

З.С. КОТОВА¹, Т.Ю. СЕМИГЛАЗОВА^{1,2}, д.м.н., И.А. БАЛДУЕВА^{1,2}, д.м.н., Д.Х. ЛАТИПОВА¹, к.м.н., Д.О. ЮРЛОВ¹, В.В. СЕМИГЛАЗОВ^{1,3}, д.м.н., Г.М. ТЕЛЕТАЕВА¹, к.м.н., А.В. НОВИК^{1,2}, к.м.н., А.И. СЕМЕНОВА¹, к.м.н., С.А. ПРОЦЕНКО¹, д.м.н.

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Минздрава России, Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Целью исследования является изучение эффективности эфферентной терапии (гемосорбции) в составе лекарственного лечения больных метастатическим колоректальным раком (мКРР), основанного на применении стандартной химиотерапии первой линии в сочетании с биоаналогом бевацизумаба. В исследование были включены 54 больных с гистологически верифицированным мКРР, получивших первую линию лекарственного лечения по схеме «FOLFOX + бевацизумаб» в сочетании с гемосорбцией и без нее. Всем больным из группы «FOLFOX + бевацизумаб (+) гемосорбция» (n=32) в 4-й день цикла проводилась процедура гемосорбции на аппарате «Гемофеникс» на протяжении первых 6 циклов. Всего проведено 182 процедуры гемосорбции. В группу контроля были включены 22 больных, получающих режим «FOLFOX + бевацизумаб» без гемосорбции. Введение биоаналога бевацизумаба выполнялось в обеих группах на протяжении всего лечения в стандартных дозах 1 раз в 2 недели. В исследуемых группах отсутствовали статистически значимые различия по основным клиническим, патоморфологическим, молекулярно-генетическим характеристикам (полу, возрасту, статусу ECOG, локализации первичной опухоли, дифференцировке опухоли, мутациям в генах RAS, BRAF и т.д.). Забор крови для оценки влияния гемосорбции на фармакокинетику (ФК) биоаналога бевацизумаба осуществлялся на 2-м цикле до (ФК1) и после (ФК2) процедуры гемосорбции. Различия концентрации биоаналога бевацизумаба в крови больных до и после гемосорбции не были статистически значимы (p = 0,423).

Применение лекарственного лечения в группе «FOLFOX + бевацизумаб (+) гемосорбция» способствовало достижению объективного ответа (ОО) у 62% больных (p = 0,001). Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе «FOLFOX + бевацизумаб (+) гемосорбция» составила 10±0,9 месяцев [95% ДИ 8,3–11,7], а в группе «FOLFOX + бевацизумаб (-) гемосорбция» – 7±0,5 месяцев [95% ДИ 4,4–11,6]. Достоверных различий в ВБП в группах больных, получающих режим «FOLFOX + бевацизумаб» в сочетании с гемосорбцией и без нее, выявлено не было (p = 0,445).

Были зарегистрированы статистически значимые различия в отношении снижения частоты тошноты, диареи и астении в группе «FOLFOX + бевацизумаб (+) гемосорбция». При анализе динамики уровня качества жизни (КЖ) до и после лечения у больных, получающих режим «FOLFOX + бевацизумаб» в комбинации с гемосорбцией, отмечено повышение уровня КЖ, связанного со здоровьем (p = 0,0001), а также эмоционального (p = 0,039) и социального (p = 0,04) функционирования.

Таким образом, добавление гемосорбции к лекарственному лечению первой линии по схеме «FOLFOX + бевацизумаб» не влияет на фармакокинетику бевацизумаба, повышает частоту объективного ответа, снижает токсичность проводимой терапии и улучшает показатели качества жизни больных.

Ключевые слова: метастатический колоректальный рак, гемосорбция, биоаналог бевацизумаба, первая линия лечения.

