

**ИНСТИТУТ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН**

УДК 616-006.6.

На правах рукописи

Хамидов Абдукаххор Кодирович

**КОРРЕКЦИЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С
МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЁННЫМ И ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ
РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПРОЦЕССЕ ХИМИОТЕРАПИИ**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.12 - онкология

Научный руководитель:

д.м.н. Расулов Самеъ Рахмонбердиевич

Душанбе 2019

Оглавление

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Общая характеристика работы.....	10
Глава 1. Обзор литературы.....	14
1.1. Некоторые аспекты рака молочной железы.....	14
1.2. Клинико-биохимические проявления синдрома эндогенной интоксикации у онкологических больных.....	19
1.3. Непрямая электрохимическая детоксикация в онкологической практике.....	29
1.4. Качество жизни больных с местно-распространёнными и генерализованными формами рака молочной железы.....	33
Глава. 2. Материал и методы исследования.....	39
Глава. 3. Оценка выраженности синдрома эндогенной интоксикации у больных с местно-распространёнными и генерализованными формами рака молочной железы до и после введения химиопрепаратов.....	47
3.1. Клинические проявления СЭИ у больных с местно-распространёнными и генерализованными формами рака молочной железы до и после введения химиопрепаратов.....	47
3.2. Биохимические показатели СЭИ у больных с местно-распространёнными и генерализованными формами рака молочной железы до и после введения химиопрепаратов	50
Глава 4. Непрямое электрохимическое окисление крови у больных с местно-распространёнными и генерализованными формами рака молочной железы раствором гипохлорита натрия	56
Глава 5. Качество жизни больных с местно-распространёнными и генерализованными формами рака молочной железы в процессе химиотерапии и после НЭХО раствором гипохлорита натрия	70
Обсуждение результатов.....	77

Заключение.....	84
Список литературы.....	87

Список сокращений

- АС - доксорубицин, циклофосфамид
АО – антиоксиданты
БАВ - биологически активные вещества
БПЖ - благополучие в повседневной жизни
ВНиСММ - вещества низкой и средней молекулярной массы
ГХН – гипохлорит натрия
ИИ – индекс интоксикации
ИКД - интракорпоральная детоксикация
КЖ - качества жизни
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
МДА – малоновый диальдегид
МЖ – молочная железа
МСМ – масса средних молекул
НЭХО - непрямо́е электрохимическое окисление
ОКЖ - общий показатель качества жизни
ОЛ - олигопептиды
ПМ – парамецийный тест
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПЭС - психоэмоциональное состояние
РМЖ – рак молочной железы
РП – рецепторы прогестерона
РЭ - рецепторы эстрогенов
САФ - циклофосфамид, доксорубицин, 5-фторурацил
СМФ - циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил
СРО - свободнорадикальное окисление
ССБ - социальное/семейное благополучие
СЭИ – синдром эндогенной интоксикации
ЭИ – эндогенная интоксикация
ЭКД - экстракорпоральная детоксикация

Введение

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) в структуре онкологической заболеваемости женского населения экономически развитых стран мира устойчиво занимает первое ранговое место. В мире ежегодно регистрируется более 1.5 млн. случаев данного заболевания и погибают от него около 500000 женщин [64,68, 92, 108, 160]. Самые высокие показатели РМЖ зарегистрированы в США и в странах Европы, а в России ежегодно регистрируются более 50 000 случаев рака молочной железы среди женского населения [43, 47, 48, 63, 68, 119].

В Республике Таджикистан заболеваемость раком молочной железы также имеет тенденцию к значительному росту и стабильно занимает первое ранговое место среди других злокачественных новообразований. Если в 2003 году впервые было выявлено 256 женщин с этой патологией, то в 2015 году установлено 463 случая, что составляет 13,1% среди других злокачественных опухолей всего населения. [85]. Около 60% больных обращаются за медицинскую помощь с наличием местно-распространенного и генерализованного процесса.

Основным компонентом лечения при местно-распространённых и генерализованных формах РМЖ является неoadьювантное системное лечение. Неoadьювантная химиотерапия в настоящее время рекомендуется также при крупных размерах операбельного рака для проведения в последующем органосохранных операций [95, 131,163].

Разработка новых химиопрепаратов и схем их введения позволяет в большинстве случаев добиваться длительной ремиссии болезни, но требует проведения сопроводительной терапии для коррекции осложнений химиотерапии, в частности, синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) [39, 62].

СЭИ относится к числу наиболее распространённых синдромов в практике клинической онкологии, скорость развития и степень клинической

манифестации которого зависят от локализации процесса и его стадии [53, 55, 115]. По данным Марусанова В.Е., у больных с распространённым раком лёгких СЭИ выявляется в 100% случаев, а при раке почки III–IV стадии у 31,3–47,2% больных [113]. Исследования Павловой В.И. [72] показали, что при II–III стадии РМЖ синдром эндогенной интоксикации более выражен, в сравнении с I стадией, и на этапах специального лечения уровень показателей СЭИ резко нарастает.

Эндотоксикоз у онкологических больных имеет смешанную природу и обусловлен такими факторами, как действие опухолевого процесса на метаболизм, иммуносупрессия, инвазия опухоли или сдавление ею жизненно важных органов, повреждающее воздействие лучевой терапии и применение цитостатических препаратов [11, 44, 60].

Клиническими проявлениями эндогенной интоксикации у онкологических больных являются общая слабость, повышенная утомляемость, тошнота, рвота, снижение аппетита вплоть до полной анорексии, бледность и желтизна кожи, сухость слизистых оболочек, потливость, лихорадка, боль в мышцах и суставах, психическая заторможенность, головная боль и головокружение, расстройство сна, анемия, снижение сопротивляемости к инфекционным заболеваниям.

Основными показателями эндотоксемии считаются биохимические показатели (билирубин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, амилаза, ЩФ), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), парамецийный тест (ПМ-тест), молекулы средней массы (МСМ), некротические тела сыворотки крови (НТ), активация ПОЛ и рост концентрации ПОЛ (молоновый диальдегид, пентан, ацетон и др.) в крови, эффективная концентрация альбумина (ЭКА) [110].

Лабораторные тесты, используемые для диагностики СЭИ делятся на рутинные (определение концентрации гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, токсической зернистости нейтрофилов, величины СОЭ, щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ, показатели клеточного и гуморального иммунитета, содержание билирубина, С-реактивного белка,

остаточного азота, мочевины) и специфические (парамецийный тест, реакция везикулообразования, определение гибели мышей с заблокированной РЭС после введения им внутривентриально токсических биологических жидкостей, тест миграции лейкоцитов в гемокультуре и другие [100]).

В работах последних лет более объективными и точными методами считаются определение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), уровень среднемолекулярных пептидов (СМП) и конечные продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови [4, 42, 72, 87].

В связи с вышеизложенным, можно сделать выводы, что диагностика ЭИ, которая насчитывает десятки проб и тестов, является не простой и не полностью решённой проблемой. Применение всех проб и тестов для диагностики ЭИ требует необходимости неоднократных заборов крови и использования дорогостоящих реактивов и аппаратуры, что не всегда выполнимо в регионах с ограниченными возможностями.

В связи с этим, рационально было бы из множества разнообразных показателей выбрать их минимальное число, которых принято называть так называемых универсальных маркеров (легко воспроизводимые маркеры: тромбоциты, средние молекулы, мочевина, креатинин, билирубин, лимфоциты, гематокрит, АЛТ, АСТ, ЛДГ, парамецийный тест, общее периферическое сопротивление, минутный объём сердца, сердечный индекс и др.), а также наиболее объективных маркеров, как ЛИИ и СМП.

Для снятия СЭИ и снижения токсичности химиотерапии онкологическим больным на сегодняшний день применяется ряд детоксикационных методов.

Считается, что существующие методы экстракорпоральной детоксикации, в частности, гемодиализ и гемосорбция, обладают недостаточной эффективностью по удалению гидрофобных токсинов. Применение же гипохлорита натрия сопровождается одновременным снижением обеих составляющих токсемии, причём выраженность эффекта нарастает по мере прогрессирования синдрома эндогенной интоксикации [21,

31, 109]. Большинство авторов считают, что непрямое электрохимическое окисление является достаточно эффективным методом и рекомендуют его к широкому использованию в лечении тяжёлых эндотоксикозов [5, 49, 50].

В исследованиях Касаткина В.Ф. с соавторами установлено, что у больных раком желудка курс непрямого электрохимического окисления крови гипохлоритом натрия эффективно снижает уровень средних молекул и пептидов средней массы в эритроцитах [31]. Так же имеется сообщение о непрямом электрохимическом окислении крови гипохлоритом натрия у больных распространённым раком лёгкого, при котором достоверно устранены клинико-лабораторные симптомы эндотоксикоза [25]. Установлено, что парентеральное введение ГХН оказывает гипосенсибилизирующее и иммуномодулирующее действие на функции иммунокомпетентных клеток [13]. П.А. Федотов [111] отмечает модулирующее влияние гипохлорита натрия в концентрациях 0,03-0,05% на синтез АТФ в лимфоцитах и, опосредованно, на активацию клеточного звена иммунитета, и рекомендует применение ГХН для коррекции тяжёлого вторичного иммунодефицита.

Вышеизложенное показывает, что экстракорпоральная детоксикация с применением ГХН является не только эффективным методом, но сочетает в себе относительную техническую простоту получения и введения в организм и материальную доступность, которые приемлемы в условиях нашей республики.

В изученной литературе мы не нашли конкретных работ о применении ГХН для снятия эндогенной интоксикации при проведении интенсивных курсов химиотерапии у больных раком молочной железы. В связи с этим решено изучать эффективность данного метода у больных с местно-распространёнными и генерализованными стадиями рака молочной железы и его влияние на качество жизни больных в процессе специальной терапии.

Оценка КЖ может использоваться как критерий эффективности лечения, для прогноза заболевания, его значения могут служить для

оптимального выбора терапии и её коррекции [58, 172]. Оценка КЖ может помочь врачу индивидуализировать терапию и получить важную для прогноза заболевания информацию [28].

К наиболее используемым «онкоспецифическим» опросникам, предназначенным для изучения качества жизни у больных со злокачественными заболеваниями, относятся американский FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) и европейский – EORTC QLQC30 (European Organisation for Research and Treatment Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30). Эти опросники широко используются в многоцентровых клинических исследованиях в Европе, США и Канаде, их валидность доказана в рамках различных международных клинических исследований [28, 35, 105, 174].

Оценка качества жизни женщин, больных РМЖ, осуществляется достаточно давно с помощью специальных опросников, содержащих варианты стандартных ответов на стандартные вопросы, составленные для подсчёта по методу суммирования рейтингов [57, 140].

В доступной литературе мы не встретили оценки влияния НЭХО крови раствором ГХН на качество жизни больных РМЖ в процессе химиотерапии. В связи с этим, данный вопрос стал частью нашего исследования.

Общая характеристика работы

Связь работы с научными программами (проектами, темами и т.д.)

Диссертационная работа выполнялась в рамках научно-исследовательской работы кафедры онкологии Государственного образовательного учреждения «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» «Медико-социальные аспекты злокачественных опухолей молочной железы в Таджикистане» (2013-2017). ГР № 011ТJ00305.

Цель работы

Целью работы является коррекция эндогенной интоксикации у больных с местно-распространённым и генерализованным раком молочной железы в процессе интенсивных курсов химиотерапии.

Задачи исследования

1. Определение степени выраженности эндогенной интоксикации у больных с местно-распространённым и генерализованным раком молочной железы до начала и в процессе курсов химиотерапии, а также ее влияния на качество жизни.
2. Изучение влияния непрямого электрохимического окисления на выраженность эндогенной интоксикации и качество жизни у больных с местно-распространённым и генерализованным раком молочной железы в процессе химиотерапии.
3. Разработка оптимальных доз и сроков введения раствора гипохлорита натрия, как методов коррекции эндогенной интоксикации у больных с местно-распространённым и генерализованным раком молочной железы в процессе химиотерапии.

Научная новизна

На достаточном клиническом материале изучена степень выраженности эндогенной интоксикации у больных с местно-распространённым и генерализованным раком молочной железы до начала и в процессе курсов химиотерапии, путём определения несколько маркеров интоксикации.

Впервые изучено влияние непрямого электрохимического окисления крови на выраженность эндогенной интоксикации и качество жизни у больных с местно-распространённым и генерализованным раком молочной железы в процессе химиотерапии.

На основании полученных результатов разработаны оптимальные дозы и сроки введения раствора гипохлорита натрия, как метод коррекции эндогенной интоксикации у больных с местно-распространённым и генерализованным раком молочной железы в процессе химиотерапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Исследование клинико-биохимических показателей синдрома эндогенной интоксикации указывает на увеличение их значений по сравнению со среднестатистической нормой, а после проведения курса химиотерапии эти показатели нарастают до уровня I, а по некоторым показателям до II степени эндогенной интоксикации.

2. Применение 0,03% раствора гипохлорита натрия в качестве экстракорпорального метода детоксикации снижает уровень эндогенной интоксикации и улучшает качество жизни у больных с местно-распространёнными и генерализованными формами рака молочной железы после химиотерапии.

3. Внутривенное введение 0,03% раствора гипохлорита натрия в кубитальную вену не сопровождается грозными осложнениями и может широко применяться в клинической практике для снятия эндогенной интоксикации в процессе химиотерапии у больных с местно-распространёнными и генерализованными формами рака молочной железы.

Личный вклад диссертанта

Соискателем непосредственно проведен сбор научной информации по клиническим наблюдениям больных с местно-распространёнными и генерализованными формами рака молочной железы до и после химиотерапии, а так же после детоксикации 0,03% раствором гипохлорита натрия, проведен статистический анализ полученных результатов,

опубликованы статьи, внедрены и апробированы результаты исследования в профильных отделениях центра. Участвовал в разработке рационального предложения.

Апробация работы

Основные положения работы доложены на IX Съезде онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (15-17 июня 2016 г., Минск, Республика Беларусь), на ежегодной научно-практической конференции ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» (Душанбе 25 ноября 2016 г. и 17 ноября 2017 г.).

Диссертационная работа обсуждена на заседании Ученого совета ГУ «Республиканский научный центр онкологии» МЗ и СЗН РТ 25.09.2017 г., г. Душанбе (протокол №2). Апробация диссертации состоялась на заседании межкафедральной комиссии по хирургическим дисциплинам ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» 14.12.2018 г., г. Душанбе (протокол № 2).

Практическая значимость исследования

Полученные результаты доказали, что электрохимический метод коррекции эндогенной интоксикации с применением 0,03% раствора гипохлорита натрия даёт возможность снизить степень токсичности продуктов распада опухоли, уменьшить степень эндогенной интоксикации в процессе химиотерапии и способствует улучшению качества жизни больных с местно-распространённым и генерализованным раком молочной железы.

Результаты применения экстракорпоральной детоксикации крови 0,03% раствором гипохлорита натрия в лечении больных с местно-распространёнными и генерализованными формами рака молочной железы показали, что метод целесообразно использовать в процессе химиотерапии этих пациентов.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения химиотерапии и паллиативной помощи Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан и в учебном процессе кафедры онкологии Государственного образовательного учреждения «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, 4 из которых напечатаны в журналах, входящих в список, рецензируемый ВАК при Президенте РТ. По результатам исследования получено рационализаторское предложение «Способ снижения эндогенной интоксикации раствором гипохлорита натрия у больных с местно-распространёнными и генерализованными формами рака молочной железы после химиотерапии» - №000104 от 16.04.2015г.

Структура и объём работы

Диссертация изложена на 108 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трёх глав результатов собственных исследований, заключения с обсуждением результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Список литературы включает 175 источников, из них 128 на русском и 47 на иностранных языках. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами и 8 рисунками.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Некоторые аспекты рака молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) в странах с развитой экономикой занимает лидирующую позицию среди онкологических патологий у лиц женского пола, и число женщин, страдающих РМЖ из общего числа онкологических больных, составляет 21,6%. Высокий коэффициент заболеваемости РМЖ отмечается в развитых странах и составляет 73,4 на 100 000 население. Каждый год заболеваемость данной патологией наблюдается у более 1,5 миллионов людей, летальный исход от которой отмечается у 500 тыс. женщин [64, 68, 92, 108, 160]. Самые высокие показатели РМЖ зарегистрированы в США и в странах Европы, а в России каждый год наблюдается более 50 000 случаев данного заболевания среди лиц женского пола [43, 47, 48, 63, 68, 119].

В государствах СНГ удельный вес рака молочной железы среди других злокачественных опухолей варьирует от 18-19% (Россия, Казахстан, Узбекистан, Беларусь) до 28-36% (Армения, Грузия) [1]. При этом пациенты с III-IV стадией встречаются в 35-45% случаев [17, 92].

В Республике Таджикистан РМЖ также занимает лидирующую позицию среди злокачественных опухолей, при этом его доля сохраняет тенденцию к повышению. Если в 2003 году впервые было выявлено 256 женщин с этой патологией, то в 2015 году установлено 463 случая, что составляет 13,1% среди других злокачественных опухолей всего населения. Наиболее часто РМЖ встречается в возрасте 35-54 лет, что составляет 60,9%. Удельный вес больных с запущенными формами заболевания составляет 37% [85].

Заболеваемость раком молочной железы в развитых странах растет в результате распространения факторов риска данной патологии в женской популяции, а так же массового распространения маммографического

скрининга, в результате которого выявляются образования, которые в отсутствие скрининга не были бы выявлены [38, 83, 139, 155, 156, 161, 166].

Для оценки результатов диагностики рака молочной железы большое значение имеет его ранняя выявляемость. Хотя на сегодняшний день в мерах ранней диагностики РМЖ современная медицина достигла некоторых успехов, показатели ранней выявляемости данной патологии все еще нельзя назвать удовлетворительными.

На сегодняшний день к мерам раннего диагностирования РМЖ относят: определение групп лиц с повышенным риском развития злокачественной опухоли молочной железы; наблюдение генетически предрасположенных лиц с риском развития РМЖ; создание широкой сети кабинетов врачей-маммологов; организация выездных консультаций врачей-маммологов; создание скрининговых программ; амбулаторное наблюдение женщин с комплексным обследованием (рентгеномаммография, УЗИ, врачебный осмотр); техническое оснащение. Однако, в регионах с ограниченными экономическими ресурсами проведение этих мероприятий трудноосуществимо. В связи с этим, в Республике Таджикистан доля больных с местно-распространёнными и генерализованными формами РМЖ остается высокой.

В последнее время при выборе тактики лечения рака молочной железы, как большинство злокачественных новообразований, наряду с известными факторами, учитываются прогностические и предсказывающие факторы. К прогностическим факторам можно отнести признаки, характеризующие особенности клинического течения и исход данной патологии. При операбельных формах РМЖ главными факторами, определяющими последующее течение рака, являются размеры и морфологическая структура образования, а также вовлеченность регионарных лимфоузлов. То есть прогностические факторы обуславливают ход течения патологии. К предсказывающим (predictive factors) относятся те факторы, которые способствуют определению группы пациентов с наличием ответной реакции

на проводимую терапию, например, состояние рецепторов стероидных гормонов и эффект от гормональной терапии. Данные предикторы могут быть и прогностическими. Наряду с этим, проводимые исследования в области молекулярной биологии позволяют определить новые способы лечения опухоли молочной железы, что обусловлено изучением генетической особенности каждого новообразования, принципов ангиогенеза и распространения рака [89, 142]. По кратким обзорам Семиглазова В.Ф. о новых сведениях по раку молочной железы, представленных на 12-конференции в Сан-Галлене (2011) был принят новый подход к системной терапии с учётом подтипов РМЖ, продолжается тенденция к сокращению объёма хирургического вмешательства до отказа от полной подмышечной диссекции при определённых обстоятельствах, а так же более широкое применение ускоренной лучевой терапии [91].

Хирургический метод остаётся основным и наиболее эффективным при начальных стадиях процесса, а в поздних стадиях при применении комплексной терапии операция является важнейшим звеном лечения РМЖ [63, 65, 82, 90, 93, 97, 116, 144, 151, 158, 170].

В последние десятилетия при оперативном лечении злокачественной опухоли молочной железы на первом этапе принято использовать органосберегающие виды операций с одновременной либо отсроченной пластикой молочной железы, благодаря чему повышается качество жизни больных, нежели при полном удалении молочной железы. При этом адекватным считается сочетание хирургического лечения с лучевой терапией оставшейся части железы, что сокращает риск местного рецидива на 60% и улучшает двадцатилетнюю общую выживаемость на 3-6% [95, 116, 151, 158, 159, 175].

Проведение системной адъювантной терапии операбельного РМЖ до недавнего времени основывалось на клинко-патоморфологических факторах, таких как стадия опухоли и состояние регионарных лимфоузлов. На сегодняшний день благодаря осведомлённости о биологической

гетерогенности опухоли и возможности определения молекулярного подтипа РМЖ существует дифференцированный подход к этому вопросу. Большую роль среди факторов прогноза имеет вовлечение в процесс подмышечных лимфоузлов и их количество. У больных с отсутствием такового прогноз характеризуется размерами первичной опухоли (pT), степенью выявления опухолевых клеток и возрастом пациентки. При выборе адъювантной терапии, в первую очередь, играет роль определение чувствительности опухоли к гормонам, о которой можно судить по уровню рецепторов эстрогенов (РЭ) и/или прогестерона (РП) в тканях новообразования. В случае обнаружения рецепторов к стероидным гормонам хотя бы у 1% опухолевых клеток по данным иммуногистохимического исследования, принято считать, что имеется потенциальная чувствительность к гормонам. Необходимость проведения адъювантной химиотерапии у больных трижды негативным (ER-, PR-, HER2-) и HER2-позитивным РМЖ не вызывает сомнений [94, 95, 107].

Неoadъювантное системное лечение предполагает применение химиопрепаратов по поводу местно-распространённой или генерализованной формы РМЖ. Неoadъювантная химиотерапия в настоящее время рекомендуется также при крупных размерах операбельного рака для проведения в последующем органосохранных операций [95, 131,163].

Таким образом, в связи с серьёзными достижениями молекулярной онкологии, генетики и иммунологии, которые обеспечили более глубокое понимание механизмов развития и прогрессии рака, химиотерапевтическое лечение может применяться на всех стадиях развития РМЖ.

