

МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ИММУНОФАРМАКОТЕРАПИИ: ОТ ОБЩЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ – К ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Камышов С.В.*

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент

УДК: 618.177-089.888-11:615.37

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.19.77.027

Резюме. Представлены результаты применения методик экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) в медицинской практике для лечения инфекционных, аутоиммунных заболеваний, а также септических осложнений. Представлены исследования ЭИФТ в качестве сопроводительной терапии в лечении злокачественных опухолей. Широкому практическому внедрению ЭИФТ мешает недостаточная клиническая апробация при различных заболеваниях, малый спектр изученных препаратов, отсутствие адекватных методов прогнозирования эффективности. В собственных исследованиях на примере больных раком шейки матки II-III стадий было показано, что наибольшей эффективностью в комплексном лечении обладает схема иммунотерапии, включающая прерывистый плазмаферез с последующей ЭИФТ, которая улучшает показатели крови, повышает лейко- и лимфопоэз, нормализует показатели клеточного и гуморального иммунитета, уменьшает основные клинические проявления токсичности химиотерапии, улучшает показатели субъективного состояния больных и качество их жизни, а также позволяет повысить показатели пятилетней выживаемости.

Ключевые слова: злокачественные опухоли; плазмаферез; рак шейки матки (РШМ); экстракорпоральная иммунофармакотерапия (ЭИФТ).

В современной онкологии значительно расширилась роль иммунологии, которая предоставляет новые методы диагностики, мониторинга и лечения рака, а также коррекции осложнений традиционного лечения. В многочисленных исследованиях показано, что современные методы иммунотерапии при лечении злокачественных опухолей, могут оказывать нормализующее влияние на иммунный статус онкологических больных, давать объективный противоопухолевый эффект, а также способствовать регрессии опухолевых плевритов и асцитов при химиорезистентных формах рака. Перспективным направлением в лечении злокачественных новообразований на современном этапе развития иммунотерапии является сочетание методов активации специфического и неспецифического иммунитета [11; 12; 24; 25].

Онкологические больные, как правило, имеют выраженную сопутствующую патологию, преклонный возраст, иммунодепрессию, усугубляющуюся предоперационным проведением лучевой или несколькими курсами химиотерапии. Возникающий у них вторичный послеоперационный иммунодефицит при выполнении травматичных и объемных хирургических вмешательств, может способствовать развитию гнойно-септических осложнений. По-прежнему, основными методами ле-

METHODS OF EXTRACORPORAL IMMUNOPHARMACOTHERAPY: FROM GENERAL CLINICAL PRACTICE - TO THE ONCOLOGICAL

Kamishov S.V.*

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Uzbekistan

Abstract. The review presents the results of applying extracorporeal immunopharmacotherapy (EIPHT) techniques in medical practice for the treatment of infectious, autoimmune diseases, as well as septic complications. Studies of EIPHT as an accompanying therapy in the treatment of malignant tumors are presented. The wide practical implementation of EIPHT is hampered by insufficient clinical approbation for various diseases, a small spectrum of studied drugs, the lack of adequate methods for predicting efficacy. In her own studies on the example of patients with cervical cancer II-III stages, it was shown that the most effective in complex treatment is the scheme of immunotherapy, including intermittent plasmapheresis followed by EIPHT, which improves blood levels, increases leukemia and lymphopoiesis, normalizes the parameters of cellular and humoral immunity, reduces the main clinical manifestations of toxicity of chemotherapy, improves the indicators of the subjective state of patients and their quality of life, and also increases the indicators of the five year survival rate.

Keywords: malignant tumors; plasmapheresis; cervical cancer (cervical cancer); extracorporeal immunopharmacotherapy (EIPHT).

чения злокачественных новообразований, остаются хирургия и химиолучевая терапия. Считается, что реализация органосохраняющих и функциональнощадящих подходов в сочетании с методами иммунотерапии в лечении онкологических больных, является актуальным и перспективным научным направлением, позволяющим повышать эффективность проведенного лечения, а также улучшить качество жизни и сократить сроки социальной и психологической реабилитации [1; 2; 27].

