

УДК 616.24-006.6:616.23/.24-002.2]-036.8
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-41-49>

Рак легкого у больных ХОБЛ и факторы, ассоциированные со снижением их выживаемости

Добнер С.Ю.¹, Федосенко С.В.², Родионов Е.О.^{1,2}, Яровой Н.Д.³, Петров В.А.², Тузиков С.А.^{1,2}, Старовойтова Е.А.², Самыкина И.А.¹

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634009, Томск, пер. Кооперативный, 5

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2

³ Томский областной онкологический диспансер (ТООД)
Россия, 634009, Томск, пр. Ленина, 115

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Сочетание различных форм рака легкого и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) встречается очень часто. ХОБЛ, сопровождающаяся вентиляционными нарушениями и нередко дыхательной недостаточностью, является существенным дополнительным фактором риска летальности у этих больных. Выявление факторов риска смертности у пациентов с раком легкого и ХОБЛ потенциально может быть связано с лучшими отдаленными результатами.

Материалы и методы. С помощью регрессии Кокса, основанной на информации об исходе заболевания и продолжительности жизни после начала лечения, проведен анализ выживаемости с оценкой вклада различных клинико-anamnestических факторов для группы из 118 больных ХОБЛ с первично диагностированным раком легкого. Эти больные получали лечение в НИИ онкологии в Томске в период с 2013 по 2019 г.

Результаты. В исследование включены 118 пациентов (87,3% мужчин и 12,7% женщин). Среди них 77,97% пациентов были активными или бывшими курильщиками с индексом курильщика (SPI) ≥ 10 пачек/год, а 22% никогда не курили или с SPI < 10 пачек/лет, но имели другие факторы риска развития ХОБЛ. Периферический рак легкого выявлен в 45,8% случаев. Плоскоклеточный рак отмечен в 54,2% случаев, аденокарцинома – у 34,7% больных, крупноклеточный рак – у 1,7%, нейроэндокринный мелкоклеточный рак – у 5,9%, карциноидные опухоли – у 2,5% пациентов. Больные характеризовались различной степенью выраженности вентиляционных нарушений по классификации GOLD: первая стадия ХОБЛ наблюдалась у 44% больных, вторая – у 38,1%, третья – у 16,9%, четвертая стадия – у одного из пациентов. Трехлетняя выживаемость составила 28,12%.

Заключение. По результатам анализа методом регрессии Кокса в качестве факторов, значительно снижающих выживаемость больных раком легкого в сочетании с ХОБЛ, необходимо выделить более распространенные стадии по размеру первичной опухоли и ее локализации, а также выраженность метастазирования (по классификации TNM), более значительную одышку (по шкале mMRC), более низкое значение сатурации кислорода, наличие ателектаза легкого, эпизодов пневмонии, в том числе параканкрозной, в предшествующие 12 мес. В качестве негативных факторов выживания следует также отметить наличие некоторых видов метастазов, таких как метастатическое поражение плевры, надпочечников, отдаленных нерегиональных лимфатических узлов, костей скелета. Отметим, что хирургическое лечение первичной опухоли было связано с увеличением выживаемости больных раком легкого в сочетании с ХОБЛ.

Ключевые слова: рак легкого, хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, выживаемость больных

✉ Добнер Светлана Юрьевна, dobnersv@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 10 от 26.09.2016).

Для цитирования: Добнер С.Ю., Федосенко С.В., Родионов Е.О., Яровой Н.Д., Петров В.А., Тузиков С.А., Старовойтова Е.А., Самыкина И.А. Рак легкого у больных ХОБЛ и факторы, ассоциированные со снижением их выживаемости. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(3):41–49. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-41-49>.

Lung cancer in patients with COPD and factors associated with reduced survival

Dobner S.Yu.¹, Fedosenko S.V.², Rodionov E.O.^{1,2}, Yarovoy N.D.³, Petrov V.A.², Tuzikov S.A.^{1,2}, Starovoitova E.A.², Samykina I.A.¹

¹ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMС), Russian Academy of Sciences 5, Kooperativny Str., Tomsk, 634009, Russian Federation

² Siberian State Medical University 2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

³ Tomsk Regional Oncology Dispensary 115, Lenina Av., Tomsk, 634009, Russian Federation

ABSTRACT

Background. A combination of different types of lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is very common. COPD, accompanied by ventilation disorders and, often, respiratory failure, is a significant additional risk factor for mortality in these patients. Identification of risk factors for mortality in patients with lung cancer and COPD can potentially be associated with better long-term outcomes.