До настоящего времени наиболее популярными химиопрепаратами, применяемыми как в монотерапии, так и при комбинированной, считаются циклофосфамид, 5-фторурацил, доксорубицин и метотрексат. Названные препараты входят в состав таких популярных комбинированных химиопрепаратов, как CMF (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил), CAF (циклофосфамид, доксорубицин, 5-фторурацил) и AC (доксорубицин, циклофосфамид) [106]. Традиционными схемами первой линии терапии

являются CMF и антрациклинсодержащие (AC, CAF). Схемы с включением антрациклиновых антибиотиков являются эффективнее схемы CMF, хотя характеризуются большей токсичностью [76, 154, 145]. Другие авторы сообщают данные о том, что применение схемы FAC при диссеминированном раке молочной железы позволяет получить общий объективный эффект более чем в 60% случаев и данная комбинация цитостатиков считается малотоксичной [26]. Есть мнение, что схему CMF целесообразно применять у больных пожилого возраста и с сопутствующей патологией, которая является относительным противопоказанием для других схем [43]. Появление в арсенале химиотерапевтов препаратов нового класса (паклитаксел, доцетаксел, винорельбин, капецитабин, гемцитабин) обусловило разработку режимов комбинированной химиотерапии, включающих последние и антрациклины [86, 129, 153]. При использовании антрациклин-содержащих схем терапии без таксанов полный патоморфологический регресс достигается только в 6-15%, а добавление таксанов (таксаны+антрациклины) увеличивает частоту полной морфологической регрессии до 20-50% [95, 148]. Для больных с HER2 положительного РМЖ анти-HER2-терапия (трастузумаб, лапатиниб) в комбинации с химиотерапией на дооперационном этапе позволяет существенно увеличить частоту полных морфологических регрессий [103, 131, 150].

На сегодняшний день, наряду с традиционными химиопрепаратами при местно-распространённых и генерализованных формах РМЖ широко применяются принципиально новые группы препаратов (антрациклины, таксаны, таргетные препараты), алкилирующие препараты (производные платины), антиметаболиты (гемзар, кселода), винкаалкалоиды (навельбин) [66, 102, 147, 164]. Появление новых лекарственных средств в большинстве случаев способствует увеличению продолжительности ремиссии заболевания. Однако имеются и свои минусы – при использовании химиопрепаратов возникает необходимость применения сопутствующей

терапии для профилактики возникновения осложнений, в частности, синдрома эндогенной интоксикации [39, 62].

Актуальнейшей проблемой, встающей как перед фармработниками, занимающимися разработкой лекарственных препаратов, так и перед специалистами при назначении терапии, является уменьшение их токсического воздействия [9, 10, 128]. На сегодняшний день эта проблема, главным образом, решается двумя путями: изучение токсического воздействия различных комбинаций препаратов и режимов цитостатиков с дальнейшим отбором среди них наименее опасных, а также разработка лекарственных средств, которые способны избирательно уменьшить токсическое воздействие (антитоксических модификаторов) [74].

1.2. Клинико-биохимические проявления синдрома эндогенной интоксикации у онкологических больных

Синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) – это клинический комплекс симптомов патологических состояний органов и систем организма, обусловленный накоплением в тканях и биологических жидкостях эндотоксинов – продуктов естественного обмена в аномально высоких концентрациях, медиаторов воспаления, экзо- и эндотоксинов, продуктов клеточного и белкового распада и так далее [18].

По определению ряда авторов в современном понимании синдром эндогенной интоксикации представляет собой совокупность симптомов, обусловленных нарушением клеточных структур. Данный процесс приводит к обменным нарушениям и функциональным расстройствам независимо от этиологического фактора [15, 16, 69, 98, 113].

Понятие, характеризующее степень проявления эндогенной интоксикации на основании клинико-лабораторных данных и электрофизиологических тестов названо эндотоксикозом. Выраженность эндотоксикоза определяет момент присоединения к комплексному

интенсивному лечению эфферентных методов детоксикации и гемокоррекции.

При этом следует отметить, что в развитии эндотоксикоза, кроме токсических лигандов, принимают участие такие факторы патогенеза, как расстройства микроциркуляции, вторичное угнетение иммунитета, повышение числа продуктов промежуточного обмена веществ в клетках и системах. Большую роль в развитии эндотоксикоза имеют особенности микрофлоры и характер её токсинов, являющихся триггерами в каскадных реакциях образования эндогенных биологически активных веществ (БАВ), а также медиаторов липидной и белковой природы [110].

Синдром эндогенной интоксикации является одним из наиболее распространённых 91 синдромов, встречающихся в практической онкологии, а прогрессирование процесса и интенсивность клинических проявлений зависят от его локализации очага, его формы и стадии [53, 55, 115]. Согласно приведенным данным Марусанова В.Е., при распространённых злокачественных опухолях лёгких синдром эндогенной интоксикации отмечается у 100% больных, а при злокачественном поражении почек III–IV стадии СЭИ наблюдается в 31,3–47,2% случаев [113]. Исследования Павловой В.И. [72] показали, что при II–III стадии РМЖ синдром эндогенной интоксикации более выражен, в сравнении с I стадией, и на этапах специального лечения уровень показателей СЭИ резко нарастает.

Эндотоксикоз у онкологических больных имеет смешанную природу и обусловлен такими факторами, как действие опухолевого процесса на метаболизм, иммуносупрессия, инвазия опухоли или сдавление ею жизненно важных органов, повреждающее воздействие лучевой терапии и применение цитостатических препаратов [11, 44, 60].

В литературе по клинике, патогенезу и лечению ЭИ при различных заболеваниях в настоящее время можно встретить множество работ, в том числе и обзорных [46, 51, 117, 132, 133, 143].

Клиническими проявлениями эндогенной интоксикации у онкологических больных являются общая слабость, повышенная утомляемость, тошнота, рвота, снижение аппетита вплоть до полной анорексии, бледность и желтизна кожи, сухость слизистых оболочек, потливость, лихорадка, боль в мышцах и суставах, психическая заторможенность, головная боль и головокружение, расстройство сна, анемия, снижение сопротивляемости к инфекционным заболеваниям. Считается, что клинические проявления синдрома эндогенной интоксикации малоспецифичны и характеризуются общими симптомами [104]. Выраженность перечисленных признаков в разных случаях может меняться в зависимости от формы и стадии опухолевого процесса, особенностей и эффекта терапии, наличия сопутствующих заболеваний, осложнений и многих других обстоятельств. В ранней диагностике злокачественных новообразований в онкологии особое значение придаётся синдрому малых признаков, которые по сути являются проявлением эндогенной интоксикации. По данным Сафиуллиной А.Ф., клинические симптомы эндогенной интоксикации у пациенток с I стадией РМЖ отмечались в 33,3%, при II стадии – в 45,0-68,7%, при III стадии процесса этот показатель составил 96,0%, а при IV стадии – 100% [87].

Важную роль в патогенезе развития эндогенной интоксикации играют вещества с низкой и средней молекулярной массой (ВНиСММ) от 500 до 5000Д, а также олигопептиды (ОП) с молекулярной массой до 10–15кД [40, 45]. В 80% случаев вещества с низкой и средней молекулярной массой являются продуктами нарушения обмена белков, а в 20% они являются биологически активными веществами и комплексами промежуточного обмена. Вещества с низкой и средней молекулярной массой по химическому составу являются неоднородными и гетерогенными веществами, которые образуются в результате нормального и нарушенного обмена веществ и представляют собой высококонцентрированные продукты либо продукты клеточной деградации. Помимо этого ВНиСММ являются медиаторами

воспаления, продуктами ПОЛ, микробными токсинами и антигенными продуктами распада клеток [15, 72]. Определено, что эндогенная интоксикация у пациентов со злокачественной опухолью развивается вследствие тяжёлых, порой и необратимых расстройств в процессах обмена веществ, которые происходят при окислительном стрессе, и проявляются нарушением белкового обмена, повышенным катаболизмом, развитием кахексии на фоне функционального нарушения выделительных систем, повышенным содержанием в крови и депо тканей продуктов метаболизма и токсинов, число которых в случае опухолевого распада значительно увеличивается [6, 7, 62, 125].

При детоксикации, т.е. обезвреживании токсинов, чужеродных ядов и микробных токсических веществ большое значение имеют обладающие ферментативной активностью гепатоциты и другие органы: лёгкие, ЖКТ, селезёнка, почки, система фиксированных фагоцитирующих мононуклеаров [22, 49].

Функциональная активность систем естественной детоксикации значительно снижается не только в процессе развития опухолевого процесса, но и в процессе проведения химиолучевой терапии. Проведение лучевой терапии и интенсивных схем химиотерапии злокачественных опухолей, которые сопровождаются побочными эффектами, в том числе нарушением функции выделительных органов, приводит к нарастанию эндогенной интоксикации. Исследование В.И. Павлова с соавторами показало, что СЭИ у пациентов с раком молочной железы обусловлен повышенным содержанием общего и катаболического пула веществ с низкой и средней молекулярной массой как в плазматической части крови, так и на гликокаликсе эритроцитов, их перераспределением между белками плазмы крови и мембраной эритроцитов, увеличением концентрации олигопептидов, что характерно для II стадии эндотоксикоза. Интенсивность СЭИ увеличивается после выполнения хирургического вмешательства и выражается увеличением процессов катаболизма в плазме, повышенной концентрацией в плазме крови

и на эритроцитах ВНиСММ и ОП. Наибольшие проявления эндогенной интоксикации наблюдались у пациентов, получавших лучевую терапию. Это отражалось повышением концентрации на эритроцитах и в плазме ВНиСММ, главным образом катаболического пула веществ, а также уменьшением их концентрации в моче [70].

Практически все противоопухолевые препараты обладают гепатотоксическим действием. Применяемые в лечении рака молочной железы производные платины обладают также нефротоксичным действием.

В клинической практике определение всех компонентов эндогенной интоксикации, которых насчитывается более 300, не представляется возможным. Как правило, наряду с клинической оценкой пользуются интегральными показателями в оценке эндотоксикоза. Основными показателями эндотоксемии считаются биохимические показатели (билирубин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, амилаза, ЩФ), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), парамещийный тест (ПМ-тест), молекулы средней массы (МСМ), некротические тела сыворотки крови (НТ), активация ПОЛ и рост концентрации ПОЛ (молоновый диальдегид, пентан, ацетон и др.) в крови, эффективная концентрация альбумина (ЭКА) [110].

Лабораторные тесты, используемые для диагностики СЭИ подразделяются на рутинные (исследование гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и т.д.) и специфические (парамещийный тест, реакция везикулообразования, тест миграции лейкоцитов в гемокультуре и другие) [100].

В работах последних лет более объективными и точными методами считаются определение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и уровень среднемолекулярных пептидов (СМП) в крови [4, 42, 72, 87]. По данным Сафиуллиной А.Ф., при поступлении в клинику у больных всеми стадиями РМЖ показатели ЛИИ были повышены в 1,6-2,3 раза [87].

Популярным методом оценки степени эндогенной интоксикации является определение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), который высчитывается по формуле:

$$\text{ЛИИ} = \frac{4(\text{миелоциты}) + 3(\text{метамиелоциты}) + 2(\text{палочкоядерные нейтрофилы}) + (\text{сегментоядерные}) (\text{плазмоциты}+1)]}{[(\text{лимфоциты}+\text{моноциты}) (\text{эозинофилы}+1)]}$$

Референтная величина приблизительно составляет 1,0.

Показатели ЛИИ у больных с инфекционными и гнойно-септическими заболеваниями напрямую зависят от клинических проявлений патологического состояния и интенсивности эндогенной интоксикации. Увеличение индекса до 4,9 говорит о наличии бактериального фактора в развитии эндогенной интоксикации. Повышение ЛИИ до 2-3 свидетельствует об ограниченном инфекционном очаге, либо о наличии некробиотических изменений в тканях. Снижение числа лейкоцитов наряду с повышенным ЛИИ можно является плохим прогностическим фактором. Данный показатель может служить одним из критериев успешности применяемой терапии [36].

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) относится к типичным реакциям свободнорадикального типа. В случае дисбаланса между процессами свободнорадикального окисления и антиоксидантов развивается окислительный стрессом, при котором возрастает риск развития многих патологий инфекционной и неинфекционной этиологии [122].

До сих пор не совсем ясно, какие из продуктов ПОЛ являются адекватным критерием токсемии, так как лабораторное определение в клинике короткоживущих, но гиперактивных фракций ПОЛ весьма затруднительно, а стойкие и стабильные конечные продукты далеко не всегда отражают суть процесса, происходящего в тканевых структурах. Первичные продукты ПОЛ, будучи веществами весьма нестойкими, довольно быстро разрушаются с образованием вторичных продуктов ПОЛ: альдегидов, кетонов, спиртов и эпоксинов. Среди конечных продуктов ПОЛ наиболее

популярным индикатором окислительного стресса в медицинских исследованиях считается МДА, поскольку МДА является относительно стабильным продуктом при физиологических условиях и процедура его определения довольно проста [19, 32, 54].

Малоновый диальдегид ($C_3H_4O_2$) представляет собой низкомолекулярное соединение с молекулярной массой - 72,07. Малоновый диальдегид обладает свойством поглощения в кислой среде ультрафиолетовых лучей, длина волны которых составляет 245 нм, и в щелочной среде – УФ лучей с длиной волны 267 нм [14]. Причем сам малоновый диальдегид не обладает свойством флуоресценции..

Существуют две большие группы методов определения малонового диальдегида: прямые методы, то есть когда изучается непосредственно сам МДА, и непрямые методы – проводимые с использованием некоторых соединений, обладающих свойствами флуоресценции, поглощения и так далее, с которыми происходят реакции продуктов МДА, и посредством этого появляется возможность их регистрации. Одним из вариантов прямых методов является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с ультрафиолетовой спектрофотометрией. Данный способ определения является основным вариантом прямого метода изучения МДА по своей специфичности и чувствительности, однако в данном методе имеются свои нюансы и технические сложности. При проведении высокоэффективной жидкостной хроматографии необходимо соблюдать корректность подготовки проб и строго применять именно свежие стандарты. По этой причине данный метод имеет ограничения его использования на практике.

Наиболее популярным вариантом из непрямых методов является метод определения с тиобарбитуровой кислотой (ТБК). При использовании данного метода трудности возникают, в первую очередь, по причине его неспецифичности. Учитывая тот факт, что источником МДА могут являться и продукты распада ДНК при её окислительном разрушении, а, возможно, и

других нелипидных молекул, применение малонового диальдегида в качестве количественного индекса, может быть ограниченным, даже при создании абсолютных для определения и анализа проб условиях. Проба с тиобарбитуровой кислотой характеризуется большой чувствительностью. Данным методом можно определить даже наномолярные концентрации чистого МДА-стандарта. Другая трудность состоит в том, что ТБК реагирует и с другими соединениями с образованием красного пигмента при высокой температуре и низком рН (некоторые альдегиды, дезоксисахара, сиаловые кислоты, гликозилированные белки). Образование 1:2 МДА:ТБК невозможно определить с помощью спектрофотометрического исследования. Вероятно, при повышении температуры ТБК реагирует с МДА, который образуется в результате гидроперекисей при реакции. Данный факт был определен во время экспериментального смешивания в реакционной среде ионов переменных металлов (меди и железа).

Увеличение содержания малонового диальдегида – промежуточного продукта свободнорадикального окисления - говорит о развитии окислительного стресса. Кроме того, МДА сам является токсичным продуктом, который приводит к развитию эндогенной интоксикации. То есть имеется прямая взаимосвязь между содержанием МДА и выраженностью интоксикации организма. Учитывая этот факт, исследователи рекомендовали использовать термин « индекс присутствия реактивных разновидностей кислорода», а сам малоновый диальдегид использовать в качестве маркера липидной перекисидации, а также в качестве маркера тканевых расстройств [52, 152, 168].

Имеются работы, где изучались процессы перекисного окисления липидов плазмы крови у больных со злокачественными новообразованиями в зависимости от стадии и морфологической формы опухоли. В результате установлено достоверное увеличение уровня МДА у данной категории больных до начала лечения, значимых различий уровня МДА в зависимости от стадий и морфологии не обнаружено [41].

Одним из проявлений нарушения метаболических функций при проведении полихимиотерапии злокачественных опухолей является активация ПОЛ. Неконтролируемое накопление высокотоксичных продуктов ПОЛ в конечном итоге приводит к нарушению структуры и функциональной организации клеточных систем, в частности, дезинтеграции эндоплазматического ретикула и мембран митохондрий, а так же ингибированию синтеза важных биохимических соединений. Предполагаются, что такие изменения, происходящие в организме при химиотерапии, играют определённую роль в возникновении побочных токсических эффектов и осложнений. Установлено, что после ПХТ у больных с cancer ovarii в плазме крови наблюдается достоверное увеличение уровня МДА [75]. По данным Матвеевой И.И. с соавторами, содержание МДА у 75% больных со злокачественными новообразованиями, независимо от локализации первичной опухоли, в 1,5 - 1,8 раза выше, чем в норме [62].

Общепринятым маркером эндогенной интоксикации, позволяющим оценивать тяжесть и прогноз заболевания и эффективность проводимого лечения, является уровень низко- и среднемолекулярных белков (веществ низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ)), а также их белковой составляющей - олигопептидов. Считается, что средние молекулы присутствуют в крови здоровых людей в небольшой концентрации [24, 45, 71].

Понятие МСМ объединяет различные по химической структуре компоненты, выделяемые из крови больных, с молекулярной массой от 500 до 5000 Д. В состав МСМ входят около 30 биологически активных пептидов, среди них: вазопрессин, окситоцин, глюкагон, кальцитонин, а также полиамины, многоатомные спирты, углеводы, которые выполняют роль неспецифических маркеров интоксикации при почечной недостаточности, острой ожоговой токсемии, инфаркте миокарда, абсцессах лёгких и злокачественных новообразованиях [12].

При развитии СЭИ содержание этих веществ значительно возрастает. Исследование Сухотерина И.В. показало, что значения МСМ у здоровых женщин колебались в пределах от 0,230 до 0,460 усл.ед. У больных раком молочной железы III – IV стадии показатели МСМ составили от 0,330 до 0,380 усл.ед. [104]. Показатели СМ в сыворотке крови напрямую зависят от тяжести процесса заболевания. Наиболее высокие показатели СМ, от 0,8 - 0,9 усл. ед. и выше, встречаются у больных с острой и хронической почечной недостаточностью; при печеночной коме, разлитом гнойном перитоните, остром панкреатите, тромбоэмболических осложнениях, сепсисе, ожоговой токсемии показатели СМ составляют от 0,4 до 0,8 усл. ед.; показатели СМ ниже 0,4 усл. ед. наблюдаются, как правило, после хирургических вмешательств, а также при черепно-мозговой травме, местном перитоните, онкологических заболеваниях, нарушениях мозгового кровообращения [24, 34, 45, 73]. В исследованиях Неродо Г.А. с соавторами не было выявлено увеличения уровня МСМ в плазме крови больных раком шейки матки без отдаленных метастазов. Это объяснилось тем, что у больных данной группы не происходило значительного усиления катаболических процессов [27]. Однако, у больных раком шейки матки с метастазами всё же наблюдается усиление деградации белков. Увеличение в крови числа веществ средней молекулярной массы обусловлено расстройством их элиминации из организма, повышенным образованием в тканях, или же сочетанием обоих факторов. Известно, что эндотоксемия различного генеза характеризуется повышением концентрации молекул средней массы, при этом уровень их числа зависит от степени тяжести состояния пациентов. Таким образом, уровень МСМ может являться показателем степени токсикоза [101]. По данным Боброва В.М., у больных с мастоидитом при поступлении в клинику уровень МСМ был выше нормы и достигал до 0,40 усл. ед., с паратонзиллярными абсцессами - до 0,33-0,55 усл. ед., с осложнёнными фурункулами носа - до 0,41 усл. ед., при острых и хронических синуситах с орбитальными осложнениями - 0,35-0,54 усл. ед., у больных с

парафарингитом 0,30-0,36 усл. ед., с абсцедирующим эпиглоттитом - 0,31-0,41 усл. ед. [8].

В связи с выше изложенным, можно сделать вывод, что диагностика ЭИ, которая насчитывает десятки проб и тестов, является не простой и не полностью решённой проблемой. Применение всех проб и тестов для диагностики ЭИ требует необходимости неоднократных заборов крови и использования дорогостоящих реактивов и аппаратуры, что не всегда выполнимо в регионах с ограниченными возможностями. В связи с этим, рационально было бы из множества разнообразных показателей выбрать их минимальное число, которых принято называть универсальными маркерами (легко воспроизводимые маркеры: тромбоциты, средние молекулы, мочевины, креатинин, билирубин, лимфоциты, гематокрит, АЛТ, АСТ, ЛДГ, парамецийный тест, общее периферическое сопротивление, минутный объём сердца, сердечный индекс и др.), а также наиболее объективных маркеров, как ЛИИ и СМП.

1.3. Непрямая электрохимическая детоксикация в онкологической практике

Для снятия СЭИ и снижения токсичности химиотерапии онкологическим больным на сегодняшний день применяется ряд детоксикационных методов. Применяемые в настоящее время методы детоксикации разделяются на две группы: интракорпоральные методы детоксикации (ИКД) и экстракорпоральные методы детоксикации (ЭКД) [126]. Традиционные методы ИКД (инфузионная терапия, форсированный диурез, санация и стимуляция кишечника, энтеросорбция) проводятся в соответствии с общепринятыми алгоритмами интенсивной терапии. При более выраженном эндотоксикозе, особенно в процессе неоднократных курсов химиотерапии, традиционные методы ИКД не всегда могут разрешить эту проблему. Патогенетически обоснованным в данном случае является

применение при комплексном интенсивном лечении методов активной детоксикации и гемокоррекции [110]. Наиболее современными и технологическими являются методы ЭКД, к которым относятся мембранные, центрифужные, сорбционные, преципитационные, электромагнитные и электрохимические. В регионах с ограниченными экономическими ресурсами применение высокотехнологических методов детоксикации не всегда представляется возможным. Поэтому, наиболее доступными и осуществимыми могут быть электрохимические методы детоксикации, в том числе непрямо электрохимическое окисление.

Принято считать, что существующие методы ЭКД, в частности, гемодиализ и гемосорбция, не способны полностью нейтрализовать гидрофобные токсины. Применение же гипохлорита натрия сопровождается одновременным снижением уровня обеих составляющих токсемии, причём выраженность эффекта нарастает по мере прогрессирования синдрома эндогенной интоксикации [21, 31, 109]. Большинство авторов считают, при терапии тяжёлых форм эндотоксикоза применение метода непрямого электрохимического окисления оказывает значительный эффект [5, 49, 50].

Отмечено, что применение гемотрансфузионных методов лечения может привести к электролитному дисбалансу и нарушению свертывающей системы крови. Кроме того, необходимость катетеризации центральных вен и грудного протока увеличивает риск формирования лимфатических свищей, развития лимфорей, а после извлечения катетера возможны нарушения лимфотока и так далее [127].

