

УДК 618.11-006.6-085.277.3:615.382-036.8

БИОАДАПТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПЛАЗМОФЕРЕЗА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ III-IV СТАДИЙ

Неродо Г.А., Шихлярова А.И., Ушакова Н.Д., Мкртчян Э.Т.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: onco-sekretar@mail.ru

Изучен характер развития общих адаптационных реакций у 62 больных раком яичников III-IV стадии с исходной эндотоксемией при проведении плазмафереза и комплексной полихимиотерапии. Идентифицированы основные типы реакций, сформированы кластеры одноименных типов и определены соотношения между ними. Установлено, что плазмаферез снижает частоту развития острого стресса в $2,1 \pm 0,3$ раза, и соотношение его острой и хронической форм с 1,0 до 0,4. В контроле введение химиопрепаратов усугубляло исходную интоксикацию и вызывало развитие стресса в 92% случаев, а соотношение острой и хронической форм выросло в 7,5 раз. Восстановление реакций антистрессорных типов наблюдалось через месяц после окончания терапии. Целесообразность включения плазмафереза в комплексную терапию больных раком яичников с эндотоксемией, определяется его специфическим влиянием и неспецифическими биоадаптивными эффектами, обеспечивающими полноценное лечение.

Ключевые слова: рак яичников, адаптационные реакции, плазмаферез

BIOADAPTIVE EFFECTS OF THE PLASMAPHERESIS WHEN CARRYING OUT POLYCHEMOTHERAPY BY THE PATIENT WITH CANCER OF OVARIES OF THE III-IV STAGES

Nerodo G.A., Shikhlyarova A.I., Ushakova N.D., Mkrtchyan E.T.

Rostov Research Oncologic Institute Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: onko-sekretar@mail.ru

The character of development of common adaptive responses in 62 patients with stage III-IV ovarian cancer with initial endotoxemia during plasmapheresis and complex polychemotherapy was studied. Main types of reactions were identified, clusters of similar types were formed and correlation between them was defined. Plasmapheresis was determined to reduce the incidence of acute stress by $2,1 \pm 0,3$ times and the ratio of acute and chronic stress forms from 1,0 to 0,4. Introduction of toxic chemotherapy drugs in the control intensified initial toxicity and caused development of stress in 92% of the cases, ratio of acute and chronic forms of stress increased by 7,5 times. Restoration of reactions of antistress types was observed one month after the therapy. Expediency of plasmapheresis inclusion into complex therapy for ovarian cancer patients with endotoxemia is conditioned by its specific influence and nonspecific bioadaptive effects contributing to full and effective treatment.

Keywords: ovarian cancer, adaptation reactions, plasmapheresis

Нарушения адаптивного гомеостаза не так заметны, как клиническая манифестация далеко зашедшего опухолевого процесса, тем более формирование эндотоксического синдрома. Учитывая, что специфическая противоопухолевая терапия противопоказана при наличии интоксикации, возникает настоятельная потребность разработки путей преодоления эндотоксического синдрома. В арсенале средств, оказывающих детоксикационное действие, используется реамберин, аевит, убинон, витамин С, энтеросгель и многие другие энтеросорбенты [4, 9]. Однако приоритетным фактором следует признать плазмаферез, поскольку механизмы и эффекты его воздействия на организм не исчерпываются инактивацией токсинов, ксенобиотиков, но и деблокируют рецепторы клеточного аппарата систем детоксикации и оказывают дренирующее влияние на межклеточное вещество [1,3,5]. Иными словами детоксикационный эффект

плазмафереза характеризуется включением механизмов регуляции систем физиологической детоксикации. Эти процессы тесно связаны с адаптивной деятельностью организма, но оценка эффективности лечебного плазмафереза с позиций развития известных интегральных адаптационных реакций организма отсутствует. Между тем, определение структуры адаптационных реакций может способствовать пониманию неспецифической основы и роли лечебного плазмафереза в обеспечении полноценной химиотерапии [6,8].

Как показало многолетнее изучение характера общих адаптационных реакций организма существует четкая взаимосвязь между величиной воздействия и качеством изменений в организме [2].

