

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

С. В. Туманян¹, Н. Д. Ушакова¹, Д. В. Ярцева²

¹ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

² Ростовский Государственный Медицинский Университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

Use of Hepatoprotectors in Patients with Ovarian Cancer

S. V. Tumanyan¹, N. D. Ushakova¹, D. V. Yartseva²

¹ Rostov Cancer Research Institute, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia
63, 14th Line, Rostov-on-Don 344037, Russia

² Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia
29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022

Цель — оценить эффективность фармакологической коррекции эндогенной интоксикации у больных раком яичников III–IV стадии в периоперационном периоде. **Материал и методы.** Обследованы 70 больных раком яичников III–IV стадии, в возрасте от 30 до 70 лет, перенесших хирургический этап лечения в условиях общей анестезии. В периоперационном периоде изучены биохимические показатели интоксикации — молекулы средней массы, общая, эффективная концентрация и связывающая способность альбумина, гематологические интегральные индексы интоксикации, С-реактивный белок. **Результаты.** Анализ проведенных исследований показал, что у всех исследуемых больных преморбидный фон характеризовался разной степени выраженности эндогенной интоксикацией (ЭИ), ростом лейкоцитарного индекса интоксикации, гематологического показателя интоксикации, модифицированного гематологического показателя интоксикации, нарушением баланса накопления и связывания избыточно продуцируемых токсических лигандов, интенсификацией продукции белков острой фазы воспаления активизацией системного воспалительного ответа, снижением общей реактивности организма. Эти изменения происходят на фоне угнетения общей реактивности организма, неадекватной компенсации интоксикации физиологическими системами детоксикации и нестабильностью гомеостаза. **Заключение.** Использование в составе инфузионной программы метаболической фармакологической коррекции гептрала и Ремаксолола неравнозначно способствовало уменьшению активности воспалительной реакции и эффективности коррекции ЭИ у больных РЯ в периоперационном периоде. Использование Ремаксолола в условиях снижения общей реактивности организма и выраженной интоксикации у больных раком яичников способствует оптимизации общей реактивности организма, обеспечивая снижение токсического воздействия опухолевой ЭИ. **Ключевые слова:** рак яичников, эндогенная интоксикация, Ремаксолол, адemetионин.

Objective: to evaluate the efficiency of pharmacological correction of endogenous intoxication in patients with Stages III–IV ovarian cancer (OC) in the perioperative period. **Subjects and methods.** Thirty-to-70-year-old seventy patients with Stages III–IV OC who had been surgically treated under general anesthesia were examined. The biochemical parameters of intoxication, such as middle-weight molecules, the total, effective concentration and binding capacity of albumin, integral hematological indices of intoxication, and C-reactive protein, were studied in the perioperative period. **Results.** Analysis of the performed tests showed that the premorbid background in all the examinees was characterized by varying degrees of endogenous intoxication (EI), increased leukocytic index of intoxication, hematological index of intoxication, and modified hematological index of intoxication, an imbalance between the accumulation and binding of overproduced toxic ligands, the intensified production of acute-phase inflammatory proteins by the activation of a systemic inflammatory response, and decreased systemic responsiveness. These changes occur with suppressed systemic responsiveness, inadequate intoxication compensation by physiological detoxification systems and hemostatic instability. **Conclusion.** The use of heptrol and Remaxol as part of the metabolic pharmacological correction infusion program nonequivalently caused reductions in the activity of an inflammatory response and the efficiency of EI correction in patients with OC in the perioperative period. The administration of Remaxol for systemic hyporesponsiveness and pronounced intoxication in OC patients promoted the optimization of systemic responsiveness, by producing a reduced toxic effect of tumor-associated EI. **Key words:** ovarian cancer, endogenous intoxication, Remaxol, ademetionine.

DOI:10.15360/1813-9779-2015-2-49-55

Адрес для корреспонденции:

Туманян Сергей Варганович
E-mail: stv53@mail.ru

Correspondence to:

Tumanyan Sergey Vartanovich
E-mail: stv53@mail.ru

Введение

Ежегодно в мире регистрируется 12,7 миллионов новых случаев рака, из них более одного миллиона приходится на заболевания женской половой сферы. Рак яичников (РЯ) стабильно занимает 3-е место в структуре онкологической генитальной патологии, уступая по частоте раку эндометрия и шейки матки. По выявляемости в поздних стадиях и смертности от этого заболевания, РЯ лидирует среди онкологических заболеваний женской половой сферы, а смертность от РЯ превышает смертность от рака шейки матки и тела матки вместе взятых. Злокачественные опухоли яичников встречаются у женщин всех возрастных групп, начиная с младенчества. В России доля рака яичников среди злокачественных новообразований колеблется от 4,9% (в 55–69 лет) до 7,2% (в 40–54 года) и 7,4% (в 15–39 лет). Показатель заболеваемости достигает наибольшего значения (41,2 на 100 000) в возрастной группе 60–64 года. Лечение РЯ является одной из актуальных проблем в клинической онкологии. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении РЯ, смертность от этого заболевания во всем мире составляет 55–65%.

В первый год после установления диагноза, у данных больных, летальность варьирует от 35 до 40%. Такая высокая смертность женщин с РЯ зависит от бессимптомного течения на ранних стадиях заболевания, приводящая к позднему обращению к врачу и выявлению уже распространенных стадий онкологического процесса (до 70%) [1–4].