Непрямое электрохимическое окисление (НЭХО) - это способ детоксикации организма путем инфузии в сосудистое русло раствора сильного окислителя – гипохлорита натрия (ГХН), выделяемого методом электролиза 0,9% раствора хлорида натрия экстракорпорально в электрохимических установках.

Основы метода электрохимической детоксикации непрямым способом были изучены и разработаны в Институте электрохимии 50 им. А.Н.

Фрумкина и Институте физико-химической медицины (авторское свидетельство No 1194425 от 1.08.85г.). Определено, что продуцируемый электрохимическим путем гипохлорит натрия считается безопасным для парентерального применения [14, 78].

Растворы ГХН используются для лечения эндогенной и экзогенной интоксикации организма методом непрямой электрохимической детоксикации путем удаления токсичных веществ, таких как билирубин, анилин, СО, мочевины, креатинин, аммиак, этанол, сверхдозы лекарств и других из крови и тканей при печёчно-почечной недостаточности, отравлениях, ожогах, и различных нарушениях обмена веществ, путём внутривенного и внутриартериального введения [33].

Детоксикационные свойства гипохлорита натрия состоят в его способности выделять в организме активный кислород, что способствует окислению имеющихся токсинов и балластных элементов. Образованное окисленное соединение является водорастворимым, оно гораздо легче, чем исходное вещество, принимает участие в обменных процессах и экскрецируется из организма выделительными органами. ГХН способен свободно попадать в ткань через клеточную мембрану, благодаря небольшим своим структурным размерам и небольшой молекулярной массе [120].

ГХН имитирует работу окислительной системы печени, моделируя функцию цитохрома Р-450, а также окислительную функцию нейтрофильных лейкоцитов. Благодаря комбинированному воздействию на микробы гипохлорита натрия с антибиотиками антимикробная активность последних возрастает более чем в 2 раза. Если механизм действия эфферентных методов заключается в уменьшении интоксикации, главным образом, благодаря инактивации в плазме молекул средней массы, то свойство гипохлорита натрия заключается в нейтрализации крупных токсических молекулярных соединений, расположенных как на форменных элементах, так и в плазме крови. Детоксицирующее действие гипохлорита натрия также заключается и в удалении экзо- и эндотоксинов патогенных микробов, что позволяет

эффективно и широко применять его при экзо- и эндотоксических состояниях [13, 77]. Имеющийся ряд сообщений о применении ГХН в хирургической и терапевтической практике свидетельствуют о положительном влиянии ГХН в лечении экзо- и эндогенной интоксикации [49, 61, 124,].

В исследованиях Касаткина В.Ф. с соавторами установлено, что у больных раком желудка курс непрямого электрохимического окисления крови гипохлоритом натрия эффективно снижает уровень средних молекул и пептидов средней массы в эритроцитах [31]. Так же имеется сообщение о непрямом электрохимическом окислении крови гипохлоритом натрия у больных распространённым раком лёгкого, при котором достоверно устранены клиничко-лабораторные симптомы эндотоксикоза [25]. Установлено, что парентеральное введение гипохлорита натрия оказывает гипосенсибилизирующее и иммуномодулирующее действие на функции иммунокомпетентных клеток [13]. В исследованиях П.А. Федотова с коллегами [111] было установлено модулирующее влияние гипохлорита натрия в концентрациях 0,03-0,05% на синтез АТФ в лимфоцитах и, опосредованно, на активацию клеточного звена иммунитета, и рекомендуют применение ГХН для коррекции тяжелого вторичного иммунодефицита.

Вышеизложенное показывает, что экстракорпоральная детоксикация с применением ГХН является не только эффективным методом, но сочетает в себе относительную техническую простоту получения и введения в организм и материальную доступность, которые приемлемы в условиях нашей республики.

В изученной литературе мы не нашли конкретных работ о применении ГХН для снятия эндогенной интоксикации при проведении интенсивных курсов химиотерапии у больных раком молочной железы. В связи с этим решено изучать эффективность данного метода у больных с местно-распространёнными и генерализованными стадиями рака молочной железы в процессе курсов химиотерапии.

1.4. Качество жизни больных с местно-распространёнными и генерализованными формами рака молочной железы

Понятие качества жизни (КЖ) больного появилось в Index medicus в 1977 г. на сегодняшний день этот показатель широко применяется в медицинской практике стран ближнего и дальнего зарубежья [169]. В европейских странах для определения качества жизни используется интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека [171]. В странах американского континента понятие КЖ заключается в определении физического, эмоционального, социального, финансового и духовного благополучия человека [138].

По определению ВОЗ КЖ – это восприятие индивидами их положения в жизни в контексте культуры и систем ценностей, в которых они живут, и в соответствии с их собственными целями, ожиданиями, стандартами и заботами [29, 118].

По данным литературы, оценка КЖ может использоваться как критерий эффективности лечения, для прогноза заболевания, его значения могут служить для оптимального выбора терапии и её коррекции [58, 172].

В настоящее время признано, что определение КЖ онкологического больного является значимым критерием оценки результатов терапии и имеет прогностическое значение. Изучение КЖ способствует индивидуальному подбору метода лечения, а также помогает получить дополнительную информацию для прогноза течения онкозаболевания [28].

На конференции в 1996 г., проводимой совместно Национальным институтом рака США (NCI) и Американским обществом клинической онкологии (ASCO) было отмечено, что показатель качества жизни больных при лечении злокачественных опухолей по значимости оценки результатов терапии стоит на втором месте после выживаемости [37, 157, 162].

По сообщениям А.Ю. Ненарокова с соавторами, на сегодняшний день имеется около 400 опросников качества жизни. Данные опросники широко используются в медицинской практике, помогают выявить наиболее пострадавшие от заболевания сферы, способствуя, тем самым, определению общего состояния пациентов с различными формами патологии [96].

В зависимости от поставленных задач выделяют 2 вида опросников: общие и специфические для заболевания. Общие опросники используются при оценке качества жизни независимо от нозологии, степени тяжести патологии и варианта его терапии. К наиболее популярным общим опросникам, используемым при оценке качества жизни у пациентов со злокачественными новообразованиями, относятся SF-36 и его модификации (SF22, SF20, SF12), а также Euro-QoL, которые позволяют описать общее состояние здоровья в виде профиля (SF-36) или определить конкретную цифровую характеристику и индексы (Euro-QoL) и используются для проведения фармакоэкономических расчётов [96, 112, 121, 134].

Специфические для заболевания опросники используются при каких-либо конкретных нозологических патологиях, в частности, при онкологической патологии. Такие опросники являются более чувствительными для изучения общего состояния больного в зависимости от течения патологического процесса и проводимого лечения. Они способны дать оценку изменениям в качестве жизни больного, которые произошли за относительно короткий отрезок времени.

При онкологической патологии, главным образом, используются несколько специальных опросников:

- EORTC QLQ-C30;
- Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G);
- Rotterdam Symptom Checklist (RSC);
- Functional Living Index – Cancer (FLIC);
- Cancer Inventory of Problem Situations (CIPS);
- Rehabilitation Evaluation System (CARES).

Однако, наиболее распространёнными являются два опросника: американский FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) и европейский – EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30). Оба варианта опросников являются популярными при многопрофильных клинических исследованиях в странах Европы, США и Канады, а их достоверность была подтверждена различными международными клиническими исследованиями [28, 35, 105, 174].

Опросник FACT-G был разработан на основе концепции и методологии опросника EORTC QLQ-C30 и адаптирован для онкологических больных [135, 136, 137, 138]. Современная версия-4 FACT-G включает 27 вопросов и оценивает КЖ по 4 шкалам — физического, социального (включая семейное), эмоционального и функционального благополучия [130].

Характерным является то, что опросник используется индивидуально, все данные в нем заполняются самим пациентом. Если же пациент по каким-либо причинам не способен самостоятельно его заполнить, в этом случае исследователь заполняет его со слов самого больного. Пациенту предлагается ответить на несколько вопросов, которые содержат меню-ответы, среди которых он подбирает наиболее подходящий для себя вариант, наиболее точно определяющий его самочувствие за последнюю неделю. Каждый вопрос имеет 5 вариантов ответа, при этом каждый ответ оценивается соответствующим баллом:

- «не совсем» - 0;
- «немного» - 1;
- «иногда» - 2;
- «почти всегда» - 3;
- «всегда» - 4.

По завершении анкетирования, количество набранных баллов по каждому вопросу суммируется и определяется степень выраженности у него тех или иных медицинских, социальных, психологических или духовных

проблем. Чем выше количество набранных баллов, тем чётче будет представление о состоянии и качестве жизни больного. Малое количество набранных баллов может служить предиктором для врача, родственников и других специалистов, характеризующим наличие побочных эффектов заболевания, психологического, социального или же духовного дискомфорта [114].

На ранних стадиях злокачественного процесса физическое состояние больного, как правило, не изменено, однако могут иметь место расстройства психологического и социального функционирования. Так, по данным Новика А.А., уровень качества жизни у пациентов со злокачественным поражением эндометрия на догоспитальном этапе был снижен не вследствие «физического благополучия», а по причине низких показателей «эмоционального благополучия», «социально-семейных взаимоотношений» и «благополучия в повседневной жизни [56]. При поздних стадиях рака имеют место критические расстройства во всех сферах жизнедеятельности – физической, психологической и социальной.

В результате проведенных оперативных вмешательств в сочетании с химио и лучевой терапией опухолевый процесс подавляется, однако при этом могут развиваться осложнения, которые могут способствовать потере трудоспособности пациента. Показатель качества жизни в этом плане у таких пациентов играют большую роль в оценке результатов лечения [2]. Определение уровня КЖ до начала терапии, в процессе и после нее, позволяет специалисту индивидуально подобрать план комплексного лечения с учётом не только общеклинического состояния больного, но и уровня формирования функциональных и симптоматических шкал качества жизни.

В доступной литературе нами найдено достаточное количество исследований, посвящённых изучению КЖ больных раком молочной железы, раком простаты, колоректальным раком, раком лёгкого, меланомой и с опухолями костей [81, 84, 88, 123, 146, 149, 173].

Оценка качества жизни пациенток с раком молочной железы проводится достаточно давно применением специальных опросников, в которых имеются различные варианты стандартных ответов на определенные вопросы, составленные для подсчёта по методу суммирования рейтингов [57, 140].

У больных раком молочной железы женщин показатель качества жизни имеет особую значимость, так молочная железа является и атрибутом женственности. Таким образом, качество жизни во время и после проводимой терапии оценивается самой пациенткой и служит надежным критерием эффективности лечения. [3, 79]. Таким образом, в лечении рака молочной железы большое значение имеет не только эффективность проводимого лечения, но и состояние качества жизни, а также благополучие и самореализация в период комплексного лечения [30, 68, 99]. Большинство авторов подтверждается, что у больных с раком молочной железы в догоспитальном периоде преобладают расстройства нервно-психического статуса, психологического состояния, в то время как состояние физического здоровья остается практически в пределах нормы.

Сравнительный анализ результатов оценки качества жизни до и во время проведения специфического лечения у онкологических больных показал, что такая тенденция сохраняется на протяжении всего периода наблюдения и улучшение этих показателей отмечается только по окончании лечения и мер реабилитации [80, 99].

Наибольшие расстройства по функциональной и симптоматической шкалам отмечаются у больных с местно-распространённой и прогрессирующей формой рака молочной железы. Определение качества жизни у таких больных позволяет подобрать оптимальный метод химиотерапии для увеличения длительности безрецидивной выживаемости, кроме того данный показатель может служить индикатором эффективности проводимой терапии и прогностическим фактором течения патологического процесса [58, 59, 165].

Чаще всего во время химиотерапии у больных могут наблюдаться тошнота и рвота, что негативно отражается на их качестве жизни [141]. Вследствие того, что во время химиотерапии больные могут отмечать у себя ухудшение субъективного состояния, побочные действия от химиопрепаратов, некоторые отказываются от получения терапии. По этой причине, одной из первостепенных задач практикующего специалиста является уменьшение побочных явлений цитостатиков путём применения вспомогательных препаратов, нивелирующих подобные неблагоприятные факторы химиотерапии [20, 23, 67].

Одним из доступных и удобных для применения методов коррекции нежелательных побочных свойств используемых химиопрепаратов является как раз экстракорпоральный метод детоксикации - НЭХО крови раствором ГХН..

Глава 2. Характеристика клинического материала и методов исследования

В диссертационной работе описаны клинические наблюдения 64 больных с местно-распространённым и генерализованным РМЖ (III–IV стадией), которые на первом этапе получили системную химиотерапию. Диагноз морфологически верифицирован у всех больных до начала химиотерапии.

Всем больным до начала введения химиопрепаратов и на вторые сутки после введения препаратов производился забор крови для исследования показателей эндогенной интоксикации. Все больные находились на стационарном лечении в отделении химиотерапии опухолей Государственного учреждения «Республиканский онкологический научный центр» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан в период с 2011 г. по 2015 г.

В группу исследования включены 32 больных с местно-распространённым и генерализованным РМЖ, которым проводилось непрямо́е электрохимическое окисление крови с применением 0,03% раствора гипохлорита натрия. После внутривенной инфузии 0,03% раствора гипохлорита натрия больным так же определялся уровень эндогенной интоксикации для оценки детоксикационного значения данного раствора.

Контрольную группу составили 32 больных с местно-распространённым и генерализованным РМЖ, сопоставимых по возрасту и стадии процесса с исследуемой группой, которым в процессе химиотерапии не производилось непрямо́е электрохимическое окисление крови 0,03% раствором гипохлорита натрия.

С целью обработки материала и получения статистически значимых результатов нами был создан кодификатор (карта пациента, проходящего курсы химиотерапии) для больных РМЖ.

Все больные подвергались тщательному клиническому обследованию, включая изучение жалоб, анамнез заболевания, инструментальные и лабораторные исследования. С целью определения степени распространённости опухолевого процесса дополнительно проводились рентгенологические и ультразвуковые исследования молочной железы, лёгких, и органов брюшной полости.

Возраст больных колебался от 23 до 87 лет, 68,4% из них находились в возрасте 40–59 лет (таблица 2.1, рисунок 2.1). Полученные данные подтверждают данные других авторов о том, что пик заболеваемости РМЖ приходится в возрастных группах 40-59 лет. Темп заболеваемости постепенно уменьшается в глубокой менопаузе и очень редко встречается после 70 лет.

Таблица 2.1- Возраст больных РМЖ, подвергавшихся НЭХО (n=32), абсолютное число (%)

Возраст (лет)	абсолютное число (n=32)	%
23 – 29	1	3,1
30 – 39	4	12,5
40 – 49	12	37,5
50 – 59	9	28,1
60 – 69	4	12,5
70 и старше	2	6,3
Итого	32	100

Примечание: проценты по группам и общему числу больных в обследуемых группах

Выявлено, что рак молочной железы чаще наблюдается у пациенток репродуктивного возраста (66,7%). Эти данные свидетельствуют о том, что РМЖ проявляет большую активность у пациенток в репродуктивном возрасте, а на госпитализацию чаще поступают пациентки с III и IV стадиями опухолевого процесса.

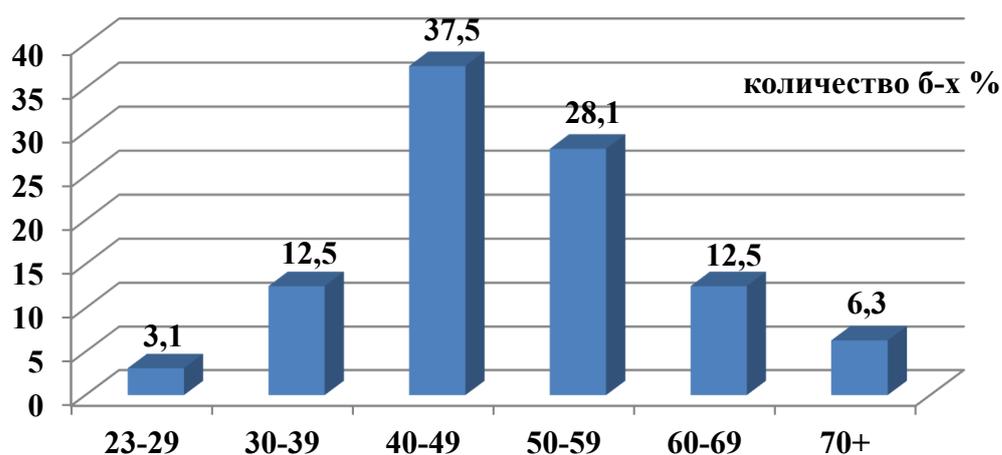


Рисунок 2. 1. - Распределение по возрасту больных РМЖ, подвергавшихся НЭХО (n=32)

Нами была использована классификации по системе TNM 7-го издания для оценки степени распространенности патологии у пациенток до начала терапии. Так как нашей целью было изучить влияние непрямого электрохимического окисления на выраженность эндогенной интоксикации у больных с локальными и распространёнными формами рака молочной железы в процессе химиотерапии у всех пациенток данной группы отмечалось наличие III–IV стадии заболевания (Рисунок 2.2).

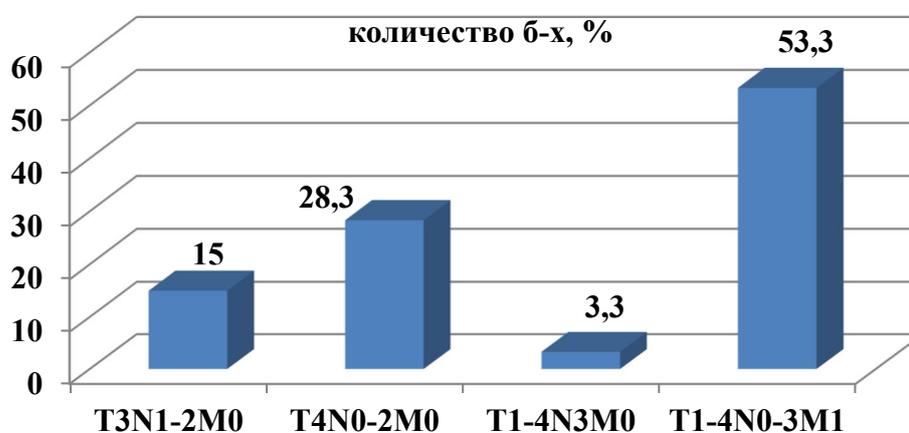


Рисунок 2. 2. - Распределение по распространённости опухолевого процесса больных РМЖ, подвергавшихся НЭХО (n=32)

При выяснении жалоб больного особое внимание уделялось клиническим признакам эндогенной интоксикации. Для оценки выраженности интоксикации помимо клинических симптомов использовались лабораторные критерии определения маркеров эндогенной интоксикации. С этой целью определялись показатели периферической крови: содержание эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов и лейкоцитарной формулы унифицированным методом.

Значение биохимических маркеров интоксикации (билирубин, мочевины, креатинин, холестерин, АЛТ, АСТ, содержание общего белка, альбумин и его фракции) определяли на биохимических полуавтоматических анализаторах Stat fax-450 и Би Ан (биохимический фотометрический кинетический анализатор) в лаборатории клинической биохимии.

Для достоверной оценки степени эндотоксикоза у больных местнораспространёнными и генерализованными формами РМЖ также исследовались лейкоцитарный индекс интоксикации, масса средних молекул, конечный продукт перекисного окисления липидов – малоновый диальдегид и тест парамеция. Кровь для исследования у больных бралась до начала введения химиопрепаратов, на 2-е сутки после введения и на следующий день после инфузии 0,03% раствора гипохлорита натрия.

Одним из иммунологических маркеров ЭИ является ЛИИ, который отражает количественное содержание лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов — основных элементов клеточного иммунного ответа.

Лейкоцитарный индекс интоксикации определили по методике Я. Кальф-Калифа (ЛИИ):

$$\text{ЛИИ} = (4\text{Мл} + 3\text{Ю} + 2\text{П} + \text{С}) \times (\text{Пл} + 1) / (\text{Л} + \text{М}) \times (\text{Э} + 1),$$
 где Мл-миелоциты, Ю-юные лейкоциты, П-палочкоядерные лейкоциты, С-сегментоядерные лейкоциты, Пл-плазмоциты, Л-лимфоциты, М-моноциты, Э-эозинофилы.

У здоровых людей этот показатель колеблется от 0,3 до 1,5.

Для определения уровня молекул средней массы применялся скрининговый метод по Н.Г. Габриелян, который заключается в измерении

спектрограммы супернатанта плазматической части крови в монохроматическом световом потоке с длиной волны 254 и 280 нм. С целью выделения плазмы производили центрифугирование крови в течение получаса со скоростью в 3 000 об/мин. После этого производилось осаждение крупномолекулярных белков 10% раствором трихлоруксусной кислоты (ТХУ) в соотношении 2:1. Далее проводили спектрофотометрию водного раствора супернатанта при длине волн 254 и 280 нм. с помощью спектрофотометре СФ-25. Полученные результаты выражали в условных единицах (усл.ед.).

Определение веществ низкой и средней молекулярной массы (ВН и СММ) проводилось по М.Я. Малаховой (1995).

Для определения ВМ и СММ кровь центрифугируют, вносят в различные пробирки 1мл плазмы крови, 0,5мл эритроцитарной массы. К эритроцитаной массе добавляется изотонический раствор хлорида натрия до объёма 13 1мл, после чего в обе пробирки добавляют 15% раствор ТХУ по 0,5мл. Полученные смеси перемешивают стеклянными палочками и через 5-7 минут опять центрифугируют при 3000 об/мин в течение 30 мин.

Затем из каждой пробирки забирают по 0,5мл супернатанта и перемещают в чистые с добавлением дистиллированной воды в соотношении 1:9. После этого производят фотометрирование против контрольных образцов в кюветах при длине оптического пути 1,0 см. Регистрацию поглощающего спектра опытного образца проводят при длине волны, начиная с 238 нм, и постепенно, при шаге в 4 нм, доводят до 306 нм.

Окончательный результата определяется с помощью интегрального вычисления площади фигуры, сформированной найденными данными экстинкции для каждого типа определения ВН и СММ плазмы и эритроцитов. При этом сумму полученных значений экстинкций умножают на шаг длины волны:

ВН и СММ плазмы – $(E_{238}+E_{242}+E_{246}+\dots+E_{306})\times 4$ (уел.ед.);

ВН и СММ эритроцитов – $(E_{238}+E_{242}+E_{246}+\dots+E_{306})\times 4$ (уел.ед.).

Уровень МДА определяли методом спектрофотометрии, модифицированным Л.И. Андреевой с соавт. (1988). Метод основан на реакции МДА с тиобарбитуратовой кислотой с последующей экстракцией ТБК-ЩА бутанолом. МДА определяли в сыворотке или плазме без гемолиза.

