

Для цитирования: Гильмутдинова И.Р., Еремин П.С., Фесюн А.Д., Бутенко А.В. Применение методов экстракорпоральной гемокоррекции в комплексной терапии злокачественных опухолей и реабилитации онкологических больных. Сибирский онкологический журнал. 2020; 19(5): 114–120. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-114-120.

For citation: Gilmutdinova I.R., Eremin P.S., Fesyun A.D., Butenko A.V. The use of the methods of extracorporeal hemocorrection in complex treatment of malignant tumors and rehabilitation of cancer patients. Siberian Journal of Oncology. 2020; 19(5): 114–120. – doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-5-114-120.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И РЕАБИЛИТАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

И.Р. Гильмутдинова¹, П.С. Еремин¹, А.Д. Фесюн¹, А.В. Бутенко²

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии»
Минздрава России, г. Москва, Россия¹

Россия, 121099, г. Москва, Новый Арбат, 32. E-mail: ereminps@gmail.com¹

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия²

Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23²

Аннотация

Цель исследования – анализ литературных данных об использовании экстракорпоральной гемокоррекции как важнейшего патогенетически обоснованного компонента реабилитационных мероприятий у онкобольных. **Материал и методы.** Анализ отечественной и зарубежной литературы по ключевым словам: онкорезабилитация, плазмаферез, экстракорпоральная гемокоррекция, гемодиализ. В ходе анализа было обработано более 250 статей, 42 из них использовали для написания обзора. **Результаты.** Методы экстракорпоральной гемокоррекции успешно используются в клинической практике для комплексного лечения ряда заболеваний, в связи с чем рассматривается возможность их внедрения в комплекс реабилитационных мероприятий онкологических больных. В обзоре представлены данные литературы о возможности использования методов экстракорпоральной гемокоррекции для компенсации патофизиологических процессов, которые возникают в результате развития злокачественных новообразований. **Заключение.** Проведенный анализ свидетельствует о том, что к настоящему времени накоплен определенный положительный опыт применения экстракорпоральных методов гемокоррекции в реабилитации онкологических больных. Однако до настоящего момента не выработаны четкие критерии к применению этих методов, а также критерии оценки их эффективности.

Ключевые слова: онкорезабилитация, плазмаферез, экстракорпоральная гемокоррекция, гемодиализ, реология крови.

THE USE OF THE METHODS OF EXTRACORPORAL HEMOCORRECTION IN COMPLEX TREATMENT OF MALIGNANT TUMORS AND REHABILITATION OF CANCER PATIENTS

I.R. Gilmutdinova¹, P.S. Eremin¹, A.D. Fesyun¹, A.V. Butenko²

National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia,
Moscow, Russia¹

32, New Arbat, 121099-Moscow, Russia. E-mail: ereminps@gmail.com¹

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russia²

23, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia²

Abstract

The purpose of the study was to analyze literature data on the use of extracorporeal hemocorrection as a pathogenetically significant component of rehabilitation for cancer patients. **Material and Methods.** Literature search was carried out using keywords: rehabilitation of cancer patients, plasmapheresis, extracorporeal hemocorrection, hemodialysis. Out of 250 selected articles, 42 were used to write a review. **Results.** Methods of extracorporeal hemocorrection are successfully used in the treatment of a wide range of diseases; therefore, the feasibility of applying these methods for rehabilitation of cancer patients is being studied. The review presents literature data on the feasibility of using the methods of extracorporeal hemocorrection methods to compensate for the pathophysiological processes related to cancer development. **Conclusion.** The analysis shows that a positive experience of using the methods of extracorporeal hemocorrection for rehabilitation of cancer patients has been gained. However, no clear criteria for the application of these methods and for the assessment of their effectiveness have been developed.

Key words: rehabilitation of cancer patients, plasmapheresis, extracorporeal hemocorrection, hemodialysis, blood rheology.

Злокачественные новообразования (ЗНО) представляют серьезную проблему для человечества, поскольку в современном обществе онкопатология занимает второе место в структуре причин смертности, уступая лишь болезням системы кровообращения [1]. В Российской Федерации абсолютное число заболевших злокачественными новообразованиями в 2017 г. составило 617 177 человек, прирост данного показателя по сравнению с 2016 г. составил 3,0 %. На учете на конец 2017 г. стояло 3 630 567 пациентов (2,5 % населения) [2].

