



УДК 616.71-006.04:615-032.277.3:612.1-053.2

Козель Ю.Ю., Качесова П.С., Горошинская И.А., Сиденко Л.Ю.,
Нескубина И.А., Ушакова Н.Д., Нестерова Ю.А., Кузнецов С.А.

ВЛИЯНИЕ АУТОПЛАЗМОХИМИОТЕРАПИИ С ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИЕЙ АУТОПЛАЗМЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У ДЕТЕЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ КОСТЕЙ

ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»

Минздравсоцразвития России

Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, 14 линия, 63. E-mail: loronco.k-l@mail.ru

Цель: изучение токсичности многокурсовой химиотерапии на аутоплазме, получаемой путем дискретного аппаратного мембранного плазмафереза, проводимой детям со злокачественными опухолями костей.

Материалы и методы: в исследование было включено 20 пациентов в возрасте от 8 до 20 лет с остеосаркомой и саркомой Юинга.

Результаты: высокодозная многокурсовая аутоплазмoxимиотерапия не нарушает функциональной активности основного транспортного белка плазмы крови.

Выводы: многокурсовая высокодозная аутоплазмoxимиотерапия, проводимая на плазме, после её предварительной экстракорпоральной детоксикации методом дискретного аппаратного мембранного плазмафереза у детей, больных остеосаркомой и саркомой Юинга, не вызывает блокады детоксикационных систем организма, способствуя нормализации изученных показателей эндогенной интоксикации.

Ключевые слова: аутоплазмoxимиотерапия, эндогенная интоксикация, опухоли костей, дети.

**Yu.Yu.Kozel, P.S.Kachesova, I.A.Goroshinskaya, L.Yu.Sidenko, I.A.Neskubina,
N.D.Ushakova, Yu.A.Nesterova, S.A.Kuznetsov**

INFLUENCE OF AUTOPLASMOCHEMOTHERAPY WITH PRELIMINARY EXTRACORPORAL DETOXICATION OF AUTOPLASMA ON PARAMETERS OF ENDOGENIC INTOXICATION IN CHILDREN WITH MALIGNANT BONE TUMOURS

Federal State Institution "Rostov Cancer Research Institute"

Ministry of Health and Social Development of Russia

63, 14 Line, Rostov-on-Don, 344037, Russia. E-mail: loronco.k-l@mail.ru

Purpose: To study toxicity of multi-course chemotherapy on autoplasm obtained by discreet hardware membrane plasmapheresis performed to children with malignant bone tumours.

Materials and Methods: 20 patients at the age of 8-20 years with osteosarcoma and Ewing's sarcoma.

Results: High-dose multi-course autoplasmoxchemotherapy does not violate functional activity of the main transport protein of blood plasma.

Summary: Multi-course high-dose autoplasmoxchemotherapy performed on plasma after its preliminary extracorporeal detoxication by the method of discreet hardware membrane plasmapheresis in children with osteosarcoma and Ewing's sarcoma doesn't cause blockade of the body detoxication systems, contributing to normalization of the studied parameters of endogenous intoxication.

Keywords: Autoplasmoxchemotherapy, endogenous intoxication, bone tumors, children.



Введение

В общей структуре детской онкопатологии на долю злокачественных опухолей костей приходится до 10% случаев. При этом 65-75% детей и подростков, поступающих для первичного лечения, имеют III-IV стадию заболевания с местнораспространенной и генерализованной формой процесса [1]. Одним из основных методов комплексного лечения местнораспространенной и генерализованной форм злокачественных опухолей костей является многокурсовая химиотерапия. Однако схемы современной противоопухолевой терапии у детей являются дозоинтенсивными, достаточно агрессивными программами лечения, сопровождающимися миелодепрессивными реакциями, развитием вторичной иммунной недостаточности [2]. Помимо этого, проведение химиотерапии усугубляет уже имеющийся у онкологических больных эндотоксикоз [3]. По мнению ряда авторов, эндотоксикоз является одним из основополагающих факторов развития полиорганной и полисистемной недостаточности, определяя, в конечном итоге, исход заболевания [4]. Сказанное выше обуславливает необходимость разработки новых щадящих методик введения цитостатиков.