Ход определения МДА заключается в следующем: сначала производят отмывание эритроцитов с помощью изотонического раствора NaCl в соотношении 1:4. Образовавшуюся смесь помещают в центрифугу на 10 минут при 4000 g. После центрифугирования, для опыта извлекается только осадок, содержащий эритроциты. 200 л эритроцитарной массы помещается в 2,5 мл буферного раствора с рН 7,4, далее в центрифужные пробирки и осаждают белок путем добавления к смеси 1 мл 17%-ного раствора трихлоруксусной кислоты (итоговая концентрация 4,59%). Затем вновь центрифугируют смесь в течение 10 минут при 4000 g для отделения осадка. Надосадочную жидкость по 2 мл переносят в пробирки, добавляют по 1 мл 0,8%-го раствора ТБК и помещают пробы на 10 минут в кипящую водяную баню. После развития розовой окраски пробы охлаждают до комнатной температуры и добавляют 200 мкл трилона Б для стабилизации окраски, затем измеряют оптическую плотность при 532 нм против контроля.

В качестве контроля используют пробы, содержащие все компоненты, кроме ТБК. Вместо ТБК добавляют 1 мл трис-HCl буфера.

Концентрацию малонового диальдегида рассчитывают по формуле:

$$C_{\text{мда}} = 103 (D_o - D_k) \cdot V_{\text{кюв}} / (\epsilon_{532} \cdot V_{\text{эр}}),$$

где $C_{\text{мда}}$ – концентрация малонового диальдегида мкмоль/мл эритроцитов;

D_o – оптическая плотность исследуемой пробы;

D_k – оптическая плотность контрольной пробы;

$V_{\text{кюв}}$ – объём смеси в кювете, мл;

$V_{\text{эр}}$ – объём эритроцитарной массы, мл;

ϵ_{532} – молярный коэффициент экстинкции триметинового комплекса, равный $1,56 \cdot 10^5 \text{ см}^{-1} \cdot \text{М}^{-1}$.

В норме в плазме крови содержится 0,74-4,01 мМоль/л МДА, в эритроцитах - 28-35 мМоль/л.

Согласно информации, представленной в инструкциях и в доступной литературе, периоды полувыведения использованных нами химиопрепаратов значительно отличаются. Так, период полувыведения 5-ФУ составляет всего 8-20 минут, циклофосфида - 4-7 часов, метотрексата - до 15 часов, карбоплатина - 24 часа, антрациклинов - составляет 30-40 часов. Исходя из этого, мы решили определить степень интоксикации через сутки после завершения химиотерапии, а затем провести процедуру НЭХО.

Процедура НЭХО осуществлялась путём внутривенной инфузии 0,03% раствора гипохлорита натрия со скоростью 30-40 кап./мин. Раствор гипохлорита натрия был получен методом электролиза изотонического раствора натрия хлорида на аппарате ДЭО-01-МЕДЭК с системой магистралью СМ-Медэк (рисунок 2.3).

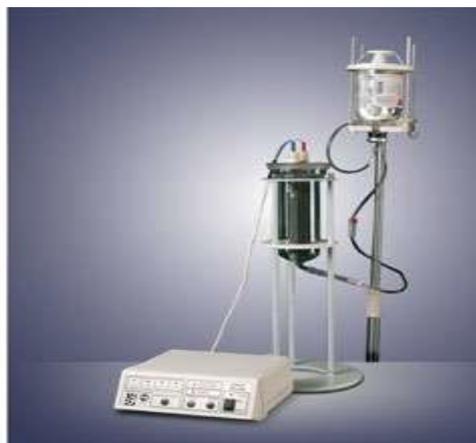


Рисунок 2. 3. - Лабораторный аппарат для получения гипохлорита натрия ДЭО-01-МЕДЭК

В настоящее время аппараты ДЭО-01-«МЕДЭК» и ЭДО-4 являются единственными в РФ и за рубежом электрохимическими установками, дающими возможность получать NaClO в виде лекарственного препарата. В установках ЭДО и ДЭО-01-«МЭДЕК» блок питания обеспечивает проведение электролиза 0,9% NaCl в режиме 5 и 20 мин. при токовой нагрузке 3 и 5 А. Поэтому аппарат позволяет получать растворы NaClO в

концентрациях от 0,02 до 0,12%. Приготовление 0,03% раствора гипохлорита натрия осуществляется путём разведения 0,06% раствора ГХН, полученного в режиме 5А, 6 мин, изотоническим раствором NaCl в соотношении 1:1. Раствор гипохлорита натрия 0,03% применяется в медицинской практике в соответствии с Инструкцией по применению натрия гипохлорита, утвержденной Фармакологическим комитетом РФ (разрешение Фармкомитета МЗ СССР №418 от 13.04.91 г., регистрационное удостоверение 95/178/10 состава ВРС 42-2454-95).

Качество жизни (КЖ) больных с местно-распространёнными и генерализованными формами РМЖ изучали с помощью специального опросника FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General), который использовался до начала терапии и спустя 21 день – перед последующим курсом химиотерапии. Общая сумма баллов ответов на вопросы каждой шкалы данной анкеты: физическое функционирование, социальное благополучие, психоэмоциональное состояние, благополучие в семейной жизни, - определяет показатель общего качества жизни.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью пакета прикладных программ «Statistica 10.0» (StatSoftInc., США). материала выполнена с помощью прикладной программы «Statistica 10.0» (StatSoftInc., США). Для качественных показателей высчитывали доли (%), для количественных показателей – среднюю арифметическую с ошибкой средней величины ($M \pm m$). Дисперсионный анализ для нескольких зависимых выборок проводился по методу Фридмана, а для нескольких независимых выборок – по H-критерию Крускала-Уоллиса. Для парных зависимых выборок использовали T-критерий Вилкоксона, а для независимых – U-критерий Манна-Уитни. Нулевая гипотеза отвергалась при $\alpha = 0,05$.

Глава 3. Оценка выраженности синдрома эндогенной интоксикации у больных с местно - распространёнными и генерализованными формами рака молочной железы до и после введения химиопрепаратов

3.1. Клинические проявления СЭИ у больных с местно-распространёнными и генерализованными формами рака молочной железы до и после введения химиопрепаратов

Наличие у онкологического больного классического синдрома дискомфорта, описанного А.И. Савицким как «синдром малых признаков», и проявлений паранеопластических синдромов (кожных, неврологических, эндокринных и т.д.) является по сути проявлением эндогенной интоксикации. Выраженность клинических проявлений эндогенной интоксикации у онкологических больных (общая слабость, повышенная утомляемость, тошнота, рвота, снижение аппетита вплоть до полной анорексии, бледность и желтизна кожи, сухость слизистых оболочек, потливость, лихорадка, боль в мышцах и суставах, психическая заторможенность, головная боль и головокружение, расстройство сна, анемия, снижение сопротивляемости к инфекционным заболеваниям) зависит от локализации и стадии опухолевого процесса. На ранних стадиях РМЖ клинические проявления эндогенной интоксикации могут отсутствовать, но при III-IV стадии процесса, когда в организме имеются патологические продукты жизнедеятельности опухоли, нарушена функция иммунной системы и экскреторных органов, вышеуказанные клинические признаки интоксикации обязательно проявляются. По данным Сафиуллиной А.Ф., клинические симптомы эндогенной интоксикации у пациенток с I стадией рака молочной железы отмечались в 33,3%, при II стадии – в 45,0-68,7%, при III стадии процесса этот показатель составил 96,0%, а при IV стадии – 100%.

На наш взгляд в условиях экономического ограничения один из показателей к применению НЕХО 0,03% раствором ГХН является

выраженный клинический синдром эндогенной интоксикации, особенно после химиотерапии. В нашем исследовании наиболее частыми клиническими проявлениями интоксикации у больных III-IV стадии РМЖ оказались астено-вегетативный синдром (слабость, быстрая утомляемость при физических и эмоциональных нагрузках и головокружение) и диспептический синдром (снижение аппетита, похудание). Как видно из таблицы 3.1.1 чаще всего больные при обращении отмечали общую слабость (89,1%), утомляемость (25,0%), снижение аппетита (32,8%) и похудание (23,4%).

Таблица 3.1.1. - Характер проявления клинических симптомов эндогенной интоксикации у больных РМЖ III-IV до начала курсов ПХТ (n=64), абс. ч. (%)

Синдромы	Симптомы	Количество больных	%
Астено-вегетативные расстройства	Слабость	57	89,1
	быстрая утомляемость при физических и эмоциональных нагрузках	16	25,0
	Головокружение	11	17,2
Диспептические расстройства	снижение аппетита	21	32,8
	Похудание	15	23,4

Примечание: проценты по группам и общему числу больных в обследуемых группах

Клинические синдромы интоксикации были отмечены у всех больных с наличием отдалённых метастазов (со стадиями T1-4N0-3M1), как исследуемой группы (18 больных), так и контрольной группы (11 больных).

Всем больным проводились курсы неoadьювантной терапии, как в плане комплексного лечения, так и как самостоятельный метод. Неoadьювантную химиотерапию больные обеих групп получали по традиционным схемам FAC (Фторурацил – 500 мг/м² в/в, в первый день, Доксорубин - 50 мг/м² в/в, в первый день, Циклофосфамид - 500 мг/м² в/в,

в первый день) и САР (Циклофосфамид - 400 мг/м² в/в, в первый день, Доксорубин - 40 мг/м² в/в, в первый день, Цисплатин - 40 мг/м² в/в капельно с 1-го по 3-й день).

После первого курса ПХТ отмечается значительное нарастание слабости, утомляемости и снижения аппетита. Присоединились тошнота и рвота, которые являются наиболее частыми осложнениями противоопухолевой химиотерапии (таблица 3.1.2.).

Таблица 3.1.2. - Характер проявления клинических симптомов эндогенной интоксикации у больных РМЖ III-IV после введения химиопрепаратов ПХТ (n=64), абс. ч. (%)

Синдромы	Симптомы	Количество больных	%
Астено-вегетативные расстройства	Слабость	60	93,8
	быстрая утомляемость при физических и эмоциональных нагрузках	23	35,9
	Головокружение	14	21,9
Диспептические расстройства	снижение аппетита	51	79,7
	Похудание	15	23,4
	Тошнота	57	89,1
	Рвота	49	76,6

Примечание: проценты по группам и общему числу больных в обследуемых группах

Как показывают данные таблицы 3 после первого курса химиотерапии проявления астено-вегетативного синдрома увеличились на 4,7-10,9%. Понижение аппетита дополнительно отмечено у 46,9% больных. Диспептические расстройства в виде тошноты и рвоты отмечены у 76,6-89,1% больных. Таким образом, клинические проявления интоксикации в виде астено-вегетативного синдрома (слабость, быстрая утомляемость при физических и эмоциональных нагрузках и головокружение) и диспептического синдрома (снижение аппетита, похудание) имеют место у

больных III-IV стадии РМЖ, и после проведения курсов химиотерапии их проявления усиливается.

3.2. Биохимические показатели СЭИ у больных с местно-распространёнными и генерализованными формами рака молочной железы до и после введения химиопрепаратов

Наличие в организме человека злокачественной опухоли сопровождается нарушениями обмена белков, усилением катаболических процессов, нарушением функций экскреторно-эвакуаторных систем, накоплением в крови и тканевых депо метаболитов и токсинов. При проведении полихимиотерапии по поводу злокачественной опухоли, в силу гепатотоксичности и нефротоксичности цитостатиков, эти проявления нарастают. Однако степень изменения биохимических показателей зависит от локализации и стадии опухолевого процесса, состоянии печени и почек больного до начала химиотерапии.

Для определения значения биохимических показателей эндогенной интоксикации у больных III-IV стадии РМЖ до начала курсов химиотерапии полученные результаты сравнивались с биохимическими показателями крови 30 практически здоровых женщин (таблица 3.2.1.).

Таблица 3.2.1. - Биохимические показатели крови у больных РМЖ до начала химиотерапии ($M \pm m$)

Биохимические показатели крови	Среднее значение		
	Контрольная группа (n=30)	Больные РМЖ (n=64)	P
Общий белок, г/л	74,4±1,0	65,0±0,9	<0,001
Общий билирубин, мкмоль/л	9,9±0,3	12,5±0,4	<0,001
Мочевина, ммоль/л	3,2±0,1	3,6±0,1	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	61,3±0,6	69,2±0,8	<0,001
АЛТ ммоль/чхл	0,22±0,01	0,35±0,03	<0,001
АСТ ммоль/чхл	0,22±0,01	0,34±0,04	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни).

Биохимическое исследование крови показало, что по сравнению с практически здоровыми женщинами у больных III-IV стадии РМЖ отмечается некоторое снижение уровня общего белка и повышение уровней общего билирубина, мочевины и креатинина. Показатели общего белка снизились на 9,4 единиц, общего билирубина увеличились на 2,6 единиц, мочевины на 0,4 единиц и креатинина на 7,9 единиц. Уровень ферментов крови практически не изменялся.

Для определения степени СЭИ до и после введения химиопрепаратов воспользовались таблицей биохимических показателей крови при эндогенной интоксикации, предложенной В.К. Гостищевым и соавт., 1992 (таблица 3.2.2.).

Таблица 3.2.2. - Биохимические показатели крови при эндогенной интоксикации различной степени, М±т (В. К. Гостищев и соавт., 1992)

Показатели интоксикации	Степень		
	I	II	III
Общий белок, г/л	71,3±0,01	62,5±0,01	58,4±0,016
Билирубин, мкмоль/л	12,3±0,01	17,46±0,001	17,7±0,01
Мочевина сыворотки крови (норма 6,64±0,47 ммоль/л)	7,47±0,52	10,1±0,69	16,34±1,8
Креатинин, мкмоль/л	0,08-0,12	0,13-0,20	>0,20
АЛТ ммоль/чхл	0,38±0,004	0,58±0,01	1Д±0,01
АСТ ммоль/чхл	0,4±0,01	0,6±0,02	0,97±0,002
Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ, норма 1)	3,1±0,4	5,4±0,07	6,8±0,03
Парамецийный тест (норма 18,1±2,44 мин.)	16,4±0,66	12,1±0,87	9,64±0,81
СМ, усл. ед. при 254 нм	0,312±0,0003	0,704±0,000	0,981±0,0001

Сравнительное изучение полученных результатов и данные таблицы степени эндогенной интоксикации показало, что при поступлении по данным показателей общего белка и общего билирубина больные III-IV стадии РМЖ имели I-II степени эндогенной интоксикации. После проведённых курсов ПХТ отмечается дальнейшее снижение уровня общего белка и повышение уровни других биохимических показателей крови (таблица 3.2.3.).

Таблица 3.2.3. - Биохимические показатели крови у больных РМЖ до и после курса химиотерапии ($M \pm m$, $n=64$)

Биохимические показатели крови	Среднее значение		
	До начала ПХТ	После курса ПХТ	P
Общий белок, г/л	65,0±0,9	63,7±0,8	<0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	12,5±0,4	14,0±0,4	<0,001
Мочевина, ммоль/л	3,6±0,1	4,0±0,1	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	69,2±0,8	72,9±0,7	<0,001
АЛТ ммоль/чхл	0,35±0,03	0,41±0,03	<0,05
АСТ ммоль/чхл	0,34±0,04	0,38±0,04	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей до и после курса ПХТ (по T-критерию Вилкоксона).

Показатели общего белка уменьшились и общего билирубина нарастали, но находились в пределах I-II степени эндогенной интоксикации. Так же отмечается нарастания показателей мочевины, креатинина и ферментов, но они незначимые. Как видно из таблицы, цитостатики всё же влияют на экскреторную функцию основных выделительных органов, таких как печень и почки.

Измерение уровня содержания молекул со средней массой (МСМ) производили на спектрофотометре СФ-46 в УФ свете при длине волны 254 нм (норма - МСМ - 0,24- 0,28 усл. ед.). Их количество является интегральным показателем нарушений метаболизма и отражает, прежде всего, патологические изменения белкового обмена. Накопление МСМ в крови

зависит от интенсивности их образования и состояния органов и систем детоксикации. В связи с этим, у больных раком молочной железы, при сохранённой функции печени и почек, уровень МСМ может быть не столь великим.

Концентрация малонового диальдегида в сыворотке крови отражает активность процессов перекисного окисления липидов в организме больного и служит маркёром степени эндогенной интоксикации. Как правило, высокое содержание малонового диальдегида соответствует тяжёлой степени эндогенной интоксикации. В норме в плазме крови содержится 0,74-4,01 мМоль/л МДА.

Исследование показателей МСМ, МДА и теста парамеций установило, что у больных с местно-распространёнными и генерализованными формами РМЖ при первичном обращении уровень МСМ в два раза выше по сравнению с нормой и находился в пределах I степени интоксикации. Показатели МДА и парамецийного теста были в пределах нормы (таблица 3.2.4.).

Таблица 3.2.4. - Показатели МСМ, МДА и теста парамеций у больных РМЖ до и после курса химиотерапии (M±m, n=64)

Показатели СЭИ	До начала курса ПХТ	После курса ПХТ	Р
МСМ	0,51±0,02	0,59±0,02	<0,001
МДА	0,98±0,02	1,33±0,05	<0,001
Тест парамеций	19,3±0,4	17,0±0,3	<0,001

Примечание: р – статистическая значимость различий показателей до и после курса ПХТ (по Т-критерию Вилкоксона).

После введения химиопрепаратов показатели МСМ увеличились на 19,6% и находились в пределах II степени интоксикации, показатели МДА выросли на 35,7%, а показатели парамецийного теста снизились до показателей I степени интоксикации.

Таким образом, проведённое исследование показало, что у больных с местно-распространёнными и генерализованными формами РМЖ имеет

место достоверное снижение уровня общего белка, увеличение уровня общего билирубина и креатинина крови по сравнению со средними значениями нормы. После проведения химиотерапии эти показатели несколько нарастают. Исследование показателей МСМ установило, что у больных с местно-распространёнными и генерализованными формами РМЖ отмечается достоверное их увеличение по сравнению с нормой, а после введения химиопрепаратов эти показатели нарастает до уровня показателей II степени интоксикации. В физиологических условиях 95% МСМ удаляется почками путем гломерулярной фильтрации, а у больных РМЖ почки мало страдают, поэтому показатели МСМ не столь высоки. Показатели МДА не превышают нормы, а показатели парамецийного теста после химиотерапии снижаются до уровня I степени интоксикации.

Лейкоцитарный индекс интоксикации характеризует собой процессы тканевой деградации и степень развития ЭИ. Нормальное значение ЛИИ может зависеть от возраста и колеблется от 0,62 до 1,0. Увеличение ЛИИ свидетельствует о развитии СЭИ.

При определении ЛИИ установлено, что его показатели до начала химиотерапии находились в пределах нормы и составили 0,84. После проведения химиотерапии эти показатели увеличились на 30% и составили 1,09, что говорит о I степени интоксикации и свидетельствует о нарастании СЭИ после поступления в организм экзогенных токсинов (рисунок 3.2.1.).

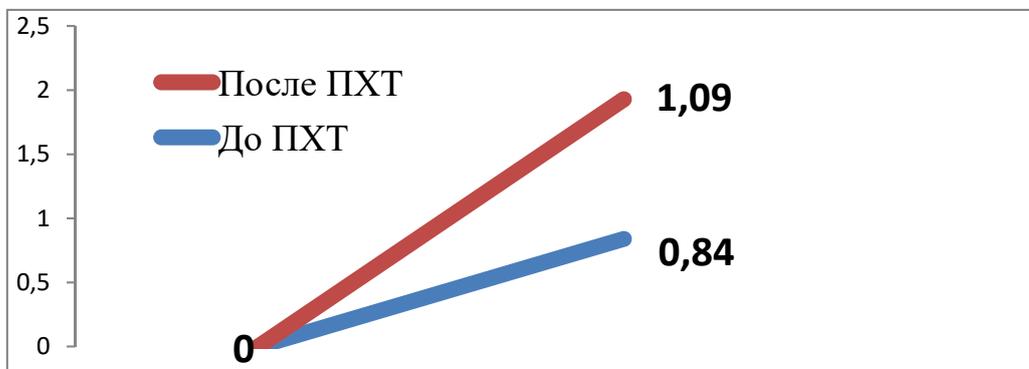


Рисунок 3.2.1. - Показатели ЛИИ у больных РМЖ до и после курса химиотерапии (n=64)

Таким образом, проведённое исследование показало, что астено-вегетативный и диспептические синдромы, уровень общего белка и общего билирубина, мочевины, креатинина, МСМ, МДА и теста парамеций, а так же ЛИИ могут быть использованы для определения синдрома эндогенной интоксикации у больных III-IV стадии РМЖ, особенно в процессе специального лечения, чтобы провести полноценную сопроводительную терапию.

Глава 4. Непрямое электрохимическое окисление крови у больных с местно-распространёнными и генерализованными формами рака молочной железы раствором гипохлорита натрия

На сегодняшний день для снятия СЭИ и снижения токсичности химиотерапии онкологическим больным применяются детоксикационные методы: как традиционные методы интракорпоральной детоксикации (инфузионная терапия, форсированный диурез, санация и стимуляция кишечника, энтеросорбция), так и современные технологические методы экстракорпоральной детоксикации (мембранные, центрифужные, сорбционные, преципитационные, электромагнитные и электрохимические). В связи с ограниченными экономическими ресурсами нашего региона, применение высокотехнологических методов детоксикации не всегда доступно. Применение же электрохимических методов детоксикации, в том числе непрямого электрохимического окисления крови раствором гипохлорита натрия, наиболее доступно и осуществимо. Иммуностимулирующее действие раствора ГХН даёт дополнительный эффект, необходимый для онкологических больных.

Для иммуностимуляции и детоксикации путём внутривенного введения наиболее адекватна и безопасна инфузия раствора ГХН в концентрации 0,03-0,06%. Учитывая, что все больные РМЖ III-IV стадии после введения химиопрепаратов имели первую степень интоксикации, чтобы не вызвать глубоких изменений гомеостаза, а так же во избежание катетеризации центральных вен, нами решено с целью непрямого электрохимического окисления крови использовать 0,03% раствора ГХН. (Рационализаторское предложение «Способ снижения эндогенной интоксикации раствором гипохлорита натрия у больных с местно-распространенными и генерализованными формами рака молочной железы после химиотерапии». - №000104 от 16.03.2015г.).

В медико-технических рекомендациях по применению ГХН допускается инфузия в крупные периферические вены (кубитальная вена) 0,03% раствора ГХН со скоростью 30-40 капель/мин. Приготовление 0,03% раствора гипохлорита натрия осуществляется путём разведения 0,06% раствора, полученного в режиме 5А, 6 мин, изотоническим раствором NaCl в соотношении 1:1.