Среди клинических проявлений раковой болезни важную роль, влияющую на качество жизни пациентов, играет эндогенная интоксикация. Рядом авторов показано, что больные с распространенными и, в частности, с асцитными формами рака яичников, как правило, имеют значительное угнетение иммунного статуса, симптомы анемии и интоксикации. По мнению других авторов, эндогенная интоксикация является полиэтиологическим и полипатогенетическим синдромом, характеризующимся накоплением в тканях и биологических жидкостях эндогенных токсических субстанций – избытка продуктов нормального, либо извращенного обмена веществ или медиаторов клеточного реагирования [5].

Лечение больных РЯ III–IV стадии, сопровождающейся значительной интоксикацией, остается во многих аспектах нерешенной проблемой. Требуется поиск не только эффективной противоопухолевой терапии, но и лекарственных средств, направленных на снижение проявлений эндотоксикоза [6–10].

Цель исследования – оценка эффективности фармакологической коррекции эндогенной интоксикации у больных раком яичников III–IV стадии в периоперационном периоде.

Материал и методы

В целях изучения характера и степени выраженности опухолевой интоксикации проведен анализ обследования 70 больных, с первично выявленным раком яичников III–IV ста-

Introduction

Annually in the world 12.7 million of patients are newly diagnosed with cancer, of whom more than one million account for gynecological malignancies. Ovarian cancer (OC) is constantly on the third place among genital cancers, and endometrial cancer and cervical cancers are second in frequencies. OC is the leader in late-stage detected malignancies and mortality in women with malignancies, with mortality rate exceeding the death rate from cancers of the cervix and uterus combined. Malignant ovarian tumors occur in women of all ages starting from infancy. In Russia the proportion of ovarian cancer among malignant tumors is ranged from 4.9% (55–69 years old patients) to 7.2% (40–54 years) and 7.4% (in 15–39 years). The incidence is highest (41.2 per 100 000) in the age group of 60–64 years. Treatment of OC is one of the important problems in clinical oncology. Despite advances in diagnosis and treatment of OC, the mortality rate from this disease worldwide is 55–65%.

In the first year after diagnosis in these patients, mortality ranges from 35 to 40%. The high mortality rate of women with OC is due to absence of symptoms from the early stages of the disease, which leads to delay in seeking medical attention. Identification of the tumor most commonly occurs, when it has already spread throughout the body (70%) [1–4].

Among the clinical manifestations of cancer endogenous intoxication has a significant impact on the quality of life of patients. Several authors demonstrated that patients with advanced and particularly ascites of OC, as a rule, have a significantly compromised immune system along with intoxication symptoms of anemia. According to other authors, endogenous intoxication is polyetiological and «polypathogenetic» syndrome is characterized by the accumulation in tissues and biological fluids of endogenous toxic substances – surplus products of normal or perverted metabolism, or mediators of cell responses [5].

Treatment of patients with stage III–IV OC accompanied by significant intoxication remains in many respects a hard, non-solved task. OC treatment requires not only an effective anti-tumor therapy, but also drugs toward reducing the manifestations of endotoxemia [6–10].

The purpose of our study was the assessment of effectiveness of pharmacological correction of endogenous intoxication in patients with stage III–IV OC in the perioperative period.

Materials and Methods

To explore the nature and severity of the tumor intoxication the survey of 70 patients diagnosed with primary stage III–IV OC in age from 30 to 70 years was analyzed. Patients with severe comorbidities in the stage of decompensation were excluded. Integral assessment of prognosis and severity were performed by SAPS II and SOFA scoring.

After various options of chemotherapy, patients were underwent a surgical stage of treatment by standard cytoreduction (supravaginal hysterectomy, resection or extirpation of the greater omentum). In order to reduce the appearance of premorbid modi-

дии в возрасте от 30 до 70 лет. Из исследования были исключены больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации. Интегральная оценка прогноза и тяжести состояния оценивались по шкалам SAPS II и SOFA.

После различных вариантов химиотерапии проведен хирургический этап лечения в объеме стандартной циторедукции (надвлагалищной ампутации матки, резекции или экстирпации большого сальника). С целью уменьшения проявлений измененного преморбидного фона и эндотоксикоза инфузионная программа в большем предусматривала предварительную коррекцию гиповолемии на операционном столе, до начала хирургического лечения, сбалансированными кристаллоидными растворами и растворами гидроксипропилкрахмала (ГЭК) равными частями, с увеличением объема инфузий на 15% от ОЦК с учетом метода анестезии. Больные оперированы в условиях общей анестезии с использованием севофлюрана 1,3–1,6 МАК воздушно-кислородной смесью (low flow anesthesia). Операционную кровопотерю возмещали на 150%. Использовали те же растворы в соотношении 1:1. Всего потребовалось $32,6 \pm 1,2$ мл•кг инфузий. При большем объеме кровопотери — свежемороженой плазмой (СЗП), ГЭК и сбалансированными кристаллоидными растворами в соотношении 1:1:1. Общий объем инфузий составил $43,6 \pm 1,4$ мл•кг. В первые трое суток инфузионное обеспечение дополняли различными вариантами метаболической коррекции. С этой целью в состав инфузионной программы половине больных ($n=35$) был включен Ремаксол® в дозе 800 мл•сутки, другой половине ($n=35$) — адеметинин (гептрал) в дозе 800 мг•сутки. Группу сравнения составили 20 здоровых женщин. Общий объем инфузионной программы не превышал $17,34 \pm 1,4$ мл•кг. В ближайшем послеоперационном периоде в обеих группах баллы по шкале SAPS II колебались от 8 до 9, по SOFA — от 3 до 4.

