

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 616-006.04-085.277.3-06:616-008.6-08

Неродо Г.А., Горошинская И.А., Нескубина И.В., Немашкалова Л.А., Шалашная Е.В., Ушакова Н.Д., Никитина В.П., Меньшенина А.П.

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, Россия

Применение эфферентной (экстракорпоральной) терапии становится в настоящее время актуальным в связи с индивидуальной непереносимостью различных препаратов, побочными эффектами многих лекарственных средств, что особенно важно при лечении онкогинекологической патологии, часто сопровождающейся развитием эндогенной интоксикации.

Цель исследования – оценка состояния синдрома эндотоксикоза у онкогинекологических больных при некоторых видах химиотерапии с использованием экстракорпоральных подходов.

Материал и методы. В крови 86 больных раком яичников при неоадъювантной внутрибрюшинной химиотерапии на белковом концентрате асцитической жидкости и при неоадъювантной полихимиотерапии с предварительным плазмаферезом, а также у 16 больных раком шейки матки при аутогеохимиоиммуноterapiи исследованы показатели эндогенной интоксикации, отражающие уровень эндотоксинов и функциональное состояние альбумина.

Результаты. Установлено, что внутрибрюшинная химиотерапия на белковом концентрате асцитической жидкости, дополненной с применением фильтрационной детоксикации, обладает значительно меньшей токсичностью по сравнению со стандартной методикой внутрибрюшинной химиотерапии. Химиотерапия на аутологических средах с включением ронколейкина и реаферона нивелирует токсическое влияние цитостатиков путем восстановления функциональной активности молекулы альбумина. Проведение плазмафереза перед неоадъювантной полихимиотерапией снижает напряженность в системе эндотоксикоза у онкогинекологических больных.

Заключение. Использование экстракорпоральных методов терапии и биологических жидкостей как среды для цитостатиков позволяет снижать уровень эндогенной интоксикации у онкогинекологических больных.

Ключевые слова: эндогенная интоксикация; рак яичников; рак шейки матки; химиотерапия; фильтрационная детоксикация.

Для цитирования: Неродо Г.А., Горошинская И.А., Нескубина И.В., Немашкалова Л.А., Шалашная Е.В., Ушакова Н.Д. и др. Возможности коррекции эндогенной интоксикации в процессе химиотерапии у онкогинекологических больных. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22 (1): 25–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-1-25-31>

Для корреспонденции: Горошинская Ирина Александровна, д-р биол. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей; 344037, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63, E-mail: iagor17@mail.ru.

Nerodo G.A., Goroshinskaja I.A., Neskubina I.V., Nemashkalova L.A., Shalashnaja E.V., Ushakova N.D., Nikitina V.F.P., Men'shenina A.P.

POSSIBILITIES OF THE CORRECTION OF ENDOGENOUS INTOXICATION DURING CHEMOTHERAPY IN GYNECOLOGICAL CANCER PATIENTS

Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

Introduction. *The application of efferent therapy (extracorporeal therapy) now becomes relevant due to the individual intolerance to various drugs, side effects of a great many of drugs, which is especially important when treating onco-gynecological pathology, often accompanied by the development of endogenous intoxication.*

The purpose of the study is the evaluation of the state of the system of endotoxemia in gynecological cancer patients under treatment by certain types of chemotherapy with the use of extracorporeal approaches.

Material and Methods. *In the blood of 86 ovarian cancer patients under a neoadjuvant intraperitoneal chemotherapy conducted on protein concentrate of ascitic fluid and neoadjuvant chemotherapy with prior plasma exchange, as well as in 16 patients with cervical cancer at chemoimmunotherapy on autologous blood there were investigated indices of endogenous intoxication, reflecting the level of endotoxins and functional state of albumin.*

Results. *Intraperitoneal chemotherapy on ascites protein concentrate obtained with the use of filtration detoxification was established to have a considerably lower toxicity as compared with the standard procedure of intraperitoneal chemotherapy. Chemotherapy conducted on autologous media with the inclusion of ronkoleukine and reaferon eliminates the toxic effects of cytostatic agents by the restoration of the functional activity of the albumin molecule. Application of plasmapheresis before neoadjuvant polychemotherapy declines the exertion in the endotoxemia system in gynecological cancer patients.*

Conclusion. *The use of extracorporeal methods of the therapy and body fluids as a medium for cytostatics allows to decline the level of endogenous intoxication in patients with gynecological cancer.*

Key words: *endogenous intoxication; ovarian cancer; cervical cancer; chemotherapy; filtration detoxification.*

For citation: Nerodo G.A., Goroshinskaja I.A., Neskubina I.V., Nemashkalova L.A., Shalashnaja E.V., Ushakova N.D., Nikitina V.F.P., Men'shenina A.P. Possibilities of the correction of endogenous intoxication during chemotherapy in gynecological cancer patients. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2017; 22 (1): 25–31. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-1-25-31>

For correspondence: *Irina A. Goroshinskaja*, PhD, Doctor of Biological Sciences, Prof., Chief Researcher of the Laboratory Studies of the Pathogenesis of Malignant Tumors; Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation. E-mail: iagor17@mail.ru.