Materials and methods. Using a Cox regression model based on information about the outcome of the disease and life expectancy after treatment initiation, a survival analysis was performed with an assessment of the contribution of various clinical and anamnestic factors for a group of 118 COPD patients with primary diagnosed lung cancer. These patients received treatment at the Cancer Research Institute in Tomsk in 2013–2019.

Results. The study included 118 patients (87.3% men and 12.7% women). Among them, 77.97% of patients were active or former smokers with smoking index (SI) ≥ 10 pack-years, and 22% of patients had never smoked or had SI < 10 pack-years but had other risk factors for COPD. Peripheral lung cancer was detected in 45.8% of cases. Squamous cell carcinoma was noted in 54.2% of cases, adenocarcinoma – in 34.7%, large cell carcinoma – in 1.7%, small cell carcinoma – in 5.9%, and carcinoid tumors – in 2.5% of cases. Patients were characterized by varying degrees of severity of ventilation disorders in accordance with the GOLD classification: stage 1 was observed in 44% of patients, stage 2 – in 38.1 % of patients, stage 3 – in 16.9 % of patients, and stage 4 – in one patient. Three-year mortality was 28.12%.

Conclusion. According to the results of the Cox regression analysis, factors that significantly reduced the survival rate of patients with lung cancer in combination with COPD were more severe stages in terms of the size of the primary tumor and its localization, the prevalence of metastasis (according to TNM classification), more severe dyspnea (mMRC scale), lower oxygen saturation values, atelectasis, and episodes of pneumonia, including paraneoplastic pneumonia, over the previous 12 months. The presence of certain types of metastases, such as metastatic lesions of the pleura, adrenal glands, distant non-regional lymph nodes, and bones should also be noted as negative factors for survival. It is worth noting that surgical treatment of the primary tumor was associated with an increase in the survival rate in patients with lung cancer in combination with COPD.

Keywords: lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease, COPD, patient survival

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at the Cancer Research Institute of Tomsk NRMC (Protocol No. 10 of 26.09.2016).

For citation: Dobner S.Yu., Fedosenko S.V., Rodionov E.O., Yarovoy N.D., Petrov V.A., Tuzikov S.A., Starovoitova E.A., Samykina I.A. Lung cancer in patients with COPD and factors associated with reduced survival. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(3):41–49. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-41-49>.

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого (РЛ) – злокачественное новообразование (ЗНО) с высоким уровнем летальности. Ежегодно в России от него умирает более 60 тыс. человек, из них 80% составляют мужчины. По статистическим данным, после установления первичного диагноза летальность в течение года достигает более 50%, а средняя пятилетняя выживаемость даже при адекватном лечении составляет в среднем около 10–16% [1].

Прогнозы выживаемости при РЛ зависят от множества причин: стадии заболевания, морфологического вида опухоли, возраста пациента, сопутствующей хронической патологии и выбора тактики лечения [2].

Почти у 2/3 мужчин и половины женщин с впервые диагностированными первичными формами РЛ определяются признаки обструкции дыхательных путей [3]. Группа исследователей под руководством J.P. De-Torres, обследовав амбулаторных пациентов США и Испании ($n = 2\,125$), разработали критерии прогнозирования развития РЛ, которые включали возраст старше 60 лет, индекс массы тела более 25 кг/м², индекс курящего человека > 60 пачка/лет, наличие эмфиземы по компьютерной томографии и признаков хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) по спирографии [3]. Таким образом, ограничение воздушного потока и эмфизему, характерные для ХОБЛ, вероятно, следует рассматривать как потенциальные факторы риска развития РЛ.

РЛ и ХОБЛ представляют собой коморбидные заболевания со сходным патогенетическим механизмом развития патологического процесса в бронхах и легочной паренхиме, обусловленного систематическим повреждающим воздействием табака, радона, асбеста, продуктов загрязнения окружающей среды в сочетании с генетической (наследственной) предрасположенностью [4–6].

В настоящее время ХОБЛ рассматривается в качестве независимого фактора риска развития РЛ [7]. По эпидемиологическим данным, заболеваемость РЛ у курильщиков с ХОБЛ в 4–5 раз выше, чем у курильщиков без ХОБЛ [7, 8]. В исследовании R.P. Young и соавт. показано, что снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) при ХОБЛ увеличивало риск развития РЛ в 4 раза в сравнении с курильщиками с нормальной функцией внешнего дыхания, несмотря на их возраст и стаж курения [9]. J. Murakami и соавт. отмечают, что рак, возникающий при эмфиземе, обладает более агрессивным характером и чаще рецидивирует в послеоперационном периоде [9].