Проведение эффективной, интенсифицированной химиотерапии часто ограничивается токсическим действием высоких доз цитостатиков, которые обладают миелосупрессией, повышающей риск развития тяжелых бактериальных и грибковых инфекций, которые могут привести к летальному исходу. Выраженность наступающей миелосупрессии, как основного проявления интоксикации зависит как от механизма действия и сочетания противоопухолевых препаратов, входящих в используемую комбинацию, так и от их дозировок и длительности проведения химиотерапии. Согласно литературным данным, при проведении химиотерапии, в 90% случаев развивается лейкопения 1–2 степени, а у 30–40% пациентов – 3–4 степени, требующая поддерживающей терапии на протяжении нескольких недель. Нарушаются

* e-mail: sergei_kamyshov@mail.ru

сроки проведения лечения, что также ухудшает выживаемость пациентов. Всё это является серьезным фактором, ограничивающим планируемую интенсивность противоопухолевой химиотерапии и, как правило, требует отсрочки проведения очередного курса лечения или снижения доз цитостатиков, что сказывается на эффективности противоопухолевого лечения [18; 19; 26].

Когда традиционные методы купирования острого или хронического эндотоксикоза, аутоиммунного или иммунокомплексного процессов становятся несостоятельными, клиницистами могут быть востребованы экстракорпоральные методы активной иммунокоррекции. Ранее ограничиваемые спектром лечения почечной недостаточности, на сегодняшний день экстракорпоральные методы все больше используются в медицинской практике с целью замещения нарушенных функций различных органов и систем. Разнообразные системы и методики экстракорпоральной гемокоррекции – диффузионные, конвекционные, фильтрационные, сорбционные и другие, напрямую воздействуют на молекулярный и электролитный состав крови и тем самым влияют на все структуры организма человека, позволяя корригировать, восстанавливать, замещать и поддерживать гомеостаз при тяжелой полиорганной дисфункции. Возможности новых экстракорпоральных молекулярных технологий позволяют успешно их внедрять в интенсивную терапию тяжелой сердечной и дыхательной недостаточности, острого почечного повреждения и острой печеночной дисфункции различного генеза, в комплекс терапии тяжелых инфекционно-септических состояний, грубых метаболических нарушений, а также использовать с целью коррекции дисбаланса иммунного гомеостаза и др. [23]. Широко используемый в клинической практике плазмаферез ликвидирует блокаду макрофагальной системы и одновременно оптимизирует функции поврежденных органов. Восстанавливается чувствительность рецепторов к гормонам (как собственной эндокринной системы, так и введенным в организм), деблокируются рецепторы, связывающиеся с лекарственными средствами, чем объясняется повышение чувствительности организма к медикаментозной терапии. Одним из механизмов, которые обеспечивают лечебный эффект плазмафереза, деплазмирование клеточных элементов. Вместе с плазмой удаляются адсорбированные на поверхности клеток патологические элементы, изменяется жизнедеятельность клеток, возникают новые взаимодействия с другими клетками и регулируемыми фактами [5; 15; 22]. В организме существует динамическое равновесие концентраций веществ во внутриклеточном, внеклеточном и внутрисосудистом пространствах. Изменение концентрации в одном из них (в данном случае – во внутрисосудистом) ведет к перераспределению в других. Поэтому сразу после плазмафереза наблюдается значительное снижение уровня патологических продуктов, но через несколько часов содержание их возрастает вследствие поступления с сосудистое русло веществ, которые до этого находились в интерстиции

или даже в клетках. Следующие сеансы плазмафереза способствуют удалению и этих метаболитов, что ведет к выраженному терапевтическому эффекту, так как основная часть вредных продуктов находится во внесосудистых пространствах [19; 21; 22]. Современные методы экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) по своей сути являются эффективным расширением лечебного плазмафереза. Если при последнем клеточные элементы сразу после их отделения от плазмы возвращают пациенту, то при ЭИФТ происходит дополнительное выделение лейкоцитарной фракции, которая затем подвергается обработке вне организма определенным лекарственным препаратом, направленным на повышение или снижение (в зависимости от заболевания) функциональной активности клеток-участниц воспаления и иммунных реакций. После непродолжительной инкубации (1–3 часа) с препаратом при 37° С клетки отмывают от препарата и возвращают в кровеносную систему пациента. В результате достигается дополнительный иммунокорректирующий эффект [5; 15]. Реализация идеи направленного транспорта лекарств с помощью ЭИФТ идёт по линии использования эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в качестве контейнеров для доставки лекарственных средств. В роли объекта для направленного транспорта могут быть антибактериальные, химиотерапевтические средства, контрастные препараты и т.д., причём в этот перечень включаются всё новые и новые медикаментозные вещества. Преимущество экстракорпоральной фармакотерапии – в ее точечном воздействии на счёт инкубации элементов крови с препаратом *in vitro*, что позволяет избежать нежелательного влияния препаратов на организм в целом, а также снизить необходимые дозы [5; 6; 32]. При различных заболеваниях, в том числе, и онкологического характера, иммунная система мобилизует все свои резервы для борьбы с инфекционными и иными агентами, которые далеко не беспредельны и, в конечном итоге, наступает её истощение. Нарастание эндотоксикоза действует подавляюще на все компоненты клеточного и гуморального иммунитета, приводя к ещё более глубокой иммунодепрессии, которую можно охарактеризовать как «иммунный дистресс-синдром». Развитие эндотоксемии при описанных критических состояниях нередко характеризуют как «синдром системной воспалительной реакции», который может быть ответом не только на инфекцию и сепсис, но и на любые травматические агрессии и стрессы [4; 30].