Information about authors:

Nerodo G.A., <http://orcid.org/0000-0001-7726-6630>
Goroshinskaja I.A., <http://orcid.org/0000-0001-6265-8500>
Neskubina I.V., <http://orcid.org/0000-0002-7395-3086>
Nemashkalova L.A., <http://orcid.org/0000-0003-2713-8598>
Shalashnaja E.V., <http://orcid.org/0000-0001-7742-4918>
Ushakova N.D., <http://orcid.org/0000-0002-0068-0881>
Nikitina V.P., <http://orcid.org/0000-0001-6842-6559>
Men'shenina A.P., <http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received: 21 June 2016

Accepted: 28 July 2016

Лечение злокачественных опухолей женских половых органов, и в первую очередь – рака яичников, является одной из актуальных проблем в клинической онкологии. Рак яичников (РЯ) стабильно занимает 3-е место в структуре онкогенитальной патологии, уступая по частоте раку эндометрия и шейки матки. При этом по выявляемости в поздних стадиях и смертности от этого заболевания РЯ лидирует среди онкозаболеваний женской половой сферы, а смертность от РЯ превышает смертность от рака шейки матки и тела матки вместе взятых. Ежегодно в мире регистрируется около 225 тыс. больных РЯ. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении, смертность при РЯ во всем мире составляет 55–65%. Летальность у данных больных после установления диагноза на первом году варьирует в интервале 35–40%. Высокая смертность женщин со злокачественными опухолями яичников связана с бессимптомным течением заболевания на ранних стадиях, приводящим к позднему обращению к врачу, а следовательно, и к выявляемости уже с распространенными стадиями онкологического процесса (до 70%). Рак шейки матки (РШМ) составляет около 9% среди всех злокачественных новообразований у женщин: ежегодно в мире регистрируется 529,4 тыс. больных РШМ и 274,9 тыс. умерших от этого заболевания. Наибольшее распространение РШМ отмечено в развивающихся странах, на которые приходится 78% случаев, а его доля достигает 15% от числа всех злокачественных новообразований у женщин. Настораживает прирост заболеваемости РШМ в России (с 12,4 на 100 тыс. женского населения в 1989 г. до 14,3 на 100 тыс. в 2010 г., т. е. на 15,3%), в то время как в странах Запада, где проводится массовый скрининг, позволяющий диагностировать предраковые состояния и ранние формы рака, показатели заболеваемости (и смертности) за последнее десятилетие значительно снизились [1, 2]. Запущенность онкологического процесса как при РЯ, так и при РШМ, естественно, ведет к низкой эффективности лечения, так как больные с III и IV стадиями заболевания в большинстве своем неоперабельны. Для создания условий выполнения радикального объема операции таким больным проводится неоадьювантная химиотерапия, которая способствует регрессии опухоли. Вместе с тем необходимо отметить, что зачастую возможности консервативного противоопухолевого лечения при наличии опухолевой интоксикации ограничены, это связано с высокой токсичностью и выраженностью метаболических нарушений на уровне целостного организма [3, 4].

Концепция эндогенной интоксикации получила в настоящее время широкое признание клиницистов, поскольку эндотоксикоз является одним из наиболее значимых факторов развития полиорганной и поли-

системной недостаточности и определяет в конечном итоге течение и исход заболевания [5, 6]. Развитию эндогенной интоксикации противостоит совместная деятельность ряда систем: иммунной, печеночной (ферментные микросомальные и немикросомальные системы), экскреторной (почечная и внепочечная элиминация – пищеварительный тракт, органы дыхания, покровы тела и др.). Наличие эндогенной интоксикации у онкологических больных, обусловленное усилением катаболических процессов, активацией протеолиза, накоплением продуктов окисления биомолекул на фоне нарушения процессов детоксикации и экскреции, требует использования различных методов коррекции [7, 8]. Не только опухолевый процесс, но и применяемые лечебные мероприятия (оперативное вмешательство, лучевое лечение и химиотерапия) вносят дисбаланс в систему естественной детоксикации организма у онкологических больных. При этом возможность проведения известных методов противоопухолевого лечения зачастую ограничена в силу нарастания эндогенной интоксикации. Все это влечет за собой целый ряд негативных моментов, таких как осложнения в послеоперационном периоде, удлинение периода восстановления (выздоровления), снижение показателей качества жизни и пр.

Необходимость изыскания новых методов снижения эндотоксикоза и разработки более эффективных способов лечения онкопатологии не вызывает сомнения. В последние десятилетия в комплексе интенсивной терапии при различных заболеваниях широко применяются методы экстракорпорального очищения крови, такие как гемосорбция, лимфосорбция, плазмаферез, плазмасорбция, гемаферез, гемофильтрация, гипербарическая оксигенация, ксеноперфузия, ультрафиолетовое и лазерное облучение крови, электрохимическое окисление [9, 10].

Основные эффекты фильтрационной терапии заключаются в детоксикации, иммуно- и реокоррекции. Детоксикационное воздействие фильтрационной терапии обусловлено непосредственным удалением из кровеносного русла токсических субстанций; дренированием из межклеточного и клеточного пространства токсинов экзо- и эндогенного происхождения; деблокированием физиологических систем детоксикации. Реокорректирующий эффект реализуется путем удаления фибриногена и других циркулирующих в системном кровотоке факторов свертывания, глобулинов, парапротеинов, что приводит к снижению динамической вязкости крови. Иммунокорректирующее воздействие достигается несколькими механизмами: удалением из кровеносного русла антигенов и аутоантител, а также антител, блокирующих функциональные структуры иммунной системы; «разгрузкой» специфических ме-

ханизмов; оптимизацией активности моноцитарно-макрофагальной системы; активацией неспецифической резистентности организма, обеспечивающей инициацию продукции лизоцима, комплемента, повышение бактерицидной активности и функциональной активности фагоцитарной системы [11].