Для изучения эффективности НЭХО крови раствором гипохлорита натрия больные распределены на две группы. Первую группу составили 32 женщины, которым после курса полихимиотерапии произведена НЭХО, а вторую группу составили 32 больные, которым после химиотерапии не производилась процедура НЭХО. При ретроспективном изучении возрастных особенностей, степени распространения и локализации патологического процесса, а также методам лечения у пациентов контрольной группы было установлено, что по данным показателям изучаемые группы были сопоставимыми между собой.

НЭХО крови осуществляли с учётом периода полувыведения химиопрепаратов на вторые сутки после инфузии химиопрепаратов. Перед НЭХО изучались клинические и биохимические показатели эндогенной интоксикации в каждой группе в отдельности.

До начала химиотерапии астено-вегетативные проявления и диспептические расстройства в исследуемой группе встретились в пределах 6,3-75%. Наиболее выраженными оказались слабость, снижение аппетита и быстрая утомляемость при физических и эмоциональных нагрузках (таблица 4.1.).

Изучение клинических симптомов интоксикации у больных исследуемой группы после курсов ПХТ показало, что наиболее частыми клиническими проявлениями интоксикации являются слабость (93,8%), тошнота (71,9%), снижение аппетита (65,6%) и рвота (59,4%). Сравнительный анализ данных до и после ПХТ указывал, что в исследуемой группе после проведения химиотерапии степень проявления слабости

нарастала на 18,8%, снижение аппетита - на 21,8% и тошнота -на 65,6%. Присоединилась рвота, которая до химиотерапии не была отмечена. Данные о характере клинических проявлений эндогенной интоксикации у больных исследуемой группы после курсов ПХТ приведены в таблице 4.1.

Таблица 4.1.-Характер проявления клинических симптомов эндогенной интоксикации у больных исследуемой группы до и после курса ПХТ (n=32), абс. ч. (%)

Синдромы	Симптомы	Количество больных	%
Астено- вегетативные расстройства	слабость	24	75
	быстрая утомляемость	7	21,9
	головокружение	2	6,3
Диспептические расстройства	снижение аппетита	14	43,8
	тошнота	2	6,3
	рвота	0	0
После проведения химиотерапии			
Астено- вегетативные расстройства	слабость	30	93,8
	быстрая утомляемость	11	34,4
	головокружение	4	12,5
Диспептические расстройства	снижение аппетита	21	65,6
	тошнота	23	71,9
	рвота	19	59,4

Примечание: проценты по группам и общему числу больных в обследуемых группах

Исследование клинических проявлений СЭИ у больных контрольной группы до и после проведения химиотерапии показало, что эти проявления почти идентичны показателям больных исследуемой группы (таблица 4.2.).

Таблица 4.2.-Характер проявления клинических симптомов эндогенной интоксикации у больных контрольной группы до и после курса ПХТ (n=32), абс. ч. (%)

Синдромы	Симптомы	Количество	%
		больных	
До начала химиотерапии			
Астено- вегетативные расстройства	Слабость	23	71,9
	быстрая утомляемость	8	25
	Головокружение	1	3,1
Диспептические расстройства	снижение аппетита	15	46,9
	Тошнота	2	6,3
	Рвота	0	0
После проведения химиотерапии			
Астено- вегетативные расстройства	Слабость	31	96,9
	быстрая утомляемость	12	37,5
	Головокружение	3	9,4
Диспептические расстройства	снижение аппетита	19	59,4
	Тошнота	25	78,1
	Рвота	20	62,5

Примечание: проценты по группам и общему числу больных в обследуемых группах

После введения химиопрепаратов в контрольной группе клинические проявления интоксикации в виде слабости составило 96,9%, тошноты - 78,1%, снижения аппетита - 59,4% и рвоты составила 62,5%.

С учётом периода полувыведения использованных химиопрепаратов, НЭХО раствором гипохлорита натрия у больных исследуемой группы произведено на вторые сутки после химиотерапии. Характер проявления клинических симптомов эндогенной интоксикации после инфузии 0,03% раствора гипохлорита натрия изучался на третьи сутки. Установлено, что после НЭХО раствором гипохлорита натрия проявления астено-

вегетативного расстройства уменьшились на 27,3-75%, а диспептические расстройства уменьшились на 42,9-81,8% (таблица 4.3.).

Таблица 4.3.-Характер проявления клинических симптомов эндогенной интоксикации у больных исследуемой группы после НЭХО раствором ГХН (n=32), абс. ч. (%)

Синдромы	Симптомы	Количество больных	%
Астено-вегетативные расстройства	Слабость	21	65,6
	быстрая утомляемость при физических и эмоциональных нагрузках	8	25
	Головокружение	1	3,1
Диспептические расстройства	снижение аппетита	12	37,5
	Тошнота	9	28,1
	Рвота	2	6,3

Примечание: проценты по группам и общему числу больных в обследуемых группах

Как показывают данные таблицы 4.3, после НЭХО раствором гипохлорита натрия, степень проявления клинических симптомов интоксикации уменьшилась даже ниже исходного уровня.

Больным контрольной группы дезинтоксикационная терапия произведена традиционными препаратами, после чего на третьи сутки изучались клинические проявления симптомов интоксикации. Установлено, что снижение проявлений симптомов астено-вегетативного расстройства происходило на 22,6-33,3%, а проявлений диспептических расстройств на 15,8-70% (таблица 4.4.).

Таблица 4.4.-Характер проявления клинических симптомов эндогенной интоксикации у больных контрольной группы на 3-е сутки после ПХТ (n=32), абс. ч. (%)

Синдромы	Симптомы	Количество больных	%
Астено-вегетативные расстройства	Слабость	24	75
	быстрая утомляемость при физических и эмоциональных нагрузках	9	28,1
	Головокружение	2	6,3
Диспептические расстройства	снижение аппетита	16	50
	Тошнота	18	56,3
	Рвота	6	18,8

Примечание: проценты по группам и общему числу больных в обследуемых группах

После курса полихимиотерапии у больных обеих групп отмечено некоторое снижение уровня общего белка, которое соответствовало II степени интоксикации и повышение показателей общего билирубина, соответствующее I степени интоксикации. Показатели мочевины, креатинина и ферментов крови несколько увеличились, но находились в пределах физиологической нормы (таблица 4.5).

Некоторое ухудшение показателей общего белка, общего билирубина, мочевины, креатинина и ферментов крови свидетельствуют, с одной стороны, о цитотоксическом действии химиопрепаратов, с другой стороны о токсическом действии продуктов распада опухолевой ткани. С каждым курсом эти проявления могут быть более выраженными.

Таблица 4.5.- Биохимические показатели крови у больных РМЖ после курса химиотерапии (M±m)

Биохимические показатели крови	Исследуемая группа (n=32)		Контрольная группа (n=32)	
	До начало курса ПХТ	После курса ПХТ	До начало курса ПХТ	После курса ПХТ
Общий белок, г/л	64,5±1,1	63,6±1,1*	65,9±1,4	64,0±1,3*
Общий билирубин, мкмоль/л	12,7±0,6	14,2±0,7**	12,4±0,6	14,0±0,6**
Мочевина, ммоль/л	3,4±0,2	3,9±0,2**	3,7±0,2	4,0±0,2*
Креатинин, мкмоль/л	69,3±1,1	73,9±0,9**	68,3±0,9	71,3±0,9**
АЛТ ммоль/чхл	0,38±0,04	0,43±0,04*	0,33±0,04	0,39±0,06*
АСТ ммоль/чхл	0,39±0,08	0,44±0,08*	0,29±0,03	0,32±0,03*

Примечание: * - достоверность различий между группами – $p > 0,05$, ** - $p < 0,001$

После НЭХО раствором ГХН у больных исследуемой группы изучены биохимические показатели крови на вторые сутки и установлено, что все показатели снижаются. Показатели общего белка снизились на 2,1%, но держались на уровне II степени интоксикации, уровень общего билирубина снизился на 30,8%, мочевины - на 1,7%, креатинина - на 2,9% и ферментов - на 6,7% и 13,5% соответственно (таблица 4.6.).

Снижение уровня общего белка, не оказывающего отрицательного влияния на общее состояние больных, вероятно связано с процессом ускорения перекисного окисления липидов под действием гипохлорита натрия.

Как показывают данные таблицы, показатели общего билирубина, мочевины, креатинина и ферментов плазмы крови снизились до исходных уровней и ниже.

Таблица 4.6.- Биохимические показатели крови у больных исследуемой группы РМЖ после НЭХО раствором ГХН ($M \pm m$, $n=32$)

Биохимические показатели крови	После курса ПХТ	После НЭХО раствором ГХН	p
Общий белок, г/л	63,6±1,1	61,3±0,9	<0,01
Общий билирубин, мкмоль/л	14,2±0,7	9,6±0,2	<0,001
Мочевина, ммоль/л	3,9±0,2	3,3±0,1	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	73,9±0,9	71,1±1,0	<0,01
АЛТ ммоль/чхл	0,43±0,04	0,40±0,03	>0,05
АСТ ммоль/чхл	0,44±0,08	0,32±0,03	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий между показателями после ПХТ и после НЭХО (по Т-критерию Вилкоксона).

Полученные результаты свидетельствуют о положительном действии процедуры НЭХО 0,03% раствором ГХН. Следовательно, при такой стадии СЭИ у больных РМЖ после первых курсов химиотерапии достаточно проведения НЭХО 0,03% раствором ГХН. При более выраженном СЭИ после последующих курсах химиотерапии возможно появится показание к применению 0,06% растворе гипохлорита натрия.

У больных контрольной группы после химиотерапии произведено контрольное исследование биохимических показателей крови на пятые сутки. Исследование показало, что на фоне традиционной сопроводительной терапии снижение показателей эндогенной интоксикации происходит гораздо медленнее, чем с применением дополнительных методов детоксикации (таблица 4.7.).

Таблица 4.7.- Биохимические показатели крови в контрольной группе после курса ПХТ и на 5 сутки после курса ПХТ (M±m, n=32)

Биохимические показатели крови	После курса химиотерапии	На 5-е сутки после ПХТ	p
Общий белок, г/л	64,0±1,3	60,2±2,0	<0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	14,0±0,6	17,3±2,4	<0,01
Мочевина, ммоль/л	4,0±0,2	4,0±0,2	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	71,3±0,9	72,0±0,9	>0,05
АЛТ	0,39±0,06	0,39±0,05	>0,05
АСТ	0,32±0,03	0,33±0,02	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий между показателями после ПХТ и после НЭХО (по T-критерию Вилкоксона).

Как видно из данных таблицы 4.7, показатели общего белка и общего билирубина держатся на уровне I степени эндогенной интоксикации.

Исследование показателей МСМ, МДА и теста парамеций у больных обеих групп показало, что в обеих групп показатели МСМ повышены до уровня I степени интоксикации, показатели МДА и теста парамеций находились в пределах нормы (таблица 4.8.).

Таблица 4.8. - Показатели МСМ, МДА и теста парамеций у больных РМЖ до начала курса химиотерапии (M±m)

Показатели СЭИ	Исследуемая группа(n=32)	Контрольная группа(n=32)	p
МСМ	0,55±0,02	0,47±0,02	<0,01
МДА	1,05±0,03	0,91±0,02	<0,001
Тестпарамеций	19,4±0,5	19,0±0,6	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между исследуемой и контрольной группами (по U-критерию Манна-Уитни).

Представленные показатели указывают, что у больных РМЖ III-IV стадий достоверным маркером показателя эндогенной интоксикации до начала специфической терапии является содержание МСМ. Показатели МДА и теста парамеций у данных больных не превышают норму и не могут быть маркером интоксикации у данной категории больных.

После проведения курса полихимиотерапии отмечено достоверное увеличение показателей МСМ и МДА, снижение уровня теста парамеций на 2 единицы от нижней границы нормы, что указывает на нарастание эндогенной интоксикации после проведённой специфической терапии (таблица 4.9.).

Таблица 4.9.-Показатели МСМ, МДА и теста парамеций у больных РМЖ после курса химиотерапии (M±m)

Показатели СЭИ	Исследуемая группа(n=32)	Контрольная группа(n=32)	р
МСМ	0,63±0,02	0,56±0,02	<0,05
МДА	1,56±0,08	1,11±0,02	<0,001
Тест парамеций	16,9±0,6	17,1±0,4	>0,05

Примечание: р – статистическая значимость различий показателей между исследуемой и контрольной группами (по U-критерию Манна-Уитни).

Как видно из таблицы 4.9, показатели МСМ и теста парамеций соответствуют I степени эндогенной интоксикации, а показатели МДА находились в пределах нормы, но с тенденцией к нарастанию.

Сравнительный анализ показателей МСМ, МДА и теста парамеций у больных обеих групп показал, что после НЭХО раствором ГХН у больных исследуемой группы уровень МСМ снизился на 66,7%, уровень МДА – на 52,6% и показатели теста парамеций уменьшились на 23,1%.

У больных контрольной группы без НЭХО раствором ГХН эти показатели изменились лишь на 5,4%, 14,4% и 3,4% соответственно (таблица 4.10.). Как показывают данные таблицы 4.10, уровень МСМ у больных исследуемой группы после введения химиопрепаратов повысился до 0,63

(при норме 0,24-0,28 усл. ед.), а после проведения НЭХО раствором ГХН снизился до 0,21, что свидетельствует об эффективности данной процедуры. У больных контрольной группы уровень МСМ уменьшился незначительно и показал, что эндогенная интоксикация ещё держится. Аналогичным образом показатели МДА у больных исследуемой группы снизились до нижних границ нормы (0,74 - при норме 0,74-4,01ммоль/л), у больных контрольной группы отмечено незначительное снижение его уровня.

Таблица 4.10.-Показатели МСМ, МДА и теста парамеций у больных РМЖ после НЭХО раствором ГХН и без него(М±m)

Показатели СЭИ	Исследуемая группа (n=32)		Контрольная группа (n=32)	
	После курса химио- терапии	после НЭХО раствором ГХН	После курса химио- терапии	Без НЭХО раствором ГХН
МСМ	0,63±0,02	0,21±0,01**	0,56±0,02	0,53±0,02*
МДА	1,56±0,08	0,74±0,01**	1,11±0,02	0,95±0,01**
Тест парамеций	16,9±0,6	13,0±0,3**	17,1±0,4	17,7±0,4*

Примечание: * -достоверность различий между группами – $p>0,05$, ** - $p<0,001$

Показатели парамецийного теста, которые первоначально соответствовали уровню степени интоксикации, после введения химиопрепаратов у больных исследуемой группы снизились на 2,5 единицы от исходного уровня, а после НЭХО раствором ГХН ещё снизились, что связано с действием ГХН. У больных контрольной группы на фоне традиционной сопроводительной терапии отмечено незначительное увеличение показателей парамецийного теста.

Одним из достоверных маркеров эндогенной интоксикации считается ЛИИ. Определение уровня ЛИИ в сыворотке крови больных исследуемой и контрольной групп показало, что при поступлении в обеих группах эти

показатели составили соответственно 0,84 и 0,89, что соответствует уровню верхней границы нормы. После проведения химиотерапии отмечено нарастание уровня ЛИИ у больных исследуемой группы до 1,30, а в контрольной группы этот показатель составил 1,25, что соответствовало Истепени интоксикации по В.К. Гостищеву и соавт., 1992 (рисунок 4.1.).

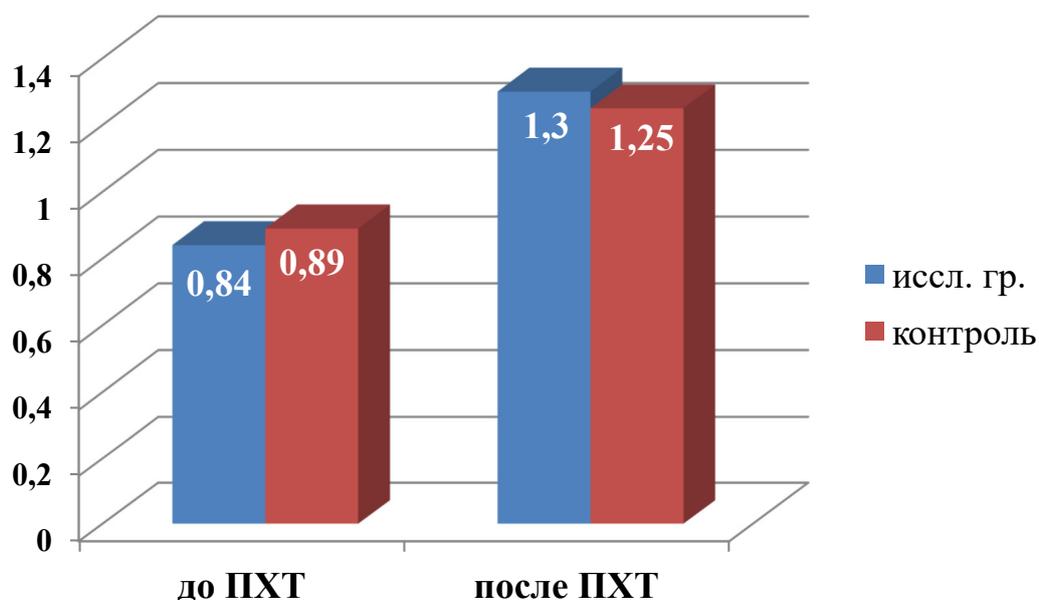


Рисунок 4.1. -Показатели ЛИИ у больных РМЖ до и после химиотерапии

Анализ данных ЛИИ у больных исследуемой группы после химиотерапии и на третьи сутки после НЭХО раствором ГХН показали, что уровень ЛИИ достоверно снизился на 53,1% от исходного уровня и находился на уровне нижней границы нормы. У больных контрольной группы без НЭХО раствором ГХН показатели ЛИИ снизились лишь на 7,2% от исходного уровня, и все же находились в пределах Истепени интоксикации (рисунок 4.2.).

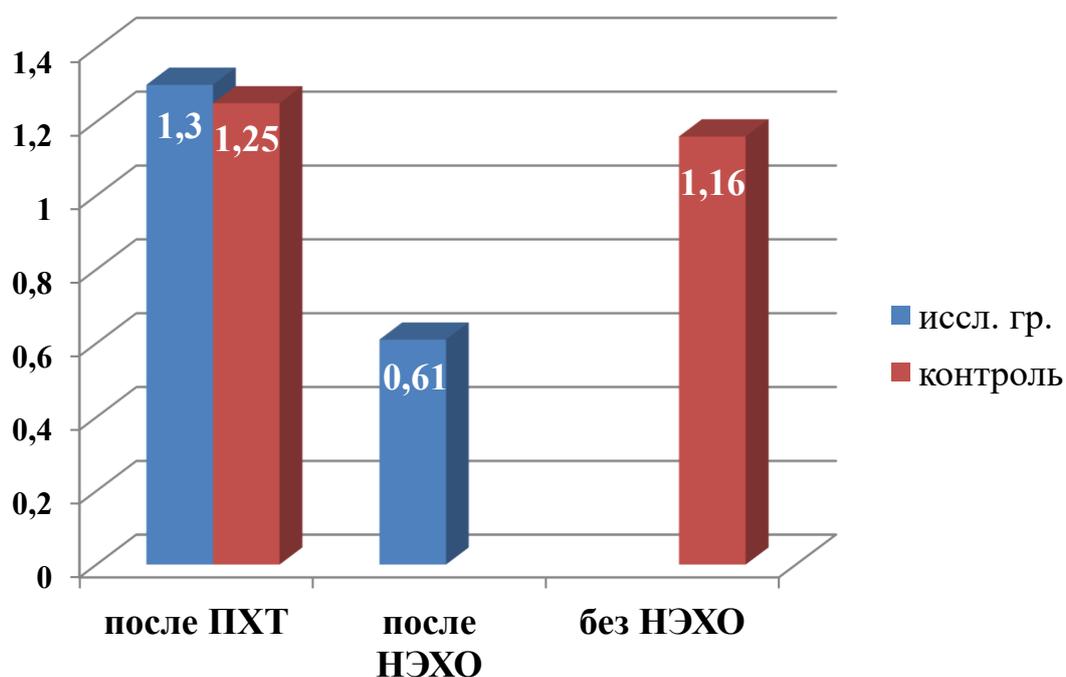


Рисунок 4.2.- Показатели ЛИИ после НЭХО и без него

Таким образом, проведённое исследование показало, что у больных РМЖ III-IV стадий, которые поступили на лечение в специализированное учреждение с выраженными клиническими проявлениями СЭИ и нарастающими по ходу специальной терапии, после НЭХО 0,03% раствором гипохлорита натрия степень проявления клинических симптомов интоксикации уменьшился до исходного уровня и ниже. Незначительное снижение уровня общего белка не оказывает отрицательного влияния на общее состояние больных, свидетельствует об ускорении процессов перекисного окисления липидов под действием гипохлорита натрия.

Полученные результаты указывают, что у больных РМЖ III-IV стадий достоверным маркером показателя эндогенной интоксикации до начала специфической терапии является содержание МСМ, а дальнейшее увеличение этого показателя в процессе специфической терапии требует своевременной коррекции и подготовки больных к последующим этапам лечения. Показатели МДА и теста парамеций у данных больных не превышают норму и не могут быть достоверными маркерами интоксикации у

данной категории больных. Наиболее достоверным маркером ЭИ в процессе специфической терапии больных РМЖ III-IV стадии оказался уровень ЛИИ, о чем свидетельствует заметное его нарастание после курса химиотерапии.

Глава 5. Качество жизни больных с местно-распространёнными и генерализованными формами рака молочной железы в процессе химиотерапии и после НЭХО раствором гипохлорита натрия

Одним из основных критериев, характеризующих результативность проводимой терапии, считается показатель качества жизни (КЖ). Данный показатель качества жизни пациента необходим для оценки результатов терапии, определяет ее эффективность, оцениваемой самим больным и его родными и близкими. Благодаря изучению качества жизни можно определить дополнительные сведения о клинической эффективности проводимой терапии. Особенно это важно для онкологических больных, у которых проводимое лечение, как правило, не приводит к полному выздоровлению или существенному повышению продолжительности жизни, но может при этом существенно улучшить качество жизни пациента и помочь ему адаптироваться в повседневной жизни. На конференции в 1996 г., проводимой совместно Национальным институтом рака США (NCI) и Американским обществом клинической онкологии (ASCO) было отмечено, что показатель качества жизни больных при лечении злокачественных опухолей по значимости оценки результатов терапии стоит на втором месте после выживаемости. Таким образом, показатель качества жизни больных по значимости стоит выше, чем показатели первичного опухолевого ответа и безрецидивной выживаемости. Кроме того, показатель качества жизни помогает в оценке результатов терапии в тех случаях, когда по показателю выживаемости сложно определить достоверность различия между группами онкологических больных.