Так, необходимо подчеркнуть, что основоположник теории стресса Н. Selye считал определяющей для развития общего адаптационного синдрома – реакцию стресса

[7]. Уже на первых этапах развития стресса происходят стандартные инволютивные изменения лимфоидных структур, стимуляция секреции АКТГ гипофиза, выброс глюкокортикоидов, угнетение функции щитовидной железы, половых желез и др. Сигнальные критерии стресса – это соотношение форменных элементов белой крови: лимфопения, анэозинофилия, нейтрофилия. Описанные изменения характерны для острого стресса (ОС), а при систематическом действии стрессора развивается хроническая форма стресса (ХС), отличающаяся снижением чувствительности ЦНС, а со стороны формулы крови – наличием эозинофилов. Однако, стресс не является единственной формой реагирования организма. Биологическая целесообразность адаптивного реагирования связана с возможностью формирования дискретных состояний на разные по величине воздействия. Это было подтверждено открытием «Закономерности развития качественно различных адаптационных реакций в зависимости от силы (количества) раздражителя» (авторы открытия Л.Х. Гаркави, М.А. Уколова, Е.Б. Квакина. Диплом №158, 1975г.). Такими динамическими состояниями с характерными поливалентными изменениями в системах организма является реакция тренировки (Т) – симптомокомплекс, возникающий в ответ на относительно слабое воздействие, и реакция активации (А) – на воздействие «средней» силы. Реакция активации подразделяется на спокойную (СА) и повышенную (ПА) в зависимости от степени выраженности морфо-функциональных изменений. Характер этих реакций отличается не патологическими, а физиологическими процессами в нервной, эндокринной, иммунной системах. При переходе из реакции тренировки в спокойную активацию, а затем – в повышенную значительно усиливается иммунный, энергетический, антиоксидантный потенциал, активизируется нервная и гормональная регуляция. В итоге повышается неспецифическая и противоопухолевая резистентность организма. Антистрессорное влияние проявляется и на фоне противоопухолевого лечения, повышая его эффективность и снижая токсичность. Формирование адаптационных реакций антистрессорного типа и даже хронического стресса низких уровней реактивности представляет альтернативу острому стрессу, в том числе опухолевому, операционному и токсическому при химио-лучевом лечении [2].

Цель исследования. Изучить влияние плазмафереза на структуру и характер интегральных адаптационных реакций у боль-

ных раком яичников III-IV стадии с последующим проведением неoadьювантной полихимиотерапии.

Материалы и методы исследования

Набор материала осуществлен от 62 больных местнораспространенным раком яичников. Применение плазмафереза в комплексе сопроводительного лечения для больных раком яичников было выполнено у 32 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. Все больные имели цитологическое подтверждение наличия рака яичников. У 21 женщины (65,6%) установлена III стадия заболевания, у 11 пациенток (34,4%) – IV стадия.

Проведение плазмафереза выполнялось на аппарате MCS3+Haemonetics в режиме протокола PPP со скоростью перфузии 40мл/мин и сепарации крови $V=5600$ об./мин, объемом плазмэкстракции 600-700мл. После плазмафереза осуществлялась полихимиотерапия (ПХТ) по схеме: цисплатин, циклофосфан, доксорубин. У больных основной группы с лечебным плазмаферезом и ПХТ и контрольной – только ПХТ, проводили идентификацию типов интегральных адаптационных реакций по сигнальным критериям лейкограммы в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимза с подсчетом 200 клеток. После индивидуального определения типов реакций, выделяли кластеры одноименных реакций ОС, ХС, Т, СА, ПА в каждой группе больных, затем вычисляли процентную долю каждого кластера в общегрупповой структуре реакций и рассчитывали коэффициент соотношения острой и хронической форм стресса ($K=ОС/ХС$) и соотношения антистрессорных реакций к стрессу $K=АС/С$. Именно этот показатель дает возможность сравнительной межгрупповой характеристики эффективности проводимого лечения, включающего плазмаферез и его влияния на адаптивный гомеостаз [10], что было целесообразно для оценки включения плазмафереза в комплекс лечения больных раком яичников III-IV стадии с эндотоксемией с целью проведения своевременной и полноценной химиотерапии.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение морфологического состава крови у пациенток основной группы в исходном состоянии показало, что доминирующим типом реакции был стресс, который развивался в 78% случаев. Важно, что острая форма этой реакции составляла равную часть с хронической, что в целом свидетельствовало о сильном напряжении организма под влиянием прогрессирующего опухолевого процесса. При этом, единственным сохраненным типом реакции физиологического характера была реакция тренировки, частота выявления которой была 3,5 раза меньше, чем стресса, а средний уровень лимфоцитов составлял 16,4% (табл. 1)

Таблица 1

Развитие различных типов адаптационных реакций у больных распространенным раком яичников III-IV стадии при проведении плазмафереза в комплексе с неoadъювантной полихимиотерапией (основная группа), %

Тип адаптационной реакции	Исходный уровень n=32	После плазмафереза n=32	После химиотерапии n=32	Через 1 месяц после лечения n=32	
Стресс	острый	38,9	18,2**	23,1**	6,7**
	хронический	38,9	45,5*	53,8**	20,0*
Тренировка	22,2	36,3**	15,4*	33,3*	
Спокойная активация	0	0	0	26,7	
Повышенная активация	0	0	7,7	13,3	
Уровень лимфоцитов, %	16,4	17,5	16,1	24,5*	
Коэффициент соотношения К АС/С	0,29	0,57*	0,30	2,7**	

Примечание. Различия достоверны по отношению к исходному уровню: * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,001$.