Внедрение в клиническую практику таргетных препаратов позволило увеличить долю больных, у которых достигается длительная ремиссия, даже при распространенных ЗНО [3]. В то же время современные технологии противоопухолевого лечения весьма агрессивны, их применение характеризуется высокой частотой побочных реакций, которые приводят к серьезным нарушениям различных функций организма и существенно влияют на качество жизни пациентов [3–5]. Основной целью реабилитации у этих пациентов является повышение качества жизни, которое рассматривается как важнейший критерий эффективности реабилитационных мероприятий [5].

Особенности реабилитации онкологических больных заключаются, прежде всего, в том, что при разработке комплекса мероприятий следует учитывать особенности биологии опухолевого роста [4, 6, 7]. Основная задача медицинской реабилитации в онкологии заключается в применении различных методов, направленных на восстановление и/или компенсацию нарушенных функций, предупреждение инвалидности и улучшение качества жизни пациента. При этом основой ранней реабилитации онкологических больных являются различные дезинтоксикационные мероприятия, целью которых является быстрое выведение из организма продуцируемых опухолью токсических веществ, а также продуктов цитостатического воздействия и лучевой терапии [6, 7]. Программа дезинтоксикационных мероприятий для онколо-

гического пациента должна состоять из широкого спектра воздействий, в том числе парентерального введения изотонических растворов солей, реологически активных препаратов с целью искусственной гемодилюции с форсированием диуреза, использования методов плазмафереза (ПФ) и гемодиализа. Применение ПФ позволяет быстро удалять из организма патологические субстраты, нормализует реологические свойства крови (РСК), что в значительной степени определяет лечебную эффективность метода [8, 9].

В патофизиологической цепочке от момента воздействия повреждающего фактора до необратимых изменений клеток и тканей существует множество точек для эффективного лечебного вмешательства. Однако медикаментозные и другие традиционные методы воздействия на РСК далеко не всегда позволяют достичь требуемого, в том числе реологического, эффекта [10]. В связи этим внимание исследователей все больше привлекают возможности использования экстракорпоральных методов гемокоррекции, позволяющих воздействовать на РСК [11, 12], среди которых важнейшее место принадлежит ПФ, широко используемому при целом ряде заболеваний и патологических состояний [13, 14].

Плазмаферез – трансфузиологическое вмешательство, при котором удаляют плазму, возвращая форменные элементы крови, взвешенные в плазмозамещающем растворе [15, 16]. Термин впервые был предложен J. Abel et al. в 1914 г. С 1946 г. и по настоящее время плазмаферез проводится в трансфузиологической практике у доноров. В настоящее время ПФ, помимо использования на станциях переливания крови для заготовки компонентов крови, также применяется в комплексном лечении ряда заболеваний. Показано, что после применения этой процедуры отмечается достоверное и устойчивое снижение до нормы содержания общего белка, белков острой фазы, фибриногена, триглицеридов, холестерина, количества тромбоцитов и аутоиммунных антител, продуктов перекисного

окисления липидов, снижение гиперкоагуляционного синдрома, улучшение РСК [17, 18].

Клиническая эффективность дезинтоксикационных воздействий у онкобольных объясняется, в частности, способностью этих методов элиминировать из организма-опухоленосителя биологически активные вещества, которые оказывают стимулирующее влияние на клетки опухоли. Согласно современным данным, полученным молекулярно-биологическими методами, субстратом интоксикации у больных злокачественными опухолями является ДНК опухолевой природы, являющаяся продуктом деградации опухолевых клеток и регистрируемая в свободном виде в плазме крови. Внеклеточная опухолевая ДНК присутствует в биологических средах онкологического больного с клинически манифестировавшей опухолью [19], количество ее может лавинообразно нарастать на фоне эффективной терапии, проявляясь более или менее выраженным синдромом лизиса опухоли [20]. Синдром лизиса опухоли описан в основном для химиочувствительных опухолей, но субклинические его формы могут наблюдаться при любой степени регрессии опухоли в ответ на лечение, проявляясь в виде увеличения количества свободной ДНК опухолевого происхождения в плазме крови [19]. Это обосновывает проведение дезинтоксикационной терапии на фоне специфической противоопухолевой терапии практически у каждого пациента. Эффективная терапия синдрома лизиса опухоли помимо мощного дезинтоксикационного воздействия и облегчения общего состояния пациента способна усиливать эффективность противоопухолевой терапии, воздействуя на пуриновый обмен. Способствуя выведению конечных продуктов пуринового обмена, дезинтоксикационная терапия разрывает круг опухолевой прогрессии [21].