Z.S. KOTOVA¹, T.Yu. SEMIGLAZOVA^{1, 2}, I.A. BALDUEVA^{1,2}, D.H. LATIPOVA¹, D.O. YURLOV¹, V.V. SEMIGLAZOV^{1,3}, G.M. TELETAEVA¹, A.V. NOVIK^{1,2}, A.I. SEMENOVA¹, S.A. PROTSENKO¹

¹ Petrov Russian Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

² Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, St. Petersburg

³ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of Russia

EFFERENT THERAPY IN THE FIRST-LINE DRUG TREATMENT OF METASTATIC COLORECTAL CANCER

The aim of this study is to analyse the efficacy of efferent therapy (hemisorption) as part of drug treatment in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) based on the use of standard first-line chemotherapy combined with the bevacizumab biosimilar. The study included 54 patients with histologically verified mCRC who received the first-line FOLFOX + bevacizumab therapy in combination with and without hemisorption. All patients of the FOLFOX + bevacizumab (+) hemisorption group (n = 32) received the hemisorption using Hemophoenix apparatus on Day 4 of the cycle during the first 6 cycles. A total of 182 hemisorption procedures were performed. The control group included 22 patients receiving the FOLFOX + bevacizumab regimen without hemisorption. The bevacizumab biosimilar was introduced in both groups throughout the treatment at standard doses once every 2 weeks. There was no statistically significant difference between the study groups in the main clinical, pathomorphological, molecular genetic characteristics (sex, age, ECOG status, localization of primary tumor, tumor differentiation, RAS, BRAF mutations, microsatellite instability, etc.).

Blood sampling to evaluate the effect of hemisorption on the pharmacokinetics (PK) of bevacizumab biosimilar was performed during the 2nd cycle before (PK1) and after (PK2) hemisorption procedures. The bevacizumab biosimilar concentration in the blood of patients before and after hemisorption showed no statistically significant difference (p = 0,423).

The use of pharmaceutical treatment in the FOLFOX + bevacizumab (+) hemisorption group contributed to the achievement of an objective response (OR) in 62% of patients (p = 0.001). Median progression-free survival (PFS) was 10 ± 0.9 months [95% CI 8.3--11.7] in the FOLFOX + bevacizumab (+) hemisorption group, and 7 ± 0.5 months [95% CI 4.4-11.6] in the FOLFOX + bevacizumab (-) hemisorption group. There was no significant difference in PFS between the groups of patients treated with FOLFOX + bevacizumab regimen with and without hemisorption (p = 0.445).

There were statistically significant differences in the frequency of nausea, diarrhoea and asthenia in the FOLFOX + bevacizumab (+) hemisorption group. The analysis of the dynamics of the quality of life (QoL) level before and after treatment showed that QoL level related to health (p = 0.0001) as well as the emotional (p = 0.0001) and social (p = 0,04) functioning increased in patients receiving the FOLFOX + bevacizumab regimen in combination with hemisorption, 0,039).

Thus, the addition of hemisorption to the first-line drug treatment according to the FOLFOX + bevacizumab regimen does not affect bevacizumab pharmacokinetics, increases the frequency of objective response, reduces toxicity of the therapy and improves the quality of patients' life indicators.

Keywords: metastatic colorectal cancer, hemisorption, bevacizumab biosimilar, first-line treatment.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре заболеваемости и смертности злокачественными новообразованиями в России в 2016 году колоректальный рак (КРР) занимает лидирующие позиции [1]. Более чем в 20% случаев наблюдаются первично-метастатические формы КРР, и у 50% больных на протяжении жизни выявляются отдаленные метастазы [2]. Считается, что ангиогенез является главным биологическим процессом в росте и пролиферации КРР. Одним из таких препаратов, которые влияют на ангиогенез и показали эффективность в ходе многочисленных исследований, является бевацизумаб – моноклональное антитело к рецепторам сосудистого эндотелиального фактора роста [3–9]. Ciombor K.K. и соавт. (2015) доказали, что бевацизумаб в комбинации с химиотерапией с включением фторпиримидинов является выбором первой линии метастатического колоректального рака (МКРР). При этом добавление бевацизумаба к химиотерапии первой линии терапии существенно улучшает общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (ВБП), а также приводит к достоверному удлинению медианы времени до прогрессирования [10, 11].

Развитие опухоли сопровождается формированием синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) и вторичной иммунной недостаточности. СЭИ представляет собой сложный, многокомпонентный процесс, обусловленный патологической активностью различных метаболитов и возникновением ряда синдромов, таких как анемия, кахексия, синдром распада опухоли, гиперкальциемия и паранеопластические синдромы [12, 13]. Подтвержденный по клиническим и/или лабораторным данным СЭИ – основное показание для детоксикации. Эффективность гемосорбции обусловлена удалением токсических веществ и метаболитов из крови, а также улучшением реологических свойств крови и периферического кровообращения [14]. Все эти процессы определяют необходимость мер дезинтоксикации и оправдывают изучение эффективности гемосорбции как метода эфферентной терапии, направленного на удаление из крови различных токсических субстанций путем контакта крови с сорбентом вне организма [15].