Проведение лечебного плазмафереза внесло значительные изменения в исходную структуру адаптационных реакций. Прежде всего, это коснулось уменьшения в 2 раза доли острого стресса. В результате перехода части реакций острого стресса в хроническую форму, доля последней увеличилась на 6,6%. При этом, величина коэффициента соотношения $K=OC/XC$ снизилась с 1,0 до 0,4. Другим выражением антистрессорного влияния плазмафереза явилось возрастание частоты выявления реакции тренировки, которая превысила в 1,6 раза исходный уровень. Реакции спокойной и повышенной активации идентифицированы не были. Иными словами полученные данные указывали, что лечебный плазмаферез инициирует позитивный характер адаптивных перестроек на уровне интегральных реакций, что могло обеспечить снижение стрессогенности полихимиотерапии.

Оценка структуры адаптационных реакций у пациенток раком яичников III-IV стадии после ПХТ с включением в схему лечения плазмафереза, подтвердила это предположение. Несмотря на то, что в основной группе проведение ПХТ незначительно увеличило долю обеих форм стрессорной реакции (в пределах 5-8%) соотношение острого и хронического типов стрессорного ответа сохранилось на прежнем уровне ($K=0,4$), что указывало на устойчивость стресслимитирующих механизмов адаптации (рис. 1). Этот важный результат подкреплялся регистрацией перехода части случаев развития реакции тренировки в реакцию повышенной активации, характеризующейся высоким биоадаптивным потенциалом как в отношении регуляторных систем организма (нервной, эндокринной, иммунной), так и систем метаболического обеспечения, включая системы детоксикации.

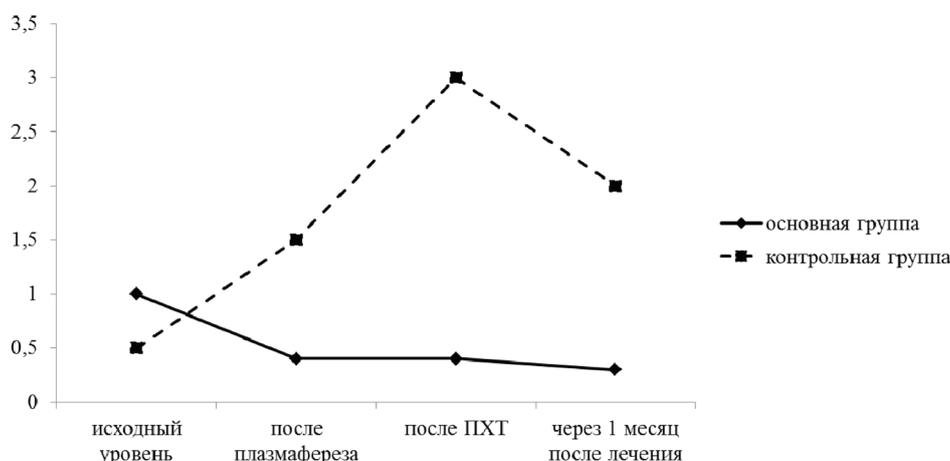


Рис. 1. Реципрокные отношения частоты развития острого и хронического стресса у больных раком яичников III-IV стадии с использованием плазмафереза перед ПХТ (основная группа) и лечения без плазмафереза (контрольная группа)

Спустя один месяц после окончания ПХТ с плазмаферезом во внутригрупповой структуре адаптационных реакций стали превалировать интегральные адаптационные реакции физиологического типа – тренировка, спокойная и повышенная активации, доля которых составила 73,3%. При этом, частота выявления обеих форм реакции активации превышала в 7 раз частоту развития тренировки, что способствовало эффективной реализации процессов повышения противоопухолевой и неспецифической резистентности и обеспечивало качество жизни больных.

В контрольной группе в исходном состоянии без применения плазмафереза, можно было отметить сходный с основной группой признак – доминирование реакции стресс. Формирование этой реакции наблюдалось в 80% случаев, при этом хроническая форма реакции отмечалась в 2 раза чаще, чем острая. Развитие реакций физиологического типа наблюдалось в 4 раза реже, чем стресса (табл.2). Среди них были идентифицированы реакция тренировки и спокойной активации. Эти реакции характеризовались признаками напряжения и неполноценности по содержанию эозинофилов (0% или 9%) и моноцитов (14-18%), а среднegrupповой уровень лимфоцитов составлял 17,7%.