Показатель качества жизни основан на субъективном восприятии пациента и представляет интегральную оценку физического, эмоционального, психологического и социального функционирования больного. Результаты этих характеристик могут играть большую роль в применении паллиативного лечения.

Терапевтические мероприятия при онкологических патологиях могут привести к развитию различных осложнений. Это может сопровождаться снижением показателя качества жизни. Поэтому одной из основных задач паллиативной терапии является не только подбор и применение высокоэффективных препаратов, но и снижение их побочных свойств.

В нашем исследовании качество жизни изучено у 64 больных III-IV стадий РМЖ с помощью опросника FACT-G до начала терапии, а также после применения курса химиотерапии с использованием непрямого электрохимического окисления крови 0,03% раствором гипохлорита натрия и без таковой. Проводили оценку общего показателя качества жизни (ОКЖ), а также основных его составляющих по четырем шкалам опросника (физическое функционирование, социальное/семейное благополучие, психоэмоциональное состояние и благополучие в повседневной жизни), выраженную в баллах. Для сравнительной оценки исходных показателей ОКЖ и КЖ больных по шкалам, такие же исследования проводились у 30 практически здоровых людей.

Проведенные исследования исходных показателей ОКЖ выявили значимые различия между этими группами. У здоровых лиц показатель качества жизни составил в среднем 22,0, тогда как в группе больных III-IV стадий РМЖ этот показатель составил 10,9 (рисунок 5.1.).

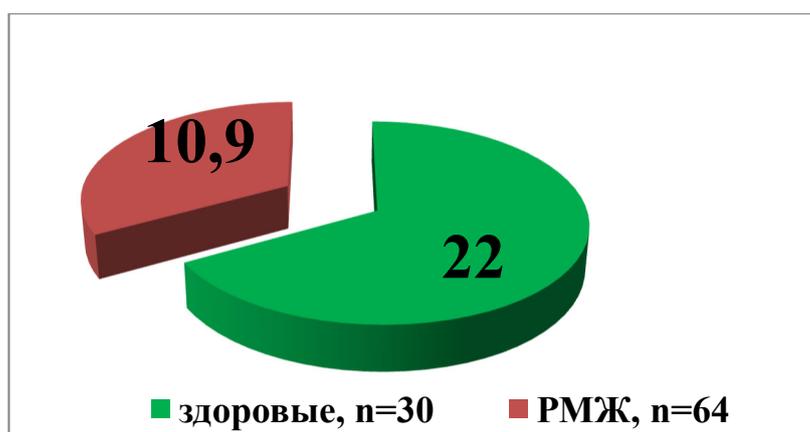


Рисунок 5.1.- Исходный уровень ОКЖ у здоровых лиц и больных III-IV стадий РМЖ

У всех больных III-IV стадией РМЖ по основным шкалам отмечались более низкие показатели качества жизни по сравнению с группой здоровых лиц ($p < 0,001$) (таблица 5.1).

Таблица 5.1.- Исходный уровень КЖ по шкалам у здоровых лиц и больных III-IV стадии РМЖ(Ме [25q; 75q])

Шкалы качества жизни	Здоровые, n=30	Исследуемая группа, n=32	Контрольная группа, n=32	P
Физическое функционирование	26,5 [26,0; 27,5]	13,0 [11,0;16,5] $p_1 < 0,001$	14,0 [10,0;16,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$< 0,001$
Социальное/семейное благополучие	13,5 [12,0; 15,0]	11,0 [10,0;13,0] $p_1 < 0,001$	11,0 [10,0;12,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$< 0,001$
Психоэмоциональное состояние	26,0 [25,0; 27,0]	11,5[8,0; 13,0] $p_1 < 0,001$	11,0 [8,5;13,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$< 0,001$
Благополучие в повседневной жизни	22,0 [20,5; 23,0]	8,0[5,0; 9,5] $p_1 < 0,001$	8,0[5,5; 9,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$< 0,001$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p_1 – статистическая значимость различий показателей по сравнению со здоровыми; p_2 – статистическая значимость различий показателей по сравнению со здоровыми (p_1 - p_2 – по U-критерию Манна-Уитни).

Показатель физического функционирования (ФФ) свидетельствует о способности пациента выполнять работу, с которой он справлялся до развития заболевания, возможности пациента ухаживать за собой и членами своей семьи, выраженности симптомов слабости, разбитости, потери веса 7. То есть этот показатель определяется общим состоянием больного и выраженностью симптомов заболевания. У больных с III-IV стадиями рака молочной железы показатель качества жизни оказался достоверно низким.

Раздел социально-семейное благополучие (ССБ) отражает взаимоотношения больного с близкими и друзьями, активность половой

жизни. Эти показатели зависят, прежде всего, от общего состояния пациента. У больных III-IV стадией РМЖ параметры ССБ также оказались низкими.

Показатели психоэмоционального состояния (ПЭС) свидетельствуют о знании пациента своей патологии, о присутствии чувства страха, тревоги, депрессии, а также отражают наличие веры больного в излеченность болезни. По этой шкале так же отмечено значительное снижение качества жизни у больных III-IV стадий РМЖ..

Раздел «Благополучие в повседневной жизни (БПЖ)» отражает возможность пациента заниматься повседневной работой, его способность получать удовольствие от жизни и работы и радоваться этому. Показатель БПЖ так же оказался низким у больных III-IV стадий РМЖ.

Ведущим критерием, определяющим уровень качества жизни пациентов с раком молочной железы, до и во время проведения противоопухолевого лечения, является стадия заболевания. В первую очередь, важную роль играет наличие отдалённых метастазов. У пациентов с метастатической формой рака молочной железы отмечается ухудшение физического компонента качества жизни, общего показателя КЖ, повышение уровня негативной симптоматики, боли интенсивнее в два раза, эмоционально-когнитивная сфера не зависит от генерализации процесса.

Далее мы рассматривали динамику указанных показателей отдельно у больных исследуемой и контрольной группы перед началом очередного курса химиотерапии.

В процессе лекарственной терапии в обеих группах происходило повышение показателя ОКЖ. Данный показатель указывает на то, что для больных большое значение имеет сам факт начала терапии и их настрой на позитивный результат. После проведения одного курса ПХТ данный показатель изменился незначительно, что можно связать с распространённостью процесса и более выраженной токсичностью проводимой терапии (рисунок 5.2.).

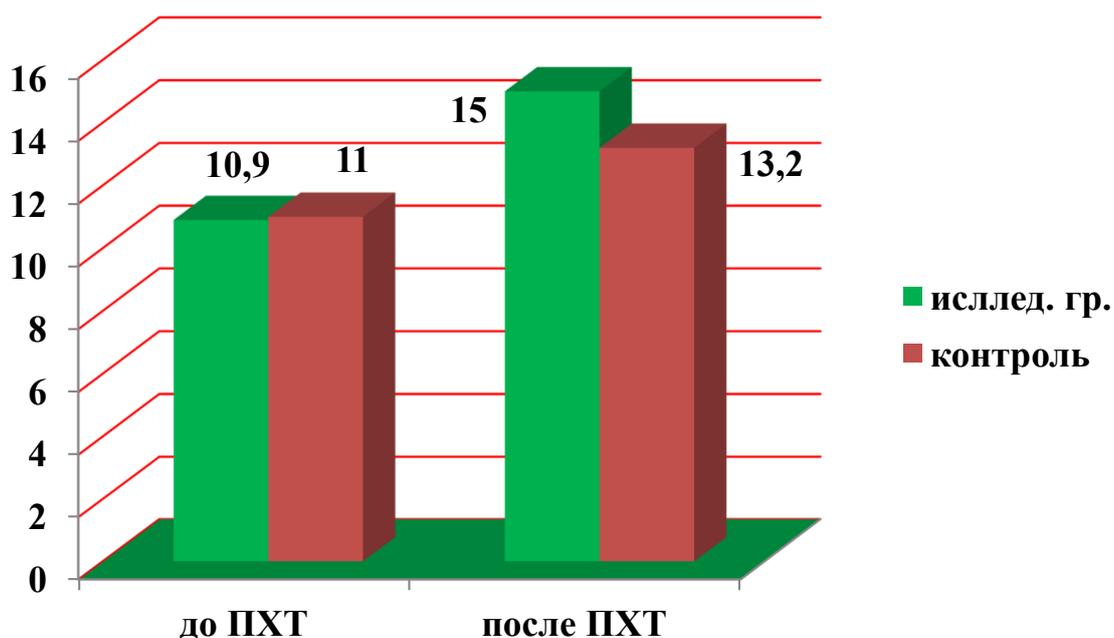


Рисунок 5.2.- Динамика показателей общего качества жизни больных РМЖ в баллах после одного курса ПХТ

Важным моментом проводимого исследования считалось какими окажутся показатели качества жизни пациентов после использования НЭХО 0,03% раствором гипохлорита натрия при их поступлении на очередную химиотерапию.

Как видно из таблицы 5.2, уровень физического функционирования (ФФ) у больных исследуемой группы был достаточно высоким по сравнению с показателями больных контрольной группы. Это указывает на то, что после НЭХО 0,03% раствором гипохлорита натрия пациентки чувствуют себя намного лучше, восстанавливается их трудоспособность, они уже способны справиться с лёгкой и умеренной физической нагрузкой, появляется ощущение прилива сил и энергии. Проведение НЭХО 0,03% раствором гипохлорита натрия статистически достоверно повышает уровень ФФ по сравнению с традиционной сопроводительной терапией.

Таблица 5.2.- Динамика показателей КЖ по шкалам в исследуемой и контрольной группах больных в зависимости от метода коррекции ЭИ (Me [25q; 75q])

Шкалы качества жизни	Исследуемая группа, n=32		Контрольная группа, n=32	
	Перед лечением	Через 3 недели после НЭХО	Перед лечением	Через 3 недели без НЭХО
Физическое функционирование	13,0 [11,0; 16,5]	18,0** [16,0; 20,0]	14,0 [10,0; 16,0]	16,0** [12,5; 18,0]
Социальное/семейное благополучие	11,0 [10,0; 13,0]	14,0* [12,5; 15,0]	11,0 [10,0; 12,0]	13,5* [12,0; 14,5]
Психоэмоциональное состояние	11,5 [8,0; 13,0]	15,5** [12,0; 17,0]	11, [8,5; 13,0]	13,5** [10,5; 15,0]
Благополучие в повседневной жизни	8,0 [5,0; 9,5]	12,5*** [10,0; 15,0]	8,0 [5,5; 9,0]	10,0*** [8,0; 11,5]

Примечание: * -достоверность различий между группами – $p > 0,05$, ** - $p < 0,01$ ***- $p < 0,001$ (по Т-критерию Вилкоксона и U-критерию Манна-Уитни).

Показатели ССБ и БПЖ также считаются важными при изучении КЖ, опосредованно отражающие наличие изменений в области ФФ и ПЭС. Показатель ССБ характеризует адаптацию больного в обществе, его взаимоотношения с окружающими людьми и близкими родственниками. Эти показатели, как правило, формируются ещё до проявления заболевания и могут уже не меняться в процессе развития опухолевой патологии.

В процессе лечения в обеих группах так же отмечена существенная динамика показателя социального/семейного благополучия.

Значимым критерием определения уровня качества жизни пациентов, результативность проводимой терапии и последующей реабилитации, является

психоэмоциональное состояние (ПЭС) до, во время и после лечения. Изучение психоэмоционального состояния на различных стадиях терапии помогает определить состояние психического статуса у пациентов, что является значимым критерием при планировании оптимального метода лечения.

Как представлено в таблице 5.2, проведение курса химиотерапии с последующим НЭХО 0,03% раствором гипохлорита натрия способствует заметному повышению психоэмоционального состояния у больных исследуемой группы, а у больных контрольной группы с традиционной сопроводительной терапией увеличивалось недостоверно.

При исследовании показателя БПЖ так же можно отметить значительные изменения в сторону улучшения данного показателя у больных исследуемой группы. Повышение показателя благополучия в повседневной жизни было обусловлено тем, что больные теперь в состоянии выполнять большую часть работы, которую они не могли проводить при выраженных проявлениях болезни, а также у них отмечалось улучшение сна и удовлетворенность качеством своей жизни. У больных контрольной группы отмечено лишь некоторое увеличение данного показателя.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно сделать заключение, что применение НЭХО 0,03% раствором гипохлорита натрия после курса химиотерапии у больных III-IV стадии РМЖ способствует улучшению показателя общего качества жизни и его составляющих - физическое функционирование, социально-семейное благополучие, психоэмоциональное состояние и благополучие в повседневной жизни.

Обсуждение результатов

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию в структуре мировой онкологической заболеваемости и смертности женского населения. В Республике Таджикистан по заболеваемости РМЖ так же занимает первое место среди других злокачественных новообразований.

Основным компонентом лечения при местно-распространённых или генерализованных формах РМЖ является неoadьювантное системное лечение. Чтобы достичь удовлетворительных результатов, необходимо применить многокомпонентные схемы и большие дозы химиопрепаратов, применение которых сопровождается высокой токсичностью. Традиционными схемами первой линии терапии РМЖ являются CMF и антрациклинсодержащие (АС, САФ). Схемы с включением антрациклиновых антибиотиков являются эффективнее схемы CMF, но характеризуются большей токсичностью. Практически все противоопухолевые препараты обладают гепатотоксическим действием. Применяемые в лечении рака молочной железы производные платины обладают также нефротоксичным действием. При этом возникает необходимость в применении сопроводительной терапии с целью предупреждения развития осложнений во время проведения химиотерапии, в частности, синдрома эндогенной интоксикации.

Синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) – это клинический комплекс симптомов патологических состояний органов и систем организма, обусловленный кумуляцией в тканях и биологических жидкостях эндотоксинов – продуктов обменных процессов, в патологически больших концентрациях, медиаторов воспаления, экзо- и эндотоксинов, продуктов клеточного и белкового распада и так далее. [18]. В практике клинической онкологии, скорость развития и степень клинической манифестации СЭИ зависят от локализации процесса и его стадии. Согласно приведенным данным Марусанова В.Е., при распространённых злокачественных опухолях

лёгких синдром эндогенной интоксикации отмечается у 100% больных, а при злокачественном поражении почек III–IV стадии СЭИ наблюдается в 31,3–47,2% случаев [113]. Исследования Павловой В.И. [72] показали, что при II–III стадии РМЖ синдром эндогенной интоксикации более выражен, в сравнении с I стадией, и на этапах специального лечения уровень показателей СЭИ резко нарастает. По данным Сафиуллиной А.Ф., клинические симптомы эндогенной интоксикации у пациенток с I стадией РМЖ отмечались в 33,3%, при II стадии – в 45,0–68,7%, при III стадии процесса этот показатель составил 96,0%, а при IV стадии – 100% [87].

Клиническими проявлениями эндогенной интоксикации у онкологических больных являются общая слабость, повышенная утомляемость, тошнота, рвота, снижение аппетита вплоть до полной анорексии, бледность и желтизна кожи, сухость слизистых оболочек, потливость, лихорадка, боль в мышцах и суставах, психическая заторможенность, головная боль и головокружение, расстройство сна, анемия, снижение сопротивляемости к инфекционным заболеваниям. В ранней диагностике злокачественных новообразований в онкологии особое значение придаётся синдрому малых признаков, что является, по сути, проявлением эндогенной интоксикации.

Основными показателями эндотоксемии считаются биохимические показатели (билирубин, креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, амилаза, ЩФ), лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), парамецийный тест (ПМ-тест), молекулы средней массы (МСМ), некротические тела сыворотки крови (НТ), активация ПОЛ и рост концентрации ПОЛ (молоновый диальдегид, пентан, ацетон и др.) в крови, эффективная концентрация альбумина (ЭКА) [110].

В работах последних лет более объективными и точными методами считаются определение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и уровень среднемолекулярных пептидов (СМП) в крови [4, 42, 72, 87].

Изучая доступную литературу, мы пришли к выводу, что диагностика ЭИ, которая насчитывает десятки проб и тестов, является не простой и не

полностью решённой проблемой. Применение всех проб и тестов для диагностики ЭИ требует необходимости неоднократных заборов крови и использования дорогостоящих реактивов и аппаратуры, что не всегда выполнимо в регионах с ограниченными возможностями. В связи с этим, рационально было бы, из множества разнообразных показателей выбрать их минимальное число, так называемых универсальных маркеров (легко воспроизводимые маркеры: тромбоциты, средние молекулы, мочевины, креатинин, билирубин, лимфоциты, гематокрит, АЛТ, АСТ, ЛДГ, парамецийный тест и др), а также наиболее объективных маркеров, таких как ЛИИ и СМП.

Среди многочисленных методов коррекции эндогенной интоксикации наиболее приемлемым считается не прямое электрохимическое окисление крови 0,03-0,06% раствором гипохлорита натрия. Экстракорпоральная детоксикация с применением ГХН является не только эффективным методом, но сочетает в себе относительную техническую простоту получения и введения в организм и материальную доступность, которые приемлемы в условиях нашей республики.

Клиническое изучение метода экстракорпоральной детоксикации крови с применением 0,03% раствора ГХН в процессе химиотерапии у больных с местно-распространёнными и диссеминированными формами РМЖ проводилось на базе клиники Государственного учреждения «Республиканский научный центр онкологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан в период с 2013 г. по 2016 г.

В группу вошли 32 пациентки с местно-распространёнными и диссеминированными формами РМЖ. Всем больным после курса химиотерапии проводилась экстракорпоральная детоксикация крови с применением 0,03% раствора ГХН.

Контрольную группу составили 32 больные с местно-распространённым и генерализованным РМЖ, сопоставимых по возрасту и

стадиям процесса с исследуемой группой, которым в процессе химиотерапии не производилось не прямое электрохимическое окисление крови 0,03% раствором гипохлорита натрия.

Возраст пациенток исследуемой группы варьировал от 23 до 87 лет, из них у 68,4% больных возрастной период составил 40–59 лет. У всех пациенток данной группы отмечалось наличие III–IV стадии заболевания.

Всем больным до начала курса химиотерапии определены клинические и биохимические маркеры ЭИ. Биохимические показатели эндогенной интоксикации включили общий белок, общий билирубин, креатинин, мочевины, ферменты, МСМ, МДА, ЛИИ и парамецийный тест.

Неoadьювантную химиотерапию больные обеих групп получали по схемам FАС (Фторурацил – 500 мг/м² в/в, в первый день, Доксорубин - 50 мг/м² в/в, в первый день, Циклофосфамид - 500 мг/м² в/в, в первый день) и САР (Циклофосфамид - 400 мг/м² в/в, в первый день, Доксорубин - 40 мг/м² в/в, в первый день, Цисплатин - 40 мг/м² в/в капельно с 1-го по 3-й день).

С учётом периода полувыведения использованных химиопрепаратов НЭХО раствором гипохлорита натрия у больных исследуемой группы произведено на вторые сутки после химиотерапии. Характер проявления клинических симптомов эндогенной интоксикации изучались на третьи сутки после инфузии 0,03% раствора гипохлорита натрия.

Процедура НЭХО осуществлялась путём внутривенной инфузии 0,03% раствора гипохлорита натрия со скоростью 30-40 кап/мин. Раствор гипохлорита натрия был получен методом электролиза изотонического раствора натрия хлорида на аппарате ДЭО-01-МЕДЭК с системой магистралью СМ-Медэк.

В результате установлено, что наиболее частыми клиническими проявлениями интоксикации у больных III-IV стадии РМЖ оказались астено-вегетативный синдром (слабость, быстрая утомляемость при физических и эмоциональных нагрузках и головокружение) и диспептический синдром

(снижение аппетита, похудание). Чаще всего больные исследуемой группы при обращении отмечали общую слабость (75%), утомляемость (21,9%), снижение аппетита (32,8%) и похудание (23,4%).

После первого курса ПХТ отмечается значительное нарастание слабости (93,8%), утомляемости (34,4%) и снижение аппетита (65,6%). Присоединились тошнота (71,9%) и рвота (59,4%), которые являются наиболее частыми осложнениями противоопухолевой химиотерапии.

Для определения значения биохимических показателей эндогенной интоксикации у больных III-IV стадии РМЖ полученные результаты сравнивались с биохимическими показателями крови 30 практически здоровых женщин. Биохимическое исследование крови показало, что по сравнению с практически здоровыми женщинами у больных III-IV стадии РМЖ отмечается некоторое снижение уровня общего белка (65,0 г/л) и повышение уровней общего билирубина (12,35 мкмоль/л), мочевины (3,14 ммоль/л), креатинина (67,85 ммоль/л) и ферментов (АЛТ - 0,42, АСТ - 0,36). После проведённых курсов ПХТ отмечается дальнейшее снижение уровня общего белка (63,67 г/л) и повышение уровня других биохимических показателей крови (общий билирубин - 13,95, мочевина - 3,44, креатинина - 72,41, АЛТ - 0,45, АСТ - 0,37).

Исследование показателей МСМ, МДА и теста парameций установило, что у больных с местно-распространёнными и генерализованными формами РМЖ при первичном обращении уровень МСМ в два раза выше (0,43 усл. ед.) по сравнению с нормой (0,24- 0,28 усл. ед.) и находился в пределах I степени интоксикации. Показатели МДА (0,69) и парameцийного теста (18,25 мин) находились в пределах нормы. После введения химиопрепаратов показатели МСМ увеличились на 16,3% и находились в пределах II степени интоксикации, а показатели МДА выросли на 4,3%. Показатели парameцийного теста составили 16,13 мин., что соответствует I степени интоксикации. Показатели ЛИИ до начала химиотерапии составили 0,84 и

находились в пределах нормы. После введения химиопрепаратов эти показатели увеличились до 1,30, что соответствует I степени интоксикации.

После НЭХО раствором гипохлорита натрия установлено, что проявления астено-вегетативного расстройства уменьшились на 27,3 - 75%, а диспептические расстройства уменьшились на 42,9 - 81,8%.

Изучение биохимических показателей крови на вторые сутки установило, что показатели общего белка снизились на 2,1%, уровень общего билирубина на 30,8%, мочевины - на 1,7%, креатинина - на 2,9% и ферментов - на 6,7% и 13,5% соответственно.

Сравнительный анализ показателей МСМ, МДА и теста парамеций у больных обеих групп показал, что после НЭХО раствором ГХН у больных исследуемой группы уровень МСМ снизился на 64,9%, МДА – на 55,2%, а показатели теста парамеций увеличились на 22,3%.