Несмотря на широкий выбор эффективных антибиотиков для лечения инфекции, сепсис остается основной причиной заболеваемости и смертности для пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии. На протяжении многих лет развивались множественные экстракорпоральные методы с целью воздействия на циркулирующие уровни воспалительных медиаторов, таких как цитокины и хемокины, систему комплемента, а также факторы системы коагуляции. К ним относятся высокомолекулярная гемофильтрация, использова-

ние высококонтрастных мембран и систем на основе адсорбции, таких как адсорбция связанной плазмой и колонка полимиксин-В. Кроме того, появились новые экспериментальные системы, которые используют фагоцитарные клетки человека и иммобилизованные антитела для целенаправленной иммуномодуляции. В контексте ограниченных ресурсов и растущего расширения доступа к технологиям требуется лучшее понимание этих методов лечения, прежде чем их можно будет надлежащим образом интегрировать в стандартную клиническую практику в надежде повлиять на основные клинические исходы [29; 31]. В различных исследованиях было показано, что ЭИФТ с использованием таких препаратов, как диуцифон, ИЛ-2, имунофаном, преднизолон, приводит к развитию быстрого и стойкого лечебного эффекта при различных патологических состояниях: тяжелом атопическом синдроме, инфекционно-зависимой бронхиальной астме, термических поражениях, у больных сепсисом. При этом эффективность методов ЭИФТ значительно превышает эффективность стандартной медикаментозной терапии в интенсивной терапии синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и не сопровождается характерными осложнениями и побочными эффектами традиционной медикаментозной терапии. После лечения таких заболеваний, как ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит, гломерулонефрит, рассеянный склероз, системная красная волчанка, дерматосклероз, нейродермит, экзема, аутоиммунный гепатит, сахарный диабет и многие другие, можно было наблюдать ремиссию заболевания у более чем 90% пациентов после первого курса лечения. Важно отметить, что продолжительность этого курса лечения обычно составляет 10–14 дней, а продолжительность ремиссии, полученная в результате этого лечения, составила 10–12 месяцев и продлена до 3–5 лет и более у некоторых пациентов. При общей терапии этих болезней курс лечения, как правило, составляет не менее 3 недель, но ремиссия редко превышает полгода [17; 28]. В исследовании Менделенко М.М. и соавт. (2001) была показана эффективность использования циклоферона в качестве фармпрепарата для ЭИФТ. Для этой цели лейкоциты, полученные из 5 мл венозной крови 17 здоровых лиц, стимулировались различными дозами циклоферона в течение 1 час. Полученные результаты свидетельствуют о том, что инкубация лейкоцитов крови с циклофероном приводит к очевидному увеличению продукции IFN-альфа. Дозозависимый эффект стимуляции наблюдается в диапазоне концентраций циклоферона от 50 мг/л до 200 мг/л. Циклоферон плохо индуцирует продукцию IFN-альфа лейкоцитами (50–150 нг/л) по сравнению с фитогемагглютинином и другими неспецифическими или бактериальными стимуляторами. Однако такое количество IFN-альфа может быть адекватным для стимуляции иммунного ответа, если больной реинфузируется большим количеством аутологичных лейкоцитов, активированных циклофероном, выделенным из крови 100–400 мл. Влияние циклоферона менее выражено в

производстве TNF-альфа, IFN-гамма и IL-4 лейкоцитами в диапазоне исследуемых доз. Следует отметить, что отдельные особенности реакции донорского лейкоцита можно наблюдать в ответ на циклоферон. Полученные результаты указывают на принципиальную возможность использования аутологичных лейкоцитов, экстракорпорально активированных индукторами IFN для иммуно-терапии [16].

