

Течение и исход комы при СЧМТ зависят от степени первичного и вторичного поражения церебральных структур, контролирующихся витальные функции. Изменения гемодинамики, вязкости крови усугубляют тяжесть состояния пациентов и требуют повышенного внимания, своевременной и адекватной диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анкин Л.Н. Политравма. *Организационные, тактические и методологические проблемы*. М.: МЕДпресс-информ; 2004.
2. Селезнев С.А., Бagnенко С.Ф., Шапот Ю.В., Курыгин А.А. *Травматическая болезнь и ее осложнения*. СПб: Политехника; 2004.
3. Allgower M., Border I.R. Advances in the care of the multiple trauma patient — introduction. *World J. Surg.* 1983; 7 (1): 1—3.
4. Delany H.M., Berlin A.W. Multiple trauma. *N. Y. State J. Med.* 1983; 83 (7): 710—20.
5. Pennike A., Siebert H., Kron H. Behandlungsgrundsatz und Prioriteten des Politraumas in der Unfallchirurgie. *Unfallchir.* 1981; 7 (1): 56—9.
6. Шеколова Н.Б., Ладейщиков В.М. Церебральная патология при сочетанных и множественных повреждениях. *Пермский медицинский журнал*. 2007; 24 (4): 30—4.
7. Густов А.В., Григорьева В.Н., Суворов А.В. *Коматозные состояния*. Н. Новгород: Издательство НГМА; 1999.
8. Измайлов И.А. *Клинико-инструментальный мониторинг церебральной комы*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
9. Кондаков Е.Н., Кривецкий В.В. *Черепно-мозговая травма*: Руководство для врачей. СПб: СпецЛит; 2002.
10. Лебедев В.В., Крылов В.В. *Неотложная нейрохирургия*. М.: Медицина; 2000.

REFERENCES

1. Ankin L.N. Politravma. *Organizatsionnye, takticheskie i metodologicheskie problemy*. Moscow: MEDpress-inform; 2004.

- Ankin L.N. Politravma. *Organizatsionnye, takticheskie and metodologicheskie problemy*. Moscow: MEDpress-inform; 2004 (in Russian).
2. Seleznev S.A., Bagnenko S.F., Shapot Yu.V., Kurygin A.A. *Traumatische bolezni i ee oslozheniya*. Sankt-Peterburg: Politehnika; 2004. Seleznev S.A., Bagnenko S.F., Shapot U.V., Kurygin A.A. *Traumatic disease and its complications*. Saint-Petersburg: Politehnika; 2004 (in Russian).
3. Allgower M., Border I.R. Advances in the care of the multiple trauma patient — introduction. *World J. Surg.* 1983; 7 (1): 1—3.
4. Delany H.M., Berlin A.W. Multiple trauma. *N. Y. State J. Med.* 1983; 83 (7): 710—20.
5. Pennike A., Siebert H., Kron H. Behandlungsgrundsatz und Prioriteten des Politraumas in der Unfallchirurgie. *Unfallchir.* 1981; 7 (1): 56—9.
6. Shchekolova N.B., Ladeyshchikov V.M. Tserebral'naya patologiya pri sochetannykh i mnozhestvennykh povrezhdeniyakh. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 24 (4): 30—4. Shchekolova N.B., Ladeyshchikov V.M. Cerebral pathology in combined and multiple injuries. *Perm. Medical Journal*. 2007; 24 (4): 30—4 (in Russian) 2007.
7. Gustov A.V., Grigor'eva V.N., Suvorov A.V. *Komatoznye sostoyaniya*. N. Novgorod: Izdatel'stvo NGMA; 1999. Gustov A.V., Grigorieva V.N., Suvorov A.V. *Coma*. Nizhny Novgorod: Publisher NGMA; 1999 (in Russian).
8. Izmaylov I.A. *Kliniko-instrumental'nyy monitoring tserebral'noy komy*: Diss. Moscow; 2000. Izmailov I.A. *Clinical-instrumental monitoring cerebral coma*: Diss. Moscow; 2000 (in Russian).
9. Kondakov E.N., Krivetskiy V.V. *Cherepno-mozgovaya travma*. *Rukovodstvo dlya vrachey*. Sankt-Peterburg: SpetsLit; 2000. Kondakov E.N., Krivetskiy V.V. *Traumatic brain injury*. Guidance for doctors. Saint-Petersburg: SpetsLit; 2000 (in Russian).
10. Lebedev V.V., Krylov V.V. *Neotlozhnaya neyrokhirurgiya*. М.: Meditsina; 2000. Lebedev V.V., Krylov V.V. *Emergency neurosurgery*. Moscow: Medicine; 2000 (in Russian).