Как было указано выше, одним из наиболее частых показаний к применению метода плазмафереза рассматривается детоксикация организма на фоне проведения химио- и лучевой терапии. Также ПФ проводится пациентам с высоким уровнем белка при наличии риска развития синдрома повышенной вязкости крови, применяется метод при макроглобулинемии Вальденстрема, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, истинной эритроцитарной аплазии (PRCA) и полиневропатии, ассоциированной с гематологическими нарушениями. Одним из сравнительно новых показаний является гемофагоцитарный синдром (ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз) [21].

Применение плазмафереза в онкологии впервые было научно обосновано Crile et al. в 1908 г. при трансмиссивных опухолях у собак. В 1970-х гг. в плазме онкологических пациентов были обнаружены факторы иммуносупрессии, от которых с помощью процедур плазмафереза можно избавиться [22, 23]. Считается, что выполнение процедуры у

пациентов со злокачественными новообразованиями способствует нормализации как иммунного статуса, так и гомеостаза [24]. Следует отметить отсутствие других методов лечения в онкологии, улучшающих общее состояние пациентов со злокачественными опухолями терминальной стадии. Предполагают, что в будущем плазмаферез будет еще более широко применяться на этапах лечения и реабилитации в рамках иммуномодуляции и детоксикации в онкологии [26]. При этом эффективны и востребованы оба вида плазмафереза – автоматический центрифужный и мембранный. При автоматическом плазмаферезе плазма удаляется из кровотока пациента и заменяется жидкостью на белковой основе (5 % раствором человеческого альбумина или белковой фракции плазмы или свежезамороженной плазмой). Мембранное разделение и иммуносорбция позволяют более избирательно удалять патологические белки из плазмы пациента, после чего плазма возвращается пациенту [25]. Плазмаферез был эффективен при лечении повышенной вязкости крови и в ряде наблюдений при паранеопластическом синдроме. Метод также может быть эффективен при лечении тромботической тромбоцитопенической пурпury, ассоциированной с терапией митомицином-С. Иммуносорбция с белком А, с помощью которой избирательно удаляются циркулирующие иммунные комплексы, может приводить к активации системы комплемента, усиливать бластогенные реакции и увеличивать активность естественных клеток-киллеров. Было показано, что метод вызывает частичный ответ при раке молочной железы и толстой кишки, а также при саркоме Капоши и при приобретенном иммунодефиците. Обсуждается эффективность применения ПФ при множественной миеломе, осложненной острой почечной недостаточностью. Задачей исследования V. Premuzic et al. была оценка возможности удаления свободных легких цепей (FLC) у пациентов с множественной миеломой и острой почечной недостаточностью с помощью ПФ на фоне химиотерапии с целью улучшения функции почек и выживаемости [26]. В исследовании приняли участие 29 пациентов с множественной миеломой и острой почечной недостаточностью. Пациенты были разделены на 2 группы и получали плазмаферез и химиотерапию либо препарат бортезомиб. По окончании лечения в группе ПФ по сравнению с группой, получавшей бортезомиб, наблюдалось значимое снижение FLC. Выживаемость на фоне плазмафереза и бортезомиба была одинаковой. У пациентов, которым было проведено более 3 сеансов ПФ, наблюдались значительно более выраженное снижение FLC и более высокая выживаемость, чем у пациентов после 2 сеансов ПФ. Таким образом, было продемонстрировано, что применения метода существенно снижает концентрацию FLC, в отличие от бортезомиба, в особенности после нескольких процедур,

однако ПФ необходимо применять в сочетании с химиотерапевтическими препаратами с целью более эффективного восстановления функции почек и, следовательно, увеличения выживаемости пациента [27].