Материалом исследования служила кровь (плазма, эритроциты). Забор крови проводили из локтевой вены в утреннее время, натощак за сутки до операции, на 2-е и 5-е сутки послеоперационного периода. Кровь собирали в стеклянные пробирки, содержащие раствор гепарина (1000 ЕД/мл) из расчета 0,05 мл раствора на 1 мл крови, после чего центрифугировали 20 мин. при 1500 об/мин. Оценивали уровень С — реактивного белка. Исследовали биохимические показатели интоксикации — молекулы средней массы (МСМ), общую и эффективную концентрацию, связывающую способность альбумина (ОКА, ЭКА, РСА), ОКА определяли унифицированным колориметрическим методом с использованием набора реагентов «Ольвекс Диагностикум» (Санкт-Петербург). ЭКА — модифицированным методом с использованием конго красного [11]. Резерв связывающей способности альбумина (РСА) оценивали как отношение ЭКА/ОКА•100%, что соответствовало отношению свободных величин пула связей молекул альбумина к общему количеству его связей [5]. Коэффициент интоксикации, отражающий баланс между накоплением и связыванием токсических лигандов, рассчитывали по формуле $KI = (MSM_{254}/ЭКА) \cdot 1000$ [5]. Индекс токсичности по формуле $IT = (ОКА/ЭКА) - 1$. МСМ в плазме крови исследовали по модифицированному методу [12], что позволяло судить о гидрофильном компоненте токсичности. Наряду с общеклиническим обследованием по данным гемограммы был проведен расчет интегральных индексов интоксикации — лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) [13], гематологического показателя интоксикации (ГПИ) [14]. $ГПИ = ЛИИ \times Kл \times Kс$, где $Kл$ — поправочный коэффициент на лейкоцитоз, $Kс$ — поправочный коэффициент на СОЭ определяемые по таблицам (Львова Л. В. Харьковская школа фтизиатрии: штрихи к портрету / Л. В. Львова // Провизор. — 2004. — №22. — Режим доступа: http://www.provisor.com.ua/archive/2004/N22/art_12.htm?part_code=72&art_code=4492), индекс реактивности организма (ИРО), реактивный ответ нейтрофилов (РОН) [15], модифицированный гематологический показатель интоксикации (ГПИм) (приоритетная справка № 2013142420/15 (065011) от 17.09.2013).

фед endotoxemia in patients with infusion program pre-correction of hypovolemia on the operating table prior to surgery was performed to balance crystalloid solutions and solutions of hydroxyethyl starch (HES) in equal parts, with increased infusion of 15% of BCC. Patients were operated under general anesthesia using sevoflurane 1.3–1.6 IAC air-oxygen mixture (low-flow anesthesia). Intraoperative blood loss was compensated by 150%. The infused solutions were used in the ratio 1:1 at a volume of 32.6 ± 1.2 ml/kg. With a larger volume of blood loss the fresh frozen plasma (FFP), HES and balanced crystalloid solutions in the ratio 1:1:1 were deployed at a total volume of infusion of 43.6 ± 1.4 ml/kg. In the first three days of infusion it was supplemented with metabolic correction. For this purpose, the program of the infusion in half of patients ($n=35$) included Remaksol®, 800 ml/day, the other half ($n=35$) received ademethionine (gepral), 800 mg/day. The comparison group included 20 healthy women. The total volume of infusion did not exceed 17.34 ± 1.4 ml•kg. In the immediate postoperative period in both groups the score of SAPS II ranged from 8 to 9, whereas SOFA ranged from 3 to 4.

Blood sampling was carried out from the cubital vein in the morning on an empty stomach one day prior to surgery, on the 2nd and 5th postoperative day. Blood was collected into glass tubes containing heparin solution (1000 U / ml) at a rate of 0.05 ml per 1 ml of blood, then the harvested specimens were centrifuged for 20 minutes at 1500 rev/min. The levels of C-reactive protein were evaluated along with the biochemical indicators of intoxication — the average mass molecules (MSM), a common and effective albumin binding capacity (TAC, ECA, SAR). TAC was determined by standardized colorimetric method using a reagent kit «Olvex Diagnosticum» (St. Petersburg). ECA parameter was evaluated by modified method using Congo red [7]. Reserve albumin binding capacity (PCA) was estimated as the ratio of the (ECA / OKA)×100%. PCA values corresponded to relative free pool of albumin molecules bound to the total number of its links [5]. Coefficient of intoxication, reflecting the balance between accumulation and binding of toxic ligands was estimated by the formula $CI = (MSM_{254} / ECA) \times 1000$ [5]. Toxicity index was estimated according to the formula of $IT - 1$. MSM in blood plasma was investigated by the modified method [12], which allowed the considering hydrophilic component toxicity. In addition to clinical examination according to the hemogram the integral index of intoxication — leukocyte intoxication index (LII) [13] and hematological parameters of intoxication (HPI) [14] were calculated. $GPI = LII \times Kc \times Kd$, where CI — correction factor for leukocytosis, Kc — correcting factor for ESR as showed in the [15]. The reactivity index (RI), a reactive response of neutrophils (RON) [11], modified hematologic parameter of intoxication (GPIm) (priority certificate № 2013142420/15 (065011) from 09.17.2013) were counted according to formula $GPIm = CL \times TBE \times COP \times KTP \times Kkod$, where colloid oncotic pressure (COP) and transient tolerance to tissue hypoxia and hypercapnia (TTGG) based on the results of the sample rod were considered.