В свою очередь, понимание общих механизмов развития РЛ и ХОБЛ позволяет предполагать, что своевременная диагностика и длительное эффективное лечение хронического воспаления в дыхательных путях, ассоциированного с бронхообструкцией у больных ХОБЛ, на фоне прекращения воздействия альтерирующих факторов, вероятно, могут профилактировать и снижать риск развития РЛ [6, 10].

Именно ХОБЛ чаще всего приводит к снижению показателей функции внешнего дыхания и является фактором, определяющим частоту осложнений и риск летального исхода у онкологических больных. Так, по данным R. Kondo и соавт., пятилетняя выживаемость у больных РЛ с ХОБЛ составила 38%, а без ХОБЛ – 54%. При этом значение смертности у пациентов с ХОБЛ находилось на уровне 63%, а в группе без ХОБЛ – 45% [7].

ХОБЛ является значимым предиктором периоперационной смертности и основной причиной послеоперационных респираторных осложнений, развития дыхательной недостаточности из-за выраженных нарушений функции внешнего дыхания. Нередко эти опасения являются основной причиной отказа от радикальной операции у части больных, так как на фоне выраженной ХОБЛ и значимой сопутствующей/коморбидной патологии у возрастных пациен-

тов весьма проблематичным становится как проведение собственно искусственной вентиляции легких, так и ведение раннего послеоперационного периода, что сопряжено с повышением риска смертности в данной группе пациентов [10, 11].

Цель данной работы – ретроспективное изучение исходной клинико-anamnestической характеристики больных ХОБЛ и первичным раком легкого с оценкой исхода заболевания и продолжительности жизни на фоне проводимого лечения и установлением факторов, ассоциированных с выживаемостью и летальностью у данной группы коморбидных пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках ретроспективного исследования выполнен подробный анализ демографических, клинико-anamnestических данных из историй болезней 118 пациентов с ХОБЛ, проходивших обследование и лечение (хирургическое, химиотерапевтическое, радиологическое или комбинированное) по поводу первично-диагностированных ЗНО бронхов и легкого в НИИ онкологии Томского НИМЦ в 2013–2019 гг.

Статистическая обработка полученных данных проведена при помощи пакета программ Statistica for Windows 10.0 и программного продукта StatCalc 6.0. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные – в виде $X \pm x$, где X – среднее арифметическое, x – ошибка среднего. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Используя регрессию Кокса, основанную на информации об исходе заболевания и продолжительности жизни после начала лечения (в рамках оценки одно- и трехлетней выживаемости), для данной группы больных проведен анализ выживаемости с оценкой вклада различных клинических и анамнестических факторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время среди больных РЛ и (или) ХОБЛ преобладающим гендером является мужской, а заболеваемость увеличивается с возрастом [2, 11]. По данным выполненного нами ретроспективного исследования, среди 118 пациентов с ХОБЛ и впервые диагностированными первичными формами ЗНО бронхов и легкого 87,3% больных были мужского пола и 12,7% женского. Возраст пациентов на начало лечения составил $63,63 \pm 7,25$ лет, возраст постановки диагноза РЛ – $61,92 \pm 7,26$ лет.

Известно, что в 90–95% случаев развития ХОБЛ причиной заболевания является табакокурение. Также курение оказывает канцерогенное действие на легочную ткань в 85–95% случаев РЛ у мужчин и в 65–80% у женщин [6–8]. Среди обследованных нами

пациентов 13 человек (11,1%) курили в прошлом и 79 больных (66,9%) курили на начало периода наблюдения в ретроспективном анализе с индексом курящего человека (ИКК) > 10 пачка/лет. Также у 26 пациентов (22%) ИКК находился на уровне < 10 пачка/лет, однако у них наблюдались другие факторы риска развития ХОБЛ (воздействие профессиональных вредностей (пыль, химические агенты, пары кислот и щелочей) и промышленных поллютантов (SO_2 , NO_2 , печной дым и т.п.) и др.). В среднем стаж курения в группе составил $33,45 \pm 13,58$ лет, а ИКК – $33,35 \pm 14,53$ пачка/лет. При этом наиболее длительная продолжительность курения составила 55 лет, а максимальное значение ИКК у наиболее злостных курильщиков – 60 пачка/лет. В 45,8% случаев выявлен периферический РЛ, у 44,2% – центральная локализация опухоли.