Типичными патогенетическими сдвигами, наблюдающимися у больных с онкопатологией, являются нарушения системного кровотока, гипоксия, эндогенная интоксикация. У значительной части этих пациентов эндогенная интоксикация может являться следствием развития печеночной недостаточности. В патогенезе печеночной недостаточности важнейшая роль принадлежит активации процессов свободнорадикального окисления, которая способствует поступлению продуктов перекисного окисления липидов в системный кровоток, усиливая проявления эндогенной интоксикации [31]. Определенное значение в патогенезе печеночной недостаточности имеет аммонийная интоксикация, которая усиливается после устранения обтурации или окклюзии желчных путей (ЖП), наблюдающейся, например, при механической желтухе опухолевого генеза, вследствие одномоментного поступления в паретичную кишку желчи с большим количеством накопившихся из-за ее застоя аммиака, фенолов, индола. Повреждение гепатоцитов прогрессирует в случае неадекватности проводимых лечебных мероприятий, при этом развиваются такие функциональные состояния поврежденной печени, как гепатоцеллюлярная несостоятельность и гепатопривный синдром. Разумеется, проявления печеночной недостаточности влияют на все системы организма, среди них следует выделить: нарушения гомеостаза, расстройства гемодинамики, нарушения свертывающей системы крови, нарушения кишечной моторики, изменения экскреторной функции почек [32]. На этом фоне усиление эндогенной интоксикации может приводить к развитию энцефалопатии, которая, в свою очередь, служит предиктором летального исхода [33].

В ряде случаев при длительной выраженной механической обтурации развивается сочетанная недостаточность функции печени и почек – гепаторенальный синдром. Основную роль в его развитии играет длительное нарушение органного кровообращения. К остро развившейся функциональной недостаточности печени присоединяется нефропатия, этому способствуют гипоксия, циркуляторная и тканевая, а также значительная эндогенная интоксикация [34]. В целом, длительный эндотоксикоз и неэффективность его коррекции способствуют трансформации функциональных нарушений печени в гепатоцеребральную недостаточность, развитие которой имеет под собой морфологическую основу. В то же время развитие этого патологического процесса в большинстве случаев может быть эффективно купировано путем осуществления комплекса патогенетически

обоснованных лечебных мероприятий, включающих использование методов экстракорпоральной детоксикации.

Повреждение печени и развитие клинического синдрома печеночной недостаточности усиливаются из-за активации врожденной иммунной системы посредством так называемых ассоциированных с повреждением молекулярных частиц, которые выделяются гепатоцитами и другими клетками печени при их гибели. Так, установлено, что в развитии печеночной недостаточности участвуют белок амфотерин (HMGB1), белок теплового шока 70 и фрагменты дезоксирибонуклеиновых кислот [35]. В крови больных накапливаются промежуточные продукты обмена (пировиноградная, молочная, трикарболовая кислота и другие), которые способствуют формированию метаболического ацидоза.

Основным проявлением и предиктором описанных нарушений является прогрессирующая печеночная энцефалопатия [36]. Патогенез энцефалопатии связывают с церебротоксическим действием метаболитов, которые накапливаются в крови при печеночной недостаточности. Показано, что накопление аммиака в крови повреждает мембраны нейронов, что приводит к их деполяризации и потере внутриклеточного калия [37]. Накапливающиеся в крови фенол, тирозин, тиртофан, метионин и гамма-аминомасляная кислота также оказывают выраженное церебротоксическое действие. Гипоксия и связанные с ней нарушения метаболизма, гипопропротеинемия, гиповолемия ускоряют наступление энцефалопатии при онкологических заболеваниях.

Вышеприведенные механизмы развития опухолевой эндогенной интоксикации и печеночной недостаточности свидетельствуют о целесообразности применения методов экстракорпоральной детоксикации у онкологических больных. Интенсивная терапия эндогенной интоксикации при опухолевых поражениях представляет одну из сложных междисциплинарных проблем, в решении которой должны участвовать хирурги, реаниматологи, патофизиологи, трансфузиологи. В последние годы появляются сообщения об успешном лечении печеночной недостаточности с применением технологий консервативного, хирургического, а также так называемых парахирургических методов лечения, в основе применения которых лежит замещение функций естественных органов детоксикации [38, 39].