Поступила 03.12.12
Received 03.12.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 618.11-006.04-085.382.015.2:615.246.2-036.8

Н.Д. Ушакова*, Г.А. Неродо, И.А. Горошинская, Е.Ю. Златник, Э.Т. Мкртчян, А.П. Меньшенина

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛАЗМАФЕРЕЗА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

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

*Ушакова Наталья Дмитриевна. E-mail: ndu2000@rambler.ru

♦ Обследованы 325 больных первично выявленным раком яичников (РЯ) III—IV стадии, проходивших лечение в гинекологическом отделении с 2010 по 2013 г. У всех больных до начала противоопухолевого лечения проведен анализ показателей интегральных индексов интоксикации (лейкоцитарный индекс интоксикации, индекс реактивности организма и реактивного ответа нейтрофилов), рассчитываемых по данным гемограммы. Результаты исследования показали, что только у 39 (12 %) из 325 больных лабораторных признаков интоксикации не выявлено. У 102 (31,4 %) больных течение онкологического процесса сопровождалось эндогенной интоксикацией легкой степени тяжести и у 184 (56,6 %) — средней. При этом у 245 (75,4%) больных эндогенная интоксикация развивалась на фоне угнетения общей реактивности организма при неадекватности компенсации и нестабильности гомеостаза.

На основании полученных результатов проведено углубленное обследование 65 больных распространенным раком яичников, которых разделили на две группы: контрольную, где проводили медикаментозное сопроводительное лечение, и основную, где терапия сочеталась с лечебным плазмаферезом. Изучали содержание в крови молекул средней массы; общую, эффективную концентрацию и связывающую способность альбумина; коэффициент интоксикации; уровень С-реактивного белка; сывороточное содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (интерлейкин (IL)-1 β , фактор некроза опухоли α (TNF α), IL-6, IL-8, IL-1RA, IL-10). Плазмаферез в условиях развития опухолевой интоксикации на фоне снижения общей реактивности организма и нестабильности гомеостаза способствует оптимизации состояния общей реактивности организма, обеспечивая компенсацию эндогенной интоксикации и стабильность гомеостаза.

Ключевые слова: распространенный рак яичников; опухолевая интоксикация; лечебный плазмаферез

D. Ushakova, G.A. Nerodo, I.A. Goroshinskaya, E.Yu. Zlatnik, E.G. Mkrtschyan, A.P. Menshenina

THE EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF PLASMAPHERESIS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CANCER OF OVARY

The Rostov research oncological institute of Minzdrav of Russia, 344037 Rostov-on-Don, Russia

♦ The sampling of 325 patients with primarily diagnosed cancer of ovary of III-IV stages was examined. The patients underwent treatment in gynecologic department from 2010 to 2013. Before anti-tumor treatment, analysis of indicators of integral indices of intoxication (leukocytal index of intoxication, index of reactivity of organism and reactive response of neutrophils) calculated according hemogram data, were carried out in all patients. The results of analysis demonstrated that only in 39 (12%)

out of 325 patients no laboratory indications were detected. In 102 (31.4%) out of 325 patients the course of oncologic process was followed by endogenous intoxication of light degree of severity and in 184 (56.6%) - by endogenous intoxication of medium degree of severity. At that, in 245 (75.4%) patients endogenous intoxication developed against the background of depression of common reactivity of organism under inadequacy of compensation and instability of homeostasis. On the basis of obtained results in-depth examination of 65 patients with prevalent cancer of ovary was carried out. The patients were divided in two groups. The control group received accompanying pharmaceutical treatment. The main group received therapy combined with curative plasmapheresis. The analysis included content of medium mass molecules in blood, total effective concentration and binding ability of albumin, coefficient of intoxication, level of C-reactive protein, serum content of anti-inflammatory cytokines (interleukin (IL)-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1RA, IL-10). The application of curative plasmapheresis before neo-adjuvant polychemotherapy in conditions of development of tumor intoxication against the background of decreasing of common reactivity of organism and instability of homeostasis favors optimization of condition of common reactivity of organism and supports compensation of endogenous intoxication and stability of homeostasis.

Keywords: prevalent cancer of ovary; tumor intoxication; curative plasmapheresis

Лечение злокачественных опухолей яичников является одной из актуальных проблем в клинической онкологии. Рак яичников (РЯ) занимает стабильно 3-е место в структуре онкогенитальной патологии, уступая по частоте раку эндометрия и шейки матки, а по выявляемости в поздних стадиях и смертности РЯ лидирует среди онкологических заболеваний женской половой сферы, смертность же от РЯ превышает смертность от рака шейки матки и тела матки, вместе взятых. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении РЯ, смертность во всем мире составляет 55—65%. Летальность у больных с данной патологией после установления диагноза на 1-м году варьирует от 35 до 40%. Высокая смертность женщин со злокачественными опухолями яичников зависит от бессимптомного течения заболевания на ранних стадиях, что приводит к позднему обращению к врачу, а следовательно, к выявляемости уже с распространенными стадиями онкологического процесса (до 70%). Это, естественно, ведет к низкой эффективности лечения, так как больные с III—IV стадией заболевания в большинстве своем неоперабельны. Для создания условий выполнения радикального объема операции проводят неоадьювантную химиотерапию, которая способствует регрессии опухоли. После выполнения оперативного пособия, которое заключается в экстирпации или надвлагалищной ампутации матки с придатками и экстирпации большого сальника с возможным удалением метастатических поражений органов брюшной полости, назначают многокурсовую адьювантную химиотерапию под контролем данных ультразвукового исследования (УЗИ) и показателей маркера СА-125 [1—4].