В другой работе, проделанной Снежко Т.А. (2015), изучалось влияние ЭИФТ на эффективность лечения больных с первично-резистентным течением лимфомы Ходжкина и первым ранним рецидивом заболевания IВ–IVB стадий. Основу исследования составили 60 больных, получавших полихимиотерапию II линии (схема DHAP) по поводу первого раннего рецидива или резистентной к терапии лимфомы Ходжкина. Все больные были разделены на 2 группы по 30 человек – основную и контрольную. У пациентов основной группы комплекс лечения был дополнен ЭИФТ с использованием РИЛ-2 и ИФН- $\alpha 2b$. Было показано, что применение метода ЭИФТ в комплексном лечении больных при сравнении со стандартной полихимиотерапией II линии по той же схеме, достоверно увеличивает частоту общего ответа на лечение с 60% до 83,3% ($p \leq 0,05$), снижает риск прогрессирования на фоне терапии с 13,3% до 3,4% и позволяет выполнить высокодозную химиотерапию с аутотрансплантацией стволовых клеток большему количеству пациентов (16,6% против 6,7%). Отмечена тенденция к улучшению двухлетней общей и безрецидивной выживаемости в группе больных, получавших иммунополихимиотерапию (64,7% против 60,9%). Включение в схему лечения метода ЭИФТ способствовало снижению числа токсических осложнений лечения: лейкопении – 17,5% против 40% ($p \leq 0,05$), диспептических явлений – 33,3% против 70,0% ($p \leq 0,05$). Также было показано, что метод ЭИФТ обеспечивает сохранность иммунной системы в условиях воздействия цитостатиков и приводит к двукратному уменьшению их проапоптотического воздействия на иммунокомпетентные клетки ($16,7 \pm 4,25\%$ против $29,0 \pm 4,37\%$, $p \leq 0,05$), что позволяет обеспечить лучшую сохранность Т-клеточного звена иммунной системы у больных рецидивной и рефрактерной лимфомой Ходжкина по сравнению с больными, подвергшимися стандартной полихимиотерапии [20].

В исследованиях Аушевой Т.В. (2005) основную исследуемую группу вошло 30 пациентов с первичными верифицированными злокачественными опухолями костей, из них 19 мужчин и 11 женщин. Применение предоперационной аутогемохимиотерапии в сочетании с экстракорпоральной магнитной обработкой крови в комплексном лечении злокачественных опухолей костей позволило снизить частоту выполнения калечащих оперативных вмешательств до $6,7 \pm 4,5\%$, тогда как при традиционном лечении данной патологии она достигает $56\% \pm 2,7$. Аутогемохимиотерапия в сочетании с экстракорпоральной магнитной обработкой крови при

злокачественных опухолях костей приводит к частичной регрессии первичной опухоли у 76,7±7,7%, стабилизации – 23,3±7,7%, уменьшению болевого синдрома у 100% пациентов, улучшению функции конечности у 26,7±8,0%. Двухлетняя выживаемость при применении аутогемотерапии в сочетании с экстракорпоральной магнитной обработкой крови составляет 90±5,5%, что достоверно ($p < 0,01$) выше двухлетней выживаемости больных, в лечении которых применялись традиционные методы лечения данной патологии (69,3±2,5%). При этом аутогемотерапия в сочетании с экстракорпоральной магнитной обработкой крови не обладает токсическим действием, что подтверждается снижением уровня креатинина со $130,0 \pm 3,7$ ммоль/л до $102,1 \pm 5,6$ ммоль/л и молекул средней массы с $0,36 \pm 0,04$ до $0,25 \pm 0,03$ в ходе проводимого лечения, а также отсутствием динамики ферментативной активности трансаминаз, креатинфосфаткиназы, уровня билирубина крови [3]. В то же время, следует отметить, что широкому практическому внедрению ЭИФТ мешает недостаточная клиническая апробация при различных заболеваниях, малый спектр изученных препаратов, отсутствие адекватных методов прогнозирования эффективности. Недостаточность научных данных, раскрывающих конкретные механизмы реализации эффекта модифицированных препаратами лейкоцитов, обуславливает часто эмпирический подход к назначению экстракорпоральных схем иммунокоррекции у больных [7; 13; 14].

В наших собственных исследованиях изучали эффективность лечения больных раком шейки матки (РШМ) II–III стадий путем разработки и внедрения методик сопроводительной ЭИФТ. В обследование были включены 102 больных РШМ $T_{2-3}N_{0-1}M_0$ стадий (II–III клинические стадии), проходивших обследование и лечение в отделениях онкогинекологии и химиотерапии РСНПМЦОиР МЗ РУз. Все больные РШМ получали комплексное лечение, включающее НАПХТ, операцию и/или ХЛТ или двухэтапную сочетанную лучевую терапию, включающую дистанционную телегамматерапию (ДТГТ) и внутрисполостную брахитерапию. ДТГТ проводили на аппарате «Theratron» или «АГАТ-Р» расщепленным курсом при РОД 2 Гр до СОД 50 Гр, 5 раз в неделю. Брахитерапию проводили на аппарате «Гаммамед» при РОД 5 Гр до СОД 45–55 Гр, через день. На первом этапе все больные РШМ получали системную или внутриаартериальную полихимиотерапию по схеме цисплатин 50 мг/м^2 + 5-фторурацил 1000 мг/м^2 в течение 4 суток по 4–6 курсов 1 раз в 3 недели. Лучевая терапия и химиотерапия проводилась как в адьювантном, так и в неоадьювантном режиме. Хирургическое лечение выполнялось в виде радикальной операции. В соответствии с применявшимися методами иммунофармакотерапии в составе комплексного лечения, больные были разделены на следующие группы: 1) контроль без иммунотерапии – 44,0%; 2) ЭИФТ – 31,0%; 3) ЭИФТ+плазмаферез (ПФ) – 25,0% больных. Возраст обследованных больных