Плазмаферез используется в лечении больных с печеночной недостаточностью с середины 60-х гг. XX в. Рядом авторов продемонстрирована эффективность использования гемодиализа, в частности, у пациентов с проявлениями гепатоцеребральной недостаточности, осложненной отеком мозга и внутричерепной гипертензией [40, 41]. Некоторые исследователи считают, что в качестве наиболее предпочтительного экстракорпорального метода

детоксикации следует рассматривать гемофиль-трацию [42].

Заключение

Проведенный анализ свидетельствует, что к настоящему времени накоплен определенный опыт применения экстракорпоральных методов в клинической практике у больных со злокачественными опухолями, однако их воздействие на организм в целом и реологические свойства крови в частности изучены недостаточно. В большинстве случаев методы экстракорпоральной детоксикации, в частности ПФ, достаточно эффективно применяются у больных с заболеваниями системы крови, а также в ходе купирования эндотоксикации у онкопациентов, вызванной развитием печеночной недостаточности. Установлено, что у пациентов со злокачественными новообразованиями ПФ вызывает изменения белкового состава плазмы, сни-

жая уровень интоксикации организма, уменьшает концентрацию циркулирующих в крови иммунных комплексов, удаляет из кровотока специфические и неспецифические ингибирующие факторы, изменяет иммунореактивность организма. Однако до настоящего момента не выработаны четкие клинические и лабораторные критерии к применению этих методов, критерии оценки их эффективности в аспекте влияния на вязкость крови онкобольных. Все это свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования и оценки эффективности применения методов экстракорпоральной детоксикации в составе комплексной терапии и реабилитации у пациентов со злокачественными опухолями на основе глубокого изучения механизмов влияния данного метода на реологические свойства крови, функцию всех систем организма, а также на качество жизни рассматриваемых контингентов больных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018; 68(6): 394–424.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М., 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow, 2018. 250 p. (in Russian)].
3. Ohlsson-Nevo E., Alkebro I., Ahlgren J. Cancer patients' interest in participating in cancer rehabilitation. Acta Oncol. 2019 Dec; 58(12): 1676–1683. doi: 10.1080/0284186X.2019.1633017.
4. Черкасова Е.А., Кром И.Л., Новичкова И.Ю. Медико-социологическое обоснование реабилитации онкологических больных. Современные проблемы науки и образования. 2013; 2: 10–15. [Cherkasova E.A., Krom I.L., Novichkova I.Yu. Medical-sociological justification of rehabilitation of oncological patients. Modern problems of science and education. 2013; 2: 10–15. (in Russian)].
5. Балабуха О.С. Качество жизни как основа программ реабилитации онкологических больных. Международный медицинский журнал. 2010; 4: 11–13. [Balabukha O.S. Quality of life as the foundation of cancer patient rehabilitation programs. International Medical Journal. 2010; 4: 11–13. (in Russian)].
6. Dennett A.M., Shields N., Peiris C.L., Prendergast L.A., O'Halloran P.D., Parente P., Taylor N.F. Motivational interviewing added to oncology rehabilitation did not improve moderate-intensity physical activity in cancer survivors: a randomised trial. J Physiother. 2018 Oct; 64(4): 255–263. doi: 10.1016/j.jphys.2018.08.003.
7. Ngoune R., Contini C., Hoffmann M.M., von Elverfeldt D., Winkler K., Putz G. Optimizing Antitumor Efficacy and Adverse Effects of Pegylated Liposomal Doxorubicin by Scheduled Plasmapheresis: Impact of Timing and Dosing. Curr Drug Deliv. 2018; 15(9): 1261–70. doi: 10.2174/1567201815666180518125839.
8. Pinna A., Nuvoli E., Blasetti F., Posadinu M.A., Boscia F. Plasmapheresis, Intravenous Immunoglobulins, and Autologous Serum Eyedrops in the Acute Eye Complications of Toxic Epidermal Necrolysis. Eur J Ophthalmol. 2017 Nov 8; 27(6): 658–663. doi: 10.5301/ejo.5000923.
9. Zantek N.D., Boral L.I., Li Y., Yamada C., Svensson A.M., Crane J.E., Smith R.E., Pagano M.B., Rollins-Raval M.A., Schmidt A.E., Wong E.C.C., Wu Y. Hemostasis management and therapeutic plasma exchange: Results of a practice survey. J Clin Apher. 2018 Oct; 33(5): 604–610. doi: 10.1002/jca.21653.
10. Lei Y., Chen M., Xiong G., Chen J. Influence of virtual intervention and blood rheology on mass transfer through thoracic aortic aneurysm. J Biomech. 2015 Sep 18; 48(12): 3312–22. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.06.022.
11. de Jooe A.A., Sanders J.S., Smid W.M., Stegeman C.A. Plasmapheresis rescue therapy in progressive systemic ANCA-associated vasculitis: single-center results of stepwise escalation of immunosuppression. J Clin Apher. 2014 Oct; 29(5): 266–72. doi: 10.1002/jca.21318.
12. Murphy D.A., Hockings L.E., Andrews R.K., Aubron C., Gardiner E.E., Pellegrino V.A., Davis A.K. Extracorporeal membrane oxygen-