Уникальные свойства биосубстратов, которые изучены еще не полностью, а значит, и их функции не используются в полном объеме, привлекают внимание онкологов. Известна способность биосубстратов к связыванию химиопрепаратов, что способствует их более эффективному воздействию на опухолевые очаги. В этой связи интерес представляют не только экстракорпоральные методы детоксикации, но и экстракорпоральные методы химиотерапии, позволяющие совмещать химиопрепараты с биосубстратами, которые становятся носителями противоопухолевых агентов. Экстракорпоральные манипуляции с биологическими жидкостями позволяют разносторонне влиять на организм больного. Показана клиническая эффективность использования аутологических биологических жидкостей и включения методов эфферентной терапии при проведении химиотерапевтического лечения [12–15]. Бесспорно, применение данных методов целесообразно назначать с учетом степени эндотоксемии и возможностей естественных путей детоксикации. Степень выраженности метаболических нарушений позволяет судить о тяжести основного заболевания и прогнозировать до некоторой степени его исход.

Целью настоящего исследования явилась оценка состояния синдрома эндотоксикоза у онкогинекологических больных с различной локализацией опухолевого процесса при использовании некоторых видов химиотерапии (аутогемохимиоиммунотерапия, неoadьювантная внутрибрюшинная химиотерапия на белковом концентрате асцитической жидкости и неoadьювантная полихимиотерапия с предварительным плазмаферезом).

Материал и методы

Показатели эндогенной интоксикации исследованы в крови у 102 онкогинекологических больных: 86 больных раком яичников (РЯ) I–IV стадии и 16 больных раком шейки матки (РШМ) III–IV стадии. Возраст больных колебался в интервале 32–76 лет. Все больные проходили лечение и мониторинг в стационаре ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (РНИОИ) в 2003–2014 гг. Одновременно были обследованы 20 относительно здоровых женщин без онкопатологии, сопоставимых по возрасту с обследованными больными (группа доноров).

Для оценки общетоксического воздействия химиотерапии на организм больного мы проанализировали результаты исследования показателей эндогенной интоксикации после проведения трех различных видов химиотерапии, клинически эффективно применяемых в РНИОИ при лечении онкогинекологических заболеваний: аутогемохимиоиммунотерапии (АГХИТ) с использованием рекомбинантных цитокинов (ронколейкина, реаферона) в дозе 4 млн МЕ; неoadьювантной внутрибрюшинной химиотерапии на белковом концентрате асцитической жидкости (ВБХАТ), полученном после фильтрационной детоксикации эксудата, с инкубацией с химиопрепаратами по схеме CAP; неoadьювантной полихимиотерапии по схеме CAP с предварительным плазмаферезом.

Для оценки уровня эндогенной интоксикации у он-

когинекологических больных исследовали содержание молекул средней массы (МСМ) и функциональные свойства альбумина. Содержание МСМ в плазме крови определяли по модифицированному методу Н.И. Габриэлян, В.И. Липатовой (1984 г.) при двух длинах волн – 254 и 280 нм (МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀). Общую концентрацию альбумина (ОКА) определяли унифицированным колориметрическим методом с использованием набора реагентов Ольвекс Диагностикум (Санкт-Петербург). Эффективную концентрацию альбумина (ЭКА), т. е. его транспортную функцию, определяли модифицированным методом с использованием индикатора конго красного. Степень сорбции токсических лигандов (резервную связывающую способность альбумина – ССА), соответствующую отношению величин свободных связей пула молекул альбумина к общему количеству его связей, оценивали по отношению ЭКА/ОКА, умноженному на 100%. Баланс между накоплением в плазме крови и связыванием токсических лигандов оценивали с помощью коэффициента интоксикации (КИ), который рассчитывали по формуле: $КИ = (МСМ_{254}/ЭКА) \cdot 1000$ [16].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistika 6.0. Для проверки гипотезы о соответствии распределения полученных вариантов нормальному распределению использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Для оценки уровня значимости различий использовали *t*-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ – $0,001$, а при $0,1 > p > 0,05$ – на уровне тенденции к статистической значимости.

Результаты

Данные, полученные в процессе проведения АГХИТ больными с рецидивами РШМ, представлены в табл. 1. Показатели эндогенной интоксикации исследовали у больных с рецидивами РШМ до начала АГХИТ и через 6 нед после проведения 1-го курса (при поступлении больной в отделение для проведения 2-го курса АГХИТ). Перед проведением АГХИТ в крови больных раком шейки матки выявлена тенденция к снижению ОКА на 7,1%, снижение ЭКА на 33,3% и ССА на 27,7% по сравнению с донорами. Уровень эндотоксинов был повышен на 24,7% (МСМ₂₅₄) и 51,5% (МСМ₂₈₀), а КИ, характеризующий как состояние связывающих центров альбумина, так и количество циркулирующих токсинов в крови, повысился на 90,5%.

При анализе результатов биохимического обследования больных РШМ разделили на две подгруппы в зависимости от клинической эффективности химиотерапии. В первую подгруппу вошли 9 больных с регрессией опухоли на 50–80%, во вторую – 7 больных со стабилизацией процесса. У больных с выраженным клиническим эффектом от проведения АГХИТ она сопровождалась значительно более высокими значениями ЭКА и ССА (на 71,1 и 79,7%) и существенным снижением КИ (на 43,4%) по сравнению с данными по подгруппе больных, у которых в результате проведения АГХИТ удалось достичь лишь стабилизации процесса.

