

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СИСТЕМНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ОДИНОЧНЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ АДЬЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Зинькович М.С., Протасова Т.П., Розенко Л.Я., Шихлярова А.И., Коробейникова Е.П., Арапова Ю.Ю.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: protasovatp@yandex.ru

Резюме. Для увеличения общей выживаемости пациентов с одиночным метастатическим поражением головного мозга (МПГМ) адьювантное облучения всего головного мозга (ОВГМ) дополняют бустом на ложе удаленного метастаза. Ввиду неоднозначности литературных данных, касающихся оценки нейротоксичности и других возможных осложнений применяемого дополнительного локального облучения, была произведена изучение интегральных критериев эффективности работы систем и функционального состояния организма в целом: кожной электропроводности в аурикулярных и реперной точках, а также структуры общих неспецифических адаптационных реакций (ОНАР). Были выявлены, относительно исходных значений, электрометрические признаки снижения функциональной активности структур регуляторных систем организма, в том числе гипоталамуса и коры головного мозга, а также увеличение стрессорной компоненты в структуре ОНАР, более выраженное у больных основной группы. Отмеченные феномены свидетельствуют об угнетении центральной регуляции и процессов поддержания гомеостаза на фоне увеличения лучевой нагрузки.

Ключевые слова: головной мозг, метастазы, лучевая терапия, радиологический буст, электропунктура, адаптационные реакции.

INTEGRAL ASSESSMENT OF SYSTEMIC DISORDERS IN PATIENTS WITH SOLITARY BRAIN METASTASES RECEIVING ADJUVANT BRAIN IRRADIATION

Zinkovich M.S., Protasova T.P., Rozenko L.Ya., Shikhlyarova A.I., Korobeynikova E.P., Arapova Yu.Yu.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: protasovatp@yandex.ru

Abstract. To increase overall survival of patients with solitary brain metastases, an additional boost to the bed of resected metastasis is used with adjuvant whole-brain irradiation. However, literature data on neurotoxicity and other possible complications of an additional local irradiation are controversial. We studied integral criteria of the effectiveness of the systems and the functional state of the body, such as skin conductance at the auricular and reference points, as well as the structure of general non-specific adaptation reactions (GNSAR). We observed electrometric signs of a decrease, compared to the initial values, in the functional activity of regulatory body systems, including the hypothalamus and cortex, and an increase of the stress component of the GNSAR structure (more expressed in the main group). The findings indicated the suppression of the central regulation and homeostasis maintenance processes in increasing radiation exposure.

Keywords: brain, metastases, radiation therapy, radiation boost, electropuncture, adaptation reactions.

При проведении лучевого лечения по поводу опухолей головного мозга для эрадикации опухолевых клеток из-за их низкой радиочувствительности необходимо подведение доз, как правило, превышающих уровень толерантности нервной ткани. Причиной острых лучевых реакций, возникающих в процессе курса лечения или в ближайшие сроки после него, служит отек окружающей опухоль нормальной ткани головного мозга вследствие нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера [6]. Выявленные изменения неспецифичны, иногда обратимы, протекают волнообразно, на их основе могут возникать различные формы альтернативных или адаптационных изменений.

Радиационно-индуцированные эффекты в нервной системе в дальнейшем могут оказаться материальным субстратом для определенных функциональных отклонений со стороны ЦНС и прочих последствий. Их спектр весьма широк: от локальных некрозов ткани мозга и атрофии коры с когнитивными нарушениями до оптической нейропатии и гипопитуитаризма [6, 2].

Облучение головного мозга остается наиболее часто применяемым методом в лечении церебральных метастазов. Показано улучшение выживаемости пациентов после хирургической резекции метастазов головного мозга с последующим ОБГМ [4]. Также имеются убедительные данные о преимуществе сочетания ОБГМ с локальным лучевым воздействием в отношении общей выживаемости при лечении одиночных метастазов [12]. Оценка побочных и токсических реакций показала, что добавление буста не увеличивает токсичность и не ухудшает переносимость адъювантного курса лучевого лечения [5]. Однако неоднозначность данных литературы по вопросу оценки нейротоксичности и выраженности влияния на организм и его системы применяемого дополнительного локального облучения обуславливает целесообразность дальнейших исследований в этом направлении.

