

Для цитирования: Добнер С.Ю., Федосенко С.В., Добродеев А.Ю., Яровой Н.Д., Самцов Е.Н., Дубаков А.В., Старовойтова Е.А., Денисова О.А., Кириллова Н.А. Влияние бронхолитической терапии на функцию внешнего дыхания и состояние легочной паренхимы при хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Сибирский онкологический журнал. 2023; 22(5): 49–59. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-49-59

For citation: Dobner S.Yu., Fedosenko S.V., Dobrodeev A.Yu., Yarovoy N.D., Samtsov E.N., Dubakov A.V., Starovoitova E.A., Denisova O.A., Kirillova N.A. Effect of bronchodilator therapy on the function of external respiration and lung parenchyma in surgical treatment of patients with non-small cell lung cancer combined with chronic obstructive pulmonary disease. Siberian Journal of Oncology. 2023; 22(5): 49–59. – doi: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-49-59

ВЛИЯНИЕ БРОНХОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И СОСТОЯНИЕ ЛЕГОЧНОЙ ПАРЕНХИМЫ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

С.Ю. Добнер¹, С.В. Федосенко², А.Ю. Добродеев¹, Н.Д. Яровой³,
Е.Н. Самцов¹, А.В. Дубаков², Е.А. Старовойтова², О.А. Денисова²,
Н.А. Кириллова²

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5¹
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2²
ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 115³

Аннотация

Цель исследования – сравнить эффективность в периоперационном периоде регулярной пролонгированной ингаляционной терапии тиотропия бромидом в системе доставки Респимат и терапии короткодействующим бронхолитиком (КДБ) ипратропия бромидом/фенотеролом у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Материал и методы.** В исследование включены 66 пациентов с НМРЛ с ХОБЛ, которые в течение 6 нед до операции и 6 нед после нее получали тиотропия бромид 5 мкг ежедневно (группа ТБ) или фиксированную комбинацию ипратропия бромида/фенотерола – 20/50 мкг/доза, 2 дозы 4 раза в сут (группа КДБ). Группу контроля составили пациенты, не получавшие до операции бронхолитики, но которым в послеоперационном периоде назначалась комбинация ипратропия бромида/фенотерола. Проводились оценка вентиляционной функции (спирометрия, бодиплетизмография), измерение плотности паренхимы легких и площади эмфизематозно измененных участков легких (компьютерная томография высокого разрешения). **Результаты.** После предоперационной подготовки с применением ТБ или КДБ наблюдалось значимое улучшение ОФВ₁, ФЖЕЛ, ЖЕЛ, ООЛ, ФОЕ и ООЛ/ОЕЛ относительно исходных данных. В группах ТБ и КДБ зафиксировано значимое сокращение степени выраженности бронхиального сопротивления (R_{tot}) относительно группы контроля. По данным оценки плотности легочной ткани и объема эмфизематозных участков на выдохе результаты в группе ТБ были значимо лучше, чем в группах КДБ и контроля. Через 6 нед после операции выявлено значимое снижение пост-ОФВ₁, пост-ФЖЕЛ и пост-ЖЕЛ относительно предоперационного этапа. Бронхолитическая терапия обеспечивала сокращение R_{tot} во всех группах, однако лучшие результаты получены в группе ТБ (86 %) относительно групп КДБ (93 %, $p=0,03$) и контроля (101,5 %, $p=0,02$). После операции отмечено снижение объема эмфизематозных участков на вдохе: показатели в группе ТБ (220 см³) были значимо лучше, чем в группах КДБ (1025 см³, $p<0,001$) и контроля (1002 см³, $p=0,002$). **Заключение.** У больных НМРЛ с ХОБЛ долгосрочная ингаляционная бронхолитическая терапия позволяет значимо улучшить ключевые показатели функции внешнего дыхания в периоперационном периоде. При этом лучшие результаты достигаются за счет бронхолитиков пролонгированного действия (тиотропия бромид).

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легких, периоперационный период, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхолитическая терапия, тиотропия бромид.

EFFECT OF BRONCHODILATOR THERAPY ON THE FUNCTION OF EXTERNAL RESPIRATION AND LUNG PARENCHYMA IN SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER COMBINED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

S.Yu. Dobner¹, S.V. Fedosenko², A.Yu. Dobrodeev¹, N.D. Yarovoy³,
E.N. Samtsov¹, A.V. Dubakov², E.A. Starovoitova², O.A. Denisova²,
N.A. Kirillova²

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia¹

Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tomsk,
Russia, 2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia²

Tomsk Regional Oncological Dispensary, 115, Lenina Ave., Tomsk, 634050, Russia³

Abstract

The purpose of the study was to compare the efficacy of regular prolonged inhalation therapy with tiotropium bromide delivered via the Respimat inhaler and short-acting bronchodilator (SAB) therapy with ipratropium bromide/fenoterol in the perioperative period in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Material and Methods.** The study included 66 patients with NSCLC and COPD. The patients received tiotropium bromide, 5 mcg/day (TB group) or a combination of ipratropium bromide/fenoterol 20/50 mcg/dose, 2 doses 4 times a day (SAB group) for 6 weeks before and 6 weeks after surgery. The control group consisted of patients who did not receive bronchodilators before surgery, but they received a combination of ipratropium bromide/fenoterol in the postoperative period. All patients underwent tests of pulmonary function (spirometry, body plethysmography), measurement of lung parenchyma density and emphysematous lung areas (high-resolution computed tomography). **Results.** After preoperative preparation with use of TB or SAB, there was a significant improvement in FEV₁, FVC, VC, RV, ITGV, and RV/TLC ratio relative to baseline. In the TB and SAD groups, a significant reduction in the severity of total respiratory resistance (R_{tot}) compared to that in the control group was observed. According to the assessment of lung density and the volume of emphysematous areas on expiration, the results in the TB group were significantly better than those in the SAD and control groups. Six weeks after surgery, all patients showed a significant decrease in post-FEV₁, post-FVC, and post-VC relative to the preoperative values. Bronchodilator therapy resulted in the reduction in R_{tot} in all groups; however, better results were achieved in the TB group (86 %) compared to SAD group (93 %, p=0.03) and control (101.5 %, p=0.02). After surgical treatment, a decrease in the volume of emphysematous areas on inspiration was observed: the parameters were better in the TB group than in the SAD and control groups (220 cm³ versus 1025 cm³ and 1002 cm³, p<0.001 and p=0.002, respectively). **Conclusion.** In patients with NSCLC and COPD, long-term inhaled bronchodilator therapy can significantly improve respiratory function. More beneficial results are achieved after using long-acting drugs (tiotropium bromide).