У больных контрольной группы без НЭХО раствором ГХН эти показатели изменились лишь на 3,6%, 36,6% и 4,5% соответственно.

Анализ данных ЛИИ у больных исследуемой группы после химиотерапии и на третьи сутки после НЭХО раствором ГХН показал, что уровень ЛИИ достоверно снизился на 53,1% от исходного уровня.

У больных контрольной группы без НЭХО раствором ГХН показатели ЛИИ снизились лишь на 7,2% от исходного уровня.

В нашем исследовании качество жизни изучено у всех 64 больных раком молочной железы перед началом химиотерапии и после неё, а также изучались сравнительные показатели качества жизни у больных исследуемой группы после НЭХО 0,03% раствором ГХН и больных контрольной группы после традиционной сопроводительной терапии с помощью опросника ФАСТ–G. Проводили оценку общего показателя качества жизни (ОКЖ), а также основных его составляющих по четырем шкалам опросника, выраженную в баллах. Для сравнительной оценки исходных показателей ОКЖ и КЖ больных по шкалам, такие же исследования проводились у 30 практически здоровых людей.

Проведенные исследования исходных показателей ОКЖ выявили значимые различия между этими группами. У здоровых лиц показатель качества жизни составил в среднем 22,0, тогда как в группе больных III-IV стадий РМЖ этот показатель составил 10,9 ($p < 0,05$).

Показатели качества жизни у больных с местно-распространёнными и генерализованными формами РМЖ по всем четырём шкалам опросника были существенно сниженными, так как наличие отдалённых метастазов сопровождалось усилением болевого, интоксикационного синдрома, явлениями анемии и так далее. Проведение курса химиотерапии с последующим НЭХО 0,03% раствором гипохлорита натрия способствует заметному повышению показателей качества жизни по всем четырём шкалам у больных исследуемой группы, а у больных контрольной группы с традиционной сопроводительной терапией отмечается незначительное увеличение этих показателей.

Таким образом, в нашем исследовании показаны изменения уровня биохимических показателей СЭИ у больных с местно-распространёнными и генерализованными формами РМЖ до начала и в процессе химиотерапии, а так же возможности НЭХО 0,03% раствором ГХН для детоксикации крови при СЭИ.

Полученные данные свидетельствуют о преимуществе НЭХО 0,03% раствором ГХН для детоксикации крови после химиотерапии. Этот метод клинически эффективен, не сопровождается интоксикацией организма и улучшает качество жизни больных раком молочной железы.

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. Наиболее частыми клиническими проявлениями эндогенной интоксикации у больных III-IV стадии РМЖ являются астено-вегетативный синдром (слабость - 89,1%, быстрая утомляемость при физических и эмоциональных нагрузках - 25,0%) и диспептический синдром (снижение аппетита - 32,8%, похудание - 23,4%). Из биохимических маркеров интоксикации до начала специальной терапии имеют значение уровни общего белка, общего билирубина, МСМ и ЛИИ, которые указывают на наличие I степени эндогенной интоксикации. Уровни мочевины, креатинина, ферментов крови, МДА и тест парамеция у больных III-IV стадии РМЖ находятся в пределах физиологической нормы и не могут быть маркерами эндогенной интоксикации.

2. После курса ПХТ нарастают клинические проявления эндогенной интоксикации в виде слабости (93,8%), утомляемости (34,4%) и снижения аппетита (65,6%). Присоединяются тошнота (71,9%) и рвота (59,4%), которые являются наиболее частыми осложнениями противоопухолевой химиотерапии. Показатели общего белка, общего билирубина, МСМ и ЛИИ претерпевают заметные изменения и соответствуют I-II степени эндогенной интоксикации. Уровни мочевины, креатинина, ферментов крови, МДА и тест парамеция после первого курса полихимиотерапии претерпевают незначительные изменения, но находятся в пределах физиологической нормы.

3. Применение НЭХО 0,03% раствором гипохлорита натрия в качестве детоксикационного метода после химиотерапии уменьшает проявления астено-вегетативного расстройства на 27,3 - 75%, диспептических расстройства на 42,9 - 81,8%. Снижение показателей общего билирубина на 30,8%, мочевины на 1,7%, креатинина на 2,9%, ферментов на 6,7% и 13,5% соответственно, МСМ на 64,9%, уровня МДА на 55,2%, ЛИИ на 53,1% и снижение уровня теста парамеций на 22,3% указывают на

положительное влияние данного метода при эндогенной интоксикации. Незначительное снижение уровня общего белка крови после НЭХО 0,03% раствором гипохлорита натрия указывает на активацию перекисного окисления липидов и не ухудшает общего состояния больных.

4. После химиотерапии проведение НЭХО 0,03% раствором гипохлорита натрия способствует значительному улучшению качества жизни больных, что благоприятно влияет на проведение последующих курсов химиотерапии и на повседневную жизнь больных.

5. Использование 0,03% раствора гипохлорита натрия в качестве метода экстракорпоральной детоксикации крови в процессе курсов специфической терапии у больных III-IV стадии РМЖ является доступным и эффективным методом детоксикации и не сопровождается местными и общими осложнениями.

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Исследование клинико-биохимических маркеров интоксикации, таких как астено-вегетативный синдром (слабость, быстрая утомляемость при физических и эмоциональных нагрузках и головокружение) и диспептический синдром (снижение аппетита, похудание), уровень общего белка, общего билирубина, МСМ и ЛИИ у больных III-IV стадии РМЖ следует проводить до начала курсов специальной терапии для контроля и их коррекции после лечения.

2. После введения химиопрепаратов исследование маркеров эндогенной интоксикации следует повторить на третьи сутки, так как время полувыведения используемых препаратов при химиотерапии больных III-IV стадии РМЖ составляет не более 40 часов.

3. НЭХО крови следует произвести 0,03% раствором гипохлорита натрия, так как уровень эндогенной интоксикации после первого курса ПХТ у больных III-IV стадии РМЖ находится в пределах I-II степени и допустимо введение данного препарата в периферические вены без нежелательных

последствий. Применение 0,03% раствора гипохлорита натрия решается индивидуально после повторных курсов ПХТ и в зависимости от степени эндогенной интоксикации.

Список литературы

Список использованных источников

1. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность / Е.М. Аксель //Ж. Маммология. – 2006. - 1.-С. 9-13.
2. Арбина Ю.А. Качество жизни в онкологической практике (на примере рака молочной железы) / Ю.А. Арбина // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2012. - Vol. 2. Issue 2. - P. 93-93.
3. Асеев А.В. Психологические изменения у женщин, больных раком молочной железы / А.В. Асеев, В.Я. Васюпсов, Э.М. Мурашева // Маммология. – 1994. – № 3. – С. 14-16.
4. Белькова Т.Ю. Патогенетические аспекты развития эндотоксикоза при острых экзогенных отравлениях / Т.Ю. Белькова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. - № 6. – С. 8-11.
5. Белобородов В.Б. Современные представления о применении методов экстракорпоральной детоксикации у пациентов с бактериальными инфекциями / В.Б. Белобородов // Клин, антимикроб, химиотерапия. - 2000. - № 1. - С. 28-31.
6. Беляков Н.А. Энтеросорбция /Н.А. Беляков. –Л., 1991. – 336с.
7. Бессмельцев С.С. Токсемический синдром при злокачественных заболеваниях системы крови и методы борьбы с ним / С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров // Эфферентная терапия. – 2002. – Т.8. - № 1. – С. 3-15.
8. Бобров В.М. Молекулы средней массы - показатель интоксикации при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов /В.М.Бобров, С.А.Шишкин //Вестник оториноларингологии. - 1999. - № 1. - С. 33-34.
9. Богуш Т.А. Уменьшение токсичности противоопухолевых препаратов - путь к повышению эффективности лечения злокачественных опухолей /Т.А. Богуш, Е.А. Богуш // Вопросы онкологии. - 1995. - Т.41. - №2. - С.52-53.
10. Богуш Т.А. Современные подходы к повышению эффективности

противоопухолевой химиотерапии путем индивидуальной оптимизации лечения и избирательного снижения побочных токсических проявлений цитостатиков /Т.А.Богущ, Е.А.Богущ, А.А. Степанов // Антибиотики и химиотерапия. - 2000. - Т.45. - №1. - С.32-38.

11. Бонацкая Л.В. Энтеросорбция как вспомогательный метод лечения лейкопении у онкологических больных / Л.В.Бонацкая, Э.А.Жаврид, В.И.Безручко, И.И. Кочан //Новые средства и сферы клинического применения сорбционной детоксикации организма: тез.докл.-Днепропетровск, 1985.-С. 156-157.

12. Бородин Е.А. Биохимия эндотоксикоза. Механизмы развития и оценка степени тяжести при воспалительных заболеваниях легких./ Е.А. Бородин, Е.В. Егоршина, В.П. Самсонов - Благовещенск. – АГМА. – 2003. - 129 с.

13. Бояринов Г.А. Экстракорпоральные методы детоксикации в комплексном лечении разлитого перитонита / Г.А. Бояринов, Т.П. Гажеева, И.И. Васин // Вестн. интенс. тер., мат. докл. 5 Всероссийского съезда анест. и реаниматол. - 1996. – Т.2. - С. 14.

14. Бояринов Г.А. Свойства и сферы применения натрия гипохлорита /Г.А.Бояринов, Н.Ю. Векслер // Эфферентная терапия. – 1997. - Т.3. - №2. - С.5-14.

15. Влияние интраоперационной лучевой терапии на перекисное окисление липидов и антиоксидантный потенциал сыворотки крови больных раком желудка в послеоперационном периоде /А.Н.Афанасьева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. - 2007. - № 4 (24). - С. 12-18.

16. Возможность снижения опухолевой интоксикации у больных раком яичников III–IV стадий / Г.А. Неродо [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. – 118 с.

17. Возможности хирургического лечения при диссеминированном раке молочной железы / А.А.Божок[и др.] // Вопросы онкологии.-2013. –

Т.59, -№3.-С. 320-327.

18. Гостищев В.К. Оперативная гнойная хирургия / В.К. Гостищев. - М.: Медицина, 1996. – 416 с.

19. Давлатов С.С. Экстракорпоральные методы гемокоррекции в хирургической практике: методические рекомендации / С.С. Давлатов.– Ташкент, 2014. – 63 с.

20. Диагностика и терапия онкологических заболеваний / Д.Кьюкир [и др.] - М., 2012. - С. 43-56.

21. Дронов С.Н. Детоксицирующие свойства и острая токсичность фиксированной комбинации низкоконцентрированного раствора гипохлорита натрия и таурина, предназначенной для парентерального применения / С.Н. Дронов // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2014.№ 4–5 (40). – С. 32-39.

22. Дубикайтис А.Ю. Острые и хронические эндотоксикозы у хирургических больных: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. / А.Ю. Дубикайтис. - Санкт-Петербург, 1993.- 60 с.

23. Дьяченко В.Г. Перспективы изучения качества жизни больных раком молочной железы/ В.Г. Дьяченко, А.С. О, В.Л. Коваленко// Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. - № 3. - С. 134-138.

24. Значение средних молекул в оценке уровня эндогенной интоксикации / А.А.Кишкун[и др.]// Военно-медицинский журнал. – 1990. – №2. – С. 41-44.

25. Зотов П.Б. Коррекция синдрома эндогенной интоксикации и нарушений иммунитета у больных раком легкого / П.Б.Зотов, Л.Ф. Чернецова //Вестник Тюменского государственного университета. - 2004. - № 3. - С. 142-145.

26. Иванова Ф.Г. Изучение эффективности и токсичности стандартной схемы химиотерапии при раке молочной железы/Ф.Г.Иванова, Т.Н.Николаева, В.А.Горбунова //Сибирский онкологический журнал. 2009.

№5 (35). – С. 56-59

27. Изучение синдрома эндогенной интоксикации у больных раком шейки матки с метастазами и без метастазов / Г.А.Неродо [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 5-1. – С. 64-67.

28. Ионова Т.И. Качество жизни онкологических больных / Т.И. Ионова, А.А. Новик, Ю.А. Сухонос // Вопр. онкологии. – 1998. – Т. 44, № 6. – С. 749-752.

29. Ионова Т.И. Понятие качества жизни больных онкологического профиля / Т. И. Ионова, А.А. Новик, Ю.А. Сухонос // Онкология. – 2000. – Т. 2, № 1- 2. - С. 25-28.

30. Использование EORTS QLQ-C30 + BR23 в оценке качества жизни онкологических больных в ходе стационарного лечения после мастэктомии / А.В.Макаров [и др.]// Экспериментальная и клиническая медицина. – 2014. – № 1. - С. 155-159.

31. Исследование мембраностабилизирующей и детоксикационной эффективности натрия гипохлорита у больных с осложнённым раком желудка после хирургического лечения / В.Ф.Касаткин [и др.]//Вестник ВолГМУ. - 2005. - № 1 (13). – С. 59-62.

32. Ишутина Н.А. Малоновый диальдегид и фактор некроза опухолей альфа при цитомегаловирусной инфекции в период беременности /Н.А.Ишутина, И.А.Андриевская, Н.Н. Дорофиенко // Бюллетень. – 2015. – Выпуск 55. – С. 78-81.

33. Канцалиев Л.Б. Современные методы антисептикотерапии (СМАТ). Национально-регионарный компонент: Учебное пособие для студентов 2-3 курсов и молодых врачей. /Л.Б. Канцалиев [и др.] - Нальчик, 2014. – 46 с.

34. Карякина Е.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е.В.Карякина,

- С.В. Белова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. - №3. – С. 3-8.
35. Касянова М.Н. Оценка качества жизни больных после хирургического лечения по поводу рака молочной железы: дис.... канд. мед.наук / М.Н. Касянова. – СПб, 2015. – 114 с.
36. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун. - Издательство АСМОК, ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 800 с.
37. Количественное представление "ответа на лечение" организма, систем жизнеобеспечения и качества жизни онкологических больных / И.М. Лебеденко [и др.]// Международный мед.журн. – 2001. - № 5. – [электронный ресурс] <http://medi.ru/doc/771056.htm> - 13.11.2013.
38. Корженкова Г.П. Скрининг рака молочной железы / Г.П. Корженкова //Ж. Онкогинекология. - 2012. - № 2. - С. 54-59.
39. Коррекция эндотоксикоза при некоторых онкологических заболеваниях/ Бородин Ю.И.[и др.] //Бюллетень СО РАМН. - 2004.-№2(112).- С.7-12.
40. Копытова Т.В. Методы коррекции эндотоксемии при лечении больных псориазом метотрексатом / Т.В. Копытова //Новая медицинская технология. – Н. Новгород. – 2007. – 12 с.
41. Лазарева В.А. Значение параметров перекисного окисления липидов в прогнозировании исходов заболевания у больных злокачественными опухолями орофарингеальной зоны: автореф. дисс. ... канд. мед.наук / В.А. Лазарева. - Нижний Новгород, 2010. – 35 с.
42. Левченко К.Ф.Значение гематологических индексов в диагностике заболеваний молочной железы / К.Ф.Левченко, Ю.А. Магарилл //Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – Т. 58,№4.- С. 58-61.
43. Лекции по фундаментальной клинической онкологии / Под ред. профессора В.М. Моисеенко, профессора А.Ф. Урманчеевой, академика РАМН К.П. Хансона.-Спб.: ООО «Издательство Н-Л», 2004. – 704с.

44. Лисецкий В.А. Обеспечение безопасности интенсивного облучения онкологических больных/ В.А. Лисецкий [и др.] //Новые методы интенсивной терапии в лечении онкологических больных: тез.докл.-Л., 1989. –С. 38-39.
45. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме / М.Я. Малахова // Эфферентная терапия. - 2000. - Т. 6, № 4. - С. 3-14.
46. Матвеев С.Б. Оценка эндогенной интоксикации по показателям среднемолекулярных пептидов при неотложных состояниях / С.Б.Матвеев, Н.В.Федорова, М.А. Годков // Клин.лаб. диагностика. – 2009. – № 5. – С.16-18.
47. Мерабишвили В.М. Рак молочной железы: заболеваемость, смертность, выживаемость (Популяционное исследование) / В.М. Мерабишвили //Вопросы онкологии.-2011. –Т. 57, №5.-С.609-615.
48. Мерабишвили В.М. Эпидемиология и выживаемость больных раком молочной железы / В.М. Мерабишвили //Вопросы онкологии.-2013. – Т. 59, №3.-С.314-319.
49. Млинник Р.А. Экстракорпоральная детоксикация и дезинтоксикация у больных с распространённым перитонитом: дисс. ...кан. мед.наук/ Р.А. Млинник. - Москва, 2015. – 135 с.
50. Мороз В.В. Сепсис. Клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии: руководство для врачей / В. В. Мороз, В. Н. Лукач, Е. М. Шифман. - Петрозаводск : ИнтелТек, 2004. - 292 с.
51. Мусселиус С.Г. Синдром эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / С.Г. Мусселиус. - М.: Издательство БИНОМ, 2008. - 200 с.
52. Нагоев Б.С. Особенности перекисного окисления липидов у больных экземой / Б.С.Нагоев, М.Т. Нальчикова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. - №4 (133).– С. 74-77.

53. Наумов М.М. Коррекция синдрома эндогенной интоксикации и нарушений иммунного статуса у больных распространенным раком лёгкого / М.М. Наумов, П.Б. Зотов, Л.Ф. Чернецова // Российский онкологический журнал. – 2005. – № 2. – С. 38–40.

54. Некрасов Э.В. Методы анализа перекисного окисления липидов в медико-биологических исследованиях // Бюллетень. – 2012. – Выпуск 46. – С. 98-108.

55. Нескубина И.В. Роль производных оксида азота в формировании эндогенной интоксикации у онкологических больных с различной распространенностью злокачественного процесса при некоторых методах аутобиохимиотерапии: дис. ... канд. биол. наук / И.В. Нескубина. – Ростов-на-Дону, 2008. – 147 с.

56. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т. И. Ионова. – Санкт-Петербург: Изд. дом «Нева»; Москва: ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир, 2002. - 320 с.

57. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А.Новик, Т.И.Ионова, под ред. акад. Ю.Л. Шевченко. – М.: ЗАО «Олма Медиа Групп», 2007. – 320 с.

58. Новицкий А.В. Прогностическое значение общего качества жизни у больных злокачественными лимфомами // www/medline.ru Том 10. Онкология, Октябрь, 2009

59. О А.С.Качество жизни больных раком молочной железы перед началом проведения комплексной полихимиотерапии / А.С.О, В.Г. Дьяченко // Дальневосточный медицинский журнал. - 2015. - № 1. - С. 16-19.

60. О возможности коррекции синдрома эндогенной интоксикации у онкологических больных с применением комплекса физических и физико-химических факторов /В.В. Педдер [и др.]// Омский научный вестник. – 2012. - №1. (108).– С. 120-125.

61. Оганесян С.С. Применение натрия гипохлорита и а-токоферола в

комплексном лечении желчного перитонита (Экспериментальное исследование): автореф. дисс. на соискание учёной степени канд. мед.наук / С.С. Оганесян. – Краснодар. 2004. – 24 с.

62. Оксид азота и эндогенная интоксикация у онкологических больных / И.И. Матвеева [и др.]//Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.- 2008.-Т. 19, №4.-С.55-59.

63. Онкология. Учебник с компакт-диском / под редакцией В.И. Чиссова, С.Л. Даряловой.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 560с.

64. Онкомамология/под.ред. В.А. Хайленко, Д.В. Комова. – М.: МЕДпрессинформ, 2015. – 328 с.

65. Опухоли молочной железы (клиника, диагностика, лечение, прогноз)/ Под ред. проф. В.П. Летягина.- М.: Изд. «ЯРК», 2000. – 395с.

66. Орел Н.Ф.Современное состояние проблемы химиотерапии диссеминированного рака молочной железы / Н.Ф.Орел //Ж. Маммология.– 2006. - №1.– С. 56-64.

67. Особенности течения паранеопластической полиневропатии у пациентов с раком молочной железы после химиотерапии цитостатиками / Е.С.Королева [и др.]// Сибирский онкологический журнал. - 2012. - № 4. - С. 25-29.

68. Остапенко В. Значение и особенности оперативного лечения местно-распространенного рака молочной железы / В.Остапенко, А. Остапенко //Вопросы онкологии.-2011. – Т.57, №5.-С.578-582.

69. Оценка уровня эндогенной интоксикации при осложнённом колоректальном раке / А.М. Беляев и др. // Онкология. – 2011. – Т.12. – С. 464-473.

70. Оценка показателей синдрома эндогенной интоксикации при комбинированном лечении рака молочной железы /В.И.Павлова, [и др.]//Сибирский онкологический журнал. - 2011. - №5 (47). – С. 35-39.

71. Оценка степени интоксикации и прогноз по уровню

интегрального индекса интоксикации при некоторых инфекционных заболеваниях / М.Ю.Маржохова [и др.]// Архив внутренней медицины. – 2016. - № 2(28). – С. 46-50.

72. Павлова В.И. Клинико-патогенетические особенности синдрома эндогенной интоксикации при раке молочной железы: дисс. на соискание ученой степени к.м.н. / В.И. Павлова. – Тюмень, 2012. – 118с.

73. Парфенкова Г.А.Средние молекулы – маркер эндогенной интоксикации (обзор литературы) / Г.А.Парфенкова,Н.Ф.Чернядьева, В.К. Ситина // Врачебное дело. – 1987. – №4. – С. 72-77.

74. Патогенетическое обоснование и методические аспекты лечебного плазмофереза у больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию / Г.В. Бондарь [и др.] //Ж. «Новоутворення». – 2007. - №2. – С. 28-38.

75. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность у больных при кистах и раке яичников на фоне полихимиотерапии /Б.И. Айзикович [и др.]// Современные проблемы науки и образования. - 2011.-№ 6 (приложение "Медицинские науки"). - С. 24.

76. Петкау В.В.Результаты последовательного применения различных режимов полихимиотерапии при метастатическом раке молочной железы / В.В.Петкау, С.М. Демидов // Тюменский медицинский журнал. – 2008. - № 3-4. – С. 86-87.

77. Петросян Э.А. Гипохлорит натрия в лечении гнойного перитонита / Э.А.Петросян // Вестн. хир. - 1993. - № 5-6. - С. 18-21.

78. Петросян Э.А. Электрохимическое окисление в моделировании детоксицирующей функции печени при экспериментальном перитоните / Э.А. Петросян // Эндогенные интоксикации: Симпозиум. С.- Петербург, - 1994. - С. 141-142.

79. Петров В.И. Базисные принципы и методология доказательной медицины / В.И. Петров // Вестник Волгоградского гос. мед.ун-та. – 2011. –

Т. 38, № 2. – С. 3–9.