Вместе с тем необходимо отметить, что, несмотря на достаточно высокую чувствительность опухоли при РЯ к воздействию современных цитостатических препаратов, зачастую возможности консервативного противоопухолевого лечения при наличии опухолевой интоксикации ограничены, что связано с их высокой токсичностью и выраженностью метаболических нарушений на уровне целостного организма [5, 6]. С учетом вышесказанного проблема коррекции нарушений гомеостаза, возникающих в организме под действием опухоли и агрессивного лечения, а также проблема снижения токсичности противоопухолевой терапии являются актуальными, а детоксикационное и иммунокорректирующее обеспечение противоопухолевой лекарственной терапии должно занимать одно из ведущих мест в интенсивном сопроводительном лечении онкологических больных.

Одним из эффективных методов коррекции гомеостаза в условиях развития эндогенной интоксикации (ЭА) является лечебный плазмаферез (ПА). Его место как компонента сопроводительного интенсивного лечения при проведении противоопухолевой терапии должно рассматриваться, исходя из прямых и непрямых (специфических и неспецифических) биологических эффектов воздействия. Основные эффекты ПА — детоксикация, иммуно- и реокоррекция. Детоксикационное воздействие ПА обусловлено непосредственным удалением из кровеносного русла токсических субстанций, дренированием из межклеточ-

ного и клеточного пространства токсинов экзо- и эндогенного происхождения, деблокированием физиологических систем детоксикации. Реокорректирующий эффект ПА реализуется путем удаления фибриногена и других циркулирующих в системном кровотоке факторов свертывания, глобулинов, парапротеинов, что приводит к снижению динамической вязкости крови. Иммунокорректирующего воздействия достигают несколькими механизмами: удалением из кровеносного русла антигенов и аутоантител, а также антител, блокирующих функциональные структуры иммунной системы; разгрузкой специфических механизмов и их элиминацией; оптимизацией активности моноцитарно-макрофагальной системы; активацией неспецифической резистентности организма, обеспечивающей инициацию продукции лизоцима, комплемента, повышением бактерицидной активности и функциональной активности фагоцитарной системы [7].

Таким образом, использование лечебного ПА в качестве сопроводительного лечения полихимиотерапии (ПХТ) у онкологических больных в условиях развития опухолевой интоксикации способно внести реальный вклад в решение проблемы снижения ЭИ и токсичности противоопухолевой терапии. Однако в современной литературе данные о применении ПА, как и других методов экстракорпоральной детоксикации организма у онкологических больных, крайне немногочисленны и в большинстве случаев не имеют прямого отношения к специфике злокачественных заболеваний, осложнениям и побочным эффектам противоопухолевого лечения.

Цель исследования — изучить эффективность корректирующего воздействия лечебного ПА в комплексе неоадьювантной ПХТ у больных распространенным РЯ, у которых течение заболевания сопровождалось развитием опухолевой интоксикации.

В целях изучения характера и степени выраженности опухолевой интоксикации до начала противоопухолевой терапии провели анализ общеклинического обследования 325 больных первично выявленным РЯ III—IV стадии в возрасте от 41 года до 74 лет, подвергавшихся неоадьювантной ПХТ по схеме: циклофосфан, доксорубин, цисплатин в 2010—2013 гг. У всех больных диагностировали асцитную форму РЯ.

Наряду с общеклиническим обследованием по данным гемограммы провели расчет интегральных индексов интоксикации: лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), индекса реактивности организма (ИРО), реактивного ответа нейтрофилов (РОН).

