

## ЭМБОЛИЗАЦИЯ БРОНХИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ КАК АКТИВАТОР ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ

В. Е. Севергин<sup>1</sup>, П. П. Шипулин<sup>1</sup>, А. И. Ткаченко<sup>2</sup>, Е. Ю. Тронина<sup>2</sup>, М. Ю. Голубенко<sup>2</sup>,  
О. М. Каланжова<sup>2</sup>, Е. Н. Степановичус<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Одесская областная клиническая больница,  
<sup>2</sup>Одесский национальный медицинский университет

## BRONCHIAL ARTERIES EMBOLIZATION AS AN ACTIVATOR OF TUMOR NECROSIS FACTOR

V. E. Severgin<sup>1</sup>, P. P. Shipulin<sup>1</sup>, A. I. Tkachenko<sup>2</sup>, E. Yu. Tronina<sup>2</sup>, M. Yu. Golubenko<sup>2</sup>,  
O. M. Kalanzhova<sup>2</sup>, E. N. Stepanovichus<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Odessa Regional Clinical Hospital,  
<sup>2</sup>Odessa National Medical University

### Реферат

**Цель.** Анализ результатов лечения больных по поводу центрального рака легких (ЦРЛ) с использованием рентгеноэндоваскулярной эмболизации (РЭЭ) бронхиальных артерий (БА) и эндобронхиальной радиочастотной абляции (РЧА) с реканализацией участков опухолевого стеноза.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты лечения 125 пациентов по поводу ЦРЛ, осложненного опухолевым стенозом бронхов и легочным кровотечением. ЦРЛ IIIA стадии диагностирован у 25 больных, IIIB стадии – у 62, IV стадии – у 38. Всем пациентам первым этапом выполняли РЭЭБА с использованием полиуретановых эмболов, вторым этапом – эндобронхиальную РЧА участков опухолевого стеноза с применением аппарата ЭХВЧ–150 Фотек, мощностью 60 Вт.

**Результаты.** По данным контрольной бронхофиброскопии отмечен некроз опухоли с признаками гнойного эндобронхита. У всех пациентов удалось достичь реканализации бронхов, гемостатический эффект отмечен у 90%. Под влиянием комплексного лечения у 9 пациентов при правосторонней локализации опухоли отмечен ее регресс с формированием локального пневмофиброза и пневмосклероза.

**Выводы.** Применение РЭЭБА вследствие некроза опухоли способствовало активации фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), который играет ведущую роль в течении заболевания у пациентов с единственной правой бронхиальной артерией.

**Ключевые слова:** рак легкого; фактор некроза опухоли-α; эмболизация бронхиальных артерий.

### Abstract

**Objective.** Analysis of patients treatment results with the central lung cancer (CLC) using X-ray endovascular embolization of bronchial arteries (EEBA) and endobronchial radiofrequency ablation (RFA) with tumor stenosis recanalization.

**Materials and methods.** The results of 125 patients treatment with CLC complicated by tumor bronchial stenosis and pulmonary hemorrhage were analyzed. CLC IIIA stage was diagnosed in 25 patients, IIIB stage – in 62, IV stage – in 38. All patients received at the first stage EEBA using polyurethane emboli, the second stage – endobronchial RFA of tumor stenosis recanalization with Fotek–150 device with 60 W power.

**Results.** For control bronchofibroscopy, tumor necrosis with purulent endobronchitis was observed.

All patients achieved recanalization of the bronchi, the hemostatic effect was achieved in 90%. As complex treatment 9 patients with on the right tumor localization had tumor regression the formation of local pneumofibrosis and pneumosclerosis.

**Conclusions.** The EEBA use is causing tumor necrosis to promote the tumor necrosis factor-α (TNF-α) activation, which plays a decisive role in patients disease course with a single right bronchial artery.

**Keywords:** lung cancer; tumor necrosis factor-α; embolization of bronchial arteries.

В настоящее время проблема рака легких не решена, несмотря на определенные успехи торакальной онкологии. В связи с этим у значительного числа больных применяют паллиативное и симптоматическое лечение. Скрытое течение опухолевого процесса и длительное отсутствие клинических проявлений во многом определяют трудности своевременной диагностики рака легких.

Большинство пациентов при впервые установленном заболевании обращаются за медицинской помощью в связи со значительным распространением бластоматозных изменений в легком и грудной полости [1].

Так, из числа больных, госпитализированных в онкологические и хирургические лечебные учреждения, ЦРЛ III и IV стадии устанавливаются у 40 – 75%, IV стадии – у 12% [2].

Наличие у таких больных типичных осложнений распространенного опухолевого процесса не позволяет применять химиотерапию и лучевую терапию. Присоединение кровохарканья либо легочного кровотечения является одним из наиболее тягостных симптомов нерезектабельного рака. При раке легкого кровотечение как начальный симптом заболевания отмечают у 20% пациентов, в терминальных стади-

ях – у 60%, наличие полного или частичного опухолевого стеноза трахеи и бронхов также ухудшает состояние больных.