Key words: non-small cell lung cancer, perioperative period, chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilator therapy, tiotropium bromide.

Введение

У 50–70 % больных раком легких (РЛ) хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) сосуществует в качестве коморбидной патологии [1, 2]. Современные данные указывают на наличие связи между РЛ и ХОБЛ, которая выходит за рамки курения и включает общие воспалительные и генетические пути [3, 4].

Основным методом лечения пациентов с резектабельным немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) является радикальное оперативное вмешательство, которое наиболее эффективно на ранних стадиях (I–IIA), а при местнораспростра-

ненном НМРЛ (IIIB–IIIA стадии) – в комбинациях с химио- и/или лучевой терапией [5, 6]. Однако операции по поводу НМРЛ сопряжены с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений. Существенное влияние на их развитие оказывают объем вмешательства, состояние функции внешнего дыхания (ФВД), возраст и связанные с ним сопутствующие заболевания [7].

Как известно, ХОБЛ является значимым предиктором периоперационной смертности и основной причиной развития послеоперационных респираторных осложнений, а также дыхательной недостаточности из-за выраженных нарушений

ФВД [8]. В исследовании E. Roy et al. на основе анализа 1126 случаев хирургического лечения НМРЛ, включая 672 пациента с ХОБЛ, установлено, что после резекции легких у больных с ХОБЛ чаще возникали послеоперационные осложнения любого характера ($p < 0,0001$), чем у пациентов без ХОБЛ, в частности, пневмонии (7 vs 3,7 %; $p = 0,0251$) и более длительное поступление воздуха по дренажам из плевральной полости (17 vs 8,2 %; $p < 0,0001$). При этом госпитальная смертность была выше у больных НМРЛ в сочетании с ХОБЛ тяжелой степени выраженности обструктивных нарушений вентиляции [9]. В связи с этим при подготовке больных НМРЛ с ХОБЛ к операции, а также в рамках последующей долгосрочной стратегии их ведения одной из ключевых задач является обеспечение максимально возможной и устойчивой бронходилатации для улучшения вентиляционной функции легких и уменьшения выраженности легочной гиперинфляции, что может быть достигнуто благодаря применению на регулярной основе современных ингаляционных бронхолитических препаратов пролонгированного действия, составляющих основу базисной терапии ХОБЛ [10].

Целью исследования явилась сравнительная оценка эффективности ингаляционной терапии у больных НМРЛ с ХОБЛ с использованием M_3 -холиноблокатора пролонгированного действия тиотропия бромида в системе доставки Респимат и короткодействующей фиксированной комбинации ипратропия бромида/фенотерола в форме ДАИ, назначаемых на регулярной основе в периоперационном периоде, посредством динамической оценки параметров вентиляционной функции легких и состояния легочной паренхимы.

Материал и методы

Проведено открытое рандомизированное проспективное сравнительное исследование, включающее 66 пациентов с морфологически верифицированным НМРЛ IB–IIIA стадии в сочетании с ХОБЛ I–III стадии вентиляционных нарушений по классификации GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), проходивших лечение в НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с октября 2016 г. по март 2021 г. [10].

Все пациенты были разделены на 3 группы. Основную группу составили больные ($n = 22$), которым в периоперационном периоде (за 6 нед до операции и в течение 6 нед после неё) назначался ингаляционный длительно действующий M_3 -холиноблокатор тиотропия бромид в форме дозированного аэрозоля Респимат в стандартной дозе 5 мкг однократно в сутки (группа ТБ). Пациентам группы сравнения ($n = 21$) в аналогичные сроки назначался короткодействующий комбинированный бронхолитик ипратропия бромид/фенотерол в форме ДАИ – 20/50 мкг/доза, в

режиме дозирования 2 дозы 4 раза в сут (группа КДБ). Для рандомизации пациентов в группы ТБ и КДБ использован метод случайного выбора запечатанных пронумерованных конвертов, содержащих указание на вид ингаляционного препарата. В рамках комбинированного лечения НМРЛ пациенты группы ТБ и КДБ получали неoadъювантную химиотерапию (НАХТ) по схеме винорелбин/карбоплатин или паклитаксел/карбоплатин (2 курса с интервалом в 3 нед), после чего выполнялась радикальная операция (лобэктомия, билобэктомия, пневмонэктомия).

В группе контроля ($n = 23$), сформированной методом сплошной выборки, пациенты по не зависящим от исследования причинам не получали НАХТ. В послеоперационном периоде на протяжении 6 нед все пациенты этой группы регулярно применяли короткодействующий комбинированный бронхолитик ипратропия бромид/фенотерол в форме ДАИ – 20/50 мкг/доза, в режиме дозирования 2 дозы 4 раза в сут (рис. 1).

Эффективность НАХТ оценивали с использованием шкалы RECIST 1.1. После хирургического лечения больные всех групп по показаниям получали адъювантную химиотерапию. Данное исследование не предполагало влияния на выбор тактики лечения НМРЛ.