В рамках выполненного нами ретроспективного анализа пациенты классифицированы в соответствии с седьмым изданием (2011 г.) Международной классификации стадий злокачественных новообразований TNM (tumor, nodus, metastasis) [12]. По распространению первичной опухоли (TNM-T) у 19% больных диагностирована T1 стадия заболевания, 18,7% пациентов – T2, в 43,2% случаев процесс расценен как T3 и в 22% – T4. Наличие метастазов в региональных лимфатических узлах диагностировано у 67% пациентов (N1-поражение в 22,9%, N2 – в 34,7%, N3 – в 9,3%). Отдаленные метастазы (M1) выявлены у 22% пациентов, включенных в исследование.

Так, метастатический плеврит определялся у 11,9% больных, метастазы в то же или контрлатеральное легкое выявлены только у 5,9% пациентов. Внегочные метастазы обнаруживались чаще в костях – в 9,3% случаев, в печени – в 5,9%, в головном мозге – в 3,4%, в надпочечниках – в 6,8%, в нерегиональных лимфатических узлах – у 16,1% больных. Выраженный инвазивный рост опухоли с поражением соседних органов и тканей, магистральных сосудов определялся у 48% пациентов.

Полученные результаты свидетельствуют о преобладании доли пациентов с «запущенными» (местнораспространенными и метастатическими) формами РЛ, что может быть объяснено длительным малосимптомным характером заболевания, маскированием его проявлений симптомами и обострениями ХОБЛ в данной группе больных, а также их поздней обращаемостью за медицинской помощью. Так, по данным А.Д. Каприна и соавт., 68,7% больных РЛ узнают о диагнозе на III–IV стадиях заболевания, а метастазирование определяется у 40,8% из них на момент выявления РЛ [1, 10, 13].

Согласно статистическим данным, злокачественная опухоль чаще всего развивается в правом легком (56%). При этом в 60% случаев поражается верхняя доля, в 30% – нижняя и в 10% – средняя доля легкого [1, 13]. В группе проанализированных нами пациентов с сочетанием ХОБЛ и РЛ получены сходные результаты. Так, ЗНО правого легкого определено у 64,4% больных, левого легкого – у 33,9% пациентов. Только у двух человек (1,7%) выявлен метастатический РЛ с поражением обоих легких. При этом наиболее часто выявлялось поражение верхней доли (57,6% больных), изолированное поражение нижней доли отмечено у 24,6% больных, средняя доля справа была поражена в 8,5% случаев, а комбинированные варианты с поражением двух или трех долей наблюдались у 9,3% пациентов.

Анализируя зарубежные и российские данные, аденокарцинома является наиболее распространенным типом немелкоклеточного РЛ и составляет около 40% случаев. Плоскоклеточный (эпидермоидный) рак составляет 25–30% случаев злокачественных опухолей легкого и выявляется чаще у курильщиков [6, 7]. Этим может быть объяснен тот факт, что у обследованных нами пациентов с РЛ и ХОБЛ, подавляющее большинство из которых были злостными курильщиками, доминирующей гистологической формой являлся плоскоклеточный РЛ, идентифицированный в 54,4% случаев, также часто выявлялась аденокарцинома – у 35,5% больных. Значимо реже встречались крупноклеточный РЛ (1,7%), мелкоклеточный РЛ (5,9%) и карциноидные опухоли (2,5%).

Следует отметить, что пациенты с РЛ и ХОБЛ часто характеризуются неблагоприятным для проведения радикального лечения коморбидным фоном (из-за наличия у них сопутствующих ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, атеросклероза артерий головного мозга и сосудов нижних конечностей, язвенной болезни желудка, остеопороза) [13, 14]. Наличие сопутствующей патологии, кроме РЛ и ХОБЛ, нередко с сочетанием нескольких заболеваний, отмечалось у большинства обследованных нами пациентов. Наиболее часто встречались артериальная гипертензия (66,9%), ишемическая болезнь сердца (48,3%), язвенная болезнь желудка и (или) двенадцатиперстной кишки (активное заболевание или в анамнезе у 28% пациентов). Ожирение различной степени тяжести было выявлено у 16,9% больных, сахарный диабет зафиксирован в 6,8% случаев. Сопутствующая хроническая патология легких кроме ХОБЛ, но включая бронхиальную астму, бронхоэктатическую болезнь, отмечена у 7,6% пациентов. У части пациентов в анамнезе имели место перенесенный инфаркт миокарда (13,6%) и инсульт (10,2%).