Результаты, полученные при изучении влияния внутрибрюшинной химиотерапии рака яичников на белковом концентрате асцитической жидкости, полученном путем аппаратной фильтрационной детоксикации эксудата, представлены в табл. 2. Больные с асцитной формой рака яичников были разделены на две группы: 14 больных основной группы (внутрибрюшинное введение цитостатиков по схеме CAP на концентрате асци-

Показатели эндогенной интоксикации в плазме крови больных с рецидивами рака шейки матки до и после 1-го курса АГХИТ

Группа	Альбумин			МСМ, усл. ед. экс.		Коэффициент интоксикации (МСМ ₂₅₄ /ЭКА)•1000
	ОКА, г/л	ЭКА, г/л	ССА, %	254 нм	280 нм	
Доноры (n = 20)	45,33 ± 0,77	43,01 ± 1,1	94,8 ± 2,014	0,279 ± 0,004	0,206 ± 0,005	6,56 ± 0,243
Больные РШМ до АГХИТ (n = 16)	42,1 ± 1,5	28,7 ± 1,6	68,5 ± 3,2	0,348 ± 0,027	0,312 ± 0,032	12,5 ± 1,2
	0,1 > p > 0,05	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,001
Больные РШМ после 1-го курса АГХИТ (регрессия) (n = 9)	46,18 ± 1,86	33,66 ± 1,76	74,0 ± 3,43	0,339 ± 0,01	0,265 ± 0,01	10,21 ± 0,41
	p > 0,1	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
	p ₁ > 0,1	p ₁ < 0,05	p ₁ > 0,1	p ₁ > 0,1	p ₁ > 0,1	p ₁ > 0,1
Больные РШМ после 1-го курса АГХИТ (стабилизация) (n = 7)	47,54 ± 1,32	19,67 ± 2,27	41,19 ± 4,36	0,327 ± 0,014	0,258 ± 0,013	18,03 ± 2,27
	p > 0,1	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
	p ₁ < 0,05	p ₁ < 0,01	p ₁ < 0,001	p ₁ > 0,1	p ₁ > 0,1	p ₁ < 0,05
	p ₂ > 0,1	p ₂ < 0,01	p ₂ < 0,001	p ₂ > 0,1	p ₂ > 0,1	p ₂ < 0,01

Примечание. p – значимость различий по сравнению с донорами; p₁ – значимость различий по сравнению со значениями до лечения АГХИТ; p₂ – значимость различий по сравнению со значениями в группе больных РШМ с регрессией опухоли.

тической жидкости) и 10 больных контрольной группы, которым проводилось внутривенное введение цитостатиков на физиологическом растворе. Показатели эндогенной интоксикации у больных оценивали до начала химиотерапевтического исследования (фон) и через месяц после 1-го курса химиотерапии (при поступлении больных в отделение для проведения 2-го курса химиотерапии).

Перед началом ВБХАТ у больных асцитной формой рака яичников обнаружено статистически значимое снижение показателей, отражающих функциональное состояние молекулы альбумина: ОКА – на 22,1%, ЭКА – на 60,1% и ССА – на 51,7% относительно средних значений по группе доноров. Небелковая составляющая молекул средней массы (МСМ₂₅₄) увеличена на 40,7%, уровень среднемолекулярных пептидов (МСМ₂₈₀) – на 22,7%, что нашло отражение в почти пятикратном увеличении коэффициента интоксикации (см. табл. 2).

После 1-го курса химиотерапии ЭКА и ССА в основной группе были на 31,1 и 74,4% соответственно выше значений в контрольной группе. Уровень МСМ снизился после 1-го курса химиотерапии у больных обеих групп. В основной группе снижение относительно значений до начала лечения составило 27,9% для МСМ₂₅₄ и 34,1% для МСМ₂₈₀, а в контрольной группе значимое снижение на 23,7% отмечено лишь для МСМ₂₅₄. Обращает на себя внимание более высокая доля пептидной составляющей пула МСМ₂₈₀ у больных контрольной группы по сравнению с показателем у больных основной группы. Представляется особенно важным, что в основной группе проведение 1-го курса химиотерапии на белковом концентрате привело к снижению на 58,9% коэффициента интоксикации по сравнению с фоновым значением. В контрольной группе снижение КИ относительно фона составило лишь 38,9% (см. табл. 2). Таким образом, положительный эффект проведения 1-го курса химиотерапии на белковом концентрате выразился в более низком уровне эндогенной интоксикации – КИ был статистически значимо ниже (на 32,7%) по сравнению с показателем контрольной группы.

В исследование был включен еще один эфферент-

ный метод фильтрационной детоксикации – лечебный плазмаферез (ПА). Больным распространенным раком яичников основной группы (32 человека) до полихимиотерапии (ПХТ) проводили плазмаферез, в контрольной группе (30 больных) выполняли ПХТ без предварительного ПА. Показатели эндогенной интоксикации определяли до начала лечения, после плазмафереза и через 1 мес после 1-го курса ПХТ (перед 2-м курсом противоопухолевого лечения).

До начала лечения у больных раком яичников отмечены негативные изменения показателей, характеризующих как функциональное состояние молекулы альбумина, так и уровень эндотоксинов, по сравнению с их значениями у доноров (табл. 3). Так, в обеих группах (основной и контрольной) наблюдалось статистически значимое снижение ОКА – на 14,5 и 19,7%, ЭКА – на 46,7 и 47,5%, и ССА – на 41,6 и 36% соответственно. При этом отмечалось накопление токсинов: в основной группе содержание МСМ₂₅₄ увеличилось на 23,4%, МСМ₂₈₀ – на 89,2%, а в контрольной группе МСМ₂₅₄ – на 31,1%, МСМ₂₈₀ – на 116,7%. Снижение функциональной активности молекулы альбумина и накопление эндотоксинов привело к значительному повышению КИ: в основной группе на 182% и в контрольной группе на 147% относительно показателей группы доноров.