- ation-hemostatic complications. Transfus Med Rev. 2015 Apr; 29(2): 90–101. doi: 10.1016/j.tmr.2014.12.001.
13. Киреев С.С. Плазмаферез в комплексе восстановительной терапии. Клиническая медицина и фармакология. 2015; 4(4): 41–42. [Kireev S.S. Plasmapheresis in the complex of rehabilitation therapy. Clinical medicine and pharmacology. 2015; 4(4): 41–42. (in Russian)].
14. Yeh J.H., Lin C.M., Chen W.H., Chiu H.C. Effects of double filtration plasmapheresis on nocturnal respiratory function in myasthenic patients. Artif Organs. 2013 Dec; 37(12): 1076–9. doi: 10.1111/aor.12128.
15. Воинов В.А. Плазмаферез в лечении острого панкреатита. Эфферентная и физико-химическая медицина. 2012; 2: 14–16. [Voynov V.A. Plasmapheresis in the treatment of acute pancreatitis. Efferent and physico-chemical medicine. 2012; 2: 14–16. (in Russian)].
16. Armstead S.I., Hellmark T., Wieslander J., Zhou X.J., Saxena R., Rajora N. A Case of Alport Syndrome with Posttransplant Antiglomerular Basement Membrane Disease despite Negative Antiglomerular Basement Membrane Antibodies by EIA Treated with Plasmapheresis and Intravenous Immunoglobulin. Case Rep Transplant. 2013; 2013: 164016. doi: 10.1155/2013/164016.
17. Котов С., Зубцов В. Плазмаферез в терапии ишемического инсульта. Врач. 2010; 8: 73–75. [Kotov S., Zubtsov V. Plasmapheresis in therapy for ischemic stroke. Vrach (The Doctor). 2010; 8: 73–75. (in Russian)].
18. Соловьева И.Н., Порешина С.А., Бабаев М.А., Еременко А.А. Плазмаферез после операций на аорте и магистральных сосудах. Руководство по хирургии торакоабдоминальных аневризм аорты. М., 2010: 141–153. [Solovieva I.N., Poreshina S.A., Babaev M.A., Eremenko A.A. Plasmapheresis after operations on the aorta and great vessels. Guidelines for the surgery of thoracoabdominal aortic aneurysms. M., 2010: 141–153. (in Russian)].
19. Lianos G.D., Mangano A., Cho W.C., Dionigi G., Roukos D.H. Circulating tumor DNA: new horizons for improving cancer treatment. Future Oncol. 2015; 11(4): 545–8.
20. Murtaza M., Dawson S.J., Tsui D.W., Gale D., Forshew T., Piskorz A.M., Parkinson C., Chin S.F., Kingsbury Z., Wong A.S., Marass F., Humphray S., Hadfield J., Bentley D., Chin T.M., Brenton J.D., Caldas C., Rosenfeld N. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. Nature. 2013; 497(7447): 108–12. doi: 10.1038/nature12065.
21. Markel A., Habashe N., Aviv A., Monich O., Elmalah I., Marei N., Tovbin D. Plasmapheresis in a Patient with Sarcoidosis Who Developed Multiple Myeloma and Massive Free Kappa Light Chains Nephropathy. Isr Med Assoc J. 2018 May; 20(5): 324–326.
22. Israel L., Edelstein R., Mannoni P., Radot E., Greenspan E.M. Plasmapheresis in patients with disseminated cancer: clinical results and correlation with changes in serum protein. The concept of «nonspecific blocking factors». Cancer. 1977; 40(6): 3146–54. doi: 10.1002/1097-0142(197712)40:6<3146::aid-cnrc2820400659>3.0.co; 2-n.
23. Misiani R., Remuzzi G., Bertani T., Licini R., Levoni P., Crippa A., Mecca G. Plasmapheresis in the treatment of acute renal failure in multiple myeloma. Am J Med. 1979 Apr; 66(4): 684–8. doi: 10.1016/0002-9343(79)91185-9.