Накопленный опыт применения эфферентной терапии свидетельствует о безопасности и эффективности данного вида лечения у онкологических больных [16–26]. Так, например, применение эфферентной терапии перед неоадьювантной химиотерапией способствует нормализации или существенному улучшению состояния общей реактивности организма, обеспечивая компенсацию эндогенной интоксикации с сохранением дозовой интенсивности химиотерапии у больных распространенным раком яичников с высоким риском развития осложнений [27–29]. Международный и отечественный опыт применения эфферентной терапии у больных колоректальным раком крайне ограничен.

В качестве компонента комплексной системной терапии злокачественных опухолей в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России эфферентная

терапия используется с 2008 года [23]. У 27 больных различными злокачественными опухолями было проведено 178 процедур плазмафереза. Серьезных нежелательных явлений (НЯ) не выявлено. Наиболее частыми НЯ были признаки цитратной интоксикации у 22% больных, слабость у 11%, тошнота 1-й степени у 11%, гипотония 1-й степени у 11%, лихорадка 1-й и 2-й степеней у 11%. После лечения отмечалось улучшение общего состояния у 33% больных.

Основной терапевтической стратегией при лечении больных МКРР при нерезектабельных метастатических очагах является непрерывный контроль над заболеванием при сохранении удовлетворительного качества жизни (КЖ). Все вышеизложенное и определило цель данного исследования, которая заключалась в изучении эффективности и безопасности метода эфферентной терапии (гемосорбции) в сочетании с лекарственным лечением первой линии у больных МКРР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

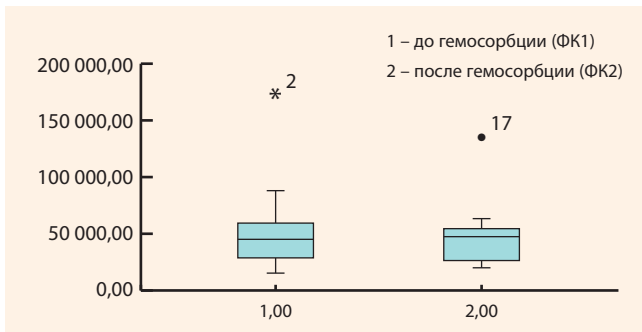
С мая 2016 г. по декабрь 2017 г. в отделении химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России проводилось исследование эффективности и безопасности метода эфферентной терапии в сочетании с лекарственной терапией по схеме «FOLFOX» в комбинации с биоаналогом бевацизумаба в качестве комбинированного лечения первой линии больных метастатическим колоректальным раком (МКРР).

В анализ были включены сведения о 54 больных МКРР. Средний возраст больных составил 57 лет (от 32 до 75 лет). Удовлетворительное общее состояние (ECOG = 0–1) отмечено у большинства больных (96%). Первично-метастатическая форма КРР на момент постановки первичного диагноза выявлялась у 62% больных. Мутации в гене RAS были обнаружены у 25 (46%) больных, мутации в гене BRAF – у 2 (3,7%) больных. В экспериментальной группе 32 больных получали режим «FOLFOX + бевацизумаб» в комбинации с гемосорбцией, в контрольной группе 22 больных получали режим «FOLFOX + бевацизумаб» без гемосорбции. Больные в исследуемых группах не имели статистически значимых различий по основным клиническим, патоморфологическим, молекулярно-генетическим характеристикам (полу, возрасту, статусу ECOG, локализации первичной опухоли, дифференцировке опухоли, мутациям в генах RAS, BRAF и т. д.).

Всем больным метастатическим колоректальным раком (n = 54) в качестве первой линии лекарственной терапии проводился режим по схеме «FOLFOX» ± биоаналог бевацизумаба каждые 14 дней:

- оксалиплатин 85 мг/м² в виде 2-часовой внутривенной инфузии, день 1;
- лейковорин 400 мг/м² в виде 2-часовой внутривенной инфузии, день 1;
- 5-фторурацил 400 мг/м² внутривенно болюсно, день 1;
- 5-фторурацил 2400 мг/м² в виде постоянной 46-часовой внутривенной инфузии, 1–3 дни;

Рисунок. Концентрация бевацизумаба в точке до (ФК1) и после (ФК2) процедуры гемосорбции



■ биоаналог бевацизумаба в дозе 5 мг/кг, день 1 (в контрольной группе).