Применение лечебного плазмафереза до ПХТ привело к нормализации уровня эндотоксинов в плазме крови больных распространенным РЯ и как следствие – к достоверному снижению КИ на 29,8% по сравнению с фоновым значением. В то же время нами отмечено снижение эффективной концентрации альбумина и его связывающей способности соответственно на 30,4 и 20,7%. Через месяц после ПХТ у больных контрольной группы значения показателей функционального состояния альбумина оказались на уровне фоновых величин и значимо отличались от нормативных показателей (p < 0,001–0,01), а уровень МСМ снижался незначительно. В отличие от контрольной группы у больных основной группы через месяц после комплексного воздействия отмечена нормализация уровня МСМ и общей концентрации альбумина. ЭКА возросла относительно фоновых величин на 30,7%, что закономерно отразилось на увеличе-

Таблица 2

Показатели эндогенной интоксикации в плазме крови больных асцитной формой рака яичников после 1-го курса ВБХАТ

Группа	Альбумин			МСМ, усл. ед. экс.		Коэффициент интоксикации (МСМ ₂₈₀ /ЭКА) • 1000
	ОКА, г/л	ЭКА, г/л	ССА (ЭКА/ОКА) • 100%	254 нм	280 нм	
Доноры (n = 20)	45,33 ± 0,77	43,01 ± 1,1	94,8 ± 2,01	0,273 ± 0,005	0,203 ± 0,005	6,94 ± 0,312
Фон до лечения (n = 24)	35,32 ± 0,84	17,16 ± 2,35	45,8 ± 7,16	0,384 ± 0,021	0,249 ± 0,033	33,3 ± 4,79
	<i>p</i> < 0,001	<i>p</i> < 0,001	<i>p</i> < 0,001	<i>p</i> < 0,001	0,1 > <i>p</i> > 0,05	<i>p</i> < 0,001
Основная группа (n = 14)	35,98 ± 1,86	18,88 ± 1,41	55,3 ± 3,93	0,277 ± 0,011	0,164 ± 0,011	13,7 ± 0,88
	<i>p</i> < 0,001	<i>p</i> < 0,001	<i>p</i> < 0,001	<i>p</i> > 0,1	<i>p</i> < 0,01	<i>p</i> < 0,001
	<i>p</i> ₁ > 0,1	<i>p</i> ₁ > 0,1	<i>p</i> ₁ > 0,1	<i>p</i> ₁ < 0,001	<i>p</i> ₁ < 0,05	<i>p</i> ₁ < 0,001
	<i>p</i> ₂ < 0,01	<i>p</i> ₂ < 0,02	<i>p</i> ₂ < 0,001	<i>p</i> ₂ > 0,1	<i>p</i> ₂ < 0,01	<i>p</i> ₂ < 0,001
Контрольная группа (n = 10)	45,41 ± 2,03	14,4 ± 1,07	31,7 ± 2,89	0,293 ± 0,015	0,231 ± 0,017	20,35 ± 1,42
	<i>p</i> > 0,1	<i>p</i> < 0,001	<i>p</i> < 0,01	<i>p</i> > 0,1	<i>p</i> > 0,1	<i>p</i> < 0,001
	<i>p</i> ₁ < 0,01	<i>p</i> ₁ < 0,01	<i>p</i> ₁ < 0,001	<i>p</i> ₁ < 0,05	<i>p</i> ₁ > 0,1	<i>p</i> ₁ < 0,02

Примечание. *p* – значимость различий по сравнению с донорами; *p*₁ – значимость различий по сравнению с фоном до лечения; *p*₂ – значимость различий между показателями основной и контрольной групп.

нии ССА. Ее величина была значимо выше (на 12,1%; *p* < 0,01), чем в контрольной группе, и оказалась лишь на 25,1% ниже по сравнению с показателем группы доноров. Положительная динамика отмечена и для коэффициента интоксикации – наблюдалось его снижение на 41,3% по сравнению с предыдущими значениями и более чем двухкратное относительно исходных данных. При этом его величина была на 42,5% ниже, чем в контрольной группе на данном этапе мониторинга (см. табл. 3).

Обсуждение

Нами изучены некоторые аспекты использования фильтрационной детоксикации биологических жидкостей организма при проведении неoadъювантной химиотерапии у больных раком яичников, а также результаты применения аутокрови как среды для цитостатиков и иммунопротекторов у больных раком шейки матки.

Показано, что течение онкологического заболевания у больных раком яичников III–IV стадий более чем в 75% случаев сопровождается развитием опухолевой интоксикации [17]. В этой связи оправданным является выполнение детоксикационных мероприятий до проведения химиотерапии. Для снятия интоксикационной напряженности у онкологических больных в нашем институте предложено включение фильтрационной детоксикации в схему противоопухолевого лечения [14, 18].

При включении лечебного плазмафереза в комплексное лечение больных РЯ имело место статистически значимое снижение содержания в крови эндотоксинов, о чем свидетельствовало уменьшение концентрации МСМ почти на 40%. Но при этом наблюдалось снижение эффективной концентрации альбумина и его связывающей способности, что, по всей видимости, было обусловлено плазмаэкскрецией. Однако мы не склонны считать данный факт негативным, поскольку, по данным литературы, процедуры плазмафереза позволяют уменьшить содержание как водорастворимых токсинов плазмы крови, так и гидрофобных, связанных с молекулой альбумина [19]. Несмотря на отмеченное снижение связывающей способности аль-

бумина, проведение плазмафереза приводило к снижению коэффициента интоксикации на 30%. Эффективность использования плазмафереза при проведении неoadъювантной химиотерапии подтверждалась выраженным снижением коэффициента интоксикации (вплоть до его полной нормализации у большей части больных) через месяц после курса химиотерапии, чего не наблюдалось в контрольной группе больных РЯ.