Нами был применен метод аутоплазмохимиотерапии (АПХТ), основанный на использовании в качестве растворителя цитостатиков аутоплазмы. Согласно клиническим исследованиям, метод АПХТ позволяет снизить токсичность и повысить эффективность химиотерапии [5,6]. К лечебным мероприятиям, направленным на устранение эндотоксикоза, относят эфферентную детоксикацию – удаление токсических факторов без напряжения физиологических систем организма, ответственных за элиминацию токсинов. Поэтому аутоплазму подвергали предварительной экстракорпоральной детоксикации путём плазмафереза, который является эффективным методом эфферентной детоксикации [7].

Цель и задачи данной работы – изучение токсичности многокурсовой химиотерапии на аутоплазме, получаемой путем дискретного аппаратного мембранного плазмафереза, проводимой детям со злокачественными опухолями костей. Для этого было исследовано влияние предложенного лечения на некоторые детоксикационные системы организма детей.

Материалы и методы

В исследование было включено 20 пациентов в возрасте от 8 до 20 лет (средний возраст – 14,3 года), с остеосаркомой (12 человека) и саркомой Юинга (8 человек) IIВ-IVВ стадии процесса. Первым этапом проводился плазмаферез. Объём забираемой плазмы у детей составил 10% от объёма общей циркулирующей плазмы. Затем во флакон с аутоплазмой вводили химиопрепарат. Флакон инкубировали в термостате в течение 30 минут при температуре 370 С. Во время инкубации пациенту проводили инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами с целью поддержания осмотического давления. Схемы и дозировки вводимого цитостатика соответствовали программным рекомендациям и рассчитывались на метр тела больного. Химиотерапевтическое лечение остеогенной саркомы проводилось по схеме АР, включающую в себя введение адриамицина (доксорубина) в дозе 30 мг/м² в 1, 2, 3 день и введение цисплатина в дозе 100 мг/м² в 4 день и альтернирующих курсов по схеме: этопозид 100мг/м²

1-5 дни, ифосфамид 1,8 г/м² 1-5 дни и этопозид 100 мг/м² 1-5 дни; циклофосфан 400 мг/м² 1-5 дни; карбоплатин 500 мг/м² в 4-й день. Вариант консолидирующей АПХТ выбирали с учетом степени лекарственного патоморфоза. Лечение саркомы Юинга проводили по следующей программе: все пациенты получали 10 курсов химиотерапии в альтернирующем режиме. Блок VАС: циклофосфамид 1400 мг/м² 1 и 2 день на фоне месны; доксорубин 25 мг/м² – 1 и 2 день; винкристин 1,5 мг/м². Блок IЕ: ифосфамид 3,0 г/м²/день 1-3 дни на фоне месны; этопозид 150 мг/м²/день 1-3 дни.

Для оценки работы детоксикационных систем организма были исследованы следующие биохимические тесты эндотоксикоза: уровень общей концентрации альбумина (ОКА) унифицированным колориметрическим методом, уровень эффективной концентрации альбумина (ЭКА) по методу С.А. Чегера в модификации Мельника И.А., Барановского П.В. (1985). Выраженность токсемии больных изучали по содержанию молекул средней массы при двух длинах волн: МСМ254нм и МСМ280нм [8]. Степень сорбции токсических лигандов (связывающая способность альбумина - ССА) оценивалась по отношению ЭКА/ОКА · 100%, что соответствует отношению свободных связей пула молекул альбумина к общему количеству его связей. Рассчитывался также коэффициент интоксикации, отражающий баланс между накоплением и связыванием токсических лигандов по формуле КИ=(МСМ254/ЭКА) · 1000 [9,10]. Перечисленные биохимические показатели определяли в плазме крови до начала многокурсовой аутоплазмохимиотерапии и на её этапах. Поскольку, основной задачей данной работы являлось изучение токсичности проводимой химиотерапии, а исследованные показатели у детей, больных остеосаркомой и саркомой Юинга, изменялись однонаправленно, мы объединили всех больных в одну группу. Группу доноров составили 11 детей и подростков без онкопатологии.