80. Показатели качества жизни больных злокачественными опухолями молочной железы в Ульяновской области / А.С.Верушкина[и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2014. - № 3. – С. 37-40.

81. Попова Т.Н. Качество жизни больных местно-распространённым раком молочной железы с прогрессированием заболевания после комплексного лечения/ Т.Н. Попова, Е.А. Кузеванова // Маммология.– 2011. - №4. – С. 13-18.

82. Рак молочной железы у больных пожилого возраста / В.М. Иванов[и др.] // Маммология. – 2006. - №1. – С. 15-22.

83. Рассказова Е.А. Скрининг для ранней диагностики рака молочной железы / Е.А.Рассказова, Н.И. Рожкова //Исследования и практика в медицине. - 2014, - Т. 1, № 1, - С. 45-51.

84. Расулов С.Р. Ретроградная эндолимфатическая химиотерапия запущенных стадий рака легкого, молочной железы, желудка и поджелудочной железы: дис. ... док.мед. наук / С.Р. Расулов. - Ростов-на-Дону, 2010. – 225 с.

85. Расулов С.Р. Динамика заболеваемости и смертности от рака молочной железы в Республике Таджикистан за 2003-2013гг. / С.Р. Расулов //Петербургский онкологический форум «Белые ночи», 8-10 июня 2015.-С. 393-394.

86. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний/ Под ред. Н.И. Переводчиковой. – 2-е изд. доп. – М.: Практическая медицина, 2005. – 704с.

87. Сафиуллина А.Ф. Обоснование клинико-лабораторных критериев диагностики эндотоксикоза при раке молочной железы: дис. ... канд. мед.наук / А.Ф. Сафиуллина. – Уфа, 2002. – 160 с.

88. Сахапова Г.Ф. Качество жизни пациентов с множественной миеломой в зависимости от длительности основного заболевания //

WWW.MEDLINE.RU, том 12, онкология, 18 августа 2011. – С. 817-824.

89. Семиглазов В.Ф. Значение прогностических и предсказывающих факторов при выборе лечения у больных метастатическим раком молочной железы / В.Ф. Семиглазов //Ж. Практическая онкология. - 2000. - №2 (июнь). -С. 26-30.

90. Семиглазов В.В. Рак молочной железы / В.В. Семиглазов, Э.Э. Топузов, Под ред. чл.корр. РАМН, проф. В.Ф. Семиглазова. – 2009. – С. 93-139

91. Семиглазов В.Ф. Стратегия лечения рака молочной железы, основанная на выделении биологических подтипов / В.Ф. Семиглазов //Вопросы онкологии. - 2011, - Т 57, №5.-С. 542-550.

92. Семиглазов В.Ф. Стратегические и практические подходы к решению проблемы рака молочной железы / Семиглазов В.Ф. // Вопросы онкологии.-2012.-Т 58, №2.-С.148-152.

93. Семиглазов В.Ф.Биологическое обоснование планирования лечения рака молочной железы / В.Ф.Семиглазов, В.В.Семиглазов, Р.М. Палтуев // Врач. - 2012. - № 11. - С. 2-4.

94. Семиглазов В.Ф. Новые подходы к лечению рака молочной железы / В.Ф. Семиглазов //Вопросы онкологии.-2013.-№3.-С. 288-291.

95. Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы: биология, местное и системное лечение/В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов.-Москва: СИМК, 2014. – 356с.

96. Современная концепция исследования качества жизни в онкологии / А.Ю. Ненарокомов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2-2. – С. 421-425.

97. Современные аспекты хирургического лечения рака молочной железы / С.Е.Малыгин [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV, № 2. – С. 167-170.

98. Содержание производных оксида азота в крови онкологических

больных с церебральными метастазами с различной степенью эндогенной интоксикации / И.А. Горошинская[и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2009.–№6.– С. 44-47.

99. Сперанский Д.Л. Качество жизни больных раком молочной железы в процессе специального противоопухолевого лечения/ Д.Л. Сперанский, А.Ю. Ненарокомов // Медицинский альманах. - сентябрь 2012. - № 4 (23). – С. 26-28.

100. Среднемолекулярные олигопептиды у онкологических больных до операции и в раннем послеоперационном периоде / С.П.Свиридова [и др.]//Анестезиология и реанимация. – 1987. – №5. – С. 42-44.

101. Средние молекулы и проблемы эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии / А.С. Владыка [и др.]//Анест. и реан. – 1987. - №2. – С. 37-42.

102. Стенина М.Б. Рак молочной железы: наиболее важные научные события и выводы последних лет / М.Б. Стенина, М.А. Фролова //Практическая онкология. – 2011. - Т. 12, №1. – С. 6-11.

103. Стенина М.Б. Рак молочной железы: что принес 2013 год / М.Б. Стенина // Практическая онкология. – 2014. - Т. 15, №1. – С. 24-30.

104. Сухотерин И.В. Клиническое значение степени эндогенной интоксикации при лечении больных раком молочной железы и методы её коррекции: дис. ... канд. мед.наук / И.В. Сухотерин. – Москва, 1992. – 122 с.

105. Тришкина Е.А.
Оценка качества жизни при гормонотерапии у больных диссеминированным раком молочной железы: дис. ...канд. мед.наук / Е.А. Тришкина. - СПб, 2009. – 114 с.

106. Тюляндин С.А. Химиотерапия диссеминированного рака молочной железы /С.А. Тюляндин // Практическая онкология. – 2000.-№ 2. - С. 3-11.

107. Тюляндин С.А. Системная терапия операбельного рака молочной

железы / С.А. Тюляндин //Практическая онкология. – 2002.-Т. 3, № 1. - С. 29-37.

108. Федоров В.Э. Характеристика распространения рака молочной железы за рубежом (обзор литературы) / В.Э.Федоров, М.Ласкано, М.Ю. Чебуркаева //Международный научно-исследовательский журнал. – Екатеринбург. - 2016. - №4 (46). Часть 5. – С. 138-141.

109. Федоровский Н.М. Методика непрямой внутривенной электрохимической детоксикации в комплексном лечении синдрома эндогенной интоксикации / Н.М. Федоровский, В.К. Гостищев, О.А. Долина // Вестник интенсивной терапии. – 1993. – № 1. – С. 31–33.

110. Федоровский Н.М. Непрямая электрохимическая детоксикация: Пособие для последиplomной подготовки врачей / Федоровский Н.М.-М.: Медицина, 2004. – 144с.

111. Федотов П.А. Влияние гипохлорита натрия [NaClO] на иммунный статус у больных перитонитом / П.А.Федотов, Л.О. Шкроб, А.А. Полиров // Мат. 4 Всероссийского съезда анест. и реаниматол. - М., 1994. - 288 с.

112. Хабриев Р.У. Методологические основы фармакоэкономического анализа / Р.У. Хабриев, А.Ю. Куликов, Е.Е. Аринина. – Москва: Медицина, 2011. - 128 с.

113. Характеристика стадий эндогенной интоксикации / В.Е. Марусанов [и др.] // Эфферентная терапия. – 1995. – Т. 1, № 2. – С. 26-30.

114. Ходаревская Ю.А. О применении опросников FACT-G и QLQ-C30 в изучении КЖ онкобольных 4-ой клинической группы / Ю.А. Ходаревская //Наука и современность. - 2011. - № 12-2 - С. 188-194.

115. Ходус С.В. Предоперационная подготовка больных раком толстой кишки, осложнившимся синдромом эндогенной интоксикации: дис. ... канд. мед.наук / С.В. Ходус. – Благовещенск, 2015. – 142 с.

116. Царев О.Н. Органосохраняющие операции при раке молочной

железы / О.Н.Царев, Ю.И.Гольдман, Л.А. Васильев // Тюменский медицинский журнал. – 2011. - №3-4. – С. 85-86.

117. Чаленко В.В.Эндогенная интоксикация в хирургии / В.В.Чаленко, Ф.Х. Кутушев // Вестн. хир. им. И.И. Грекова.- 1990. - № 4. - С. 3-8.

118. Черкасова Е.А. Оценка качества жизни у больных с онкопатологией/ Е.А. Черкасова, И.Л. Кром, И.Ю. Новичкова// Бюллетень медицинских Интернет-конференций. - 2011. – Т1, № 7. – С. 45-47.

119. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / В.И.Чиссов, В.В.Старинский, Г.В.Петрова.-М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Мин-здравсоцразвития России», 2012. -289 с.

120. Шакир Фуад. Непрямое электрохимическое окисление крови в профилактике и лечении острого эпидидимита: автореф. дисс. ... к.м.н. / Шакир Фуад. – Москва, 2004.- 35 с.

121. Шевченко Ю.Л. Руководство по исследованию качества жизни / Ю.Л. Шевченко. Под ред. акад. РАМН. – 2-еизд. – М.:ЗАО «ОЛМАМедиаГрупп», 2007. – 320 с.

122. Шепелев А.П.Перекисное окисление липидов /учебно-методическое пособие / А.П. Шепелев, А.В. Шестопапов, И.М. Ставиский. Ростов-на-Дону, 2012. – 46 с.

123. Щелкова О.Ю. Качество жизни и психологические характеристики больных с опухолевым поражением костей / О.Ю. Щелкова, Е.Б. Усманова // Вестник Санкт-петербургского университета. - 2015. - Сер. 12. - Вып. 3. – С. 64-76.

124. Экстракорпоральное непрямо электрохимическое окисление крови в урологии / В.В. Иващенко [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2013. - №4. - С. 104-109.

125. Эндогенная интоксикация у больных с генерализованными формами злокачественных новообразований в динамике эфферентной

терапии / Р.М. Смолякова[и др.]// Эфферентная терапия. – 2004. – Т.10, № 1. – С. 42-46.

126. Энциклопедия клинической онкологии: Руководство для практикующих врачей /Под общ.ред. М.И. Давыдова, Г.Л. Вышковского. – М.: РЛС, -2004. – 1536 с.

127. Эфферентная терапия. Под ред. А.Л. Костюченко. – СПб.: ООО «Изд-во Фолиант», 2003. – 432 с.

128. Эфферентная терапия. Фильтрационный плазмоферез / В.И.Черный [и др.]. - К.: Здоровья, 2003. - 336 с.

129. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses / Cameron D. [et al.]// Breast Cancer Res Treat. - 2010. - V.31. - P.23-31.

130. Aaronson N.K. A modular approach to quality-of-life assessment in cancer clinical trials / N.K. Aaronson, M. Bullinger, S.A. Ahmedzia // Recent Results Cancer Res.-1988. - Vol. 11. - P. 231-241.

131. ACOSOG Z1041 (Alliance): Definitive analysis of randomized neoadjuvant trial comparing FEC followed by paclitaxel plus trastuzumab (FEC→P+T) with paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC plus trastuzumab (P+T→FEC+T) in HER2+ operable breast cancer / A. Buzdar J [et al.]// Clin. Oncol. 31, 2013 (suppl; abstr 502).

132. Bone R.S. Sepsis, sepsis syndrome and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) / R.S. Bone //JAMA. - 1995. - Vol.273. – № 2. - P.155-156.

133. Bounous G. The intestinal factor in MOF and shock I / G. Bounous // II Surgery. - 1990. - 107 (1). - P. 118-119.

134. Bowling A. Short Form 36 (SF-36) Health Survey questionnaire: which normative data should be used? Comparisons between the norms provided by the Omnibus Survey in Britain, the Health Survey for England and Oxford

Healthy Life Survey / A.Bowling[et al.]// Journal of Public Health Medicine. - 1999.-Vol. 21.- № 3. - P. 255.

135. Cella D.F. Manual: Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Scales / D.F. Cella //J Clin Oncol 11, 570-9 (1993).

136. Cella D.F. Quality of Life: The concept / D.F. Cella // J. Palliative Care. - 1992. - Vol. 8. - P. 8.

137. Cella D.F.The functional assessment of cancer therapy scale. Development and validation of the general measure / D.F. Cella[et al.]// J. Clin. Oncol. - 1993.-Vol. 11.-P. 570-579.

138. Cella D.F. Quality of life outcomes: measurement and validation / D.F. Cella//Oncology.-1996.-Vol. 11.-P. 233-246.

139. Clinical and self breast examination remain important in the era of modern screening [Journal] / I.Ma [et al.] //Ann. Surg. Oncol. - 2012. - Vol. 19.- P. 1484–1490.

140. Coates A.S. Quality-of-life scores predict outcome in metastatic but not early breast cancer. International Breast Cancer Study Group / Coates A.S.[et al.]// J. Clin. Oncol. - 2000. - № 18 (22). - P. 3768-3774.

141. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment / H.J. Schmoll [et al.] // Ann Oncol. - 2006;17:1000–6.

142. Dawood S. Defining breast cancer prognosis based on molecular phenotypes: Results from a large cohort study / S. Dawood[et al.]// Breast Cancer Res Treat. – 2011. - Vol. 126. - P. 185-192.

143. Deitch E.A. Obstructed intestine as a reservoir for systemic infection / E.A. Deitch [et al.]// II Am. J. Surg. - 1990. - 159 (2). - P. 394-401.

144. Demirci S.Breast conservation therapy: The influence of molecular subtype and margins / S. Demirci [et al.]// Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. - 2012. - Vol. 83. - P. 814–820.

145. Dose - intensive sequential Adriamycin (A) and iv CMF (A>CMF)

with G-CSF (G) support for stage II and III breast cancer (BrCa): a feasible and effective outpatient regimen / M. Graham[et al.] // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. - 1996. -Vol.15. – 137p.

146. Dubashi B. Quality of life among young women with breast cancer: Study from a tertiary institute in south India / B.Dubashi[et al.]// Indian Journal of Cancer. 2010. N 47 (1). P. 142–147.

147. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple % negative breast cancer / D.P. Silver[et al.] // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol.28(7). – P.1145-1153.

148. Esserman L. Pathologic complete response predicts recurrence – free survival more effectively by cancer subset: results from the L-SPY1 trial – CALCB 150007/150012, ACRIN 6657/L.Esserman [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2012. - Vol. 30 (26). – P.3242-3249.

149. Fagundes C.P. Psychoneuroimmunology and cancer: Incidence, Progression, and Quality of life / C.P.Fagundes, M.E.Lindgren, J.K. Kiecolt-Glaser // Psychological aspects of cancer. New York: Springer science, 2013. - 405 p.

150. Follow up results of NOAH, a randomized phase III trial evaluating neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab (CT+H) followed by adjuvant H versus CT alone, in patients with HER2 positive locally advanced breast cancer/ L.Gianni [et al.] // J. Clin. Oncol. 31, 2013 (suppl; abstr 503).

151. Hant K. Tumor margins in women undergoing breast-conserving surgery / K.Hant, A. Sahin // J. Clin. Oncol. - 2014. - Vol. 32. - P. 1401–1406.

152. Hultqvist M. Plasma concentrations of vitamin C, vitamin E and/or malondialdehyde is markers of oxygen free radical production during hemodialysis / M. Hultqvist, J. Hegbrant // Clin. Nephrol. - 1997. - Vol. 47, N 1. - P. 37-46.

153. Imyanitov E.N. Breast cancer therapy for BRCA1 carriers: moving to wards platinum standart / E.N. Imyanitov // Herred Cancer Clin. Pract. – 2009. – Vol.7. - №1. -8 p.

154. Intensive chemotherapy with 15 days interval with G-CSF support in locally advanced breast cancer (LABC) patients (pts). Proc. Soc. / S. Breier [et

al.]// Clin. Oncol. - 1996. - Vol.15.–188p.

155. Kirby I. Expert Consult Online and Print. – [s. l.]: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases: Elsevier Health Sciences/ I.Kirby, M.Edward,V.Copeland // Breast. - 2009. – Vol. 2. – C. 16

156. Miller A.B. The Canadian National Breast Cancer Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years/ A.B.Miller, T.To, C.J.Baines, C.Wall // J. Natl. Cancer Inst. – 2000.- № 92(18). – P. 1490–1499.

157. Montazeri A. Health-related quality of life in breast cancer patients: a bibliographic of the literature from 1974 to 2007 / A. Montazeri // J. Exp. Clin. Cancer Res. – 2008. – Vol. 27. – P. 32.

158. Morrow M. Multidisciplinary management of primary breast cancer: update on surgical management V.-ASCO educational book, 2004.-P. 304-308.

159. Morrow M. Surgical margins in lumpectomy for breast cancer-bigger is not better / M. Morrow, J.R. Harris, S.J. Schnitt // N Engl. J Med. - 2012. - Vol. 367. - P. 79–82.

160. Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2015c). Octubre: mes de la sensibilización sobre el cáncer de mama. Recuperado el 2 de septiembre de 2015, de: http://www.who.int/cancer/events/breast_cancer_month/es. Organización Panamericana de la Salud [OPS]. (2014a), Cáncer de mama en las Américas. 2 de septiembre de 2015.

161. Panieri E. Breast cancer screening in developing countries [Journal] / E. Panieri //Obstet. Gynaecol. – 2012. – Vol. 26. – P. 283–290.

162. Physical, psychological and social well-being of women with breast cancer: the influence of disease phase / F.M. Hansons [et al.] // Psychooncology. - 2000. - Vol. 9, № 3. - P. 221-231.

163. Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27/ P.Rastogi [et al.] // Clin. Oncol. 2008. – Vol. 26. – P. 778-785.

164. Randomized phase III trial of weekly compared with every-3-weeks paclitaxel for metastatic breast cancer, with trastuzumab for all HER-2 overexpressors and random assignment to trastuzumab or not in HER-2 nonoverexpressors: final results of Cancer and Leukemia Group B protocol 9840 / A.D. Seidman [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26(10). – P.1642-9.

165. Sammarco A. Psychosocial stages and quality of life of women with breast cancer/ A.Sammarco // *Cancer Nurs.* – 2001. – Vol. 24, № 4. – P. 272–277.

166. Screening criteria for breast cancer [Journal] / S. Misra // *Adv. Surg.* – 2010. – Vol. 44. – P. 87–100.

167. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27 / H.D.Bear[et al.]// *Clin. Oncol.* - 2006.- Vol. 24. - P. 2019-2027.

168. Sinan Bir .Increased Serum Malondialdehyde Levels in Chronic Stage of Ischemic Stroke / Bir Sinan, L.Demir, S. Rota // *The Tohoku Journal of Exp. Med.*- 2006.-№ 208.–P.8-33.

169. Spilker B. Quality of Life Pharmacoeconomics in Clinical Trials.— 2nd edition.—Lippincott-Raven, 1996. – 11-24

170. Surgeon recommendations and receipt of mastectomy for treatment of breast cancer / M.Morrow [et al.] // *JAMA.* - 2009. - Vol. 302. -P. 1551–1556.

171. The European Organisation (or Research and Treatment of Cancer (EORTC) modular approach to quality of life assessment in oncology / N.K.Aaronson[et al.]// *Int. J. Ment. Health.* - 1994. - Vol. 23. - P. 75-96.

172. The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30): validity and reliability when analysed with patients treated with palliative radiotherapy / S. Kaasa[et al.]// *Eur. J. Cancer.* - 1995. Dec. - Vol. 31A, N.13-14. - P.2260-3.

173. Tineke V. Denial and Quality of Life in Lung Cancer Patients. Amsterdam: Amsterdam University Press., 2009. 180 p.

174. Van Heijl M. Preoperative and early postoperative quality of life

predict survival in potentially curable patients with esophageal cancer / M. Van Heijl, M.A. Sprangers, A.G. de Boer // Ann Surg. Oncol. – 2010. – Vol. 17, № 1. – P. 23-30.

175. Vicini F., Harris J. New alternative treatment approaches in local management of patients with early breast cancer/F.Vicini, J.Harris - ASCO educational book, 2005.-P. 296-303.

Список публикаций соискателя учёной степени

Статьи в рецензируемых журналах

1-А. Хамидов А.К. Злокачественные новообразования и синдром эндогенной интоксикации. Обзор литературы /А.К. Хамидов, С.Р. Расулов, А.М. Мурадов, Дж.Б.Хамидов //Ж. Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения, 2016. - №3 – С. 74-79.

2-А Хамидов А.К. Некоторые биохимические показатели синдрома эндогенной интоксикации у больных с местно-распространенным и генерализованным раком молочной железы до и после химиотерапии/ С.Р. Расулов, А.М. Мурадов, А.К. Хамидов // Ж. «Вестник академии медицинских наук Таджикистана» – Душанбе, 2016. - №3. - С. 21-25.

3-А. Хамидов А.К. Непрямое электрохимическое окисление крови у больных III-IV стадии рака молочной железы раствором гипохлорита натрия в процессе курсов полихимиотерапии/ С.Р. Расулов, А.К. Хамидов // Ж. «Вестник академии медицинских наук Таджикистана» – Душанбе, 2017. - №4 (24). - С. 57-62.

4-А. Хамидов А.К. Качество жизни больных с местно-распространенными и генерализованными формами РМЖ в процессе химиотерапии и после НЭХО раствором гипохлорита натрия/ С.Р. Расулов, А.К. Хамидов // Ж. Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения, 2018. - №1 – С. 64-70.

Статьи и тезисы в сборниках конференций

5-А. Хамидов А.К. Синдром эндогенной интоксикации у больных раком молочной железы/С.Р.Расулов, А.К.Хамидов, А.М.Мурадов //Научно-практ. Журнал ТИПМК - Душанбе, 2013. №1 - С. 39-42.

6-А. Хамидов А.К. Синдром эндогенной интоксикации у больных

раком молочной железы в процессе химиотерапии/А.К.Хамидов, М.Д. Ашурова, А. Сатторов//Материалы научно-практической конференции, посвященной 80-летию проф. Б.П. Ахмедова – Душанбе, 2013 – С. 230.

7-А. Хамидов А.К. Клинические и биохимические показатели эндогенной интоксикации у больных раком молочной железы /С.Р.Расулов, А.К.Хамидов, Н.С.Расулова // Материалы IX Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии, 15-17 июня 2016 г., Минск, Республика Беларусь/ Евразийский онкологический журнал, 2016, - том 4, - №2 - С. 307.

8-А. Хамидов А.К. Клинические проявления эндогенной интоксикации у больных раком молочной железы /С.Р.Расулов, А.М.Мурадов, А.К. Хамидов//Роль последипломного образования в развитии медицины Республики Таджикистан. Материалы ежегодной научно-практической конференции, Душанбе 25 ноября 2016 г. – С. 160-162.

Рационализаторское предложение

Способ снижения эндогенной интоксикации раствором гипохлорита натрия у больных с местно-распространенными и генерализованными формами рака молочной железы после химиотерапии. - №000104 от 16.04.2015г. (Соавторы: Расулов С.Р., Мурадов А.М.).