Больные в сравниваемых группах (табл. 1, 2) были сопоставимы по основным прогностическим критериям ($p > 0,05$). Из 66 пациентов, включенных в исследование, 61 мужчина и 5 женщин. Пациенты в группах ТБ, КДБ и контроля относились к пожилой возрастной категории – 64, 65 и 63 года – и характеризовались высокой интенсивностью курения – 37, 35 и 35 пачка/лет соответственно. Важно отметить высокую распространенность респираторных инфекций у пациентов в анамнезе. В период до 3 мес, предшествующих включению в исследование, 43 (65,2 %) пациента перенесли как минимум одно обострение ХОБЛ, у 27 (40,9 %) – зарегистрированы эпизоды внебольничной пневмонии, нередко сочетающейся с обострением ХОБЛ. При этом параканкротная пневмония наблюдалась у 18 пациентов (более половины от всех случаев пневмонии). Антибиотикотерапия в этот период проводилась у 40 (60,6 %) больных, в том числе и по причине развития обострений ХОБЛ.

В сравниваемых группах периферический НМРЛ диагностирован у 29 (43,9 %), центральный НМРЛ – у 37 (56,1 %) пациентов. Распространенность опухолевого процесса оценивалась по классификации TNM (8-е издание, 2017 г.). Суммарно во всех 3 группах у 11 (16,7 %) больных диагностирована IB стадия НМРЛ, у 9 (13,6 %) – IIA стадия, у 14 (21,2 %) – IIB стадия, у 32 (48,5 %) пациентов – IIIA стадия заболевания. Наиболее частым гистологическим вариантом был плоскоклеточный рак – 47 (71,2 %) случаев, реже встречалась аденокарцинома – 18 (27,3 %).

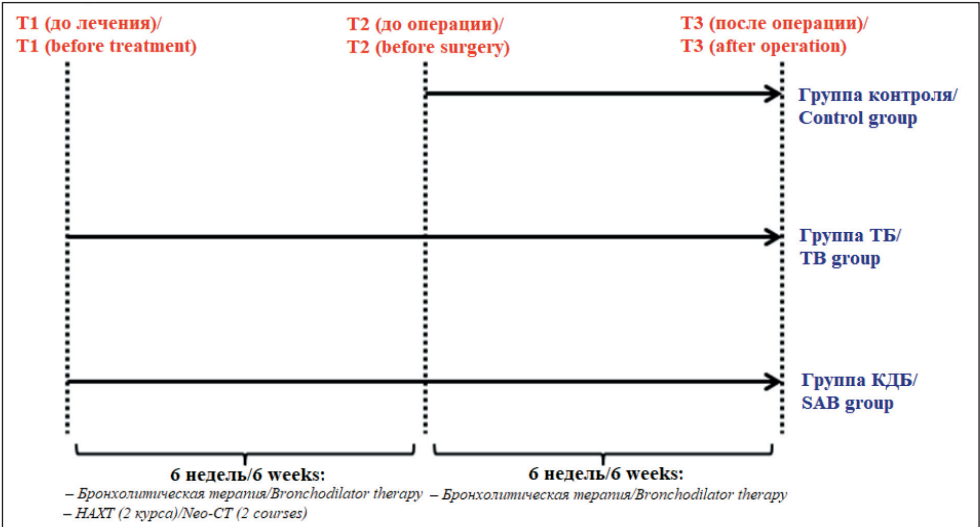


Рис. 1. Дизайн исследования. Т – контрольные точки исследования.
Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig. 1. Study design. Т – control points of the study.
Note: created by the authors

Таблица 1/Table 1

Исходная характеристика пациентов
Characteristics of patients

Параметры/Parameters	Группа ТБ/ TB group (n=22)	Группа КДБ/ SAB group (n=21)	Группа контроля/ Control group (n=23)
Пол/Gender			
Мужчины/Males	21 (95,5 %)	19 (90,5 %)	21 (91,3 %)
Женщины/Females	1 (4,5 %)	2 (9,5 %)	2 (8,7 %)
Возраст, лет/Age, years	64 (59; 69)	65 (58; 67)	63 (59; 68)
Статус курения/Smoking status			
Курящие/Smokers	14 (63,6 %)	13 (61,9 %)	13 (56,5 %)
Бывшие курильщики/Former smokers	7 (31,8 %)	5 (23,8 %)	8 (34,8 %)
Не курящие/Non-smokers	1 (4,6 %)	3 (14,3 %)	2 (8,7 %)
Стаж курения, лет/ Smoking experience, years	37,5 (30; 45)	35 (30; 40)	35 (30; 40)
ИКЧ, пачка/лет/ Smoking index (SI), pack/years	37 (30; 45)	35 (30; 40)	35 (30; 47,5)
Степень обструктивных нарушений по GOLD/Severity of obstructive lung disease (GOLD)			
Легкая/Mild	12 (54,6 %)	10 (47,6 %)	13 (56,5 %)
Средняя/Moderate	8 (36,4 %)	9 (42,9 %)	8 (34,8 %)
Тяжелая/Severe	2 (9,1 %)	2 (9,5 %)	2 (8,7 %)
Фенотип ХОБЛ/COPD phenotype			
Эмфизема/Emphysema	15 (68,2 %)	15 (71,4 %)	13 (56,5 %)
Хронический бронхит/Chronic bronchitis	1 (4,6 %)	3 (14,3 %)	4 (17,4 %)
Смешанный/Mixed	6 (27,3 %)	3 (14,3 %)	6 (26,1 %)
Пациенты с обострением ХОБЛ за 3 мес до исследования/ Patients with COPD 3 months before examination	8 (36,4 %)	7 (33,3 %)	9 (39,1 %)
Пациенты с пневмонией за 3 мес до исследования/ Patients with pneumonia 3 months before examination	10 (45,5 %)	8 (38,1 %)	9 (39,1 %)

Примечания: межгрупповые различия показателей незначимы ($p>0,05$); ИКЧ – индекс курящего человека; таблица составлена авторами.

Notes: all the inter-group differences in values are not statistically significant ($p>0.05$); SI – smoker index; created by the authors.

