

ВОЗМОЖНОСТЬ СНИЖЕНИЯ ОПУХОЛЕВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ III–IV СТАДИЙ

Неродо Г.А., Ушакова Н.Д., Мкртчян Э.Т., Меньшенина А.П.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63, e-mail: onco-sekretar@mail.ru

Проведено изучение роли и места плазмафереза в комплексе сопроводительной терапии больных раком яичников для обеспечения возможности проведения запланированного противоопухолевого лечения. 24 больным асцитной формой рака яичников III–IV стадий в возрасте от 44 до 74 лет с наличием эндотоксемии после клинико-лабораторного обследования выполняли плазмаферез. Проводили оценку показателей крови, таких как лейкоцитарный индекс интоксикации, уровень креатинина и мочевины, С-реактивного белка, до и после проведения сеанса лечебного гравитационного плазмафереза. Анализ полученных результатов позволил установить, что проведение сеанса плазмафереза приводит к снижению уровня креатинина и мочевины крови, уменьшению уровня С-реактивного белка, лейкоцитарного индекса интоксикации и реактивного ответа нейтрофилов. Нормализация указанных показателей позволила всем больным, включенным в исследование, вовремя провести адекватные курсы неoadъювантной химиотерапии, необходимые для перевода больных в резектабельное состояние. Обобщенные результаты исследования представленных данных свидетельствуют о целесообразности включения плазмафереза в комплекс лечения больных раком яичников с эндотоксемией с целью проведения своевременной и полноценной химиотерапии.

Ключевые слова: рак яичников, III–IV стадия, эндотоксемия, плазмаферез.

THE POSSIBILITY OF REDUCING THE TUMOR TOXICITY IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER STAGE III – IV

Nerodo G.A., Ushakova N.D., Mkrtchyan E.T., Menshenina A.P.

Federal State Budget Institution «Rostov Research Oncologic Institute» Ministry of Health of Russia 63, 14 Line, Rostov-on-Don, 344037, e-mail: onko-sekretar@mail.ru

We investigated the role and place of plasmapheresis in the complex of accompanying therapy of ovarian cancer patients to provide them with planned cancer treatment. 24 patients with ascites of ovarian cancer stage III–IV aged from 44 to 74 years with the presence of endotoxemia after clinical and laboratory examinations were performed plasmapheresis. Blood parameters, such as leukocyte intoxication index, serum creatinine and urea, C-reactive protein were evaluated before and after the gravitational plasmapheresis. Analysis of the results allowed us to establish that the conduct of a session of plasmapheresis leads to lower levels of creatinine and blood urea, reduced levels of C-reactive protein, leukocyte index of intoxication and reactive response of neutrophils. The normalization of these indicators has allowed for all patients included in the study, to conduct adequate courses of neoadjuvant chemotherapy in time in order to transfer patients to resectable state. The summarized results of the presented data demonstrate the usefulness of including plasmapheresis in the complex treatment of ovarian cancer patients with endotoxemia in order to conduct a timely and complete chemotherapy.

Key words: ovarian cancer, III–IV stage, endotoxemia, plasmapheresis.

Введение. Лечение рака яичников, несмотря на усовершенствование методов диагностики, остается одной из актуальных проблем онкологии, что обусловлено неудовлетворительными результатами терапии этого заболевания [3]. В России рак яичников занимает 7 место в структуре заболеваемости женщин злокачественными опухолями и 3 - опухолями женских половых органов, при этом за последние годы уровень заболеваемости раком яичников увеличился на 13,6%. В 70% вновь выявленных случаев рака яичников - это уже распространённые стадии заболевания [10].

В настоящее время доказано, что течение опухолевого процесса сопровождается формированием эндотоксического синдрома и вторичной иммунной недостаточностью. Эндотоксикоз представляет собой сложный, многокомпонентный процесс, обусловленный патологической активностью различных метаболитов, когда многие биологически активные вещества в условиях угнетения физиологических процессов детоксикации могут приобретать свойства эндотоксинов [5]. Проведение в этой ситуации комплексного противоопухолевого лекарственного лечения способствует дальнейшему нарастанию эндотоксикоза, угнетению иммунокомпетентности организма, что во многом осложняет течение основного патологического процесса, а в ряде случаев, при развитии системных и органных нарушений, ограничивает возможности проведения полного курса противоопухолевого лечения онкологического заболевания [4].