На основании полученных результатов у 65 больных, проходивших лечение в гинекологическом отделении в 2012—2013 гг., отмечали развитие ЭИ в условиях угнетения общей реактивности организма, неадекватной компенсации интоксикации и нестабильности гомеостаза. Дополнительно исследовали биохимические показатели интоксикации: количество молекул средней массы (МСМ); общую, эффективную концентрацию, связывающую способность альбумина (ОКА, ЭКА, ССА), коэффициент интоксикации (КИ); уровень С-реактивного белка (С-РБ);

сывороточное содержание про- и противовоспалительных цитокинов (интерлейкин (IL)-1 β , фактор некроза опухоли α (TNF α), IL-6, IL-8, IL-1RA, IL-10). Материалом исследования служила кровь (плазма, эритроциты). Забор крови проводили из локтевой вены в утреннее время, натощак. Кровь собирали в стеклянные пробирки, содержащие раствор гепарина (1000 ЕД/мл) из расчета 0,05 мл раствора на 1 мл крови, после чего центрифугировали 20 мин при 1500 об/мин. ОКА определяли унифицированным колориметрическим методом с использованием набора реагентов "Ольвекс Диагностикум" (Санкт-Петербург). ЭКА, т. е. его транспортную функцию, изучали модифицированным методом с использованием конго красного (Мельник И.А. и соавт., 1985). Степень сорбции токсических лигандов (ССА) оценивали по отношению ЭКА/ОКА \cdot 100%, что соответствует отношению величин свободных связей пула молекул альбумина к общему количеству его связей (Матвеев С.Б. и соавт., 2003). Накопление МСМ в плазме крови исследовали по модифицированному методу Н.И. Габриэляна и В.И. Липатовой (1984) при двух длинах волн (254 и 280 нм), что позволяет судить о гидрофильном компоненте токсичности. КИ, отражающий баланс между накоплением и связыванием токсических лигандов, рассчитывали по формуле: $КИ = (МСМ_{254}/ЭКА) \cdot 1000$ (Матвеев С.Б. и соавт., 2003). Концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови исследовали методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов "Вектор-Бест" (Новосибирск).

Исследования проводили при поступлении больных в стационар, на следующие сутки после ПА и через 2 сут после завершения ПХТ. Уровень С-РБ дополнительно исследовали через 3—4 нед после 1-го курса ПХТ (перед 2-м курсом противоопухолевого лечения). Перед проведением неoadьювантной ПХТ 30 из 65 больных назначили лечебный ПА. Процедуру проводили аппаратом для аферезного лечения MCS+ фирмы "Nemonetics" (США) с использованием программы PPP (получение плазмы, обедненной лейкоцитами). Объем плазмозэкстракции составил от 600 до 1200 мл. Замещение проводили коллоидными, кристаллоидными растворами и 20% альбумином в режиме 50% редилуции.

Статистические расчеты выполняли при помощи стандартных алгоритмов. Вычисляли среднее арифметическое выборочной совокупности, погрешность среднего арифметического. Различия средних величин считали достоверными при $p < 0,05$; для сравнения частоты различных признаков в анализируемых группах применяли критерий Фишера.

Провели ретроспективное исследование, основанное на анализе данных историй болезни 325 женщин с первично выявленным РЯ III—IV стадии, поступивших в гинекологическое отделение Ростовского научно-исследо-

вательского онкологического института в 2010—2013 гг. Средний возраст больных составил 53,6 года. Установили, что у всех пациенток течение онкологического процесса сопровождалось клиническими проявлениями интоксикации. Это характеризовалось наличием в разной степени выраженности различных неспецифических признаков ЭИ: общей слабостью, повышенной утомляемостью, тошнотой, рвотой, снижением аппетита вплоть до анорексии, повышением температуры тела, лихорадкой, болезненностью в мышцах или суставах, снижением психической и физической активности, нарушением сна и пр. При этом у 245 (75,4%) из 325 больных при лабораторном исследовании диагностировали развитие ЭИ, обусловленной преимущественно аутолизом (тканевой распад без присоединения воспаления) в сочетании с угнетением общей реактивности организма, неадекватной компенсацией интоксикации физиологическими системами детоксикации и нестабильностью гомеостаза (табл. 1).

Как видно из табл. 1, у 12 больных при развитии опухолевой интоксикации легкой степени тяжести состояние гомеостаза было компенсированным, у 29 при развитии ЭИ легкой степени наблюдали угнетение общей реактивности организма, но при этом компенсация ЭИ и стабильность гомеостаза физиологическими системами детоксикации были сохранены, на это указывал физиологический уровень РОН. У остальных 245 женщин при лабораторных признаках ЭИ легкой и средней степени тяжести также регистрировали снижение индекса общей реактивности организма (ИРО), но при этом физиологические системы детоксикации не обеспечивали компенсацию (субкомпенсация/декомпенсация) и стабильность гомеостаза, что характеризовалось значительным ростом (> 26 усл. ед.; $p < 0,05$) относительно нормальных значений РОН [8, 9].

Таким образом, полученные нами результаты исследования свидетельствуют о том, что у 75,4% больных распространенным РЯ течение онкологического заболевания сопровождалось развитием ЭИ на фоне угнетения функциональной состоятельности защитных систем гомеостаза. Проведение в данных условиях противоопухолевой ПХТ с высокой долей вероятности может способствовать дальнейшему снижению компенсаторных возможностей гомеостаза, развитию органических и системных нарушений. Это обосновывает необходимость обеспечения у данной категории больных интенсивного сопроводительного лечения, направленного на предупреждение негативных эффектов противоопухолевой терапии.