Statistical calculations were performed using the Microsoft Excel XP, and arithmetic mean of the total sample and the error of the arithmetic mean were calculated. The differences of mean values were considered significant at $P < 0,05$ by a Student's t test — when comparing the frequencies of different parameters in the analyzed groups.

Results and Discussion

Analysis of the study showed that in all patients a premorbid background was characterized by varying degrees of severity of clinical manifestations of endogenous intoxication (EI): general weakness, fatigue, nausea, vomiting, loss of appetite until anorexia, fever, fever, pain in the muscles or joints, decreased mental and physical activity, sleep disorders. In a laboratory study (Table. 1), the raising

Poisoning and Intoxication

Таблица 1. Показатели интоксикации у больных раком яичников до операции ($M \pm m$).
Table 1. Intoxication in patients with ovarian cancer before surgery ($M \pm m$).

Parameters	Values of parameters in groups		
	healthy (n=20)	heptral (n=35)	remaxol (n=35)
MSM ₂₅₄ , u.a.	0.251±0.007	0.351±0.045 *	0.354±0.042*
MSM ₂₈₀ , u.a.	0.233±0.008	0.393±0.052*	0.389±0.049*
CI, u.a.	6.81±0.19	12.1±0.49*	13.1±0.68*
CRP, mg/l	3.4±1.4	16.5±2.7*	16.3±2.8*
TAC, g/l	44.6±1.03	41.5±1.62*	41.3±1.48*
ECA, g/l	34.7±1.20	26.4±2.91*	26.7±2.86*
SAR, %	77.8±5.4	63.7±6.7*	64.6±6.8*
IT, u.a.	0.28±0.06	0.58±0.07*	0.56±0.09*
LII, u.a.	1.3±0.5	2.5±0.8*	2.4±0.8*
HPI, u.a.	0.62±0.09	2.4±0.6*	2.5±0.6*
HPI m, u.a.	1.3±0.5	4.3±0.7*	4.2±1.8*
RI, u.a.	74±3.5	40.3±5.2*	40.5±4.2*
RON, u.a.	8.10±3.34	29.4±4.61*	29.7±3.98*

Note (примечание). Here and in Table 2 (здесь и в табл. 2): parameters – показатели; values of parameters in groups – значение показателей в группах; healthy – здоровые; Heptral – Гептрал; Remaxol – Ремаксол; MSM (average molecular weight) – молекулы средней массы; u.a. (arbitrary units) – условные единицы; CI (coefficient of intoxication) – коэффициент интоксикации; CRP (C-reactive protein) – С-реактивный белок; TAC (total albumin concentration) – общая концентрация альбумина; ECA (effective concentration of albumin) – эффективная концентрация альбумина; SAR (reserve albumin binding capacity) – резерв связывающей способности альбумина; IT (index toxemia) – индекс токсемии; LII (leukocyte index of intoxication) – лейкоцитарный индекс интоксикации; HPI (hematologic parameter of intoxication) – гематологический показатель интоксикации; HPI m (modified hematologic parameter of intoxication) – модифицированный гематологический показатель интоксикации; RI (reactivity index) – индекс реактивности организма; RON (reactive response of neutrophils) – реактивный ответ нейтрофилов. * – Significant differences compared with healthy subjects ($P < 0,05$) – достоверность отличий в сравнении со здоровыми людьми ($P < 0,05$).

ГПИ_м = ЛИИ × КЛ × КС × КЭ × КТр × Ккод,
 где дополнительно учитывается коллоидно-онкотическое давление (КОД) и транзиторная толерантность к тканевой гипоксии и гиперкапнии (ТТГТ) по результатам пробы Штанге.

Статистические расчеты выполняли с использованием программ Microsoft Excel XP, вычисляли среднее арифметическое выборочной совокупности, погрешность среднего арифметического. Различия средних величин считали достоверными при $p < 0,05$, для сравнения частот различных признаков в анализируемых группах применяли критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ проведенных исследований показал, что у всех исследуемых больных преморбидный фон характеризовался разной степени выраженности клиническими проявлениями эндогенной интоксикации (ЭИ): общей слабостью, повышением утомляемости, тошнотой, рвотой, снижением аппетита вплоть до анорексии, повышением температуры, лихорадкой, болезненностью в мышцах или суставах, снижением психической и физической активности, нарушением сна и пр. При лабораторном исследовании (табл. 1) это находило подтверждение в виде подъема уровня ЛИИ на 50% ($p < 0,05$), ГПИ на 53% ($p < 0,05$) и ГПИ_м на 180% ($p < 0,05$). Регистрировали повышение КИ на 85,3% ($p < 0,05$) и ИТ на 107,2% ($p < 0,05$), снижение ИРО на 45,4% ($p < 0,05$), с субкомпенсацией физиологических систем детоксикации, характеризующейся значительным ростом РОН на 265% ($p < 0,05$). Также, более чем в 40% случаев, фиксировали повышение уровня MSM₂₅₄