По данным историй болезни, проанализированных нами, больные демонстрировали вариабельность нарушений вентиляции легких, обусловленных ХОБЛ. При этом доминировали легкие и среднетяжелые формы бронхиальной обструкции, что, вероятно, связано с преимущественным отбором для лечения в клинике пациентов без тяжелой декомпенсированной фоновой и сопутствующей патологии. Так, легкая степень обструктивных нарушений вентиляции (ОФВ1 от должного значения после пробы с сальбутамолом (пост-ОФВ1) более 80%) выявлена у 44% пациентов, обструкция средней степени тяжести (пост-ОФВ1 50–80%) – у 38,1% больных, тяжелое течение ХОБЛ (пост-ОФВ1 30–50%) – у 16,9% и только у одного пациента выявлена ХОБЛ крайне тяжелого течения (пост-ОФВ1 менее 30%). Исходный уровень сатурации кислорода периферической у крови в данной группе больных $96,86 \pm 1,25\%$.

Фенотипически (в том числе с учетом данных компьютерной томографии) в 55,9% случаев определялся эмфизематозный, у 13,6% пациентов – бронхитический и у 30,5% больных – смешанный фенотипы ХОБЛ. Отметим, что 72,9% пациентов на протяжении предшествующего года перенесли хотя бы один эпизод обострения ХОБЛ, а в 53,4% случаев – ≥ 1 эпизод пневмонии, включая параканкротическую форму (у 29,7% больных). Курсовая антибиотикотерапия (≥ 1 раз за 12 мес) по поводу респираторных событий требовалась 65,3% пациентов.

Отсутствие регулярной поддерживающей терапии при ХОБЛ все еще остается значимым вызовом на пути борьбы с прогрессированием данного заболевания и особенно характерно для пациентов с невыраженными симптомами [6, 11]. Так, по данным выполненного исследования, ингаляционную терапию по поводу ХОБЛ на регулярной или эпизодической основе получали лишь 29,7% пациентов, при этом длительно действующие бронхолитики – золотой стандарт современного лечения ХОБЛ (в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами или без них) – только 6,8% пациентов.

Лечебная тактика при немелкоклеточном РЛ неоднозначна и зависит от стадии заболевания, гистологического строения опухоли, ее дифференцировки, наличия региональных и отдаленных метастазов, а также соматической патологии и функциональных резервов жизненно важных органов и систем [15]. Самым эффективным является хирургический метод, применяющийся при резектабельных формах РЛ. Типичной считается пневмонэктомия или лобэктомия, которая сопровождается удалением всех групп лимфатических узлов средостения на стороне

пораженного опухолью легкого. Комбинированные операции включают в себя, кроме удаления легкого, резекцию вовлеченного в опухолевый процесс соседнего органа (перикарда, грудной стенки, диафрагмы, блуждающего или диафрагмального нерва, реже верхней полой вены, предсердия, пищевода, легочной артерии). У пациентов с низкими показателями функции внешнего дыхания (ХОБЛ III–IV стадии), выраженной сердечной патологией допустимы меньшие объемы резекции легкого – атипичная резекция, сегментэктомия, но все это в последующем приводит к трехкратному увеличению региональных рецидивов опухоли легкого [16].

В настоящее время пациенты с немелкоклеточным РЛ 0–IIА стадии считаются операбельными, но им дополнительно (с IB, а также II, IIIА стадии и N1, N2 статусе поражения лимфоузлов) назначается адъювантная химиотерапия (ХТ) с целью подавления жизнедеятельности опухолевой клетки и воздействия на субклинические микрометастазы в лимфоузлах и отдаленных органах. При IV стадии назначается паллиативная ХТ, иммунотерапия или их сочетание с лучевой терапией [15]. В НИИ онкологии Томского НИМЦ в торакальном отделении с 2010 г. разработан способ комбинированного лечения больных немелкоклеточным РЛ III стадии, включающий два курса неoadъювантной ХТ, радикальное хирургическое вмешательство и, в последующем, назначение послеоперационной персонализированной адъювантной ХТ по схеме, основанной на анализе определения уровня экспрессии генов монорезистентности. Было выявлено снижение количества местных рецидивов, отдаленного метастазирования, улучшение безрецидивной выживаемости на 29,1% по сравнению с группой контроля, что показывает эффективность данного лечения [17].

