early-stage COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1317–1326. <https://doi.org/10.2147/COPD.S105206>
7. Григорьев Е. В., Шукевич Д. Л., Плотников Г. П., Кудрявцев А. Н., Радивилко А. С. Неудачи интенсивного лечения полиорганной недостаточности: патофизиология и потребность в персонализации (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова*. 2019;(2):48–57. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-2-48-57>, EDN: YUXAPP
8. Рубцов М. С., Шукевич Д. Л. Современные экстракорпоральные методы лечения критических состояний, обусловленных системным воспалительным ответом. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;(4):20–30. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201904120>, EDN: VCZVFQ
9. Разумовский А. Ю., Степаненко С. М., Афуков И. И., Демахин А. А. Способы проведения одноклеточной вентиляции у детей. *Детская хирургия*. 2014;18(2):20–25. EDN: SBYOHF
10. Ярошецкий А. И., Грицан А. И., Авдеев С. Н., Власенко А. В., Еременко А. А., Заболотских И. Б. и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»). *Анестезиология и реаниматология*. 2020;(2):5–39. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>, EDN: KAMAJL
11. Горбунова В. А., Артамонова Е. В., Бредер В. В., Лактионов К. К., Моисеенко Ф. В., Реутова Е. В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли. 2017;7(3S2):28-42. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-28-42>, EDN: ХМКЕНJ
12. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan;70(1):7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
13. Островский В. К., Макаров С. В., Янголенко Д. В., Родионов П. Н., Кочетков Л. Н., Асанов Б. М. Показатели крови и лейкоцитарный индекс интоксикации при оценке тяжести течения и определении прогноза воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваний органов брюшной полости и легких. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2011;(1):73–78. EDN: OPOPQZ
14. Захарьян Е. А., Ибрагимова Р. Э. Нейрофильно-лимфоцитарное соотношение у больных с ишемической болезнью сердца. *Уральский медицинский журнал*. 2023;22(1):51–56. <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-1-51-56>, EDN: JWPLTU
15. Сорокин И. Д., Афанасьев А. А., Малинина Д. А. Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение у пациентов с синдромом множественной органной дисфункции. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019;16(3):91–92. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-3-91-92>, EDN: YZUWMD
16. Бажина Е. С., Никулин А. В., Хорошилов С. Е. Экстракорпоральные методы лечения абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2015;11(5):45–66. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2015-5-45-66>, EDN: UQDZYB
17. Vambauer R, Latza R, Lentz MR. Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods: fundamental technologies, pathophysiology, and clinical results. 3rd edition. Pabst Science Publishers; 2008, 428 p.
18. Ушакова Н. Д., Тихонова С. Н., Розенко Д. А. Гемосорбция с использованием колонки на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензолного сополимера с иммобилизованным ЛПС-селективным лигандом в комплексе интенсивного лечения острого повреждения легких при хирургическом лечении рака легкого (клиническое наблюдение). *Общая реаниматология*. 2020;16(4):14–20. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-4-14-20>, EDN: DUVYXY

Информация об авторах:

Ушакова Наталья Дмитриевна – д.м.н., профессор, врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; профессор кафедры анестезиологии и реанимации, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0068-0881>, SPIN: 9715-2250, AuthorID: 571594, ResearcherID: L-6049-2017, Scopus Author ID: 8210961900

Розенко Дмитрий Александрович – к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-484X>, SPIN: 4658-5058, AuthorID: 917988

Тихонова Светлана Николаевна – врач анестезиолог-реаниматолог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6919-3523>, SPIN: 5141-1656, AuthorID: 1077917

Харагезов Дмитрий Акимович – к.м.н., заведующий отделением торакальной хирургии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0640-2994>, SPIN: 5120-0561, AuthorID: 733789

Попова Наталья Николаевна [✉] – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>, SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895, Scopus Author ID: 57215858399

Вклад авторов:

Ушакова Н. Д. – написание статьи;
Розенко Д. А. – научное редактирование;
Тихонова С. Н. – формулировка цели исследования, анализ результатов;
Харагезов Д. А. – разработка дизайна исследования;
Попова Н. Н. – клиническое сопровождение исследования.