24. Hirano R., Namazuda K., Suemitsu J., Harashima T., Hirata N. Plasma separation using a membrane. *Transfus Apher Sci.* 2017 Oct; 56(5): 649–653. doi: 10.1016/j.transci.2017.08.008.
25. Drew M.J. Plasmapheresis in the dysproteinemias. *Ther Apher.* 2002 Feb; 6(1): 45–52. doi: 10.1046/j.1526-0968.2002.00393.x.
26. Sethi J., Ramachandran R., Malhotra P., Nada R., Pinnamaneni V., Kumar V., Rathi M., Kohli H.S., Gupta K.L. Plasma exchange in the management of new onset multiple myeloma with cast nephropathy treated with bortezomib based chemotherapy. *Nephrology (Carlton).* 2017; 22(12): 1035–36. doi: 10.1111/nep.12979.
27. Premuzic V., Batinic J., Roncevic P., Basic-Jukic N., Nemet D., Jelakovic B. Role of Plasmapheresis in the Management of Acute Kidney Injury in Patients With Multiple Myeloma: Should We Abandon It? *Ther Apher Dial.* 2018 Feb; 22(1): 79–86. doi: 10.1111/1744-9987.12606.
28. Yu X., Gan L., Wang Z., Dong B., Chen X. Chemotherapy with or without plasmapheresis in acute renal failure due to multiple myeloma: a meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2015 May; 53(5): 391–7. doi: 10.5414/CP202245.
29. Clark W.F., Garg A.X. Plasma exchange for myeloma kidney: cast(s) away? *Kidney Int.* 2008 Jun; 73(11): 1211–3. doi: 10.1038/ki.2008.117.
30. Johnson W.J., Kyle R.A., Pineda A.A., O'Brien P.C., Holley K.E. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med.* 1990 Apr; 150(4): 863–9.
31. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М., 1972: 252 с. [Vladimirov Yu.A., Archakov A.I. Lipid peroxidation in biological membranes. Moscow, 1972. 252 p. (in Russian)].
32. Willars C. Update in intensive care medicine: acute liver failure. Initial management, supportive treatment and who to transplant. *Curr Opin Crit Care.* 2014 Apr; 20(2): 202–9. doi: 10.1097/MCC.0000000000000073.
33. Дудник Л.Б., Цюпка А.Н., Шупик М.А., Ахаладзе Г.Г., Гальперин Э.И., Платонова Л.В., Алесенко А.В. Взаимосвязь между показателями перекисного окисления липидов при механической желтухе и после восстановления желчного пузыря. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008; 145(1): 39–43. [Dudnik L.B., Tsyupko A.N., Shupik M.A., Akhaladze G.G., Galperin E.I., Platonova L.V., Alesenko A.V. The relationship between indicators of lipid peroxidation in obstructive jaundice and after recovery of bile. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2008; 145(1): 39–43. (in Russian)].
34. Дуткевич И.Г., Колосков А.В. Возможности трансфузионной терапии в хирургической практике. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2014; 173(2): 92–99. [Dutkevich I.G., Koloskov A.V. Possibilities of transfusion therapy in surgical practice. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2014; 173(2): 92–99. (in Russian)].
35. Antoine D.J., Williams D.P., Kipar A., Jenkins R.E., Regan S.L., Sathish J.G., Kitteringham N.R., Park B.K. High-mobility group box-1 protein and keratin-18, circulating serum proteins informative of acetaminophen-induced necrosis and apoptosis in vivo. *Toxicol Sci.* 2009 Dec; 112(2): 521–31. doi: 10.1093/toxsci/kfp235.
36. Lee K.C., Baker L.A., Stanzani G., Alibhai H., Chang Y.M., Jimenez Palacios C., Leckie P.J., Giordano P., Priestnall S.L., Antoine D.J., Jenkins R.E., Goldring C.E., Park B.K., Andreola F., Agarwal B., Mookerjee R.P., Davies N.A., Jalan R. Extracorporeal liver assist device to exchange albumin and remove endotoxin in acute liver failure: Results of a pivotal pre-clinical study. *J Hepatol.* 2015 Sep; 63(3): 634–42. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.020.
37. Monga S.P.S. Molecular pathology of liver disease. *Molecular pathology library.* New York: Springer, 2011. 7–25.
38. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Комардина Е.В., Пеньева Е.В., Назарова Е.И., Кротенко Н.П., Гептнер Р.А. Экстракорпоральные методы гемокоррекции при острой печеночной недостаточности у пациентов после кардиохирургических вмешательств. Анестезиология и реаниматология. 2014; 59(5): 4–10. [Yaroustovsky M.B., Abramyan M.V., Komardina E.V., Peneva E.V., Nazarova E.I., Krotenko N.P., Gepner R.A. Artificial liver support devices in patients with acute liver failure after cardiac surgery. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2014; 59(5): 4–10. (in Russian)].
39. Antozzi C. Plasmapheresis in central nervous system disorders. *G Ital Nefrol.* 2012 Jan-Feb; 29 Suppl 54: S130–4.
40. Даугирдас Д.Т., Блейк П.Дж., Инг Т.С. Руководство по диализу. М., 2003. 742 с. [Daugirdas D.T., Blake P.J., Ing T.S. *Dialysis manual.* Moscow, 2003. 742 p. (in Russian)].
41. Cordoba J., Blei A.T., Mujais S. Determinants of ammonia clearance by hemodialysis. *Artif Organs.* 1996; 20(7): 800–3. doi: 10.1111/j.1525-1594.1996.tb04544.x.
42. Fuhrmann V., Horvatis T., Drolz A., Rutter K. Extracorporeal therapy of patients with liver disease in the intensive care unit. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2014 May; 109(4): 246–51. doi: 10.1007/s00063-013-0321-4.