Таблица 2/Table 2

Клинико-морфологическая характеристика НМРЛ
Clinical and morphological characteristics of NSCLC

Параметры/Parameters	Группа ТБ/ TB group (n=22)	Группа КДБ/ SAB group (n=21)	Группа контроля/ Control group (n=23)
Форма рака легкого/Locations of lung cancer			
Центральная/Central	12 (54,5 %)	11 (52,4 %)	14 (60,9 %)
Периферическая/Peripheral	10 (45,5 %)	10 (47,6 %)	9 (39,1 %)
Стадии/Stages			
I B	3 (13,6 %)	3 (14,3 %)	5 (21,7 %)
II A	3 (13,6 %)	2 (9,5 %)	4 (17,4 %)
II B	5 (22,7 %)	5 (23,8 %)	4 (17,4 %)
III A	11 (50 %)	11 (52,4 %)	10 (43,5 %)
Гистологический вариант опухоли/Histological type of the tumor			
Плоскоклеточный рак/ Squamous cell carcinoma	17 (77,3 %)	15 (71,4 %)	15 (65,2 %)
Аденокарцинома/Adenocarcinoma	5 (22,7 %)	6 (28,6 %)	7 (30,4 %)
Крупноклеточный рак/ Large cell carcinoma	—	—	1 (4,4 %)
Степень дифференцировки опухоли/Differentiation grade			
Высокая/Well differentiated	1 (4,5 %)	1 (4,8 %)	3 (13 %)
Умеренная/Moderately differentiated	14 (63,6 %)	12 (57,2 %)	11 (47,8 %)
Низкая/Poorly differentiated	7 (31,8 %)	8 (38,1 %)	9 (39,1 %)

Примечания: межгрупповые различия показателей незначимы ($p>0,05$); таблица составлена авторами.

Notes: all the inter-group differences in values are not statistically significant ($p>0.05$); created by the authors.

После постановки диагноза НМРЛ у всех пациентов до начала лечения проводилась оценка вентиляционной функции (спирометрия, бодиплетизмография), градиента плотности паренхимы легких и площади эмфизематозно измененных участков легких (компьютерная томография высокого разрешения – КТВР). Затем подобное исследование в группах ТБ и КДБ выполнялось после предоперационной бронхолитической терапии и НАХТ (до операции) и далее во всех 3 группах, спустя 6 нед после хирургического лечения (рис. 1). Выраженность респираторных симптомов оценивалась по шкале mMRC (Modified Medical Research Council) и опроснику CAT (COPD Assessment Test) [10].

Эффективность НАХТ в группах ТБ и КДБ была сопоставима ($p>0,05$) и в большинстве случаев соответствовала стабилизации опухолевого процесса – у 90,5 и 85,7 % больных соответственно (табл. 3). Хирургическое лечение проведено у всех больных и включало лобэктомию (47 %), билобэктомию (22,7 %) и пневмонэктомию (30,3 %). Значимых межгрупповых отличий по объему хирургического лечения не было ($p>0,05$).

Статистический анализ выполнен при помощи пакета программ SPSS 23.0 (IBM SPSS Statistics, США). Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 процентиля). Качественные показатели описаны с указанием абсолютных и относительных частот n (%). Сравнение количественных и качественных по-

казателей независимых выборок проводилось с использованием U-критерия Манна–Уитни и χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Сравнение количественных показателей зависимых выборок осуществлялось при помощи критерия Вилкоксона. При множественных сравнениях использовалась поправка Бонферрони. Результаты считали значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

До начала лечения у пациентов с НМРЛ отмечалась вариабельность нарушений вентиляции легких, обусловленных ХОБЛ. При этом доминировали легкие и среднетяжелые формы бронхиальной обструкции (табл. 1). Примечательно, что у 42 (63,6 %) пациентов ХОБЛ впервые диагностирована в рамках госпитализации по поводу НМРЛ. Во всех группах значимо преобладал эмфизематозный фенотип ХОБЛ, который был выявлен у 43 (65,2 %) пациентов. Смешанный фенотип ХОБЛ идентифицирован у 15 (22,7 %), изолированный фенотип хронического бронхита – у 8 (12,1 %) больных, что соответствует литературным данным [11]. Исходно выраженность респираторных симптомов по опроснику CAT составила 12 баллов в группе ТБ, 10 баллов – в группе КДБ и 10 баллов – в группе контроля. По шкале mMRC у 45 (68,2 %) пациентов выраженность одышки оценена на 1 балл, у 21 (31,8 %) – на 2 балла. Различия между группами не выявлены ($p>0,05$).

Таблица 3/ Table 3

Методы комбинированного лечения
Methods of combined modality treatment

Метод лечения/ Treatment method	Группа ТБ/ TB group (n=22)	Группа КДБ/ SAB group (n=21)	Группа контроля/ Control group (n=23)
Неoadъювантная химиотерапия/Neoadjuvant chemotherapy			
Частичная регрессия/Partial regression	2 (9,1 %)	3 (14,3 %)	–
Стабилизация/Stable disease	20 (90,9 %)	18 (85,7 %)	–
Объем операции/Extent of surgery			
Лобэктомия/Lobectomy	9 (40,9 %)	11 (52,3 %)	11 (47,8 %)
Билобэктомия/Bilobectomy	5 (22,7 %)	4 (19,1 %)	6 (26,1 %)
Пневмонэктомия/Pneumonectomy	8 (36,4 %)	6 (28,6 %)	6 (26,1 %)

Примечания: межгрупповые различия показателей незначимы ($p>0,05$); таблица составлена авторами.

Notes: all the inter-group differences in values are not statistically significant ($p>0.05$); created by the authors.