Проблема снижения опухолевой интоксикации с целью проведения полноценных курсов химиотерапии является до настоящего времени одной из актуальных в клинической онкологии. Рядом авторов было показано, что больные раком яичников с распространенными, и в частности с асцитными, формами имеют значительное угнетение иммунного статуса, симптомы анемии и ряд других проявлений интоксикации. В результате выраженной интоксикации невозможно проведение химиотерапии. Требуется поиск не только высокоэффективных химиопрепаратов, но и методов лечения, направленных на снижение токсических реакций [7; 9].

По данным В.Г. Черенкова и соавторов (2012 г.) возможно применение реамберина с целью снижения опухолевой интоксикации у больных раком яичников III-IV стадий для создания условий проведения полихимиотерапии. Авторы предлагают вводить 1,5%-ный раствор реамберина перед операцией (1-2 дня), сразу после операции ежедневно (в/в, капельно не более 90 кап./мин в течение 5-10 дней) по 400 мл/сут. и в процессе каждого курса полихимиотерапии 3 дня подряд (до полихимиотерапии, в день полихимиотерапии и на следующий день после полихимиотерапии). Таким образом, исследования по применению 1,5%-ного раствора реамберина в процессе последующей полихимиотерапии показали, что реамберин является эффективным препаратом для снижения интоксикации и протектором побочных действий специфической терапии рака яичников без ослабления противоопухолевого эффекта последней. У больных с применением реамберина уровень креатинина лишь в 3,37% наблюдений сохранился повышенным, тогда как у больных без применения реамберина повышение отмечалось у 41,4%, что потребовало приостановления химиотерапии и проведения корректирующей терапии [9].

У онкологических больных эндогенная интоксикация может быть обусловлена также нарушениями белкового, липидного обмена, усилением катаболических процессов на фоне

нарушения экскреторно-эвакуаторных систем, особенно при поражении печени и почек, поэтому некоторые исследователи используют у онкобольных энтеросорбенты [1; 7].

По данным В.А. Лебедевой (2008 г.), в комплекс лечебных мероприятий у больных раком яичников III-IV стадий с целью уменьшения эндотоксического синдрома и снижения токсических эффектов химиотерапии рекомендуется включать одновременно с началом курсов полихимиотерапии аевит, убинон, витамин С и энтеросгель. В результате у больных раком яичников III-IV стадий при приеме антиоксидантов отмечается значительное снижение активности реакций перекисного окисления липидов в крови, что способствует регулированию активности окислительного стресса, оказывает существенное влияние на течение аутоиммунных реакций. Используя энтеросорбент «энтеросгель» у больных раком яичников III-IV стадий на фоне химиотерапии, удалось получить снижение активности реакций перекисного окисления липидов и стабилизацию состояния антиоксидантной системы крови, что может свидетельствовать об уменьшении степени эндогенной интоксикации у онкологических больных, что способствует нормализации состояния больных и проведению в дальнейшем полихимиотерапии [6].

Одним из путей уменьшения эндогенной интоксикации является включение в комплекс сопроводительного лечения при проведении противоопухолевой лекарственной терапии плазмафереза. По данным современной литературы, применение плазмафереза может служить модификатором химиотерапевтического лечения. Это объясняется тем, что переносимость химиотерапевтического воздействия напрямую зависит от функционального состояния органов и систем физиологической детоксикации организма [2].

Применение в комплексном лечении онкологических заболеваний плазмафереза должно рассматриваться исходя из механизмов и эффектов его воздействия на организм, как одного из ведущих мероприятий при формировании опухолевой интоксикации. Детоксикационный эффект плазмафереза не исчерпывается непосредственным удалением из кровотока биологических активных веществ, ксенобиотиков, токсинов и других патологических субстанций. Не менее важными составляющими детоксикации являются активное дренирующее воздействие на межклеточное пространство, деблокирование рецепторного клеточного аппарата систем физиологической детоксикации организма, что приводит к активации механизмов элиминации токсинов [2; 4; 5].

Таким образом, дальнейшее изучение роли и места плазмафереза в комплексе сопроводительной терапии больных раком яичников для обеспечения возможности проведения запланированного противоопухолевого лечения определяет актуальность проводимого нами исследования.

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность плазмафереза для снятия эндогенной интоксикации у больных распространённым раком яичников III-IV стадий и возможности проведения химиотерапии.

Материалы и методы. Предлагаемый нами метод осуществлялся следующим образом. Перед началом лечения рака яичников III-IV стадий (проведение химиотерапии) выявляли наличие или отсутствие эндогенной интоксикации по стандартным показателям крови (содержание креатинина, мочевины, С-реактивного белка, значение лейкоцитарного индекса интоксикации, реактивного ответа нейтрофилов).