Результаты исследования

Исходные значения ОКА у больных достоверно не отличались от значений в группе доноров. Однако на фоне нормального содержания альбумина происходило снижение ЭКА в среднем на 21% ($p<0,05$), а его связывающей способности – на 28% ($p<0,001$) по отношению к значениям в группе доноров. Повышенное содержание молекул средней массы отмечалось лишь для фракции МСМ254нм - на 45% ($p<0,01$), а уровень МСМ280нм находился в пределах нормы как до лечения, так и на последующих его этапах. Повышенное содержание МСМ254нм и снижение ЭКА привело к достоверному увеличению КИ более чем в 2,5 раза по отношению к донорским значениям. После проведения первого курса АПХТ отмечалась тенденция к достоверному увеличению ССА на 23% по сравнению с исходным уровнем, содержание МСМ254нм снизилось и не отличалось от донорских значений. Коэффициент интоксикации хотя и оставался на 42% ($p<0,05$) выше нормы, достоверно снизился по отношению к фоновым величинам на 44% ($p<0,02$), (табл.1).

Проведение второго курса АПХТ привело к увеличению содержания у больных ОКА на 11% ($p<0,01$) по отношению к донорским значениям, при этом ЭКА и ССА оставались сниженными на 15% и 16% соответственно (тенденция к достоверности). КИ повысился на 60% ($p<0,02$) относительно нормы, достоверно не изменяясь



по отношению к значениям после 1 курса. Резко повысилось содержание МСМ254нм по отношению к значениям после 1 курса – на 40% ($p<0,01$). Рассматриваемая фракция МСМ254нм является интегральным показателем содержания УФ-поглощающих веществ низкой и средней молекулярной массы, к которым относят соединения, образующиеся в процессе протеолиза поврежденных тканей. Можно полагать, что увеличение содержания молекул средней массы после 2 курса АПХТ связано с процессом распада опухоли и выходом его продуктов в кровь. Проведения 3-4 курсов АПХТ не привели к достоверным изменениям значений ОКА, ЭКА и ССА по отношению к значениям после 2 курса. Достоверно снизилось содержа-

ние МСМ254нм до уровня нормальных значений; коэффициент интоксикации после 3 и 4 курсов был выше нормы в среднем на 31% (тенденция к достоверности). После 9-10 курсов химиотерапии содержание МСМ254нм не отличалось от значений в группе доноров. Общая и эффективная концентрация альбумина достоверно снизились, при этом значение, ССА осталось на прежнем уровне, а значение КИ, не отличалось от нормы. Такое изменение показателей, отражающих структурное состояние молекулы сывороточного альбумина, свидетельствуют о том, что проводимая высокодозная многокурсовая АПХТ не нарушает функциональной активности этого основного транспортного белка плазмы крови.

Таблица №1

Динамика показателей функциональной активности альбумина и уровня молекул средней в плазме крови у детей со злокачественными заболеваниями костей в процессе проведения многокурсовой АПХТ