Динамика спирометрических показателей

До начала лечения легкая степень обструктивных нарушений вентиляции (% ОФВ1 от должного значения после пробы с сальбутамолом (пост-ОФВ1) >80 %) выявлена у 35 (53 %) пациентов, обструкция средней степени тяжести (пост-ОФВ1 50–80 %) – у 25 (37,9 %), тяжелое течение ХОБЛ (пост-ОФВ1 30–50 %) – у 6 (9,1 %). При этом значимых различий по тяжести бронхообструкции между группами не выявлено ($p>0,05$). Также не было межгрупповых отличий по постбронходилатационным показателям жизненной емкости легких (пост-ЖЕЛ) и форсированной ЖЕЛ (пост-ФЖЕЛ) ($p>0,05$). Соотношение пост-ОФВ1/ФЖЕЛ (индекс Тиффно) при исходной оценке во всех группах и у 100 % пациентов составило $<0,7$ (табл. 4).

После предоперационной подготовки с применением ТБ и КДБ наблюдалось значимое увеличение постбронходилатационных показателей ОФВ1, ФЖЕЛ и ЖЕЛ относительно исходных данных. Несмотря на отсутствие значимых отличий между группами ТБ и КДБ на предоперационном этапе ($p>0,05$), в группе ТБ по сравнению с группой КДБ отмечен более выраженный прирост значения пост-ОФВ1 – 0,21 и 0,1 л соответственно. Вместе с этим, полученные результаты в группах ТБ и КДБ значимо не отличались от исходных данных группы контроля (табл. 4).

Через 6 нед после операции во всех группах выявлено значимое снижение показателей пост-ОФВ1, пост-ФЖЕЛ и пост-ЖЕЛ относительно предоперационного этапа ($p<0,05$). При этом значение пост-ЖЕЛ% в группе ТБ было значимо более низким по сравнению с группой КДБ – 69 и 77 % соответственно ($p=0,019$), хотя обе группы не показали значимых различий с группой контроля. По показателю пост-ФЖЕЛ% группа ТБ демонстрировала значимо более низкие результаты (65 %) по сравнению с группой КДБ (76 %) ($p=0,004$) и с группой контроля – 72 % ($p=0,042$) (табл. 4). Полученные результаты могут быть объяснены исходно более низкими значениями пост-ЖЕЛ% и

пост-ФЖЕЛ% в группе ТБ, а также большим числом выполненных пневмонэктомий относительно групп КДБ и контроля.

Вентиляционные нарушения по данным бодиплетизмографии

До начала лечения медианы значений общей емкости легких (ОЕЛ), остаточного объема легких (ООЛ) и функциональной остаточной емкости легких (ФОЕ) во всех группах значимо не различались ($p>0,05$) (табл. 4). В каждой из групп были пациенты с признаками «воздушных ловушек» (повышенное значение отношения ООЛ/ОЕЛ%): в группе ТБ – у 16 (76,2 %) пациентов, в группе КДБ – у 13 (65 %) и в группе контроля – у 15 (78,9 %) (межгрупповое $p>0,05$). По показателю бронхиального сопротивления (R_{tot}) исходно группы ТБ, КДБ и контроля также значимо не отличались – 106, 102 и 107 % соответственно.

В результате бронхолитической терапии на предоперационном этапе медианы показателя бронхиального сопротивления (R_{tot}) уменьшились относительно исходных данных: в группе ТБ – со 106 до 98 % ($p=0,002$), в группе КДБ – со 102 до 97 % ($p>0,05$), демонстрируя при этом значимо более низкие величины (благоприятный результат фармакотерапевтической поддержки), чем в группе контроля, – 107 % ($p<0,05$), в которой подготовка ингаляционными бронхолитиками перед операцией не проводилась (табл. 4).

В послеоперационном периоде, через 6 нед после вмешательства в каждой группе зафиксировано значимое снижение показателей ООЛ, ОЕЛ и ФОЕ. Более низкие значения ООЛ и ОЕЛ в группе ТБ были, по нашему мнению, в большей мере обусловлены объемом выполненных операций (табл. 3). Установлено, что в группе ТБ разница между значениями медиан ОЕЛ и ФОЕ до и после операции значимо отличалась от показателей в группах КДБ и контроля ($p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют как о сокращении объема легочной паренхимы в результате резекции, так

Таблица 4/Table 4

Межгрупповые различия показателей спирометрии, бодиплетизмографии и состояния легочной паренхимы в динамике

Intergroup differences in spirometry, body plethysmography and the state of the lung parenchyma over time