В экспериментальной группе процедура гемосорбции проводилась на аппарате «Гемофеникс» на 4-й день каждого цикла, после которой в 4-й выполнялось введение биоаналога бевацизумаба. За сеанс через сорбент пропускали 1–2 объема циркулирующей крови (6–9 литров), что занимало около 1–2 часов. В процессе процедуры осуществлялся постоянный мониторинг основных показателей гемодинамики.

Анализ фармакокинетики (ФК) биоаналога бевацизумаба подлежали 30 образцов сыворотки крови 15 больных в группе «FOLFOX + бевацизумаб (+) гемосорбция». Забор образцов крови выполнялся на 4-й день 2-го цикла до и после процедуры гемосорбции. Определение концентрации биоаналога бевацизумаба в сыворотке выполнялось с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа.

Для оценки регистрируемых исходов в отношении медицинских аспектов качества жизни (функционирования, симптоматики заболевания и связанных с терапией нежелательных эффектов) использовались опросники EORTC QLQ-C30 version 3.0. Опросники по оценке качества жизни (КЖ) выдавались больным перед каждым циклом химиотерапии.

Все больные перед началом обследования и лечения подписывали информированное согласие на основе ознакомления. С целью оценки эффективности больным после каждого 3-го цикла проводилась компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с контрастированием, анализ данных которых выполнялся по системе RECIST 1.1. Оценка токсичности производилась по шкале СТАЕ v 4.3.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные значения концентрации биоаналога бевацизумаба в крови у больных в группе «FOLFOX + бевацизумаб (+) гемосорбция» колебались от 23,3 до 172,1 мкг/мл. Средняя концентрация биоаналога бевацизумаба в точке забора до гемосорбции (ФК1) составила 51787,93 мкг/мл ± 37105,86 мкг/мл, а в точке после гемосорбции (ФК2) 47455,2 ± 27073,16 мкг/мл (рис.). Среднее значение кон-

центрации оказались сходными в обеих временных точках забора крови. При сравнении показателей с использованием критерия Вилкоксона не было получено данных за статистически значимое изменение концентрации биоаналога бевацизумаба до и после гемосорбции ($p = 0,423$).

Добавление гемосорбции к стандартному режиму «FOLFOX + бевацизумаб» привело к увеличению частоты объективного ответа (ОО) до 62% (в контрольной группе – у 32%) ($p = 0,001$) (табл.). Достоверных различий в показателях выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группах больных, получающих режим «FOLFOX + бевацизумаб» в сочетании с гемосорбцией и без нее, выявлено не было ($p = 0,445$).

При анализе частоты нежелательных эффектов в группах больных, получающих режимы «FOLFOX + бевацизумаб» в сочетании с гемосорбцией и без нее, были выявлены различия в отношении снижения частоты тошноты 1-й степени (38% против 86%, $p = 0,012$), диареи 1-й степени (6% против 59%, $p = 0,003$), астении 2–3-й степеней (9% против 23%, $p = 0,010$), анемии 1-й степени (50% против 72%, $p = 0,064$) и уровня печеночных трансаминаз 1-й степени (22% против 50%, $p = 0,287$) соответственно. Осложнения процедуры гемосорбции проявлялись в виде цитратной интоксикации 1-й степени у 5 (16%) больных, 2-й степени – у 11 (34%), тошноты 2-й степени – у 2 (6%) больных, аллергической реакции в виде бронхоспазма 1-й степени – у 1 (3%) больного.

У больных МКРР в экспериментальной группе «FOLFOX + бевацизумаб (+) гемосорбция» начиная со 2-го цикла лечения отмечался статистически значимый прирост уровня глобального статуса здоровья ($p = 0,001$). Были выявлены значимые различия показателей функциональных и симптоматических шкал в отношении повышения эмоционального ($p = 0,039$) и социального ($p = 0,04$) функционирования.