Многолетний опыт применения метода Р. Фолля показал несомненную ценность электропунктурной диагностики для объективизации состояния пациентов на этапах противоопухолевого лечения и оценки его эффективности [1]. Принимая во внимание информативность параметров электрокожной проводимости биологически активных точек в оценке функционального состояния регуляторных систем организма онкологических больных, мы сочли обоснованным и целесообразным изучение биоэлектрических показателей, полученных с помощью метода аурикулопунктурной диагностики «Биорепер», большая объективность и точность которого является доказанной [9]. В оценке адаптивных возможностей пациентов широко применяется метод идентификации характера и качества ОНАР, которые являются реакциями всего организма, включая все его подсистемы и уровни. Периодическая система ОНАР осуществляет регуляцию гомеостаза, с ней связан весь спектр состояний здоровья и болезни, уровни неспецифической и противоопухолевой резистентности организма [3]. В этой связи **целью** нашего исследования явилась интегральная оценка системных нарушений в организме больных с одиночным МПГМ на этапах лучевого лечения с помощью метода «Биорепер», а также идентификации типов ОНАР.

Материал и методы. Были обследованы 16 пациентов обоего пола с одиночным МПГМ, причиной которого в большинстве случаев являлись опухоли легкого и молочной железы. Всем больным была проведена операция по удалению метастатического очага. По способу адъювантного лучевого лечения больные были разделены на 2 группы: контрольная

состояла из 6 человек, которым через 3 недели после операции проводилась общепринятая лучевая терапия в режиме ОБГМ разовой очаговой дозой (РОД) 2,4 Гр, ежедневно 5 фракций в неделю до изоэффективной суммарной очаговой дозы (СОД изоэф.) 40 Гр. Основную группу составили 10 пациентов, которым через 4–5 часов после ОБГМ осуществляли локальное лучевое воздействие (буст) на ложе удаленного метастатического очага РОД 0,6 Гр, до СОДизоэф. 60 Гр (с учетом ОБГМ).

Для оценки функционального состояния органов и структур систем организма использована аурикулярная электропунктурная диагностика «Биорефер». Замеры в реперной и рефлексогенных точках ушной раковины (аурикулярных точках – АТ), включенных в международную акупунктурную номенклатуру, выполнены лечебно-диагностическим аппаратом «ДиаДЭНС ПК». Методика «Биорефер» основана на предварительной оценке индивидуального уровня электропроводности в реперной точке Инь-тан путем определения напряжения тестирования (U_t) в ней, которое затем используется для измерения токов в аурикулярных точках, что повышает достоверность диагностики. Метод реализуется тестирующими токами малой силы в диапазоне от 0 до 15 мкА, при индивидуальном подборе U_t в диапазоне от 0 до 4 В [8, 9].

Для идентификации типа общих неспецифических адаптационных реакций использовали такой информативный критерий как лейкограмма Шиллинга, подсчет которой производили на 200 клетках в мазках периферической крови, окрашенных по Романовскому – Гимза. В качестве сигнального показателя типа ОНАР принято считать процентное содержание лимфоцитов в лейкограмме. [3]. Идентификация типа адаптационных реакций позволяет выявить частоту ее встречаемости, установить общегрупповую структуру реакций и рассчитать соотношение количества антистрессорных и стрессорных реакций у больных в исследуемых группах – коэффициент антистресс/стресс ($K_{ac/c}$) и провести межгрупповое сравнение этого показателя, отражающего качество состояния [11].