Применение лечебного плазмафереза перед неoadъювантной ПХТ в условиях развития опухолевой интоксикации на фоне снижения общей реактивности организма и нестабильности гомеостаза, предполагающих возможность развития органных и системных нарушений при проведении противоопухолевой терапии, способствует оптимизации состояния общей реактивности организма, обеспечивая компенсацию эндогенной интоксикации и стабильность гомеостаза. Это позволяет предупредить развитие органной и системной дисфункции при проведении противоопухолевой терапии, сохранить дозовую интенсивность химиотерапии у больных с высоким риском осложнений, обеспечить реализацию адекватного противоопухолевого лечения у соматически тяжелых больных [15].

Таким образом, согласно полученным данным, проведение больным РЯ плазмафереза перед неoadъювантной полихимиотерапией препятствует усугублению эндотоксикоза в отличие от только химиотерапевтического воздействия.

Другим способом, предотвращающим возможное усиление эндогенной интоксикации в результате химиотерапевтического воздействия, является использование аутологических жидкостей больного в качестве среды, на которой происходит введение химиопрепаратов. В нашем институте предложено включение в схему противоопухолевого лечения фильтрационной детоксикации биологических жидкостей организма, в частности, асцитической жидкости у больных РЯ с последующим ее использованием в качестве носителя химиопрепаратов [20]. Проведенное нами изучение показателей эндогенной интоксикации показало, что применение внутривенной химиотерапии РЯ на белковом концентрате, получаемом фильтрационной детоксикацией асцитической жидкости, способствует

Показатели эндогенной интоксикации в плазме крови больных распространенным раком яичников на этапах обследования

Группа	Альбумин			МСМ, усл. ед. экс.		Коэффициент интоксикации (МСМ _{эк} /ЭКА) • 1000
	ОКА, г/л	ЭКА, г/л	ССА (ЭКА/ОКА)•100%	254 нм	280 нм	
Доноры (n = 20)	45,33 ± 0,77	43,01 ± 1,1	94,8 ± 2,01	0,273 ± 0,005	0,203 ± 0,005	6,94 ± 0,312
Основная группа до лечения (n = 30)	38,76 ± 2,1 <i>p</i> < 0,01	22,91 ± 1,7 <i>p</i> < 0,001	55,33 ± 4,1 <i>p</i> < 0,001	0,337 ± 0,027 <i>p</i> < 0,05	0,384 ± 0,04 <i>p</i> < 0,001	19,57 ± 2,6 <i>p</i> < 0,001
Основная группа после ПА (n = 30)	38,34 ± 1,38 <i>p</i> < 0,001	15,95 ± 1,9 <i>p</i> < 0,001 <i>p</i> ₁ < 0,01	43,87 ± 4,8 <i>p</i> < 0,001 0,05 < <i>p</i> ₁ < 0,1	0,230 ± 0,013 <i>p</i> ₁ < 0,001	0,235 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,01	13,74 ± 1,33 <i>p</i> < 0,001 0,1 > <i>p</i> ₁ > 0,05
Основная группа через 1 мес после 1-го курса (n = 30)	44,1 ± 0,9 <i>p</i> ₁ < 0,05 <i>p</i> ₂ < 0,05 <i>p</i> _к < 0,001	29,95 ± 1,3 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₂ < 0,001	71,03 ± 1,1 <i>p</i> < 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> ₂ < 0,001 <i>p</i> _к < 0,01	0,225 ± 0,01 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> _к < 0,001	0,241 ± 0,02 <i>p</i> ₁ < 0,01 <i>p</i> _к < 0,001	8,06 ± 0,68 <i>p</i> < 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,001 <i>p</i> ₂ < 0,01 <i>p</i> _к < 0,001
Контрольная группа до лечения (n = 32)	36,38 ± 1,97 <i>p</i> < 0,001	22,57 ± 1,9 <i>p</i> < 0,001	60,64 ± 4,1 <i>p</i> < 0,001	0,358 ± 0,006 <i>p</i> < 0,001	0,440 ± 0,04 <i>p</i> < 0,001	17,12 ± 1,3 <i>p</i> < 0,001
Контрольная группа через 1 мес после 1-го курса (n = 32)	39,0 ± 0,6 <i>p</i> < 0,01	27,03 ± 2,1 <i>p</i> < 0,001	63,35 ± 2,2 <i>p</i> < 0,001	0,311 ± 0,02 0,1 > <i>p</i> > 0,05 <i>p</i> ₁ < 0,05	0,353 ± 0,02 <i>p</i> < 0,001 0,1 > <i>p</i> ₁ > 0,05	14,02 ± 1,26 <i>p</i> < 0,001

Примечание. *p* – значимость различий по сравнению с донорами; *p*₁ – значимость различий по сравнению с фоном до лечения; *p*₂ – значимость различий по сравнению с предыдущим этапом обследования; *p*_к – значимость различий по сравнению с контрольной группой (*p* указано только для значимых различий).

более выраженному снижению уровня эндотоксикоза, что обусловлено значимо большей связывающей способностью альбумина и более низким содержанием МСМ по сравнению с показателями при стандартной внутривенной химиотерапии.