С учетом вышесказанного мы предложили включить в комплекс подготовки к противоопухолевой ПХТ лечебный ПА ("Способ снижения опухолевой интоксикации при лечении больных РЯ III—IV стадии" приоритетная справка 028146/2013119025 от 23.04.13).

Таблица 1

ЛИИ, ИРО и РОН у больных РЯ III—IV стадии до начала противоопухолевого лечения в зависимости от степени ЭИ, состояния общей реактивности организма и компенсации гомеостаза физиологическими системами детоксикации ($M \pm m$)

Степень ЭИ	Показатели гемограммы (в усл. ед.)		
	ЛИИ (норма 1—1,6 \pm 0,5)	ИРО (норма 50—100)	РОН (норма 10,6 \pm 2,1)
ЭИ легкой степени, стабильность общей реактивности организма, компенсация ЭИ, стабильность гомеостаза ($n = 12$)	3,10 \pm 0,41*	59,91 \pm 5,69	11,21 \pm 5,11
ЭИ легкой степени, угнетение общей реактивности организма, неадекватность компенсации ЭИ, стабильность гомеостаза ($n = 29$)	3,21 \pm 0,11*	40,10 \pm 2,41*	9,23 \pm 1,26
ЭИ легкой степени, угнетение общей реактивности организма, неадекватность компенсации ЭИ, нестабильность гомеостаза ($n = 61$)	2,91 \pm 0,22*	36,24 \pm 3,71*	26,11 \pm 3,13*
ЭИ средней степени, угнетение общей реактивности организма, неадекватность компенсации ЭИ, нестабильность гомеостаза ($n = 83$)	3,95 \pm 0,26*	41,94 \pm 3,22*	18,11 \pm 2,83*
ЭИ средней степени, угнетение общей реактивности организма, неадекватность компенсации ЭИ, нестабильность гомеостаза ($n = 101$)	3,95 \pm 0,30*	29,94 \pm 3,22*	36,11 \pm 4,51*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,05$ в сравнении с показателями у здоровых людей.

Таблица 2

Показатели ЭИ у больных РЯ III—IV стадии в контрольной и основной группах (исходный статус) ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые люди ($n = 22$)	Контроль ($n = 35$)	Основная группа ($n = 30$)
ЛИИ, усл. ед.	1—1,6±0,5	3,35±0,54*	3,31±0,29*
ИРО, усл. ед.	50-100	40,29±5,23*	40,52±6,23*
РОН, усл. ед.	8,10±3,34	28,24±4,61*	29,65±3,98*
МСМ ₂₅₄ , усл. ед.	0,250±0,007	0,363±0,047*	0,329±0,041*
МСМ ₂₈₀ , усл. ед.	0,233±0,008	0,387±0,051*	0,359±0,047*
ОКА, г/л	44,65±1,03	42,35±1,61	43,29±1,49
ЭКА, г/л	34,71±1,20	32,27±2,88*	24,27±2,81*
ССА, г/л	81,39±1,89	72,7±5,11*	62,60±7,11*
КИ, усл. ед.	6,81±0,19	9,2±0,49*	9,1±0,68*
С-РБ, мг/л	0—5	51,51±7,77*	52,09±7,71*

Провели анализ проспективного контролируемого слепого рандомизированного исследования, основу которого составили 65 больных РЯ III—IV стадии в возрасте от 43 до 74 лет.

Критерии включения в исследование: впервые установленный диагноз РЯ; цитологическая верификация онкологического заболевания; наличие в исходном состоянии (до начала противоопухолевого лечения) клинико-лабораторных признаков ЭИ, протекающей на фоне снижения резистентности организма, эти признаки выявляли по данным объективного клинического статуса и гемограммы; проведение 1-го этапа противоопухолевого лечения — неoadъювантной ПХТ.

Критерии исключения из исследования: отсутствие по данным гемограммы признаков ЭИ либо формирование легкой степени ЭИ на фоне компенсированного состояния физиологических защитных систем организма и стабильности гомеостаза; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, сопровождающихся тяжелой почечной, печеночной недостаточностью; сахарный диабет 2-го типа в стадии декомпенсации; острые инфекционно-воспалительные заболевания.

Всех больных разделили на две группы — контрольную и основную. Контрольную группу составили 35 женщин, сопроводительное лечение которым при проведении ПХТ проводили по общепринятым схемам медикаментозного лечения. В основную вошло 30 больных, которым в комплекс подготовки к противоопухолевой терапии включили лечебный ПА. Группы больных по возрасту, стадии онкологического заболевания, сопутствующей соматической патологии, тяжести эндотоксического синдрома были сопоставимы.