у больных РШМ был от в среднем составил $45,7 \pm 7,07$ лет. Морфологический анализ операционного материала и результатов биопсии у больных РШМ показал, что у большинства – 95,1% обследованных больных гистологически был выявлен плоскоклеточный РШМ, у 4,9% пациенток – светлоклеточная аденокарцинома [8; 9].

Методика выполнения ЭИФТ: забирали 200–250 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Терумо», инкубировали с одним из следующих иммуномодуляторов: неовир в суммарной дозе 750 мг (за 3 процедуры); циклоферон – 750 мг (за 3 процедуры) или полиоксидоний – 36 мг (за 3 процедуры) при 37°C в течение 60–100 мин. и затем реинфузировали больной полученный конъюгат.

Методика выполнения ЭИФТ с плазмаферезом (ЭИФТ+ПФ). Если при обычном плазмаферезе клеточные элементы сразу после их отделения от плазмы возвращают пациенту, то при ЭИФТ для усиления иммунокорректирующего эффекта, их дополнительно обрабатывают вне организма определенным иммуномодулятором. Осуществляли эксфузию 500–1000 мл аутокрови в стерильные контейнеры «Гемакон» или «Терумо», центрифугировали её при 3000 об/мин в течение 30 мин. Удаляли 50–80 мл надосадочного слоя плазмы крови, содержащего антитела, циркулирующие иммунные комплексы, цитокины, продукты клеточного метаболизма. Полученную лейкоцитарную массу и эритроцитарную массу инкубировали с одним из следующих иммуномодуляторов: неовир в суммарной дозе 750 мг (за 3 процедуры); циклоферон – 750 мг (за 3 процедуры) или полиоксидоний – 36 мг (за 3 процедуры) при 37°C в течение 60–100 мин., затем конъюгат возвращали в кровеносную систему больных.

Методы экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) были призваны, в первую очередь, уменьшить токсические проявления после проведения химио- и лучевой терапии, а также улучшить общее состояние пациентки после обширной хирургической операции. После проведения методик ЭИФТ у больных РШМ наблюдается улучшение показателей кроветворения, а также нормализация иммунного статуса, что выражалось в увеличении числа эритроцитов и лейкоцитов, нормализации иммунорегуляторного индекса и гуморального звена иммунитета, усилении фагоцитарных реакций и повышении бактерицидной способности нейтрофилов, а также в снижении уровня провоспалительных цитокинов. Кроме того, значительно снижался дисбаланс в системах перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты.

Применение методик ЭИФТ позволило более, чем в половине случаев купировать основные клинические проявления токсичности химиотерапии, устранить признаки III и IV степеней токсичности, а также снизить уровни биохимических показателей эндогенной интоксикации у больных РШМ. Иммунотерапевтические мероприятия позволили в значительной степени снизить степень лу-

чевых реакций со стороны тазовых органов у больных РШМ. При этом у пациенток существенно улучшились показатели субъективного состояния по шкале ECOG (ВОЗ), а также показатели физического и психического компонентов качества их жизни согласно опроснику SF-36.

Показатели общей 5-летней выживаемости у больных раком шейки матки II-III стадий после проведения лечения составили: в группе больных, получающих ЭИФТ без плазмафереза – 69,3±6,2% (P = 0,037), в группе пациенток, получающих ЭИФТ с предварительным плазмаферезом – 74,3±7,1% (P = 0,041) и в контрольной группе без проведения иммунотерапии – 58,7±5,8%. Наблюдаемое отношение риска (hazard ratio, HR) прогрессирования в группе больных раком шейки матки с ЭИФТ (HR 0,737; 95% CI 0,665–0,809; p = 0,035) снижается на 26,3% в сравнении с контрольной группой и отношение риска смерти (HR 0,911; 95% CI 0,868–0,954; p = 0,031) – на 8,9%. В группе с ЭИФТ и плазмаферезом эти показатели составили (HR 0,649; 95% CI 0,586–0,712; p = 0,037) и (HR 0,855; 95% CI 0,794–0,916; p = 0,034), и снижение их составило 35,1% и 14,5% соответственно.