При выявлении эндогенной интоксикации (при значении указанных показателей выше нормы), указывающей на нестабильность гомеостаза и требующей дезинтоксикационной терапии, в комплекс сопроводительного лечения назначали проведение лечебного сеанса плазмафереза, после чего повторно определяли значение этих же показателей крови. При необходимости, т.е. при остаточных явлениях эндотоксикоза, сеанс плазмафереза повторяли. При приведении в норму показателей крови, свидетельствующих об отсутствии эндогенной интоксикации, проводили курс химиотерапии. Плазмаферез проводился на аппарате MCS3+ Haemonetics в режиме протокола PPP (Platenet Poor Plasma - получение плазмы, обедненной лейкоцитами) со скоростью перфузии 40 мл/мин. и скоростью сепарации крови $V=5600$ об./мин. Объём плазмозэкстракции – 600-700 мл.

Предлагаемый метод позволяет провести своевременно полноценный курс химиотерапии за счет снятия степени эндогенной интоксикации, вызванной наличием раковой опухоли, путем проведения плазмафереза.

Применение плазмафереза в комплексе сопроводительного лечения для больных раком яичников было выполнено у 24 больной с III-IV стадиями заболевания, асцитной формы. Возраст больных был в пределах 44-74 лет. Наибольшее количество больных отмечалось в возрастной группе 50-59 лет (50%), 80% больных были старше 50 лет.

Распространенность опухолевого процесса определялась согласно классификации Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO) и по системе TNM (6-е издание, 2003 г.). При поступлении стадирование осуществлялось на основании клинико-инструментальных данных: локального статуса, рентгенограммы органов грудной клетки, СРКТ брюшной полости и малого таза, УЗИ брюшной полости и малого таза. Все больные имели цитологическое подтверждение наличия рака яичников. У 16 женщин (67%) установлена III стадия заболевания, у 8 пациенток (33%) установлена IV стадия.

Результаты исследования и их обсуждение. При поступлении больных в стационар проводилось детальное изучение анамнеза и длительности заболевания, объективное обследование состояния внутренних органов, включающее: общие анализы крови и мочи,

биохимические показатели крови (глюкоза, общий белок, билирубин, трансаминазы, мочевины, креатинин), анализ уровня маркера СА-125, рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию, ультразвуковое исследование печени, поджелудочной железы, почек, забрюшинных лимфоузлов, органов малого таза, фиброгастроскопию, ирригоскопию, при необходимости колоноскопию и цистоскопию. По показаниям больным выполнялась спиральная рентгенконтрастная компьютерная томография (СРКТ) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. Цитологическая верификация диагноза проводилась всем больным путем исследования асцитической жидкости, полученной при пункции передней брюшной стенки или заднего свода влагалища.

Общее состояние больных оценивалось по шкале ECOG-ВОЗ, согласно которой: нормальная активность оценивалась в 0 баллов; есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию -1 балл; больше 50% дневного времени пациент проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа - 2 балла; нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени - 3 балла; не способен обслуживать себя, прикован к постели - 4 балла.

Таким образом, у большинства больных – 16 женщин (67%) общее состояние по шкале ECOG-ВОЗ было оценено в 3 балла, у 5 пациенток (21%) - 2 балла и у 3 женщин (13%) - 4 балла. Ни у одной больной общее состояние не было оценено как удовлетворительное.

Для диагностики злокачественных опухолей яичников большое значение имеет правильно и целенаправленно собранный анамнез (табл. 1)

Таблица 1

Жалобы больных раком яичников III-IV стадий на момент поступления в стационар

Симптомы заболевания (жалобы)	Количество больных	
	Абс.ч.	%
Боли внизу живота	19	79,1
Боли в эпигастрии	20	83,3
Увеличение живота	24	100,0
Общая слабость	17	70,8
Отсутствие аппетита	19	79,1
Тошнота, рвота	11	45,8
Потеря массы тела	22	91,6
Расстройства функции кишечника: запоры, поносы	10	41,6
Расстройства мочеиспускания	24	100,0
Одышка, кашель	19	79,1
Повышение температуры тела	14	58,3
Нарушение сна	18	75,0
Кровомазания из половых путей	2	8,3

Пальпируемая опухоль в животе	4	16,6
-------------------------------	---	------

Наиболее частыми симптомами заболевания явились: боль внизу живота и в эпигастрии, увеличение живота, общая слабость, отсутствие аппетита, потеря массы тела, расстройство мочеиспускания, одышка, кашель и нарушение сна.