Как было указано выше, у всех больных уже до начала противоопухолевого лечения по данным гемограммы регистрировали признаки ЭИ, протекающей на фоне снижения общей реактивности организма и нарушения стабильности гомеостаза. Одновременно при проведении биохимических исследований выявили изменения, свидетельствующие о развитии интоксикационного синдрома, соотносимые с результатами общеклинического обследования (табл. 2).

Как видно из представленных в табл. 2 данных, в обеих группах исследования регистрировали повышение более чем в 1,2 раза относительно нормальных значений уровня МСМ₂₅₄ и в 1,3 раза МСМ₂₈₀ ($p < 0,05$). Одновременно на фоне относительно стабильной ОКА наблюдали существенное снижение относительно нормальных показателей ЭКА и ССА. Уровень ЭКА был снижен в среднем в 1,4 раза, ССА — в 1,3 раза, при этом КИ был выше нормы почти в 1,5 раза ($p < 0,05$). Полученные результаты указывают на загруженность активных центров альбумина (ре-

акционно-способных участков) в условиях избыточности продукции и накопления токсических лигандов.

Следует также отметить резко повышенный (более чем в 9 раз) в крови больных уровень С-РБ ($p < 0,05$). С-РБ является самым чувствительным и быстрым индикатором повреждения тканей различного генеза (воспаление, некроз, опухолевые процессы), отражающим активность и стадии заболевания.

В целях исключения присоединения воспалительной интоксикации при развитии эндотоксического синдрома у больных мы изучили содержание в системном кровотоке про- и противовоспалительных цитокинов, повышение продукции которых характерно для формирования системного воспалительного ответа (табл. 3).

Полученные результаты показали, что до начала противоопухолевого лечения у больных РЯ III—IV стадии уровень изученных цитокинов варьировал в широких пределах, в большинстве случаев оставаясь в границах нормы, что указывает на отсутствие лабораторных признаков интоксикации, характерной для воспалительного процесса.

Таким образом, представленные выше данные свидетельствуют о том, что течение онкологического процесса у женщин при РЯ сопровождается развитием опухолевой

Таблица 3

Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у больных РЯ III—IV стадии в контрольной и основной группах

Показатель, пг/мл	Контроль	Основная группа
IL-1 β (норма 5—50 пг/мл)		
min	0	0
max	2,1	5
$M \pm m$	1,4±0,5	2,2±1,1
n/N	11/13	10/13
TNF α (норма 7—30 пг/мл)		
min	0	0
max	2,7	0,7
$M \pm m$	2,4±0,11	0,5±0,1
n/N	10/13	12/7
IL-6 (норма 30—280 пг/мл)		
min	0	4,4
max	39,8	75,2
$M \pm m$	10,7±3,8	31,0±6,3
n/N	12/13	13/13
IL-8 (норма 0—250 пг/мл)		
min	0	0
max	239	205
$M \pm m$	39,2±18,4	43,2±13,5
n/N	12/13	11/13
IL-10 (норма 0—29 пг/мл)		
min	0	0
max	9,4	12,8
$M \pm m$	9,2±0,1	7,7±4,9
n/N	13/13	12/12
IL-1RA (норма 300—1100 пг/мл)		
min	104	234
max	1506	1486
$M \pm m$	662±124	567,0±176,1
n/N	13/13	12/12

Примечание. min, max — минимальное и максимальное значение в ряду; n — количество положительных проб; N — общее количество проб.

Изменение в динамике показателей ЭИ при проведении неoadъювантной ПХТ у больных контрольной и основной групп (M±m)

Показатель	Контроль (n = 35)		Основная группа (n = 30)		
	до лечения	после ПХТ	до лечения	после ПА	после ПХТ
ЛИИ, усл. ед.	3,35±0,54	3,37±0,55	3,31±0,29	2,28±0,27*	2,27±0,31*.*
ИРО, усл. ед.	40,29±5,23	37,2±4,41	40,52±6,23	58,66±7,96*	57,11±4,22*.*
РОН, усл. ед.	28,24±4,61	35,21±3,11*	29,65±3,98	17,11±5,22*	16,10±5,67*.*
МСМ ₂₅₄ , усл. ед.	0,363±0,047	0,309±0,032	0,329±0,041	0,289±0,025	0,300±0,038
МСМ ₂₈₀ , усл. ед.	0,387±0,051	0,386±0,042	0,359±0,047	0,353±0,032	0,306±0,038
ОКА, г/л	42,35±1,61	39,18±1,93	43,29±1,49	39,15±1,34	40,68±2,13
ЭКА, г/л	32,27±2,88	26,19±1,25*	24,27±2,81	21,48±2,20	27,18±3,15
ССА, г/л	72,7±5,11	61,20±3,75*	62,60±7,11	63,20±3,40	66,88±6,89
КИ, усл. ед.	9,2±0,49	12,01±1,70*	9,10±0,68	7,22±2,90	7,10±1,90**
С-РБ, мг/л	51,51±7,77	54,13±7,21	52,09±7,71	46,02±6,15	42,41±6,32

Примечание. * — $p < 0,05$ в сравнении с показателями до лечения; ** — $p < 0,05$ в сравнении с показателями в контрольной группе.