У большей части больных РШМ (у 73,3, 80,0 и 76,7% соответственно) присутствовали молекулярно-биологические маркеры p53, VEGF и Ki-67. В то же время, маркеры Vcl-2 и EGFR обнаруживались у 36,7 и 30,0% пациенток соответственно. Сравнительная оценка зависимости 5-летней выживаемости больных от уровня молекулярно-биологических маркеров в опухолевой ткани показала, что наибольшей прогностической значимостью в отношении эффективности лечения обладают маркеры p53, VEGF и Ki-67, а также уровень пролиферативной активности опухоли. На основании проведенных исследований был предложен алгоритм условий применения методов ЭИФТ у больных РШМ II–III стадий, в котором учитываются такие факторы, как объём опухоли, степень её дифференцировки, уровень онкомаркеров p53, VEGF, Ki-67, пролиферативная активность опухоли, а также уровень перекисного окисления липидов по диеновым конъюгатам [8; 9; 10].

Проведенные исследования позволили установить, что наибольшей эффективностью в комплексном лечении больных РШМ II–III стадий обладает схема иммунотерапии, включающая прерывистый плазмаферез с последующей ЭИФТ, которая улучшает показатели клеточного и гуморального иммунитета, уменьшает основные клинические проявления токсичности химиотерапии, улучшает показатели субъективного состояния больных и качество их жизни, а также позволяет повысить показатели пятилетней выживаемости пациенток. Поскольку методики ЭИФТ предполагают забор из кровеносного русла больных от 200 до 1000 мл крови с ее специальной обработкой и последующим возвращением в кровеносное русло, при наличии показаний, необходимо предварительно