Поступила/Received 31.07.2019
Принята в печать/Accepted 02.08.2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гильмутдинова Ильмира Ринатовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом биомедицинских технологий, ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8797-2041. AuthorID (РИНЦ): 879221. Researcher ID (WOS): E-8643-2017.

Еремин Петр Серафимович, заведующий лабораторией клеточных технологий, ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8597-6596. AuthorID (РИНЦ): 735243. Researcher ID (WOS): Q-9322-2017.

Фесюн Анатолий Дмитриевич, доктор медицинских наук, и.о. директора ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2008-0463. AuthorID (РИНЦ): 847619.

Бутенко Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, главный врач НИИ клинической онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 6880-2039. AuthorID (РИНЦ): 283092.

ВКЛАД АВТОРОВ

Гильмутдинова Ильмира Ринатовна: разработка концепции научной работы, анализ литературных источников, написание черновика рукописи.

Еремин Петр Серафимович: разработка концепции научной работы, анализ литературных источников, написание черновика рукописи.

Фесюн Анатолий Дмитриевич: написание черновика рукописи, пересмотр формулировок в тексте, написание заключения.

Бутенко Алексей Владимирович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Iroda R. Gilmutdinova, MD, PhD, Head of the department of biomedical technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): E-8643-2017.

Petr S. Eremin, Head of the laboratory of cellular technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia). Researcher ID (WOS): Q-9322-2017

Anatoly D. Fesyun, MD, Director of National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

Alexey V. Butenko, MD, Professor, Chief Physician of the Research Institute of Clinical Oncology, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Iroda R. Gilmutdinova: study conception, literature review, drafting of the manuscript.

Petr S. Eremin: study conception, literature review, drafting of the manuscript.

Anatoly D. Fesyun: analysis of the draft of the manuscript, text revision, writing of the conclusion of the manuscript.

Alexey V. Butenko: analysis and interpretation of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.