Таблица. Эффективность режима «FOLFOX + бевацизумаб ± гемосорбция» в первой линии метастатического колоректального рака

Критерии эффективности	Экспериментальная группа «FOLFOX+бевацизумаб (+) гемосорбция», (n = 32)	Контрольная группа «FOLFOX+бевацизумаб (-) гемосорбция», (n = 22)
Объективный ответ, %	19 (62%)	7 (32%)
Полный регресс, %	2 (6%)	0%
Частичный регресс, %	18 (56%)	7 (32%)
Стабилизация, %	9 (27%)	14 (64%)
Клинически значимый ответ, %	29 (91%)	21 (96%)
Прогрессирование, %	3 (9%)	1 (4%)
Выживаемость без прогрессирования, мес.	10 ± 0,9 мес. [95% ДИ 8,3–11,7]	7 ± 0,5 мес. [95% ДИ 4,4–11,6]

Примечание. * $p < 0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение гемосорбции в комбинации с противоопухолевым лекарственным лечением, включающим стандартный режим первой линии на основе полихимиотерапии по схеме «FOLFOX» в комбинации с биоаналогом бевацизумаба, не влияет на фармакокинетику моноклонального антитела, повышает частоту объективного ответа, снижает токсичность про-

водимой терапии и улучшает показатели качества жизни больных метастатическим колоректальным раком. Полученные результаты, безусловно, заслуживают внимания и подлежат дальнейшему изучению, но уже в рамках рандомизированного многоцентрового исследования.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2017. С. 250. / Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow: Herzen MNIIOI - a branch of National Medical Research Radiology Center of the Ministry of Health of Russia. 2017. p. 250.
- Qadan M, D'Angelica MI. Complex Surgical Strategies to Improve Resectability in Borderline-Resectable Disease. *Curr Colorectal Cancer Rep*, 2015, 11(6): 369-77.
- Tol J, Punt CJ. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Clin Ther*, 2010, 32(3): 437-53.
- Имянитов Е.Н., Моисеенко В.М. Применение молекулярно-генетического анализа для выбора противоопухолевой цитостатической терапии. *Онкогематология*, 2007, 3: 4-8. / Imyanitov EN, Moiseenko VM. The use of molecular genetic analysis for the selection of antitumor cytostatic therapy. *Onkohematologiya*, 2007, 3: 4-8.
- Tol J, Koopman M, Cats A et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2009, 360: 563-72.
- Giantonio B, Catalano P, Meropol N et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*, 2007, 20: 1539-1544.
- Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2003, 21: 60.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, 350: 2335.
- Ciombar KK, Goldberg RM. Update on Anti-Angiogenesis Therapy in Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep*, 2015, 11(6): 378-387.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, 350: 2335.
- Lee JJ, Chu E. Sequencing of antiangiogenic agents in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*, 2014, 13(3): 135-44.
- Костюченко А.Л. Эфферентная терапия. Под ред. А.Л. Костюченко. СПб.: Фолиант, 2003. 432 с. Kostyuchenko AL. Efferent therapy. Edited by Kostyuchenko AL. St. Petersburg: Foliant, 2003. 432 p.
- Войнов А.В. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. Издание пятое. Москва, ОАО «Новости». 2010. С. 178. /Voynov AV. Efferent therapy. Membrane plasmapheresis. The fifth edition. Moscow, Novosti JSC. 2010. P. 178.
- Stegmayr BG. A survey of blood purification techniques. *Transfus Apher Sci*, 2005, 32: 209-20.
- Антоненко А.В., Волкова В.Н., Антоненко Г.Б. Применение ауто transfузий в онкологической практике. Тезисы докладов VI конференции московского общества гематифереза. Москва. 1998. С. 23. /Antonenko AV, Volkova VN, Antonenko GB. The use of autotransfusions in cancer practice. Theses of the reports of the 6th Conference of the Moscow Society of Hemapheresis. Moscow. 1998. P. 23.
- Гайнутдинова Л.Ф., Усманова Г.А., Мустафин Э.Р. и др. Оценка эффективности эфферентных методов лечения у больных со злокачественными новообразованиями. В сборнике «Сорбционные, электрохимические и гравитационные методы в современной медицине». М. 1999. С. 25. Gainutdinova LF, Usmanova GA, Mustafin ER, et al. Evaluation of the effectiveness of efferent therapy in patients with malignant neoplasms. Collection of works: Sorption, Electrochemical and Gravitational Methods in Modern Medicine. M. 1999. P. 25.