Результаты и обсуждение. Анализ результатов позволил выявить ряд закономерных изменений параметров электрокожной проводимости как в реперной, так и в аурикулярных репрезентативных точках. Так, оценка показателей индивидуального напряжения тестирования (U_t) на этапах лучевой терапии показала превышение порогового значения (2 В), соответствующее наличию выраженного патологического процесса в организме. Отмечено возрастание U_t к концу курса лечения у пациентов обеих групп (с $2,6 \pm 0,13$ до $2,95 \pm 0,11$ В – в контрольной и с $2,56 \pm 0,13$ до $3,15 \pm 0,14$ В – в основной), что является отражением отрицательной клинической динамики [10]. Однако выраженность изменений изучаемого показателя в ходе лечения в основной и контрольной группах была неодинаковой: достоверный рост U_t ($p < 0,01$) отмечен только в основной группе больных

(ОВГМ+буст) (рис. 1).

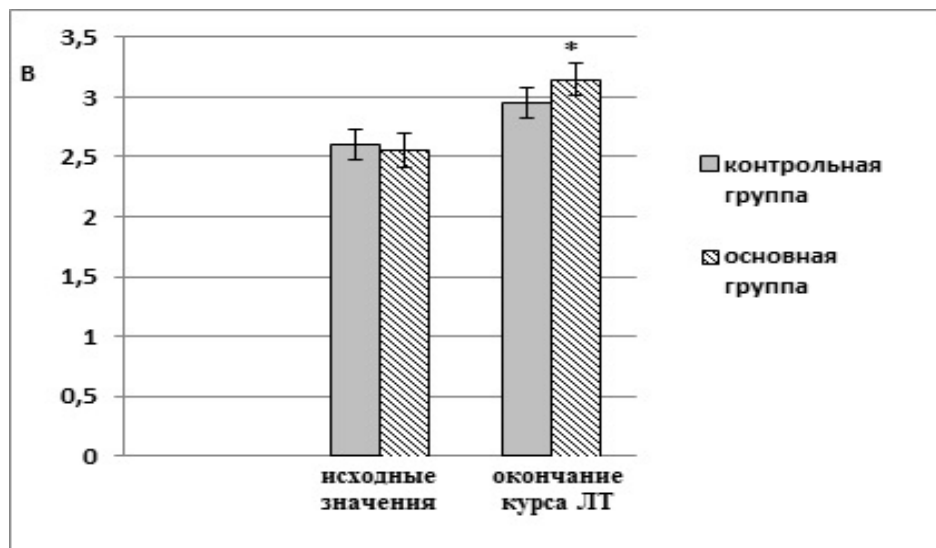


Рис. 1. Особенности динамики напряжения тестирования в зависимости от вида лучевой терапии (контрольная группа – ОВГМ, основная – ОВГМ+буст): * – различия достоверны ($p < 0,01$) в основной группе между исходными значениями и полученными по окончании курса лучевой терапии

Оказалось, что отрицательная динамика интегрального показателя U_t в обеих группах коррелирует с уменьшением коэффициента соотношения количества антистрессорных реакций к стрессу ($K_{ac/c}$), отмеченным к концу курса лечения относительно исходных значений: показатель $K_{ac/c}$ в итоге снизился в контрольной группе больных в 6, а в основной – в 12 раз (рис. 2).