Это обусловлено снижением функции дыхания, интоксикацией вследствие нарушения дренажной функции бронхов, скоплением мокроты, ее нагноением.

Кроме того, пожилой возраст пациентов и наличие сопутствующих заболеваний делают невозможным проведение радикального лечения даже в отсутствие признаков неоперабельности.

Внедрение таких нестандартных технологий, как РЭЭБА [3], эндоскопическая реканализация опухолевого стеноза дыхательных путей путем РЧА [4] обеспечило условия для оказания помощи таким больным.

Цель исследования: анализ результатов лечения больных по поводу ЦРЛ с использованием методов РЭЭБА и эндобронхиальной РЧА с реканализацией опухолевого стеноза.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В клинике с использованием указанных технологий по поводу ЦРЛ, осложненного опухолевым стенозом трахеи и бронхов, а также легочным кровотечением и кровохарканьем, лечили 125 пациентов, в том числе 86 мужчин и 39 женщин. ЦРЛ IIIA стадии диагностирован у 25 больных, IIIB стадии – у 62, IV стадии – у 38.

Показанием к паллиативному лечению были наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, а также распространенность опухолевого процесса.

Всем пациентам первым этапом выполняли РЭЭБА. Под местной анестезией катетеризировали бедренную артерию по Сельдингеру. В грудную часть аорты проводили катетер типа Cobra, с помощью которого осуществляли визуализацию и последующую эмболизацию бронхиальных артерий с применением полиуретановых эмболов диаметром 420–750 мкм либо микроспиралей. Непосредственный положительный эффект РЭЭБА в виде полного прекращения кровотечения и

кровохарканья наблюдали у 89,8% пациентов.

Вторым этапом выполняли эндобронхиальную РЧА с реканализацией опухолевого стеноза. Все оперативные вмешательства осуществляли под местной анестезией с помощью бронхофиброскопа Olympus, в последнее время мы также использовали видеобронхоскоп Pentax. В рабочий канал бронхофиброскопа вводили электрод, с помощью которого проводили реканализацию участка опухолевого стеноза. В качестве источника тока высокой частоты использовали аппарат ЭХВЧ–150 Фотек, мощностью 60 Вт, продолжительность экспозиции 2–3 мин, число необходимых эндобронхиальных вмешательств в среднем около 4.

После выполнения РЭЭБА на 4–5-е сутки отмечали возникновение гнойного эндобронхита различной интенсивности. На протяжении 2 нед после эмболизации количество гнойной мокроты составляло в среднем 200–300 мл. Также практически у всех пациентов отмечали повышение температуры тела до 38 – 39 °С, незначительное похудение, симптомы интоксикации.

По данным контрольной бронхофиброскопии отмечен некроз опухоли с признаками гнойного эндобронхита. Чаще всего эти симптомы возникали у пациентов при локализации опухоли в правом легком. По данным литературы [5] и нашим наблюдениям, у 40% пациентов правое легкое кровоснабжалось одной бронхиальной артерией, тогда как слева число артерий от 2 до 4, наиболее часто бронхиальные артерии отходили от грудной части аорты (у 46,6%), правой межреберной артерии (у 22,7%) [6], бронхиальные артерии кровоснабжали не только стенку бронхов, но и перибронхиальную клетчатку, внутрилегочные лимфатические узлы, нервы, сосуды легких [6].

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Одна правая бронхиальная артерия обнаружена у 26 (38,8%) пациентов.

После проведенного комплексного лечения (РЭЭБА, эндобронхиаль-

ная РЧА, лучевая терапия в суммарной дозе 60 Гр) у 9 пациентов при правосторонней локализации опухоли отмечен ее регресс с формированием локального пневмофиброза и пневмосклероза (у 4 – ЦРЛ IIIA стадии, у 5 – IIIB стадии). У 8 больных по данным гистологического исследования верифицирован плоскоклеточный рак, у 1 пациентки – аденокарцинома, пациентка умерла через 1,5 мес после лечения от правосторонней пневмонии, осложненной абсцессом верхней доли правого легкого, септическим шоком, дыхательной недостаточности III стадии. Заключение патологоанатомического исследования: правосторонняя верхнедолевая пневмония, осложнившаяся острым абсцессом верхней доли правого легкого, атипичные клетки не обнаружены.

#### **ОБСУЖДЕНИЕ**

У некоторых пациентов при центральном раке правого легкого и единственной бронхиальной артерии в ранние сроки возникает некроз опухоли с последующим формированием локального фиброза. Один пациент из этой группы прожил 45 мес, умер от легочного кровотечения; 4 пациента – 30 мес, умерли от сопутствующих заболеваний; 3 пациента живы более 27 мес.