in the level of FRI 50% ($P < 0,05$), GPI 53% ($P < 0,05$), GPI_m 180% ($P < 0,05$) were observed. CI parameter demonstrated an increase of 85.3% ($P < 0,05$) and IT of 107.2% ($P < 0,05$)/ and decrease in EDI up to 45.4% ($P < 0,05$), with a subcompensation of physiological detoxification systems characterized by a significant increase in RON to 265% ($P < 0,05$). In addition, more than 40% of the increase was observed in fixed MSM₂₅₄ and 68% in MSM₂₈₀ parameter ($P < 0,05$). A substantial reduction in ECA to 7% ($P < 0,05$) and XRD at 10% ($P < 0,05$), against the background for a relatively stable time were observed. These changes were accompanied by severe systemic inflammatory response, with increasing the concentration of C – reactive protein by 200% ($P < 0,05$).

Variety of options for pharmacological correction of altered metabolism helped to reduce nausea and vomiting and other clinical manifestations of EI, transforming the parameters studied to levels of a perioperative period. When analyzing the results of the study it was revealed that on the second day after surgery in patients receiving remaxol LII reached normal values with a decrease from baseline to 16.6%, and RON was 35% ($P < 0,05$), whereas the EDI increased by 47.4% ($P < 0,05$). GPI values and GPI_m did not undergo significant changes. There was increases in TAC and ECA parameters, against which the CI decreased by 25.9% and 17.8% of IT, respectively ($P < 0,05$). This evolution was maintained at a later stage of the study. At these stages on days 2 and 5 of the perioperative period in patients receiving remaxol the decreased levels of C – reactive protein by 42.9 and 57% ($P < 0,05$) were observed.

Таблица 2. Показатели интоксикации у больных раком яичников на этапах исследования ($M \pm m$).
Table 2. Indicators of intoxication in patients with ovarian cancer during the study ($M \pm m$).

Parameters	Values of parameters on the stages of study					
	before the surgery		after the operation			
	Heptral	Remazol	day 2		day 5	
		Heptral	Remaxol	Heptral	Remaxol	
MSM ₂₅₄ , u.a.	0.351±0.045 *	0.354±0.042*	0.323±0.03	0.279±0.02*	0.289±0.04*	0.265±0.02**
MSM ₂₈₀ , u.a.	0.393±0.052*	0.389±0.049*	0.353±0.03*	0.329±0.03*	0.303±0.02*	0.256±0.04*
Cl, u.a.	12.1±0.49	13.1±0.68	11.7±0.47	9.7±0.54*	9.6±0.45*	7.9±0.34*
CRP, mg/l	16.5±2.7	16.3±2.8	10.4±1.1*	7.5±1.2*	7.3±1.4*	6.2±1.2*
TAC, g/l	41.5±1.62	41.3±1.48	40.5±1.24	42.7±1.13*	42.3±1.17*	43.7±1.42*
ECA, g/l	26.4±2.91	26.7±2.86	26.8±2.27	28.7±2.15*	28.2±3.15*	31.8±3.24*
SAR, %	63.7±6.7	64.6±6.8	66.5±2.7	67.8±3.4	67.6±5.1	73.8±4.2
IT, u.a.	0.58±0.07	0.56±0.05	0.49±0.05	0.46±0.04	0.48±0.06	0.36±0.04
LII, u.a.	2.5±0.8	2.4±0.6	2.7±0.7*	2.0±0.6*	1.6±0.3*	1.2±0.2*
GPI, u.a.	2.4±0.6	2.5±0.8	10.5±1.3 *	3.4±1.2	3.3±0.7*	1.2±0.6*
GPI m, u.a.	4.3±0.7	4.2±1.8	15.5±4.6*	5.9±2.6	6.5±1.7*	2.9±0.4*
EDI, u.a.	40.3±5.2	40.5±4.2	44.6±5.2	59.7±4.6*	56.3±3.7*	65.8±4.2*
RON, u.a.	29.4±4.6	29.7±3.9	25.7±3.8	19.3±4.4*	17.2±3.2*	16.1±3.7*

Note (примечание): before surgery — до операции; after operation — после операции; 2 days — 2-е сутки; 5 days — 5-е сутки; Heptral — Гептрал; Remaxol — Ремаксол.

и в 68% — МСМ₂₈₀ ($p < 0,05$). Отмечали существенное снижение ЭКА на 7% ($p < 0,05$) и РСА на 10% ($p < 0,05$), на фоне относительно стабильной ОКА. Указанные изменения сопровождались выраженной системной воспалительной реакцией, с увеличением концентрации С-реактивного белка на 200% ($p < 0,05$).