По данным проведенного анализа, хирургическому вмешательству подвергнуты 76 (64,4%) больных, из которых лобэктомия выполнена 42 (55,26%), билобэктомия – 9 (11,84%), пневмонэктомия – 21 (27,63%), атипичная резекция – 2 (2,63%) пациентам; одному пациенту проведена диагностическая торакотомия и еще одному – эндоскопическая трансбронхиальная резекция опухоли. Выполнение радикального хирургического вмешательства сопровождалось ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией – в 72 (94,74%) случаях. Органосохраняющие реконструктивно-пластические операции выполнены 23 (30,26%) пациентам. Химиотерапевтическое лечение в соответствии с современными рекомендациями [15] получили 95 (80,5%) пациентов, дистанционную лучевую терапию – 28 человек (23,7%).

По данным литературы, в большинстве ведущих торакальных клиник, оперирующих по поводу рака легкого, частота послеоперационных осложнений остается на уровне 15–25% [13, 18]. Осложнения могут быть хирургическими (несостоятельность межбронхиального анастомоза, бронхиальный свищ, обтурационный ателектаз, эмпиема плевры, кровотечение) и нехирургическими (пневмония, острая сердечно-сосудистая недостаточность, нарушение ритма сердца, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, ишемический инсульт). Пневмонии чаще наблюдаются после резекции легкого, чем после пневмонэктомии (в среднем у 11,7 и 3% больных соответственно), они возникают вследствие нарушения дренажной функции бронхов, формирования ателектаза в результате неполного расправления оставшейся доли или сегмента легкого, нарушения кровообращения, а также фонового хронического воспаления бронхов, особенно при ХОБЛ. Самым частым сердечно-сосудистым осложнением являются нарушения ритма сердца, а именно фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистолия [13, 18].

В нашем исследовании у 44 (57,9%) из 76 прооперированных пациентов развились хирургические осложнения или их комбинация в послеоперационном периоде. В частности, речь идет о пневмониях (17,1%), плеврите (17,1%), обтурационном ателектазе (3,9%), нарушениях ритма сердца (38,16%), остром инфаркте миокарда (2,63%), обострении ХОБЛ (34,21%), несостоятельности анастомоза (10,53%), образовании бронхоплеврального свища (9,2%), эмпиемы плевры (13,16%), легочном кровотечении (2,27%), которое развилось у одного пациента.

По статистическим данным, после установления первичного диагноза летальность в течение года достигает более 50%, а средняя пятилетняя выживаемость даже при адекватном лечении составляет в среднем около 10–16% [1]. В рамках проведенного нами исследования оценивалась летальность пациентов на протяжении одного года и трех лет наблюдения. На протяжении первого года наблюдения с момента начала лечения умерли 29 человек (24,58%) из 118. Трехлетняя летальность в группе из 96 пациентов составила 71,88% – умерли 69 больных. Еще для 22 пациентов из 118 наблюдаемых на момент анализа данных длительность наблюдения составила менее 36 мес. По данным литературы (анализ 348 прооперированных пациентов), лучший прогноз выживаемости у больных РЛ демонстрируется при отсутствии метастазов региональных лимфоузлов, радикальном

объеме хирургического вмешательства и плоскоклеточном варианте рака легкого [18].

В данной работе по результатам анализа методом регрессии Кокса в качестве факторов, значимо снижающих выживаемость больных РЛ в сочетании с ХОБЛ, необходимо выделить более распространенные стадии по размеру первичной опухоли и ее локализации, инвазивный рост в соседние органы и ткани, выраженность регионального и отдаленного метастазирования (по классификации TNM), а также вентиляционные нарушения, проявляющиеся более выраженной одышкой (по шкале mMRC), исходно

сниженными значениям сатурации кислорода периферической крови, наличием легочных ателектазов, эпизодов пневмонии (в том числе параканкрозных) в предшествующие 12 мес. В качестве негативных факторов выживания следует также отметить наличие некоторых видов метастазирования, таких как метастатическое поражение плевры (плеврит), надпочечников, отдаленных нерегиональных лимфатических узлов. Отметим, что хирургическое лечение первичной опухоли было связано с увеличением выживаемости больных РЛ в сочетании с ХОБЛ (таблица).