Интересные данные были получены при проведении больным с рецидивами рака шейки матки химиотерапии с использованием аутокрови. Удалось выявить взаимосвязь между эффективностью лечения и уровнем эндогенной интоксикации. У больных с регрессией опухоли коэффициент интоксикации был статистически значимо ниже, чем у больных со стабилизацией процесса, исключительно благодаря сохранению высокой связывающей способности альбумина. При этом уровень эндотоксинов в обеих изучаемых подгруппах был достаточно высоким. Поскольку в подгруппе больных со стабилизацией процесса происходит дальнейшее снижение функциональной активности альбумина и сохраняется высокое содержание МСМ, то мы полагаем, что данные изменения являются результатом загрузки альбумина токсическими продуктами. В подгруппе больных с регрессией опухоли после АГХИТ показатели функциональной активности альбумина, наоборот, изменяются в сторону нормализации. Наблюдаемый при этом высокий уровень средномолекулярных продуктов, по-видимому, отражает интенсивный распад опухолевых масс. Таким образом, согласно полученным данным, аутогемиоиммунотерапия с включением ронколейкина и реаферона нивелирует токсическое влияние цитостатиков путем восстановления функциональной активности молекулы альбумина.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о пролонгированном детоксикационном эффекте фильтрационной детоксикации биологических жидкостей организма при ее применении как в комплексе сопроводительной терапии онкогинекологических больных, так и для получения белкового концентрата в качестве носителя химиопрепаратов при ВБХАТ. Использование биологических жидкостей как среды для цитостатиков и иммунопротекторов позволяет снижать напряженность при синдроме эндотоксикоза у онкогинекологических больных. При всех трех вариантах химиотерапии разными путями удалось снизить побочные эффекты цитостатиков. В данной работе предпринята попытка продемонстрировать универсальные возможности биосубстратов на примере только нескольких видов экстракорпоральных методов терапии (фильтрация биологических жидкостей, биологическая матрица для цитостатиков). Кроме того, показано, что аутологичность биологических субстратов не наносит вред организму онкологического больного, а наоборот, способствует «сглаживанию» токсических проявлений противоопухолевого лечения. Полагаем, что использование аутологичных сред организма в комплексе лечебных противоопухолевых мероприятий расширяет спектр противоопухолевых воздействий и открывает перед онкологами новые возможности для преодоления опухолевой болезни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы *Онкогинекология*. 2012; (1): 18–23.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) *Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность)*. М.: Медицина; 2016.
3. Hegazy M.A., Hegazi R.A., Elshafei M.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in advanced ovarian carcinoma. *World J. Oncol.* 2005; 3(1): 57.
4. Loizzi V., Cormio G., Resta L. et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: a case-control study. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2005; 15(2): 217–23.
5. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме. *Эфферентная терапия*. 2000; 6 (4): 3–14.
6. Наумов М.М., Чернецова Л.Ф., Зотов П.Б. Влияние гипохлорита натрия на некоторые показатели синдрома эндогенной интоксикации и иммунитета у больных распространенным раком легкого. *Онкология: теория и практика*. 2004; (1): 6–10.
7. Педдер В.В., Набока М.В., Косенок В.К., Герунова Л.К., Бойко Т.В., Симонова И.А. и др. О возможности коррекции синдрома эндогенной интоксикации у онкологических больных с применением комплекса физических и физикохимических факторов. *Омский научный вестник*. 2012; [1(108)]: 120–5.
8. Латипова Д.Х., Проценко С.А., Новик А.В., Семенова А.И., Неvedомская Н.Н., Котова З.С. и др. Место эфферентной терапии в лечении солидных опухолей. *Вопросы онкологии*. 2015; (2): 174–9.
9. Коновчук В.Н., Калугин В.А., Актентьев С.А. и др. Плазмасорбция при лечении больных с эндотоксикозами в условиях интенсивной терапии. *Эфферентная терапия*. 2003; 9(1): 90–1.
10. Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н., Попов А.В., Контарев С.И., Крылов В.В. Роль и место альбуминового диализа в лечении больных с печеночной недостаточностью. *Анестезиол. и реаниматол.* 2010; (2): 53–8.
11. Bambauer R., Latza R., Schiel R. *Therapeutic Plasma Exchange and Selective Plasma Separation Methods: Fundamental Technologies, Pathophysiology, and Clinical Results*. 4-th Ed. 2013: 191–215.
12. Салатов Р.Н., Андрейко Е.А., Аушева Т.В. Неoadъювантная комбинированная аутобиохимioterapia в комплексном лечении сарком мягких тканей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2011; (3): 119–21.
13. Кит О.И., Снежко Т.А., Лысенко И.Б., Ушакова Н.Д., Златник Е.Ю. Способ лечения больных с рефрактерным и рецидивным течением лимфомы Ходжкина. Патент РФ № 2487727; 2012.
14. Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Ушакова Н.Д., Златник Е.Ю., Горошинская И.А. Способ лечения больных местнораспространенным раком шейки матки. Патент РФ № 2547569; 2014.
15. Неродо Г.А., Ушакова Н.Д., Горошинская И.А., Мкртчян Э.Т., Меньшенина А.П. Применение плазмафереза в комплексном лечении распространенного рака яичников III–IV стадии. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2014; [1(179)]: 98–102.
16. Матвеев С.Б., Спиридонова Т.Г., Клычкова Е.В., Николаева Н.Ю., Смирнова С.В., Голиков П.П. Критерии оценки эндогенной интоксикации при ожоговой травме. *Клин. лаб. диагн.* 2003; (10): 52–3.
17. Ушакова Н.Д., Неродо Г.А., Горошинская И.А., Златник Е.Ю., Мкртчян Э.Т., Меньшенина А.П. Оценка эффективности плазмафереза в лечении больных раком яичников. *Рос. мед. журн.* 2014; (3): 21–6.
18. Кит О.И., Ушакова Н.Д., Максимов А.Ю., Пайков А.Ю. Эндотоксикоз и его коррекция у больных осложненным течением рака желудка. *Медицинская наука и образование Урала*. 2012; 13(2): 32–4.
19. Байтяков В.В., Кунгуров Н.В., Филимонова Н.Н., Чудайкин А.Н. Влияние плазмафереза на процессы липопероксидации, антиокислительной защиты и эндогенной интоксикации у больных псориазом. *Фундаментальные исследования*. 2012; (4): 247–51.
20. Сидоренко Ю.С., Неродо Г.А., Меньшенина А.П., Голотина Л.Ю., Ушакова Н.Д. Опыт применения внутрибрюшинной химиотерапии с использованием асцитической жидкости в качестве растворителя химиопрепаратов при лечении рака яичников. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2009; (1-2): 98–102.