проводить гемостатическую, общеукрепляющую, кардиотропную, обезболивающую, антикоагулянтную, нейротропную, гепатотропную терапию в стандартных схемах.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алимходжаева, Л.Т. Циклоферон и экстракорпоральная терапия в оптимизации неoadъювантной ПХТ местно-распространенного РМЖ // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент – 2007. – № 1. С. 54–57. [Alimhodzhaeva, L.T. Cikloferon i ekstrakorporal'naya terapiya v optimizatsii neoad'yuvantnoj PHT mestno-rasprostranennogo RMZH // Medicinskiy zhurnal Uzbekistana. Tashkent – 2007. – № 1. S. 54–57].
2. Антонева, И.И. Иммунопатология и иммунотерапия рака яичников. Монография. – Ульяновск, 2007. – 143 с. [Antoneva, I.I. Immunopatologiya i immunoterapiya raka yaichnikov. Monografiya. – Ul'yanovsk, 2007. – 143 s].
3. Аюшева, Т.В. Аутогеохимиотерапия в сочетании с экстракорпоральной магнитной обработкой крови в комплексном лечении злокачественных опухолей костей: дисс... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2005. [Aysheva, T.V. Auto-geohimioterapiya v sochetanii s ekstrakorporal'noj magnitnoj obrabotkoj krvi v kompleksnom lechenii zlokachestvennyh opuholej kostej: diss... kand. med. nauk. – Rostov-na-Donu, 2005].
4. Воинов, В.А. Тактика эфферентной терапии при сепсисе // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2013. – № 2. – С. 75–78. [Voinov, V.A. Taktika effe-rentnoj terapii pri sepsise // Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova. – 2013. – № 2. – S. 75–78].
5. Гуцин, Н.С., Лесков В.П., Прозоровский Н.С. Экспериментальное обоснование экстракорпоральной иммунотерапии // Актуальные вопросы иммунофармакотерапии. – М, 1987. – С. 71–82. [Gushchin, N.S., Leskov V.P., Prozorovskij N.S. Eksperimental'noe obosnovanie ekstrakorporal'noj immunofarmakoterapii // Aktual'nye voprosy immunofarmakoterapii. – M, 1987. – S. 71–82].
6. Жаринов, Г.М., Молчанов, О.Е., Агафонова, М.В., Румянцев, С.Ю. Первый опыт локальной иммунотерапии онкогинекологических больных // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т.1. – № 2. – С. 75. [Zharinov, G.M., Molchanov, O.E., Agafonova, M.V., Rumyancheva, S.YU. Pervyj opyt lokal'noj immunoterapii onkoginekologicheskikh bol'nyh // Citokiny i vospalenie. – 2002. – T.1. – № 2. – S. 75].
7. Зинченко, С.В. Иммуномодуляторы в комплексной терапии онкологических больных (обзор литературы) // Поволжский онкологический вестник. – 2014. – № 1. – С. 57–64. [Zinchenko, S.V. Immunomodulatory v kompleksnoj terapii onkologicheskikh bol'nyh (obzor literatury) // Povolzhskij onkologicheskij vestnik. – 2014. – № 1. – S. 57–64].
8. Камышов, С.В., Пулатов, Д.А., Нишанов, Д.А., Юлдашева, Н.Ш. Влияние уровня экспрессии опухолевых маркеров на результаты лечения пациентов с раком шейки матки, получавших сопроводительную иммунотерапию // Евраз. онколог. журнал. – 2017. – № 1. – С. 68–76. [Kamyshov, S.V., Pulatov, D.A., Nishanov, D.A., Yuldasheva, N.SH. Vliyaniye urovnya ekspressii opuholevyyh markerov na rezul'taty lecheniya pacientov s rakom shejki matki, poluchavshih soprovoditel'nyuyu immunoterapiyu // Evraz. onkolog. zhurnal. – 2017. – № 1. – S. 68–76].
9. Камышов, С.В., Пулатов, Д.А., Юлдашева, Н.Ш. Изучение роли экстракорпоральной иммунотерапии в снижении токсических эффектов химиотерапии у пациентов с раком шейки матки // Евраз. онколог. журнал. – 2015. – № 4. – Т. 7. – С. 28–34. [Kamyshov, S.V., Pulatov, D.A., Yuldasheva, N.SH. Izucheniye roli ekstrakorporal'noj immunofarmakoterapii v snizhenii toksicheskikh effektov himiolutechovej terapii u pacientov s rakom shejki matki // Evraz. onkolog. zhurnal. – 2015. – № 4. – T. 7. – S. 28–34].
10. Киселева, Е.А., Волкова, С.Д., Чететкин, А.В. Развитие методов гравитационной хирургии крови в специализированном лечебном учреждении // Вестник службы крови России. – 2016. – № 3. – С. 10–14. [Kiseleva, E.A., Volkova, S.D., Chechetkin, A.V. Razvitiye metodov gravitacionnoj hirurgii krvi v specializirovannom lechebno uchrezhdenii // Vestnik sluzhby krvi Rossii. – 2016. – № 3. – S. 10–14].
11. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения / Под ред. Н.Н. Калинина. – М.: Тректор Технолоджи, 2006. – 168 с. [Klinicheskoye primeneniye ekstrakorporal'nyh metodov lecheniya / Pod red. N.N. Kalinina. – M.: Trektor Tekhnolodzhi, 2006. – 168 s].