Таблица

Факторы, ассоциированные с выживаемостью коморбидных больных РЛ и ХОБЛ						
Фактор	Beta*	OR	l CI95	u CI95	R ²	p
Распространение опухоли (TNM-T)	0,4047	1,4988	1,1445	1,9628	0,078	0,0033
Отдаленные метастазы (TNM-M)	0,866	2,3775	1,4185	3,9847	0,081	0,001
mMRC	0,596	1,8149	1,279	2,5753	0,09	0,0008
Выраженная инвазия в соседние органы и ткани по данным СКТ (Т3–Т4 по классификации TNM)	0,429	1,5363	1,1132	2,1202	0,058	0,0089
Сатурация кислорода периферической крови	-0,2867	0,7507	0,6417	0,8783	0,088	0,00034
Плевральные метастазы	1,4122	4,1049	2,1791	7,7324	0,13	0,00012
Метастазы в надпочечники	1,7178	5,5721	2,5707	12,0774	0,11	0,00013
Метастазы в нерегиональные лимфатические узлы	0,9620	2,6169	1,5176	4,5127	0,087	0,00054
Пневмонии в анамнезе 12 мес	0,8141	2,2571	1,3811	3,6888	0,094	0,0012
Ателектазы легких	0,8648	2,3744	1,4746	3,8233	0,11	0,00037
Параканкрозные пневмонии в анамнезе 12 мес	0,8396	2,3156	1,4211	3,7732	0,089	0,00075
Хирургическое лечение первичной опухоли	-1,3606	0,2565	0,1594	0,4127	0,25	<0,00001

Примечание. Beta – коэффициент, отражающий насколько сильно изменились единицы стандартного отклонения в зависимой переменной для изменения единицы стандартного отклонения в независимой переменной, представляющей интерес, со всеми другими контролируемыми переменными; OR – отношение шансов; l(u)_CI95 – нижний (верхний) доверительный интервал; R² – степень точности описания моделью процесса; p – коэффициент достоверности; СКТ – спиральная компьютерная томография.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание ХОБЛ и РЛ по-прежнему представляет собой актуальную медицинскую проблему. С одной стороны, ХОБЛ может быть рассмотрена в качестве независимого фактора риска развития РЛ, а с другой – выраженные бронхиальная обструкция и эмфизема нередко становятся препятствием для радикального лечения в отношении РЛ.

Выполненное исследование установило преимущественную распространенность сочетанной патологии ХОБЛ и РЛ среди мужчин (примерно в 6,8 раз выше, чем среди женщин) с длительным стажем и высокой интенсивностью курения, что соотносится с преобладанием плоскоклеточной гистологической формы РЛ (54,4%) в анализируемой популяции.

Исследование подчеркнуло проблему поздней диагностики, в первую очередь, РЛ (на III–IV стадиях) распространенности процесса с выраженным инвазивным опухолевым ростом в соседние органы

и ткани, а также отсутствие адекватной поддерживающей терапии ХОБЛ у большинства пациентов, несмотря на наличие выраженных респираторных симптомов, значимые обструктивные нарушения вентиляции легких и эмфизему.