- Казаков Ф.И., Кирковский В.В. Клинический опыт применения массообменных устройств с непокрытым угольным сорбентом в комплексном лечении нарушений экскреторной функции почек при абдоминальном сепсисе различного генеза. *Эфферентная терапия*, 2013, 19(1): 99-100. / Kazakov FI, Kirkovskiy VV. Clinical experience in using mass exchange devices with uncoated carbon sorbent in complex treatment of excretory renal function disorders in abdominal sepsis of various genesis. *Efferentnaya Terapiya*, 2013, 19 (1): 99-100.
- Калинина Н.Н. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения. Под ред. Калинина Н.Н. М.: ЗАО «Трепкор Технолоджи», 2009. 168 с. / Kalinin NN. Clinical use of extracorporeal methods of treatment. Edited by Kalinina NN. M.: Treppor Technology JSC, 2009. 168 p.
- Xu X, Dai H, Jia C, Wang C. Extracorporeal blood therapy in sepsis and acute respiratory distress syndrome: the "purifying dream". *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(24): 4263-70.
- Kim YA, Sloan SR. Rationale and Indications for Plasmapheresis, Cytaapheresis, Extracorporeal Photopheresis, and LDL Apheresis. *Pediatric Clinics of North America*, 2013, 60(6): 1569-80.
- Zarkovic M, Kwaan HC. Correction of hyperviscosity by apheresis. *Semin Thromb Hemost*, 2003, 29(5): 535-42.
- Zhou F, Peng Z, Murugan R. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med*, 2013, 41(9): 2209-10.
- Латипова Д.Х. и др. Место эфферентной терапии в лечении солидных опухолей. *Вопросы онкологии*, 2015, 2: 174-179. /Latipova DH, et al. The role of efferent therapy in the treatment of solid tumors. *Voprosi Onkologii*, 2015, 2: 174-179.
- Кулева С.А., Иванова С.В., Новик А.В. и др. Использование активных методов детоксикации при замедленной элиминации метотрексата после высокодозной инфузии у ребенка с остеогенной саркомой: клиническое наблюдение. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*, 2017, 4: 58-63. / Kuleva SA, Ivanova SV, Novik AV, et al. The use of active detoxification methods in delayed elimination of methotrexate after high-dose infusion in a child with osteogenic sarcoma: clinical observation. *Rossiyskiy Zhurnal Detskoy Gematologii i Onkologii*, 2017, 4: 58-63.
- Семиглазова Т.Ю., Проценко С.А., Латипова Д.Х. Эффективность эфферентной терапии в лечении метастатического колоректального рака: II Петербургский онкологический форум «Белые Ночи – 2016». Сборник тезисов. М., 2016. 467 с. /Semiglazova TYu, Protsenko SA, Latipova DH. Effectiveness of efferent therapy in the treatment of metastatic colorectal cancer: the 2nd Petersburg Cancer Forum "White Nights 2016". Collection of abstracts. M., 2016. 467 p.
- Семиглазова Т.Ю., Проценко С.А., Латипова Д.Х. Роль эфферентной терапии в комбинированном лекарственном лечении метастатического колоректального рака: Сборник научных работ III Петербургского международного онкологического форума «Белые Ночи 2017». М., 2017. 243 с. / Semiglazova TYu, Protsenko SA, Latipova DH. The role of efferent therapy in combined drug treatment of metastatic colorectal cancer: Collection of scientific works of the 3rd St. Petersburg International Cancer Forum "White Nights 2017". M., 2017. 243 p.
- Неродо Г.А., Ушакова Н.Д., Горошинская И.А. и др. Применение плазмафереза в комплексном лечении распространенного рака яичников III–IV стадий. *Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*, 2014, 1: 98–102. / Nerodo GA, Ushakova ND, Goroshinskaya IA et al. The use of plasmapheresis in the complex treatment of advanced stage (III-IV) ovarian cancer. *Izvestiya Vuzov. Severo-Kavkazskiy Region. Estestvennye Nauki*, 2014, 1: 98-102.
- Ушакова Н.Д., Неродо Г.А., Горошинская И.А. и др. Оценка эффективности плазмафереза в лечении больных раком яичников. *РМЖ*, 2014, 36 21–26. / Ushakova ND, Nerodo GA, Goroshinskaya IA et al. Evaluation of the efficacy of plasmapheresis in the treatment of patients with ovarian cancer. *RMJ*, 2014, 36 21-26.
- Шихлярлова А.И., Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Ушакова Н.Д. Отражательная динамика адаптационных реакций при проведении плазмафереза и иммунотерапии в ходе лекарственного лечения рака шейки матки. *Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*, 2015, 1: 114–118. / Shikhlyarova AI, Men'shenina AP, Moiseyenko TI, Ushakova ND. Reflective dynamics of adaptation reactions during plasmapheresis and immunotherapy in the course of drug treatment for cervical cancer. *Izvestiya Vuzov. Severo-Kavkazskiy Region. Estestvennye Nauki*, 2015, 1: 114-118.