Параметры/ Parameters	Группа ТБ/ TB group (n=22)	Группа КДБ/ SAB group (n=21)	Группа контроля/ Control group (n=23)	Сравнение (p)/ Comparison (p)		
	1	2	3	1 и 2	1 и 3	2 и 3
Показатели спирометрии/Spirometry parameters						
Пост-ОФВ1 в T1, % к должному/ Post-FEV1in T1, %	75 (65,8; 82,3)	76 (67,5; 85)	79 (75; 85)		>0,05	
Пост-ОФВ1 в T2, % к должному/ Post-FEV1in T2, %	82,5 (75,8; 89)	80 (73,5; 87,5)	79 (75; 85)		>0,05	
Пост-ОФВ1 в T3, % к должному/ Post-FEV1in T3, %	57,5 (49; 62,5)	61 (54,5; 65,5)	58 (50; 65)		>0,05	
Пост-ЖЕЛ в T1, % к должному/ Post-VC in T1, %	95,5 (90,8; 108,3)	109 (96; 120)	103 (98; 112)		>0,05	
Пост-ЖЕЛ в T2, % к должному/ Post-VC in T2, %	104 (94,8; 113,8)	112 (100; 122)	103 (98; 112)		>0,05	
Пост-ЖЕЛ в T3, % к должному/ Post-VC in T3, %	69 (60,8; 77)	77 (70,5; 80,5)	72 (58; 81)	0,019	>0,05	>0,05
Пост-ФЖЕЛ в T1, % к должному/ Post-FVC in T1, %	101 (84,3; 107,3)	103 (91; 116)	106 (95; 113)		>0,05	
Пост-ФЖЕЛ в T2, % к должному/ Post-FVC in T2, %	107,5 (89,5; 110)	106 (95; 117,5)	106 (95; 113)		>0,05	
Пост-ФЖЕЛ в T3, % к должному/ Post-FVC in T3, %	65 (55; 73,3)	76 (67,5; 80)	72 (63; 82)	0,004	0,042	>0,05
Пост-ОФВ1/ФЖЕЛ в T1/ Post-FEV1/Post-FVC in T1, %	65 (55; 68)	63 (55; 67)	61 (55; 65)		>0,05	
Показатели бодиплетизмографии/Body plethysmography parameters						
ООЛ в T1, % к должному/RV in T1, %	121 (98,5; 134)	112 (98; 125,3)	121 (106; 128)		>0,05	
ООЛ в T2, % к должному/RV in T2, %	114 (94,5; 126,5)	108 (95; 123)	121 (106; 128)		>0,05	
ООЛ в T3, % к должному/RV in T3, %	74 (68; 86)	86 (76; 97)	88 (80,5; 105,8)	0,041	0,023	>0,05
ОЕЛ в T1, % к должному/TLC in T1, %	103 (95,5; 113)	103 (99; 110)	108 (100; 112)		>0,05	
ОЕЛ в T2, % к должному/TLC in T2, %	103 (92,5; 108)	103 (98; 105)	108 (100; 112)		>0,05	
ОЕЛ в T3, % к должному/TLC in T3, %	70 (65; 80)	80 (75; 90)	86 (73,8; 91,3)	0,008	0,009	>0,05
ФОЕ в T1, % к должному/ITGV in T1, %	106 (92; 119,5)	104 (94,3; 111,5)	110 (103; 118)		>0,05	
ФОЕ в T2, % к должному/ ITGV in T2, %	104 (89; 110,5)	100 (85,8; 105,3)	110 (103; 118)	>0,05	>0,05	0,049
ФОЕ в T3, % к должному/ ITGV in T3, %	74 (65; 82)	81 (76,3; 88)	87 (78; 96)	>0,05	0,005	>0,05
ООЛ/ОЕЛ в T1, % / RV/TLC in T1, %	107 (100; 117,5)	103 (90,8; 106,8)	104 (97; 109)		>0,05	
ООЛ/ОЕЛ в T2, % / RV/TLC in T2, %	106 (94,5; 112,5)	97 (86; 110)	104 (97; 109)		>0,05	
ООЛ/ОЕЛ в T3, % / RV/TLC in T3, %	97 (87; 103)	100 (90; 104)	101,5 (90,8; 110,3)		>0,05	
Rtot в T1, % к должному/Rtot in T1, %	106 (95,5; 138)	102 (94,3; 104,3)	107 (105; 124)		>0,05	
Rtot в T2, % к должному/Rtot in T2, %	98 (90; 106)	97 (87; 103)	107 (105; 124)	>0,05	0,014	0,049
Rtot в T3, % к должному/Rtot in T3, %	86 (83; 91,2)	93 (71,3; 99,8)	101,5 (93; 111,8)	0,03	0,02	0,041
Данные КТВР легких/Data of high resolution computed tomography of lungs						
Плотность паренхимы на вдохе, HU, T1/ Inspiratory parenchymal density, HU, T1	-852 (-822; -875,8)	-864 (-839,5; -880)	-865 (-854; -875)		>0,05	
Плотность паренхимы на вдохе, HU, T2/ Inspiratory parenchymal density, HU, T2	-865 (-833; -878,5)	-860 (-842; -884)	-865 (-854; -875)		>0,05	
Плотность паренхимы на вдохе, HU, T3/ Inspiratory parenchymal density, HU, T3	-844 (-826,5; -870,5)	-870,5 (-842,5; -892,3)	-870,5 (-852,5; -876)	0,022	0,019	>0,05
Плотность паренхимы на выдохе, HU, T1/ Exhaled parenchyma density, HU, T1	-839 (-756,8; -857,8)	-844 (-795; -870)	-855 (-844; -879)		>0,05	
Плотность паренхимы на выдохе, HU, T2/ Exhaled parenchyma density, HU, T2	-785 (-756,5; -820,5)	-816 (-799; -868,5)	-855 (-844; -879)	0,028	0,049	<0,001
Плотность паренхимы на выдохе, HU, T3/ Exhaled parenchyma densiv. HU, T3	-780 (-765; -818,5)	-822 (-803,5; -875)	-850,5 (-823,3; -883,8)	0,005	<0,001	>0,05

Объем эмфизематозных участков на вдохе, см ³ , T1/ The volume of emphysematous areas on inspiration, cm ³ , T1	1827 (1556; 2209,5)	2003 (1086; 2298,5)	1860 (1309; 2153)	>0,05		
Объем эмфизематозных участков на вдохе, см ³ , T2/ The volume of emphysematous areas on inspiration, cm ³ , T2	1192 (702,5; 1571)	1896 (1118; 2159)	1860 (1309; 2153)	0,006	0,001	>0,05
Объем эмфизематозных участков на вдохе, см ³ , T3/ The volume of emphysematous areas on inspiration, cm ³ , T3	220 (78; 612)	1025 (567; 1472,5)	1002 (560; 1272,3)	<0,001	0,002	>0,05
Объем эмфизематозных участков на выдохе, см ³ , T1/ The volume of emphysematous areas on exhalation, cm ³ , T1	575 (148; 854,5)	560 (478; 868,5)	670 (503; 970)	>0,05		
Объем эмфизематозных участков на выдохе, см ³ , T2/ The volume of emphysematous areas on exhalation, cm ³ , T2	216 (92; 511)	480 (384,5; 712,5)	670 (503; 970)	0,015	0,003	0,010
Объем эмфизематозных участков на выдохе, см ³ , T3/ The volume of emphysematous areas on exhalation, cm ³ , T3	34 (0; 134,5)	219 (120,8; 429,5)	327 (230; 780)	0,001	<0,001	>0,05

Примечания: Т – контрольная точка исследования, в группе контроля Т1=Т2; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1-ю сек; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная ЖЕЛ; ООЛ – остаточный объем легких; ОЕЛ – общая емкость легких; ФОЕ – функциональная остаточная емкость; КТБВР – компьютерная томография высокого разрешения; НУ – единицы Хаунсфилда; Rtot – бронхиальное сопротивление; таблица составлена авторами.