Среди факторов, ассоциированных с более низкой выживаемостью больных РЛ в сочетании с ХОБЛ, помимо распространенного опухолевого роста, инвазии в соседние органы и ткани, а также выраженности регионального и отдаленного метастазирования, выявлены следующие: выраженность вентиляционных нарушений и одышки (по шкале mMRC), исходно сниженные показатели сатурации кислорода периферической крови, наличие легочных ателектазов и эпизодов пневмонии (в том числе параканкрозных) в предшествующие 12 мес. Более высокая смертность была также ассоциирована с метастатическим поражением плевры, надпочечников и отдаленных нерегиональных лимфатических узлов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020:239.
2. Паршин В.Д., Григорьева С.П., Мирзоян О.С., Ибрагимова Д.Ф., Никола В.В., Вижигина М.А. и др. Хирургия злокачественных опухолей легкого у больных старше 70 лет. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2010;(10):11–16.
3. De-Torres J.P., Wilson D.O., Sanchez-Salcedo P., Weissfeld J.L., Berto J. et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(3):285–291. DOI: 10.1164/rccm.201407-1210OC.
4. Лещенко И.В., Баранова И.И. Хроническая обструктивная болезнь легких: проблемные вопросы клинической эпидемиологии, факторов риска и базисной терапии (обзор литературы). *Consilium Medicum*. 2016;18(11):8–18.
5. Tockman M.S., Anthonisen N.R., Wright N.C. et al. Airways obstruction and the risk of lung cancer. *Annals of Internal Medicine*. 1987;106(4):512–518. DOI: 10.7326/0003-4819-106-4-512.
6. Adcock I.M., Caramori G., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: new molecular insights. *Respiration*. 2011;81(4):265–284. DOI: 10.1159/000324601.
7. Kondo R., Yoshida K., Eguchi T., Kobayashi N., Saito G., Hamanaka K. et al. Clinical features of lung cancer smokers with light and mild chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of Japanese surgical cases. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2011;40(6):1439–1443. DOI: 10.1016/j.ejcts.2011.03.017.
8. Young R.P., Hopkins R.J., Christmas T., Black P.N., Metcalf P., Gamble G.D. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur. Respir. Journal*. 2009;34(2):380–386. DOI: 10.1183/09031936.00144208.
9. Murakami J., Ueda K., Sano F., Hayashi M., Nishimoto A., Hamano K. Pulmonary emphysema and tumor microenvironment in primary lung cancer. *Journal of Surgical Research*. 2016;200(2):690–697. DOI: 10.1016/j.jss.2015.09.004.
10. Чиссов В.И., Давыдов М.И. Онкология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР- Медиа, 2008:1072.
11. McIntyre A., Ganti A.K. Lung cancer – a global perspective. *Journal of Surgical Oncology*. 2017;115(5):550–554. DOI: 10.1002/jso.24532.
12. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекин К.; пер. с англ. А.И. Щеголева, Е.А. Дубовой, К.А. Павлова. TNM. Классификация злокачественных опухолей. М.: Логосфера, 2011:304.
13. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Рак легкого; под ред. В.И. Чиссова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014:160.
14. ХОБЛ. Клинические рекомендации Минздрава РФ 2021. М., 2021:94.
15. Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Борисова Т.Н., Бредер В.В., Бычков Ю.М. и др. Злокачественное новообразование бронхов и легкого. *Современная онкология*. 2021;23(3):369–402. DOI: 10.26442/18151434.2021.3.201048.
16. Zhang L., Li M., Yin R., Zhang Q., Xu L. Comparison of the oncologic outcomes of anatomic segmentectomy and lobectomy for early-stage non- small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 2015;99(2):728–737. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2014.08.080.
17. Родионов Е.О., Миллер С.В., Ефтеев Л.А., Тузиков С.А., Цыганов М.М., Дерюшева И.В. и др. Комбинированное лечение больных немелкоклеточным раком легкого с персонализированным назначением адъювантной химиотерапии. *Вестник Авиценны*. 2019;21(3):420–425. DOI: 10.25005/2074-0581-2019-21-3-420-425.
18. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Седых С.А. Особенности диагностики и лечения рака легкого. *Пульмонология*. 2008;4:5–17. DOI: 10.18093/0869-0189-2008-0-4-5-17.

Вклад авторов

Добнер С.Ю., Федосенко С.В. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, проведение исследования, обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, написание текста. Тузиков С.А. – анализ и интерпретация данных, окончательное утверждение для публикации рукописи. Яровой Н.Д., Петров В. А. – анализ и интерпретация данных, редактирование. Родионов Е.О., Самыкина И.А. – анализ и интерпретация данных, редактирование, проверка критически важного интеллектуального содержания. Старовойтова Е.А. – анализ и интерпретация данных.

Информация об авторах

Добнер Светлана Юрьевна – врач-терапевт, врач функциональной диагностики, кардиолог, зав. общеклиническим отделением, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, dobnersv@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0338-3786>

Федосенко Сергей Вячеславович – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск, s-fedosenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6655-3300>

Родионов Евгений Олегович – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отделение торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; ассистент, кафедра онкологии, СибГМУ, г. Томск, rodionoveo@oncology.tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4980-8986>

Яровой Николай Дмитриевич – врач-статистик, ТООД, г. Томск, koly-yarovoy@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3619-6095>

Петров Вячеслав Алексеевич – канд. мед. наук, мл. науч. сотрудник, Центр биологических исследований и биоинженерии, СибГМУ, г. Томск, vyacheslav.a.petrov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5205-9739>

Тузиков Сергей Александрович – д-р мед. наук, профессор, зав. отделением торакальной онкологии, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; профессор, кафедра онкологии, СибГМУ, г. Томск, Tuzikovsa@oncology.tomsk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0884-1838>

Старовойтова Елена Александровна – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии, СибГМУ, г. Томск, elena-starovoytova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4281-1157>

Самыкина Ирина Александровна – врач-терапевт, клинический фармаколог, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, irina.samykina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2681-7310>

(✉) **Добнер Светлана Юрьевна**, doblersv@gmail.com

Поступила в редакцию 07.02.2022;
одобрена после рецензирования 05.03.2022;
принята к публикации 17.03.2022