Использование различных вариантов метаболической фармакологической коррекции способствовало уменьшению тошноты и рвоты и других клинических проявлений ЭИ, трансформированию исследуемых показателей в периоперационном периоде. Однако указанные величины в группах менялись неоднозначно. Так, при анализе результатов исследования выявлено, что уже на вторые сутки после хирургического лечения в группе больных, где в состав инфузионной программы был включен Ремаксол, средние значения ЛИИ достигали нормальных величин со снижением от исходных до 16,6%, и РОН на 35% ($p < 0,05$), а ИРО увеличивался на 47,4% ($p < 0,05$). Значения ГПИ и ГПИМ не претерпевали существенных изменений. Возраста ОКА и ЭКА, на фоне которых снижались КИ на 25,9% и ИТ на 17,8%, соответственно ($p < 0,05$). Указанная динамика сохранялась на последующем этапе исследования. На этих же этапах выявлено, что на 2-е и 5-е сутки периоперационного периода в группе больных, где использовали Ремаксол, отмечено снижение С-реактивного белка на 42,9 и 57% ($p < 0,05$). Следовательно, у этой группы больных отмечали постоянство общей реактивности организма с компенсацией ЭИ физиологическими системами детоксикации.

В группе больных, у которых метаболическая фармакологическая составляющая инфузионной программы реализовывалась гептралом на 2-е сутки периоперационного периода отмечали лишь понижение ЛИИ на 11,1%, С-реактивного белка на 23,8% ($p < 0,05$) и МСМ₂₈₀ на 42,2% ($p < 0,05$). Значения ГПИ и ГПИМ, наоборот, существенно увеличивались. Остальные по-

Consequently, the group of patients receiving remaxol, there was consistency reactivity compensation of EI parameter of the physiological detoxification system.

In the group of patients in which the pharmacological infusion program included Heptral on day 2 of the perioperative period only LII decrease by 11.1%, C — reactive protein by 23.8% ($P < 0.05$) and MSM₂₈₀ 42.2% ($P < 0.05$) were observed. On the contrary, GPI and GPIm values were significantly increased. Other parameters were not significantly different from the original pre-morbid background. Lowering the studied variables in this group of patients occurred in the last phase of the study (Table 2).

Thus, the study showed that the dynamics of the studied parameters were largely dependent on the nature of a metabolic infusion program. A recovery of albumin transport function was directly related to a decrease in the severity of the clinical manifestations of EI. We noted that when using remaxol significantly higher values of ECA and OKA were observed than using the geptrala. The reason of this is not only a lower load of a transport systems in patients treated with remaxol but rather decreasing the level of alterations with a subsequent stabilization of albumin transport function. Therefore, the increase in the number of available points in the total pool of albumin molecules can not be attributed exclusively to an increase in protein in the blood plasma of patients with OC, and it also reflects the decreases in symptoms of EI severity. On the other hand, distinct increases in TAC and ECA reflect the effective infusion of pharmacological correction of metabolic program of EI. These data correlate with the results of the study of molecules of average weight and hematological parameters of intoxication in these patients, as markers of EI (Table 2).

Conclusion

Presented data show that initially in OC patients the malignancy is accompanied with the development of intox-

казатели не имели достоверных различий с исходными. Понижение исследуемых величин в этой группе больных происходило на последнем этапе исследования (табл. 2).

Проведенное исследование показало, что динамика изучаемых показателей в значительной степени зависела от характера метаболической инфузионной программы. А восстановление транспортной функции альбумина непосредственно соотносилось со снижением выраженности клинических проявлений ЭИ и уменьшением тяжести состояния больных. Обращало на себя внимание, что при использовании Ремаксол отмечены достоверно более высокие значения ЭКА и ОКА, чем при использовании гептрала. Причиной этому может служить не только более низкая загруженность транспортных систем у больных, получавших Ремаксол, но и нивелирование нарушений и последующая стабилизация транспортной функции альбумина. Следовательно, можно говорить, что увеличение количества свободных центров в общем пуле молекул альбумина не может быть объяснено исключительно увеличением содержанием белка в плазме крови больных РЯ, а является также отражением уменьшения выраженности проявлений ЭИ. С другой стороны, отчетливое повышение ОКА и ЭКА свидетельствует об эффективности метаболической фармакологической коррекции ЭИ. Приведенные данные коррелируют с результатами исследования молекул средней массы и гематологических показателей интоксикации у данных больных, как маркеров ЭИ (табл. 2).

Заключение

Таким образом, представленные выше данные свидетельствуют, что исходно у женщин течение РЯ сопровождается развитием опухолевой интоксикации, характеризующиеся ростом ЛИИ, ГПИ, ГПИМ, нарушением баланса накопления и связывания избыточно продуцируемых токсических лигандов, интенсификацией продукции белков острой фазы воспаления. Следовательно, данные клинических и лабораторных исследований указывают на «загруженность» активных центров альбумина (реакционно способных участков) и на избыточность аутолиза, и увеличение продукции тканевого распада с накоплением токсинов. Указанные изменения происходят на фоне угнетения общей реактивности организма, неадекватной компенсации интоксикации физиологическими системами детоксикации и нестабильностью гомеостаза. Использование в составе инфузионной программы метаболической фармакологической коррекции гептралом и Ремаксолом неравнозначно способствовало уменьшению активности воспалительной реакции и эффективности коррекции ЭИ у больных РЯ в периоперационном периоде. Так, установлено, что при включении в состав инфузионной программы Ремаксол происходит более выраженное и быстрое снижение метаболических нарушений, чем при использовании гептрала. Это