Notes: T – control point of the study, in the control group T1=T2; FEV1 – forced expiratory volume in 1 second; VC – vital capacity of the lungs; FVC – forced VC; RV – residual volume; TLC – total lung capacity; ITGV – intrathoracic gas volume; HRCT – high resolution computed tomography; HU are Hounsfield units; Rtot – bronchial resistance; created by the authors.

и о положительном эффекте бронхолитической терапии в виде снижения гиперинфляции легких и сокращения количества «воздушных ловушек». Кроме того, проведение бронхолитической терапии в послеоперационном периоде способствовало уменьшению бронхиального сопротивления во всех группах больных: в группе ТБ медиана показателя Rtot значительно снизилась относительно данных до операции с 98 до 86 % ($p=0,001$) и была значительно лучше, чем послеоперационные показатели в группах КДБ – 93 % ($p=0,03$) и контроля – 101,5 % ($p=0,02$).

Оценка состояния легочной паренхимы на основании КТБВР

Известно, что НМРЛ, возникающий на фоне эмфиземы, обладает более агрессивным характером течения и чаще рецидивирует [4]. В связи с этим очень важной является количественная оценка выраженности эмфиземы [12]. По данным КТБВР эмфизема легких выявлена у подавляющего большинства пациентов: в группе ТБ – у 21 (95,4 %), в группе КДБ – у 18 (85,7 %), в группе контроля – у 19 (82,6 %).

Плотность легочной ткани, измеренная на вдохе, исходно и перед операцией в сравниваемых группах существенно не отличалась ($p>0,05$).

Однако через 6 нед после операции данный показатель в группе ТБ был значимо выше (-844 НУ) по сравнению с группами КДБ (-870,5 НУ, $p=0,022$) и контроля (-870,5 НУ, $p=0,019$) (табл. 4). Данный факт обусловлен снижением степени выраженности эмфиземы легких за счет пролонгированной бронхолитической терапии с применением длительно действующего тиотропия бромида.

Плотность паренхимы легких на выдохе при предоперационной бронхолитической терапии в группах ТБ и КДБ повышалась, что свидетельствует о положительном эффекте в виде снижения гиперинфляции легких. При этом результаты в группе ТБ были значимо лучше (-785 НУ) относительно групп КДБ (-816 НУ, $p=0,028$) и контроля (-855 НУ, $p<0,049$). В послеоперационном периоде в группе ТБ сохранялись значимо лучшие показатели, чем в группах КДБ и контроля ($p<0,05$), в которых бронхолитическая терапия проводилась с использованием короткодействующей комбинации ипратропия бромида/фенотерола (табл. 4).

В результате предоперационной бронхолитической терапии в группах ТБ и КДБ инспираторный объем участков эмфиземы снижался относительно исходных данных (табл. 4). Следует отметить, что в группе ТБ был достигнут наиболее выраженный эффект, который значимо отличался от группы КДБ

($p=0,006$) – медиана объема эмфизематозных участков уменьшилась на 635 и 107 см³ соответственно. После операции во всех группах зафиксировано резкое снижение данного параметра, при этом показатели в группе ТБ (220 см³) были значимо лучше, чем в группах КДБ (1025 см³, $p<0,001$) и контроля (1002 см³, $p=0,002$).

При анализе объема эмфизематозных участков на выдохе установлено, что после бронхолитической терапии перед операцией в группах ТБ и КДБ зафиксировано снижение показателей относительно исходных данных – на 359 и 80 см³ соответственно (значимость межгруппового отличия $p=0,015$), что подтверждает положительное влияние пролонгированной антихолинергической терапии на состояние легочной паренхимы при ХОБЛ. Через 6 нед после операции в сравниваемых группах отмечено выраженное сокращение объема эмфизематозных участков на выдохе. Следует отметить, что данный показатель был наименьшим в группе ТБ (34 см³) и значимо отличался от группы КДБ (219 см³, $p=0,001$) и контроля (327 см³, $p<0,001$).