При изучении длительности анамнеза и стадии заболевания было установлено, что наибольшая часть больных – 16 пациенток (66,6%) - обратилась за специализированной медицинской помощью в первые 3 месяца после появления первых симптомов заболевания (табл. 2). Однако, несмотря на то что большинство больных обратилось к врачу в сравнительно короткий промежуток времени после проявления первых признаков заболевания, все они оказались в уже запущенной стадии, т.к. для рака яичников нет патогномичных симптомов и зачастую женщины, больные раком яичников, остаются долгое время работоспособными, энергичными и только лишь увеличение живота за счет асцитической жидкости заставляет их обратиться к врачу.

Таблица 2

Распределение больных раком яичников по длительности анамнеза и стадии заболевания

Стадия	Длительность анамнеза										Всего	
	До 1 мес.		1-3 мес.		3-6 мес.		6-12 мес.		12 мес. и более			
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%
IIIС	4	16,6	7	29,1	3	12,5	1	4,2	1	4,2	16	66,6
IV	1	4,2	4	16,6	1	4,2	1	4,2	1	4,2	8	33,4
Всего	5	20,8	11	45,8	4	16,6	2	8,4	2	8,4	24	100

У всех больных после обследования было отмечено значительное повышение содержания креатинина и мочевины, что является противопоказанием к проведению химиотерапии. У 75% больных отмечено повышение креатинина в диапазоне от 120 до 150 мкмоль/л; у 21% - от 150 до 300 мкмоль/л; у 4% - от 300 до 600 мкмоль/л (табл. 3).

Таблица 3

Степень повышения креатинина в крови до плазмафереза

Показатели уровня креатинина					
120-150 мкмоль/л		150-300 мкмоль/л		300-600 мкмоль/л	
абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%

18	75	5	21	1	4
----	----	---	----	---	---

Средние показатели уровня креатинина до плазмафереза составили $185,04 \pm 14,59$ мкмоль/л. Мочевина у больных РЯ до плазмафереза была в пределах 10,0-15,0; среднее значение составило $11,7-0,98$ ммоль/л.

У больных раком яичников с наличием эндотоксемии, отмечены изменения гематологических показателей, а именно показатели гемоглобина и лейкоцитов (табл. 4).

Таблица 4

Степень снижения гематологических показателей до плазмафереза

Показатели гемоглобина, г/л	До плазмафереза		Число лейкоцитов, $\times 10^9$	До плазмафереза	
	абс.ч	%		абс.ч	%
0- >115	-	-	4,0-6,0	-	-
I- 100-115	13	54	6,0-8,0	-	-
II- 80-100	6	25	8,0-10,0	3	12,5
III- 65-79	5	21	10,0-12,0	15	62,5
IV- <65	-	-	12,0 и >	6	25

На основании вышепредставленных данных четко видно, что у 54% больных была анемия I степени, у 25% - II степени и у 21% - III степени. У всех больных отмечено повышение содержания уровня лейкоцитов, у 62,5% до $12,0 \times 10^9$, т.е. для больных характерна анемия и лейкоцитоз, что является подтверждением наличия эндотоксемии.

Лейкоцитарный индекс интоксикации у больных раком яичников III-IV стадий вычислялся по формуле Кальф-Калифа и исходно был равен $3,5 \pm 0,5$ у.е., норма $1,01-1,6 \pm 0,5$ у.е. Это сопровождалось значительным повышением показателя реактивного ответа нейтрофилов до $23,4 \pm 0,6$ у.е., норма $8,1 \pm 0,34$, свидетельствующим, что естественные физиологические системы детоксикации неадекватно обеспечивают компенсацию эндогенной интоксикации и стабильность гомеостаза и требуют усиления дезинтоксикационной терапии.

Таким образом, имеющиеся у наших больных биохимические и гематологические показатели свидетельствуют о наличии эндогенной интоксикации, которая является противопоказанием для проведения химиотерапии. Всем этим больным было проведено по одному сеансу плазмафереза.

При включении в комплекс сопроводительного лечения лечебного плазмафереза креатинин снижался в среднем до $98,84 \pm 1,86$, мочевины до $5,7 \pm 0,25.9$ (табл. 5).