12. Короткий, Н.Г., Уджуху, В.Ю., Флак, Г.А. Первый опыт применения цитафереза с экстракорпоральной терапией лейкоинфероном у больных псориазом // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1998. – № 3. – С. 36–38. [Korotkij, N.G., Udzhuhu, V.YU., Flaks, G.A. Pervyj opyt primeneniya citafereza s ekstrakorporal'noj terapijej lejkinferonom u bol'nyh psoriazom // Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznej. – 1998. – № 3. – S. 36–38].
13. Костюченко, А.Л. Эфферентная терапия. – СПб.: Фолиант, 2000. – 432 с. [Kostyuchenko, A.L. Efferentnaya terapiya. – SPb.: Foliant, 2000. – 432 s].
14. Лесков В.П., Гушин И.С. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия // Пульмонология. 1994. – № 4. – С. 10–14. [Leskov V.P., Gushchin I.S. Ekstrakorporal'naya immunofarmakoterapiya // Pul'monologiya. 1994. – № 4. – S. 10–14].
15. Менделенко, М.М., Кравченко, И.Н., Агаджанян, К.В., Кравченко, А.И. Получение цитокинов из лейкоцитов крови, активированных циклофероном // Росс. иммунолог. журнал. – 2001. – № 6. – Т.4. – С. 377–382. [Mendelenko, M.M., Kravchenko, I.N., Agadzhanjan, K.V., Kravchenko, A.I. Poluchenie citokinov iz lejkcitov krvi, aktivirovannyh cikloferonom // Ross. immunolog. zhurnal. – 2001. – № 6. – Т.4. – S. 377–382].
16. Никогосян, С.О., Кузнецов, В.В. Рак яичников: вопросы диагностики и современные методы лечения // Врач. – 2010. – № 9. – С. 2–9. [Nikogosyan, S.O., Kuznesov, V.V. Rak yaichnikov: voprosy diagnostiki i sovremennye metody lecheniya // Vrach. – 2010. – № 9. – S. 2–9].
17. Попович, А.М. Иммуноterapia в онкологии. Справочник по иммунотерапии для практического врача. – СПб: Диалог, 2002. – С. 335–352. [Popovich, A.M. Immunoterapiya v onkologii. Spravochnik po immunoterapii dlya prakticheskogo vracha. – SPb: Dialog, 2002. – S. 335–352].
18. Романес, М.А. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия больных псориазом : дисс... канд. мед. наук. – Москва, 2010. [Romanes, M.A. Ekstrakorporal'naya immunofarmakoterapiya bol'nyh psoriazom : diss... kand. med. nauk. – Moskva, 2010].
19. Снежко, Т.А. Экстракорпоральная иммуноterapia в комплексном лечении больных с рецидивами и рефрактерным течением лимфомы Ходжкина: дисс ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону – 2015. [Snezhko, T.A. Ekstrakorporal'naya immunoterapiya v kompleksnom lechenii bol'nyh s recidivami i refrakternym techeniem limfomy Hodzhkina: diss ... kand. med. nauk. Rostov-na-Donu – 2015].
20. Сумина, Д.С. Клинико-иммунологическая эффективность экстракорпоральной иммунофармакотерапии в комплексном лечении псориаза: автореф. дис. канд. мед. наук. – Курск, 2009. – 24 с. [Sumina, D.S. Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' ekstrakorporal'noj immunofarmakoterapii v kompleksnom lechenii psoriaza: avtoref. dis. kand. med. nauk. – Kursk, 2009. – 24 s].
21. Юдина, С.М. Экстракорпоральная иммунофармакотерапия больных сепсисом и тяжелой гнойной инфекцией // Вестн. интенс. трап. – 1995. – № 2. – С. 44–48. [Yudina, S.M. Ekstrakorporal'naya immunofarmakoterapiya bol'nyh sepsisom i tyazhelej gnojnoj infekciej // Vestn. intensiv. trapii. – 1995. – № 2. – S. 44–48].
22. Ярустовский, М.Б., Абрамян, М.В., Кротенко, Н.П., Комардина, Е.В. Методы молекулярной трансфузиологии в интенсивной терапии критических состояний // Вестн. Росс. Акад. мед. наук. – 2016. – № 4. – С. 13–19. [Yarustovskij, M.B., Abramyan, M.V., Krotenko, N.P., Komardina, E.V. Metody molekulyarnoj transfuziologii v intensivnoj terapii kriticheskikh sostoyanij // Vestn. Ross. Akad. med. nauk. – 2016. – № 4. – S. 13–19].
23. Bambauer, R., Latzo, R., Schiel, R. Therapeutic plasma exchange and selective plasma separation methods. Fundamental technologies, pathology and clinical results. Pabst Science Publishers, Lengerich/Berlin, 2013. – P. 395–402.
24. Bhardwaj, N. Harnessing the immune system to treat cancer // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117. – P. 1130–1136.
25. DiSaia, P.J., Creasman, W.T. (eds.). Clinical gynaecologic oncology. – 7th ed. – Mosby Elsevier, 2007. – 812 p.
26. Gattinoni, L., Powell, D.J., Rosenberg, S.A., Restifo, N.P. Adoptive immunotherapy for cancer: building on success // Nat. Rev. Immunol. – 2006. – № 6. – P. 383–393.
27. Gavrusev, A., Strotsky, A., Malashchitsky, D. Extracorporeal magnetic therapy for the treatment of chronic prostatitis // Eur. Urol. Suppl. – 2017. – N16. – Vol. 5. – P. 2192.
28. Panagiotou, A., Gaias, S., Cruz, D.N. Extracorporeal therapies in sepsis // J. Intensive Care Med. – 2013. – N5. – Vol. 28. – P. 281–295.
29. Rosenberg, S., Restifo, N., Yang, J., Morgan, R., Dudley, M. Adoptive cell transfer a clinical path to effective cancer immunotherapy // Nature Reviews Cancer. – 2008. – N8. – P. 299–308.
30. Sakuraba, A., Naganuma, M., Hibi, T., Ishii, H. Intensive therapy of granulocyte and monocyte absorption apheresis induces rapid remission in patients with ulcerative colitis // Gastroenterology. – 2003. – N4. – Vol. 124. – P. 1379.
31. Yoshioka, S., Fujiwara, H., Nakayama, T. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells promotes implantation rates in patients with repeated failure of IVF–embryo transfer // Hum Reprod. – 2009. – № 21. – P. 3290–3294.