интоксикации, характеризуется ростом ЛИИ (до 2—3 усл. ед.) при одновременном снижении ИРО (< 50 усл. ед.) и повышении степени выраженности РОН (> 26 усл. ед.), нарушением баланса накопления и связывания избирочно продуцируемых токсических лигандов, интенсификацией продукции белков острой фазы воспаления (С-РБ).

Необходимо подчеркнуть объективность в оценке характера ЭИ и прогнозирования ее осложнений интегральных индексов интоксикации, рассчитываемых по гемограмме, а также соотносимость полученных результатов данным углубленного биохимического исследования. Это является крайне актуальным, поскольку позволяет в краткие сроки по общему анализу крови дать предварительную оценку исходного состояния гомеостаза в условиях развития опухолевой интоксикации и определить тактику сопроводительного лечения противоопухолевой терапии. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей, свидетельствующих об эффективности использования интегральных показателей ЭИ, которые отражают состояние гомеостаза уже на самых ранних этапах формирования токсического синдрома [8, 9].

Характер изменений интегральных индексов и биохимических показателей ЭИ при проведении неoadъювантной ПХТ в группах больных представлен в табл. 4.

Как следует из табл. 4, у больных основной группы через сутки после проведения ПА наблюдали оптимизацию значений интегральных показателей интоксикации. Выявили снижение почти в 1,5 раза относительно исходного уровня ЛИИ, в 1,7 раза РОН, увеличение в 1,5 раза ИРО ($p < 0,05$). После проведения ПХТ у больных основной группы описываемые показатели существенных изменений относительно предыдущих данных не претерпевали и характеризовали стабильность общей реактивности организма на фоне имеющейся опухолевой интоксикации при компенсации последней физиологическими системами детоксикации. В отличие от результатов, полученных в основной группе, у больных контрольной группы состояние гомеостаза после проведения ПХТ сохраняло нестабильность. При этом КИ в контрольной группе в отличие от такового в основной группе, где он не изменился, увеличился с $9,2±0,49$ до $12,01±1,7$ усл. ед. ($p < 0,05$).

При анализе изменения в динамике уровня С-РБ, отражающего в том числе и эффективность противоопухолевого лечения онкологических больных, выявили, что у больных основной группы через 4 нед после окончания 1-го курса ПХТ (перед 2-м курсом) уровень данного показателя был существенно ниже как исходных значений, так и результатов, полученных у больных контрольной группы. У больных контрольной группы значения этого показате-

ля существенных изменений не претерпевали. До начала противоопухолевого лечения уровень С-РБ был $51,51±7,77$ мг/л, через 3—4 нед после окончания — $75±7,21$ мг/л ($p > 0,05$), тогда как в основной группе значения этого показателя снизились с $52,09±7,71$ до $23,37±6,11$ мг/л ($p < 0,05$).

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что течение онкологического заболевания более чем 80% больных РЯ III—IV стадии сопровождается развитием опухолевой интоксикации в условиях снижения общей реактивности организма при неадекватной компенсации ЭИ, не обеспечивающей стабильности гомеостаза. Интегральные индексы интоксикации по данным гемограммы (ЛИИ, общая реактивность организма, РОН) представляют объективную оценку характера ЭИ и прогнозирования ее осложнений при проведении противоопухолевого лечения. Применение лечебного ПА 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 ЭИ и стабильность гомеостаза. Это позволяет предупредить развитие органных и системных дисфункций при проведении противоопухолевой терапии, сохранить дозую интенсивности химиотерапии у больных с высоким риском осложнений, обеспечить реализацию адекватного противоопухолевого лечения у соматически тяжелых больных.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петров Г.В. *Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году*. М.: 2013: 17—26.
- Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. *Онкогинекология*. 2012; 1: 18—23.
- Мелько А.И., Кира Е.Ф., Ушаков И.И. Роль хирургических вмешательств в лечении рака яичников IV стадии (аналитический обзор литературы). *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2008; 19 (1): 16—21.
- Бохман Я.В. *Лекции по онкогинекологии*. М.: МИА; 2007. 307.
- 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.
- 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.
- Bambauer R., Latza R., Schiel R. *Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods: fundamental technologies, pathophysiology, and clinical results*. Fourth ed. 2013: 191—215.
- Хабиров Т.Ш. Уровень реактивного ответа нейтрофилов как показатель степени тяжести эндогенной интоксикации при аб-

доминантном сепсисе. В кн.: *Труды к IX конгрессу СФЛУТ*. Луганск; 2002: 223.