Таблица 2

Развитие различных типов адаптационных реакций у больных распространенным раком яичников III-IV стадии при проведении неoadьювантной полихимиотерапии без плазмафереза (контрольная группа), %

Тип адаптационной реакции	Исходный уровень n=30	После химиотерапии n=30	Через 1 месяц после лечения n=30	
Стресс	острый	26,7	69,3**	18,2*
	хронический	53,3	23,0**	9,1**
Тренировка	13,3	0	9,1*	
Спокойная активация	6,7	7,7	36,4**	
Повышенная активация	0	0	27,2	
Уровень лимфоцитов, %	17,7	13,5	27,1**	
Коэффициент соотношения К АС/С	0,25	0,08	2,66**	

Примечание. Различия достоверны по отношению к исходному уровню : * – $P < 0,05$; ** – $P < 0,001$.

После проведения ПХТ без плазмафереза структуру адаптационных реакций усугубило формирование еще большего числа случаев стресса, уровень которого повысился до 92,3%. Лидирующей была острая форма стресса, которая возросла относительно исходных показателей на 43 % и превысила частоту выявления хронического стресса в 3 раза.

При сравнении острого стресса в контрольной и основной группах на этапе после ПХТ, обнаруживается высокая степень достоверности различий ($p < 0,001$), а именно повышение в контроле в 3 раза частоты выявления острой формы стресса. Именно это существенное различие характеризовало необходимость и ценность применения лечебного плазмафереза, предотвращающего индукцию острой патологической реакции и, наряду с прямым специфическим детоксикационным влиянием, оказывающего опосредованное неспецифическое антистрессорное воздействие на организм.

Через месяц после проведения ПХТ у пациенток контрольной группы наблюдалось восстановление структуры адаптаци-

онных реакций. Однако присутствие острой формы в контроле даже по истечению одного месяца после лечения было в 2,7 раза чаще, чем в основной группе. Антистрессорные реакции тренировки, спокойной и повышенной активации были сформированы к этому сроку в 72,7% случаев, что практически не отличалось от показателей основной группы. Однако, представленность типов антистрессорных реакций была различной.

Следует отметить, что через месяц после лечения наиболее распространенной в основной группе была реакция тренировки. Целесообразность развития именно этой антистрессорной реакции заключалась в свойственном повышении общего числа лейкоцитов, имеющих ключевое значение при проведении ПХТ. Совокупность признаков реакции тренировки, заключающихся в формировании в ЦНС охранительного торможения, повышении противовоспалительного потенциала, преобладании процессов анаболизма над катаболизмом, накоплении пластических веществ, всё это позволило осуществить с наименьшими

энергозатратами повышение неспецифической сопротивляемости организма, тем самым определяя улучшение непосредственных результатов лечения.

Выводы

Применение лечебного плазмафереза перед неoadъювантной полихимиотерапией рака яичников III-IV стадии оказывает выраженный биотропный эффект, который заключается в уменьшении частоты развития острого стресса до 23,1% против 69,3% в контроле ($p < 0,001$), достоверном снижении показателей соотношения острой и хронической форм стресса в 7,5 раз относительно контроля, увеличении в 3,8 раза соотношения антистрессорных и стрессорных реакций после ПХТ, доминированием реакции тренировки и пролонгированием активационных типов реакций через месяц после окончания лечения.

Список литературы

1. 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 // Новоутреня. – 2007. – № 2. – С. 28-38.
2. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С., Шихлярова А.И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы саморегуляции. – Екатеринбург, «Филантроп», 2002. – 196 с.

3. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения / Под ред. Н.Н. Калинина. – М.: ЗАО «Трекпор Технолоджи», 2009. – 168 с.

4. 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.

5. 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 вузов Северо-Кавказский регион. – 2014. – №1. – С. 98-102.

6. Неродо Г.А., Ушакова Н.Д., Мкртчян Э.Т., Меньшенина А.П. Возможность снижения опухолевой интоксикации у больных раком яичников III – IV стадий // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4; URL: www.science-education.ru/110-9710 (дата обращения: 22.06.2014).

7. Селье Г. Стресс без дистресса. – М., 1979. – 123 с.

8. 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 // Российский медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 21-26.

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. Шихлярова А.И., Максимов Г.К. Новый интегральный показатель состояния адаптивных процессов при проведении хирургического, лучевого и лекарственного лечения рака с использованием аутосред организма // Актуальные вопросы теоретической, экспериментальной и клинической онкологии. – М., 2006. – С. 407-416.