проявлялось в снижении как уровня воспалительных изменений, так и эндотоксикоза. По всей вероятности, это обусловлено мощной системой энергопродукции, которая образуется в результате преобразования сукцината в организме больных, а также других метаболических компонентов, входящих в состав Ремаксол, необходимых для обеспечения жизнедеятельности в целом. В условиях возрастания нагрузки на органы детоксикации, и, в частности, печень, энергообеспечение поддерживается преимущественно за счет окисления янтарной кислоты. Мощность энергопродукции при этом в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма, обеспечивая широкий диапазон неспецифического лечебного воздействия Ремаксол. Динамика показателей, характеризующих лабораторные критерии ЭИ, свидетельствовала о послеоперационной компенсации метаболических нарушений, повышении клинической эффективности лечения и предотвращению прогрессирования ракового эндотоксикоза. Следовательно, инфузионная терапия, включающая в себя Ремаксол, позволила качественно и достоверно улучшить состояние больных РЯ в периоперационном периоде.

проявлялось в снижении как уровня воспалительных изменений, так и эндотоксикоза. По всей вероятности, это обусловлено мощной системой энергопродукции, которая образуется в результате преобразования сукцината в организме больных, а также других метаболических компонентов, входящих в состав Ремаксол, необходимых для обеспечения жизнедеятельности в целом. В условиях возрастания нагрузки на органы детоксикации, и, в частности, печень, энергообеспечение поддерживается преимущественно за счет окисления янтарной кислоты. Мощность энергопродукции при этом в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма, обеспечивая широкий диапазон неспецифического лечебного воздействия Ремаксол. Динамика показателей, характеризующих лабораторные критерии ЭИ, свидетельствовала о послеоперационной компенсации метаболических нарушений, повышении клинической эффективности лечения и предотвращению прогрессирования ракового эндотоксикоза. Следовательно, инфузионная терапия, включающая в себя Ремаксол, позволила качественно и достоверно улучшить состояние больных РЯ в периоперационном периоде.

Литература

1. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *CA. Cancer J. Clin.* 2011; 61 (2): 69–90. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20107>. PMID: 21296855
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.; 2013: 17–26.
3. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. *Онкогинекология.* 2012; 1: 18–23.
4. Мелько А.И., Кира Е.Ф., Ушаков И.И. Роль хирургических вмешательств в лечении рака яичников IV стадии (аналитический обзор литературы). *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2008; 19 (1): 16–21.
5. Матвеев С.Б., Спиридонова Т.Г., Клычкова Е.В., Николаева Н.Ю., Смирнов С.В., Голиков П.П. Критерии оценки эндогенной интоксикации при ожоговой травме. *Клин. лаб. диагностика.* 2003; 10: 3–6. PMID: 14663873
6. Винокуров В.Л., Юркова Л.Е., Буйнякова А.И., Максимов С.Я. Современные аспекты химиотерапии распространенного рака яичников. Мат-лы науч.-практ. конф. «Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению рака яичников». Великий Новгород, 17–18 мая 2001. 86–88.
7. Батоцыренов Б.В., Ливанов Г.А., Андрианов А.Ю., Васильев С.А., Кузнецов О.А. Особенности клинического течения и коррекция метаболических расстройств у больных с тяжелыми отравлениями метадонном. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (2): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-18>
8. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Васильев С.А., Андрианов А.Ю., Баранов Д.В., Неженцева И.В. Окислительный дистресс и его коррекция реамберином у больных с острым отравлением смесью психотропных веществ. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (5): 18–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-18>
9. Хорошилов С.Е., Никулин А.В., Марухов А.В. Применение плазмафереза в ферментативной фазе тяжелого острого панкреатита. *Общая реаниматология.* 2013; 9 (6): 53–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-53>
10. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Инфузионные антигипоксиканты при критических состояниях у детей. *Общая реаниматология.* 2014; 10 (3): 59–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74>
11. Мельник И.А., Барановский П.В., Нестеренко Л.И. Новый способ оценки транспортной функции сывороточного альбумина. *Лаб. дело.* 1985; 4: 202–204. PMID: 2582185
12. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателей средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. *Лаб. дело.* 1984; 3: 138–140. PMID: 6200672
13. Островский В.К., Мащенко А.В., Янголенко Д.В., Макаров С.В. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях. *Клин. лаб. диагностика.* 2006; 6: 50–53. PMID: 16875133
14. Сперанский И.И., Самойленко Г.Е., Лобачева М.В. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения. *Здоровье Украины.* 2009; 19 (6): 51–57.
15. Мустафина Ж.Г., Крамаренко Ю.С., Кобцева В.Ю. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией. *Клин. лаб. диагностика.* 1999; 5: 47–49. PMID: 10399437