Группа	ОКА г/л	ЭКАг/л	ССА%	МСМ у.ед. экс.		КИ
				254нм	280нм	
Доноры (n=11)	39,08±0,53	36,19±1,26	92,43±2,29	0,268±0,024	0,222±0,029	8,38±0,75
фон (n=20)	44,43±4,33	28,76±2,79 $p<0,05$	66,11±4,36 $p<0,001$	0,391±0,029 $p<0,01$	0,241±0,022	19,42±3,2 $p<0,01$
после 1 курса АПХТ (n=20)	38,31±2,88	30,45±2,39	81,33±4,82 0,1> $p>0,05$ 0,1> $p_1>0,05$	0,288±0,020 $p<0,02$	0,186±0,020	10,6±0,94 $p<0,05$ $p_1<0,02$
после 2 курса АПХТ (n=20)	43,38±1,09 $p<0,01$	30,9±2,55	71,02±4,69 0,1> $p>0,05$	0,400±0,027 $p<0,01$ $p_2<0,01$	0,196±0,012	11,95±1,43 $p<0,02$ 0,1> $p_1>0,05$
после 3-4 курсов АПХТ (n=20)	43,33±3,91	33,22±4,03	79,24±4,65 $p<0,02$	0,308±0,028 0,1> $p_1>0,05$ $p_3<0,05$	0,191±0,022	9,81±0,90 0,1> $p>0,05$ $p_1<0,05$
после 9-10 курсов АПХТ (n=20)	35,51±1,76 $p<0,05$ $p_1<0,05$ $p_3<0,001$ $p_4<0,05$	25,96±1,13 $p<0,001$ 0,1> $p_4>0,05$	78,72±5,93 $p<0,05$	0,234±0,012 $p_1<0,02$ 0,1> $p_2>0,05$ $p_3<0,001$ $p_4<0,05$	0,182±0,018	9,6±0,77 $p_1<0,05$

Примечание. Указаны значения p для достоверных изменений и изменений с тенденцией к достоверности (0,1> $p>0,05$); p – достоверность различий по сравнению с донорами; p_1 – достоверность различий по сравнению со значениями до лечения (фон); p_2 – достоверность различий по сравнению со значениями после 1-го курса; p_3 – достоверность различий по сравнению со значениями после 2-го курса АПХТ; p_4 – достоверность различий по сравнению со значениями после 3-4 курсов АПХТ.

Выводы

Анализ полученных данных дает основание полагать, что многокурсовая высокодозная аутоплазмохимиотерапия, проводимая на плазме, после её предварительной экстракорпоральной детоксикации методом дискретного

аппаратного мембранного плазмофереза у детей, больных остеосаркомой и саркомой Юинга, не вызывает блокады детоксикационных систем организма, способствуя нормализации изученных показателей эндогенной интоксикации.



ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеенко Е.И. Современная функциональная модель отделения амбулатория. Диагностика и химиотерапия злокачественных новообразований у детей. //Детская онкология. - 2002. - №3. - С.5-12.
2. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме //Эфферентная терапия – 2000.- Т.6, № 4. – С. 3-14.
3. Афанасьева А.Н., Евтушенко В.А. Эндогенная интоксикация у больных раком желудка в раннем после операционном периоде //Клин. лаб. диагн. - 2005. - № 2. - С. 18-21.
4. Матвеев С.Б., Спиридонова Т.Г., Клычникова Е.В. и др. Критерии оценки эндогенной интоксикации при ожоговой травме //Клин. лаб. диагностика. - 2003. - № 10. - С. 52-53.
5. Владимирова Л.Ю. Неоадьювантная химиотерапия на естественных средах организма с применением пептида эпифиза эпителиальной железы: Автореф. ... канд. мед. наук. - Ростов-на-Дону, 2000. – 35с.
6. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П., Мекирян А.М., Щербанева О.И. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях //Клин. медицина. – 1981. – Т. LIX. - № 10. - С.38-42.
7. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей //Лаб. дело. - 1984. - № 3. - С.138-140.
8. Гуменюк Н.И. Сравнительная эффективность неогемодеза, сорбिलाка и реосорбिलाка в комплексной инфузионной дезинтоксикационной терапии //Семейная медицина. - 2004. - №2. – С. 68-72.
9. Златник Е.Ю. Роль иммунной системы в реализации эффектов химиотерапии на аутологических жидких тканях у онкологических больных: Дис. ... докт. мед. наук. - Ростов н/Дону, 2003. - 406с.
10. Мельник И.А., Барановский П.В., Нестеренко Л.И. Новый способ оценки транспортной функции сывороточного альбумина //Лаб. дело. - 1985. - № 4. - С.202-204.

ПОСТУПИЛА: 08.10.2010