REFERENCES

1. Aksel' E.M. Statistics of malignant tumors of female genitalia. *Onkologinekologiya*. 2012; (1): 18–23. (in Russian)
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (Eds.). *Malignancies in Russia in 2013 (Morbidity and Mortality)*. Moscow: Meditsina; 2016. (in Russian)
3. Hegazy M.A., Hegazi R.A., Elshafei M.A. et al. Neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in advanced ovarian carcinoma. *World J. Oncol.* 2005; 3(1): 57.
4. Loizzi V., Cormio G., Resta L. et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: a case-control study. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2005; 15(2): 217–23.
5. Malakhova M.Ya. Endogenous intoxication as a reflection of compensatory adjustment of metabolic processes in the organism. *Efferentnaya terapiya*. 2000; 6 (4): 3–14. (in Russian)
6. Naumov M.M., Chernetsova L.F., Zotov P.B. Effect of sodium hypochlorite on some parameters of endogenous intoxication and immunity in patients with advanced lung cancer. *Onkologiya: teoriya i praktika*. 2004; (1): 6–10. (in Russian)
7. Pedder V.V., Naboka M.V., Kosenok V.K., Gerunova L.K., Boyko T.V., Simonova I.A. et al. On the possibility of the correction of endogenous intoxication syndrome in cancer patients using a complex of physical and physicochemical factors. *Omskiy nauchnyy vestnik*. 2012; [1(108)]: 120–5. (in Russian)
8. Latipova D.Kh., Protsenko S.A., Novik A.V., Semenova A.I., Nevedomskaya N.N., Kotova Z.S. et al. Place of efferent therapy in the treatment of solid tumors. *Voprosy onkologii*. 2015; (2): 174–9. (in Russian)
9. Konovchuk V.N., Kalugin V.A., Akent'ev S.A. et al. Plasmatorption in treating patients with endotoxemia in intensive care. *Efferentnaya terapiya*. 2003; 9(1): 90–1. (in Russian)
10. Kutepov D.E., Pasechnik I.N., Popov A.V., Kontarev S.I., Krylov V.V. The role and place of albumin dialysis in treating patients with hepatic insufficiency. *Anesteziol. i reanimatol.* 2010; (2): 53–8. (in Russian)
11. Bambauer R., Latza R., Schiel R. *Therapeutic Plasma Exchange and Selective Plasma Separation Methods: Fundamental Technologies, Pathophysiology, and Clinical Results*. 4-th Ed. 2013: 191–215.
12. Salatov R.N., Andreyko E.A., Ausheva T.V. Neoadjuvant combination autiochemotherapy in treatment of soft tissue sarcomas. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Seriya: Estestvennye nauki*. 2011; (3): 119–21. (in Russian)
13. Kit O.I., Snezhko T.A., Lysenko I.B., Ushakova N.D., Zlatnik E.Yu. A Method for Treating Patients with Refractory and Recurrent Course of Hodgkin's Lymphoma. Patent RF № 2487727; 2012. (in Russian)
14. Men'shenina A.P., Moiseenko T.I., Ushakova N.D., Zlatnik E.Yu., Goroshinskaya I.A. A Method for Treating Patients with Locally Advanced Cervical Cancer. Patent RF № 2547569; 2014. (in Russian)
15. Nerodo G.A., Ushakova N.D., Goroshinskaya I.A., Mkrтчyan E.T., Men'shenina A.P. The use of plasmapheresis in complex treatment of advanced ovarian cancer stage III–IV. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Seriya: Estestvennye nauki*. 2014; [1(179)]: 98–102. (in Russian)
16. Matveev S.B., Spiridonova T.G., Klychnikova E.V., Nikolaeva N.Yu., Smirnova S.V., Golikov P.P. Criteria for evaluation of endogenous intoxication at burn injury. *Klin. lab. diagn.* 2003; (10): 52–3. (in Russian)
17. Ushakova N.D., Nerodo G.A., Goroshinskaya I.A., Zlatnik E.Yu., Mkrтчyan E.T., Men'shenina A.P. Evaluating the effectiveness of plasmapheresis in the treatment of patients with ovarian cancer. *Ros. med. zhurn.* 2014; (3): 21–6. (in Russian)
18. Kit O.I., Ushakova N.D., Maksimov A.Yu., Paykov A.Yu. Endotoxemia and its correction in patients with complicated course of gastric cancer. *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. 2012; 13(2): 32–4. (in Russian)
19. Baytyakov V.V., Kungurov N.V., Filimonova N.N., Chudaykin A.N. Effect of plasmapheresis on lipid peroxidation, antioxidant protection and endogenous intoxication in patients with psoriasis. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012; (4): 247–51. (in Russian)
20. Sidorenko Yu.S., Nerodo G.A., Men'shenina A.P., Golotina L.Yu., Ushakova N.D. Experience in applying intraperitoneal chemotherapy with ascites using as solvent of chemopreparations in the treatment of ovarian cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2009; (1-2): 98–102. (in Russian)

Поступила 21.06.16
Принята к печати 28.07.16