9. Сперанский В.В., Дмитриев И.И., Зарипона Р.М. Иммунологическая информативность лейкоцитограммы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1999; 10: 41.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrov G.V. *State of cancer care to the population of Russia in 2012*. Moscow; 2013: 17—26 (in Russian).
2. Aksel' E.M. Statistics malignant neoplasms of female genital. *Onkologiya*. 2012; 1: 18—23 (in Russian).
3. Mel'ko A.I., Kira E.F., Ushakov I.I. The role of surgery in the treatment of ovarian cancer, stage IV (analytical review of the literature). *Vestnik Rossiyskogo onkologicheskogo nauchnogo tsentra im. N.N. Blohina RAMN*. 2008; 19 (1): 16—21 (in Russian).
4. Bokhman Ja. V. *Lectures on gynecological oncology*. Moscow: MIA; 2007. 307 (in Russian).

5. 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.
6. 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.
7. Bambauer R., Latza R., Schiel R. *Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods: fundamental technologies, pathophysiology, and clinical results*. Fourth ed. 2013: 191—215.
8. Habirov T.Sh. Level reactive response of neutrophils as an indicator of the severity of endogenous intoxication in abdominal sepsis. In: *Trudy k IX kongressu SFLUT*. Lugansk; 2002: 223 (in Russian).
9. Sперанский В.В., Дмитриев И.И., Зарипона Р.М. Иммунологическая информативность лейкоцитограммы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1999; 10: 41.

Поступила 25.09.13
Received 25.09.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616-018.2-007.17-052.3-07

*В.Г. Арсентьев**, *О.Б. Лецюк*, *Е.П. Ушакова*, *Н.П. Шабалов*

СПОСОБ СКРИНИНГОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

*Арсентьев Вадим Геннадиевич. E-mail: rainman63@mail.ru

♦ На основании данных системного анализа соматического и неврологического обследования 166 детей с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) предложена усовершенствованная таблица признаков, предназначенная для скрининговой диагностики у детей. Определена диагностическая сумма баллов ДСТ, выявлены наиболее специфичные признаки ДСТ.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани; диагностические признаки; скрининговая диагностика; полиорганные нарушения

V.G. Arsenyev, O.B. Letsyuk, E.P. Ushakova, N.P. Shabalov

THE MODE OF SCREENING DIAGNOSTIC OF DYSPLASIA OF CONJUNCTIVE TISSUE IN CHILDREN

The S.M. Kirov military medical academy of the Ministry of Health of Russia, 194044 St Petersburg, Russia

♦ The article deals with the results of system analysis of somatic and neurological examination of 166 children with dysplasia. The proposals were developed concerning the enhanced table of indications applicative for screening diagnostic in children. The diagnostic total segment of dysplasia of conjunctive tissue was established. The most specific characteristics symptoms of dysplasia of conjunctive tissue are revealed.

Keywords: dysplasia of conjunctive tissue; diagnostic symptoms; screening diagnostic; polyorganic disorders

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) — группа наследуемых или врожденных нарушений соединительной ткани мультифакторной природы, характеризующихся генетической неоднородностью и относительно доброкачественным течением, объединенных в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков [1].

О результатах соматического и неврологического обследования группы из 166 детей с ДСТ сообщалось нами ранее [2—5].

На основании данных литературы, опыта кафедры и собственных наблюдений нами была разработана таблица первоначально из 50 диагностических признаков с количественной их оценкой [6, 7]. В основу ее положены наличие и выраженность фенотипов ДСТ, каждый признак оценивается от 0 до 3 баллов в зависимости от степени выраженности. Детей, поступивших в клинику, осматривали по единой методике, оценивали каждый признак и суммировали баллы. Диагностической суммой считались 30 баллов и более. Оценка балльных шкал выполнена для выяснения ключевых вопросов исследования:

— какова диагностическая значимая сумма баллов;
— какие признаки наиболее специфичны и информативны для их включения в окончательный вариант диагностической таблицы;

— каков диагностический коэффициент каждого признака?

Полученные результаты обследования детей были обработаны методами многофакторного системного анализа. На первом этапе с помощью кластерного анализа формировались группы признаков, наиболее тесно связанных с изменениями внутренних органов, на втором — по данным множественного корреляционного анализа оценивался диагностический вклад каждого признака. Была определена диагностическая значимость балльной оценки признаков, рассчитана информативность признаков по разделам и чувствительность каждого признака как общий диагностический вклад в процентах. Диагностическая информативность балльной оценки признаков по группам представлена на рисунке.

Информативность признаков следует понимать как чувствительность. К вопросу о специфичности каждого признака в данном исследовании мы, как и другие исследователи, подойти в настоящее время не можем, так как о специфичности признаков ДСТ пока не накоплено достаточных данных.

Для практического ответа на второй вопрос, представленный в начале статьи, была проведена сортировка признаков. По окончании сбора материала стало очевидно, что определение всех 50 признаков в практической