После хирургического лечения большое внимание уделялось особенностям течения послеоперационного периода. В течение 6 нед после операции частота обострений ХОБЛ была значимо меньшей в группе ТБ – у 1 (4,6 %) пациента – по сравнению с группой КДБ – у 9 (42,9 %) и контроля – у 12 (52,2 %) больных соответственно. Пневмонии в послеоперационном периоде возникли у 15 (22,7 %) больных, во всех 3 группах без значимых различий между ними ($p>0,05$).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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 J*. 2009; 34(2): 380–6. doi: 10.1183/09031936.00144208.
2. Kondo R., Yoshida K., Eguchi T., Kobayashi N., Saito G., Hamanaka K., Shiina T., Kurai M. Clinical features of lung cancer in smokers with light and mild chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of Japanese surgical cases. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011; 40(6): 1439–43. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.03.017.
3. Vermaelen K., Brusselle G. Exposing a deadly alliance: novel insights into the biological links between COPD and lung cancer. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013; 26(5): 544–54. doi: 10.1016/j.pupt.2013.05.003.
4. Murakami J., Ueda K., Sano F., Hayashi M., Nishimoto A., Hamano K. Pulmonary emphysema and tumor microenvironment in primary lung cancer. *J Surg Res*. 2016; 200(2): 690–7. doi: 10.1016/j.jss.2015.09.004.
5. 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): 41–9. [Dobner S.Yu., Fedosenko S.V., Rodionov E.O., Yarovoy N.D., Petrov V.A., Tuzikov S.A., Starovoi-tova E.A., Samykin I.A. Lung cancer in patients with COPD and factors associated with reduced survival. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022; 21(3): 41–9. (in Russian)]. doi: 10.20538/1682-0363-2022-3-41-49.
6. Brunelli A., Kim A.W., Berger K.I., Addrizzo-Harris D.J. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143(5 s): 166–90. doi: 10.1378/chest.12-2395. Erratum in: *Chest*. 2014; 145(2): 437.
7. Белялова Н.С., Дворниченко В.В., Менг А.А., Моклоков А.В., Лелявин Б.И., Сокольников М.В., Улыбин П.С., Хаматов Р.К. Факторы риска хирургии легких: возраст и респираторная функция. Российский онкологический журнал. 2009; (1): 48–9. [Belyalova N.S., Dvornichenko V.V., Meng A.A., Moklokov A.V., Lelyavin B.I., Sokolnikov M.V., Ulybin P.S., Khamatov R.K. Risk factors from lung surgery: age and respiratory function. *Russian Journal of Oncology*. 2009; (1): 48–9. (in Russian)].
8. Adcock I.M., Caramori G., Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: new molecular insights. *Respiration*. 2011; 81(4): 265–84. doi: 10.1159/000324601.
9. Roy E., Rheault J., Pigeon M.A., Ugalde P.A., Racine C., Simard S., Chouinard G., Lippens A., Lacasse Y., Maltais F. Lung cancer resection and postoperative outcomes in COPD: A single-center experience. *Chron Respir Dis*. 2020; 17. doi: 10.1177/1479973120925430.
10. Venkatesan P. GOLD COPD report: 2023 update. *Lancet Resp Med*. 2022; 11(1). doi: 10.1016/S2213-2600(22)00494-5.
11. González J., Henschke C.I., Yankelevitz D.F., Seijo L.M., Reeves A.P., Yip R., Xie Y., Chung M., Sánchez-Salcedo P., Alcaide A.B., Campo A., Bertó J., Del Mar Ocón M., Pueyo J., Bastarrika G., de-Torres J.P., Zulueta J.J. Emphysema phenotypes and lung cancer risk. *PLoS One*. 2019 Jul 25; 14(7). doi: 10.1371/journal.pone.0219187.
12. Akira M., Toyokawa K., Inoue Y., Arai T. Quantitative CT in chronic obstructive pulmonary disease: inspiratory and expiratory assessment. *Am J Roentgenol*. 2009; 192(1): 267–72. doi: 10.2214/AJR.07.3953.

Поступила/Received 11.04.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 06.06.2023

Принята к публикации/Accepted 27.06.2023

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Добнер Светлана Юрьевна, врач-терапевт, заведующая общеклиническим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9166-2078. ORCID: 0000-0002-0338-3786.

Федосенко Сергей Вячеславович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1730-3808. ORCID: 0000-0001-6655-3300.

Доброев Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5510-4043. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

Яровой Николай Дмитриевич, врач-статистик, ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-3619-6095.

Самцов Евгений Николаевич, доктор медицинских наук, врач-рентгенолог, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3136-7543.

Дубаков Алексей Владимирович, кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6611-8621.

Старовойтова Елена Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общей врачебной практики и поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0002-4281-1157.

Денисова Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом реабилитации, физиотерапии и спортивной медицины, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0003-1652-9622.

Кириллова Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). ORCID: 0000-0001-9549-9614.

ВКЛАД АВТОРОВ

Добнер Светлана Юрьевна: концепция и дизайн исследования, написание текста.

Федосенко Сергей Вячеславович: концепция и дизайн исследования, написание текста.

Доброев Алексей Юрьевич: концепция и дизайн исследования, редактирование.

Яровой Николай Дмитриевич: статистическая обработка.

Самцов Евгений Николаевич: сбор и обработка материала.

Дубаков Алексей Владимирович: сбор и обработка материала.

Старовойтова Елена Александровна: сбор и обработка материала.

Денисова Ольга Александровна: сбор и обработка материала.

Кириллова Наталья Александровна: сбор и обработка материала.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (пер. Кооперативный, 5, г. Томск, 634009, Россия), протокол № 10 от 26.09.16.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Svetlana Yu. Dobner, MD, Head of the General Clinical Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-0338-3786.

Sergey V. Fedosenko, MD, DSc, Associate Professor, Professor of the Department of General Medical Practice and Polyclinic Therapy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-6655-3300.

Aleksey Yu. Dobrodeev, MD, DSc, Chief Researcher, Abdominal Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200. ORCID: 0000-0002-2748-0644.

Nikolai D. Yarovoy, MD, Physician-Statistician, Tomsk Regional Oncological Dispensary (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3619-6095.

Evgeny N. Samtsov, MD, DSc, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Alexey V. Dubakov, MD, PhD, Department of Functional Diagnosis, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia).

Elena A. Starovoytova, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of General Medical Practice and Polyclinic Therapy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4281-1157.

Olga A. Denisova, MD, PhD, Assistant of the Department of Hospital Therapy with a Course of Rehabilitation, Physiotherapy and Sports Medicine, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1652-9622.

Natalia A. Kirillova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of General Medical Practice and Polyclinic Therapy, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-9549-9614.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Svetlana Yu. Dobner: concept and design of the study, writing of the manuscript.

Sergey V. Fedosenko: concept and design of the study, writing of the manuscript.

Aleksey Yu. Dobrodeev: concept and design of the study, editing.

Nikolai D. Yarovoy: statistical processing.

Evgeny N. Samtsov: data collection and analysis.

Alexey V. Dubakov: data collection and analysis.

Elena A. Starovoytova: data collection and analysis.

Olga A. Denisova: data collection and analysis.

Natalia A. Kirillova: data collection and analysis.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute, Tomsk NRMC (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 10 dated September 26, 2016

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.