Таблица 5

Средние показатели креатинина и мочевины до и после плазмафереза

Показатель	До плазмафереза	После плазмафереза	Критерий достоверности
креатинин	185,04±14,59	98,84±1,86	t=5,86, p<0,001
мочевина	11,7±0,98	5,7±0,25	t=5,7, p<0,001

Лейкоцитарный индекс интоксикации уменьшился до 2,1±0,3 у.е.; реактивный ответ нейтрофилов после плазмафереза 13,2±2,6 у.е.; С-реактивный белок уменьшился до 24,01±3,22 ммоль/л, при исходном 46,07±1,12 ммоль/л.

Проведение плазмафереза способствовало нормализации гематологических показателей (табл. 6).

Таблица 6

Степень снижения гематологических показателей до лечения и после плазмафереза

Показатели гемоглобина, г/л	До лечения		После плазмафереза	
	Число	Процент	Число	Процент
0- >115	-	-	18	75%
I - 100-115	13	54%	4	17%
II- 80-100	6	25%	2	12%
III- 65-79	5	21%		
IV- <65	-			
Число лейкоцитов, x10 ⁹				
4,0-6,0	-	-	3	12,5%
6,0-8,0	-	-	18	75%
8,0-10,0	3	12,5%	3	12,5%
10,0-12,0	15	62,5%	-	
12,0 и >	6	25%	-	

Благодаря плазмаферезу степень эндогенной интоксикации была значительно снижена, это дало возможность проведения полноценного непрерывного курса химиотерапии. Процедура плазмафереза переносилась больными легко, осложнений не отмечено, и по сравнению со стандартной фармакологической дезинтоксикационной терапией, длительность которой занимает до 10 дней, применение плазмафереза требует гораздо меньшего времени нахождения больного в стационаре (1-2 дня). Проведение химиотерапии после

предварительного сеанса плазмафереза отмечается гораздо меньшими побочными действиями.

Выводы. Анализ полученных результатов позволил установить, что проведение сеанса плазмафереза приводит к снижению уровня креатинина и мочевины крови, уменьшению уровня С-реактивного белка, лейкоцитарного индекса интоксикации и реактивного ответа нейтрофилов. Нормализация указанных показателей позволила всем больным, включенным в исследование, вовремя провести адекватные курсы неoadъювантной химиотерапии, необходимые для перевода больных в резектабельное состояние. Обобщенные результаты исследования представленных данных свидетельствуют о целесообразности включения плазмафереза в комплекс лечения больных раком яичников с эндотоксемией с целью проведения своевременной и полноценной химиотерапии.

Список литературы

1. Антонеева И.И. Перекисное окисление липидов и ферментативное звено антиоксидантной системы крови при раке яичников // Казан. мед. журн. - 2006. - № 3. - С. 158-166.
2. Бондарь Г.В., Олейников К.Н., Комендант В.В., Лисовская Н.Ю. Патогенетическое обоснование и методические аспекты лечебного плазмафереза у больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию // Новоутрення. – 2007. - № 2. – С. 28-38.
3. Винокуров В.Л. Рак яичников. Закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. – СПб. : Фолиант, 2004. – 333 с.
4. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения / под ред. Н.Н. Калинина. - М. : ЗАО «Трекпор Технолоджи», 2009. – 168 с.
5. Костюченко А.Л. Эфферентная терапия / под ред. А.Л. Костюченко. - СПб. : Фолиант, 2003. - 432 с.
6. Лебедева В.А. Заместительная терапия при интоксикационном синдроме у больных раком яичников III-IV стадии на фоне полихимиотерапии // Сибирский онкологический журнал. - 2008. - № 6. - С. 57-61.
7. Поспелова Т.И., Мишенина А.В., Фурман А.П. Синдром эндотоксикоза в гематологии и онкологии. Методы коррекции. - Новосибирск, 1999. - 22 с.
8. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н.И. Переводчиковой. - 3-е изд., испр. - М. : Практическая медицина, 2013. - 512 с.

9. Черенков В.Г., Петров А.Б., Шпенкова А.А., Васильева Т.М. Применение реамберина для снижения опухолевой интоксикации при циторедуктивной полихимиотерапии рака яичников III-IV стадии // Вопросы онкологии. – 2012. – Т. 58, № 1. - С. 110-114.
10. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). - М. : ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. - 256 с.

Рецензенты:

Каймакчи О.Ю., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.

Николаева Н.В., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, врач-гематолог отделения гематологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт», г. Ростов-на-Дону.