Поступила 04.09.14

References

1. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *CA. Cancer J. Clin.* 2011; 61 (2): 69–90. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20107>. PMID: 21296855
2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. (red.). Sostoyaniye onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2012 godu. [The state of cancer care to Russia's population in 2012]. Moscow; 2013: 17–26. [In Russ.]
3. Aksel E.M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy zhenskoi polovoi sfery. [Statistics of malignant tumors of female reproductive system]. *Onkoginekologiya.* 2012; 1: 18–23. [In Russ.]
4. Melko A.I., Kira E.F., Ushakov I.I. Rol khirurgicheskikh vmeshatelstv v lechenii raka yaichnikov IV stadii (analitichesky obzor literatury). [The role of surgery in the treatment of stage IV ovarian cancer (literature analytical overview)]. *Vestnik RONTs imeni N.N.Blokhina RAMN.* 2008; 19 (1): 16–21. [In Russ.]
5. Matveyev S.B., Spiridonova T.G., Klychnikova E.V., Nikolaeva N.Yu., Smirnov S.V., Golikov P.P. Kriterii otsenki endogennoi intoksikatsii pri ozhogovoi travme. [The evaluation criteria for endogenous intoxication in burn trauma]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2003; 10: 3–6. PMID: 14663873. [In Russ.]
6. Vinokurov V.L., Yurkova L.E., Buinyakova A.I., Maksimov S.Ya. Sovremennyye aspekty khimioterapii rasprostranennogo raka yaichnikov. Materialy nauchno-prakticheskoi konferentsii «Novyye podkhody k skriningu, diagnostike i lecheniyu yaichnikov». Veliky Novgorod, 17–18 maya 2001. [Current aspects of chemotherapy for disseminated ovarian cancer. Proceedings of the Scientific and Practical Conference on Novel Approaches to Screening, Diagnosis, and Treatment of Ovarian Cancer, Veliky Novgorod, 17–18 May 2001] 86–88. [In Russ.]
7. Batotsyrenov B.V., Livanov G.A., Andrianov A.Yu., Vasilyev S.A., Kuznetsov O.A. Osobennosti klinicheskogo techeniya i korrektsiya metabolicheskikh rasstroystv u bolnykh s tyazhelymi otravleniyami metadonom. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2013; 9 (2): 18–22. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-2-18>. [In Russ.]
8. Livanov G.A., Batotsyrenov B.V., Vasilyev S.A., Andrianov A.Yu., Baranov D.V., Nezhentseva I.V. Okislitelny distress i ego korrektsiya reamberinom u bolnykh s ostrym otravleniem smesyu psikhotropnykh veshchestv. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Oxidative distress and its correction with reamberin in patients with severe methadone poisoning. *General Reanimatology.*] 2013; 9 (5): 18–23. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-5-18>. [In Russ.]
9. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V., Marukhov A.V. Primenenie plazmaferеза v fermentativnoi faze tyazhelogo ostromo pankreatita. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Use of plasmapheresis in the enzymatic phase of severe acute pancreatitis. *General Reanimatology.*] 2013; 9 (6): 53–60. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2013-6-53>. [In Russ.]
10. Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V. Infuzionnye antigipoksanty pri kriticheskikh sostoyaniyakh u detei. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Infusion antihypoxants in children with critical conditions. *General Reanimatology.*] 2014; 10 (3): 59–74. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-59-74>. [In Russ.]
11. Melnik I.A., Baranovsky P.V., Nesterenko L.I. Novyy sposob otsenki transportnoi funktsii syvorotochnogo albumina. [New method of evaluating the transport function of serum albumin]. *Laboratornoye Delo.* 1985; 4: 202–204. PMID: 2582185. [In Russ.]
12. Gabrielyan N.I., Lipatova V.I. Opyt ispolzovaniya pokazatelei srednikh molekul v krovi dlya diagnostiki nefrologicheskikh zaboлевaniy u detei. [Experience in the use of the median molecule index of blood to diagnose kidney diseases in children]. *Laboratornoye Delo.* 1984; 3: 138–140. PMID: 6200672. [In Russ.]
13. Ostrovsky V.K., Mashchenko A.V., Yangolenko D.V., Makarov S.V. Pokazateli krovi i leukotsitarnogo indeksa intoksikatsii v otsenke tyazhesti i opredelenii prognoza pri vospalitelnykh, gnoinykh i gnoino-dstruktyvnykh zaboлевaniyakh. [The parameters of blood and leukocytic intoxication index in the evaluation of the severity of inflammatory, purulent, and pyodestructive diseases]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2006; 6: 50–53. PMID: 16875133. [In Russ.]
14. Speransky I.I., Samoilenko G.E., Lobacheva M.V. Obschyy analiz krovi – vse li ego vozmozhnosti ischerpany? Integralnye indeksy intoksikatsii kak kriterii otsenki tyazhesti techeniya endogennoi intoksikatsii, ee oslozhnenii i effektivnosti provodimogo lecheniya. [Complete blood count: Have all of its possibilities been exhausted? Integral intoxication indices as measures of the severity of endogenous intoxication, its complications, and the efficiency of performed treatment]. *Zdorovye Ukrainy.* 2009; 19 (6): 51–57. [In Russ.]
15. Mustafina Zh.G., Kramarenko Yu.S., Kobtseva V.Yu. Integralnye gematologicheskie pokazateli v otsenke immunologicheskoi reaktivnosti organizma u bolnykh s oftalmopatologiei. [Integral hematological indices in assessing body immunological reactivity in patients with ophthalmic pathology]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 1999; 5: 47–49. PMID: 10399437. [In Russ.]

Submitted 04.09.14