Анализируя результаты нашего исследования и данные литературы [7], мы пришли к выводу, что решающую роль в течении заболевания после комплексного лечения у пациентов при единственной правой бронхиальной артерии играет ФНО- $\alpha$ .

Еще в конце XVIII в. врачи заметили уменьшение или исчезновение раковых опухолей у пациентов после инфекционных заболеваний.

В начале XX в. W. V. Coley [8] попытался воспроизвести это явление путем инъекции пациентам с онкологическим заболеванием живых или убитых грамположительных или грамотрицательных микроорганизмов, а также препаратов, полученных путем фильтрования их культур.

Несмотря на то, что в целом применение такой терапии было отклонено из-за высокой токсичности, отдельные наблюдения успешного излечения подробно описаны и ста-

ли основой фундаментального исследования [9].

В 1975 г. Е. А. Carswell и соавторы [7] продемонстрировали, что при заражении мышей БЦЖ, стимулировавшими систему сосудистого эндотелия, последующая инъекция липополисахаридов способствовала продукции белкового компонента, названного ими ФНО- $\alpha$ .

ФНО- $\alpha$  (кахектин) синтезируется моноцитами, макрофагами и Т-лимфоцитами. Он оказывает цитотоксическое действие на определенные клетки опухолей путем геморрагического некроза.

ФНО- $\alpha$  – это пироген, играет важную роль в патогенезе септического шока. Под влиянием ФНО- $\alpha$  значительно увеличивается образование макрофагами и нейтрофильными гранулоцитами перекиси водорода и других свободных радикалов. Покоящиеся клетки, макро-

фаги или лимфоциты не продуцируют соответствующий ФНО- $\alpha$ . Его секреция начинается только после воздействия индуктора. Наиболее активными являются микроорганизмы и компоненты их стенки. Соответственно, эмболизация бронхиальных артерий способствует некрозу опухоли, впоследствии присоединяется бактериальная инфекция, что активизирует ФНО- $\alpha$ .

Механизм противоопухолевого действия ФНО- $\alpha$ :

– прицельное воздействие на злокачественную клетку через ФНО-рецепторы, провоцирование программируемой смерти клеток или подавление процесса деления, стимуляция выработки антигенов в пораженной клетке;

– стимулирование «геморрагического» некроза опухоли (смерть раковых клеток);

– блокирование ангиогенеза – подавление разрастания сосудов опухоли, их повреждение без воздействия на интактные сосуды.

## **Выводы**

1. Применение РЭЭБА является не только методом лечения легочного кровотечения опухолевой этиологии, но и, вследствие некроза опухоли, активации ФНО- $\alpha$ .

2. Локализация опухоли в правом легком и наличие одной бронхиальной артерии при выполнении РЭЭБА обеспечивает хороший лечебный эффект.

3. Сочетанное применение РЭЭБА и эндобронхиальной РЧА как методов, способствующих активации ФНО- $\alpha$ , требует дальнейшей клинической оценки.

## **REFERENCES**

1. Bisenkov LN. Torakalnaja hirurgija. SPb.: Gippokrat; 2004. 928 s. [In Russian].
2. Berjozkin DP, Filatov VN. Otnositelnaja pjatiletnaja vyzhivaemost bolnyh s osnovnymi formami zlokachestvennyh novoobrazovanij. Voprosy Onkologii. 1989; 5: 583–4. [In Russian].
3. Severgin VE, Shipulin PP, Agrahari A, Tronina EJu, Kiriljuk AA, Poljak SD i dr. Vozmozhnosti primenenija jendovaskuljarnogo gemostaza pri lechenii ljogochnogo krvotechenija. Klinichna Khirurgiia. 2015; (6): 46–8. [In Russian].
4. Severgin VE, Shipulin PP, Agrahari A, Poljak SD, Kanzho N, Tronina EJu. Vozmozhnosti nestandardnyh hirurgicheskij tehnologij v palliativnom lechenii raka ljogkogo. Klinichna Khirurgiia. 2016; (6): 52–5. [In Russian].
5. Cauldwell EW, Siekert RG. The bronchial arteries; an anatomic study of 150 human cadavers. Surg. Gynecol. Obstet. 1948 Apr; 86(4): 395–412.
6. Bolenga ASJ. Selective bronchial and intercostal arteriography. Springer, Leiden. 1970; 207 p. DOI: 10.1007/978–94–010–3156–1.
7. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin induced serum factor that causes necrosis of tumors. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1975 Sep; 72(9): 3666–70.
8. Coley WB. The treatment of malignant inoperable tumors with the mixed toxins of erysipelas and bacillus prodigiosus. Brussels; M. Weissenbruch; 1914.
9. Bickels J, Kollender Y, Merinsky O, Meller I. Coley's toxin: historical perspective. Isr. Med. Assoc. J. 2002 Jun; 4(6): 471–2.