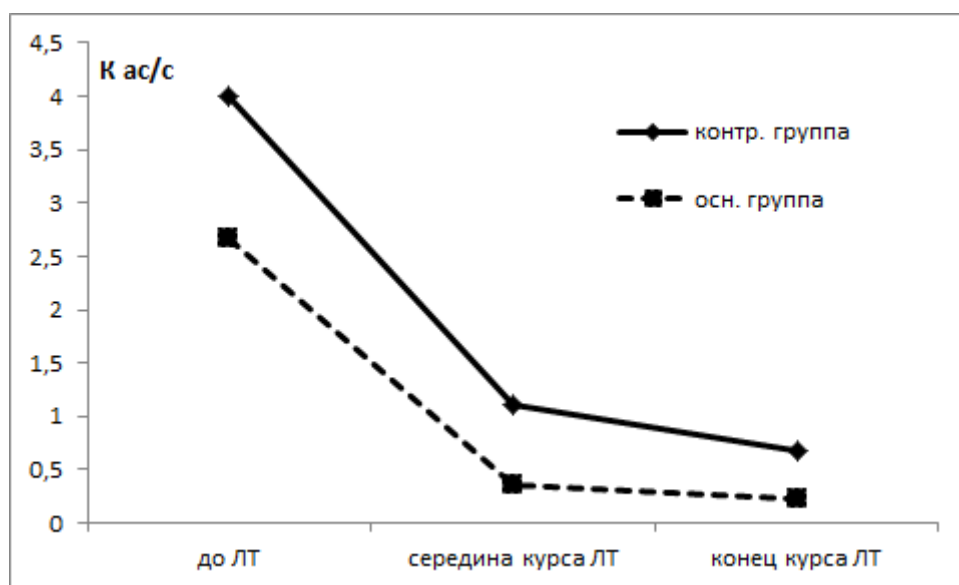
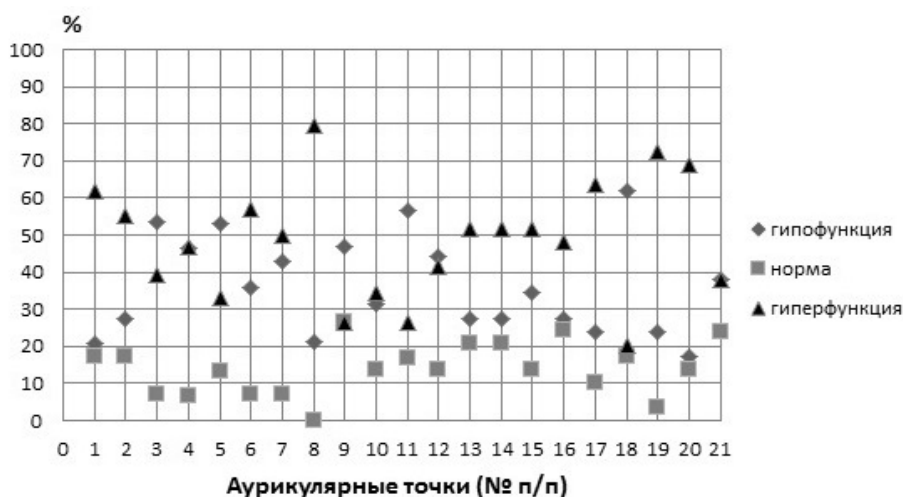


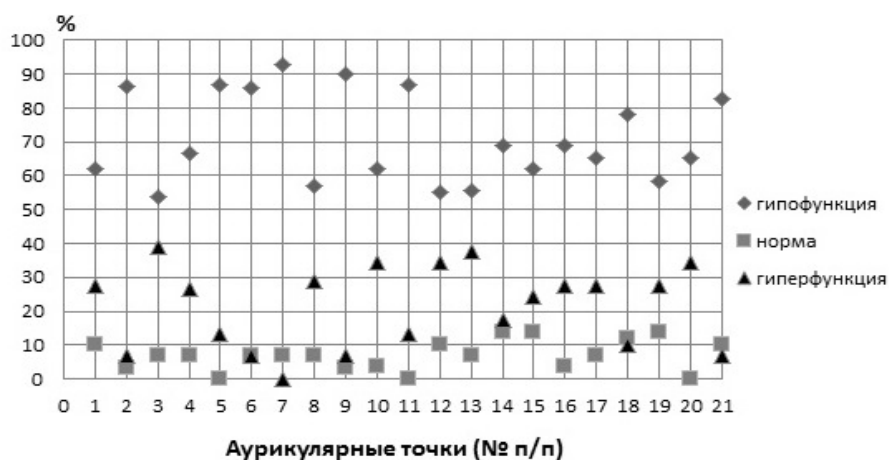
Рис. 2. Изменения структуры адаптационных реакций у пациентов в зависимости от вида получаемой лучевой терапии (по оси абсцисс – этапы курса лечения)

При сравнимых значениях параметров формулы крови до начала лучевой терапии среднее число лимфоцитов к концу курса лечения в основной группе составило 11,3 %, что соответствует состоянию стресса, тогда как в контрольной данный показатель равнялся 20,8 %, находясь в области значений, соответствующих реакции тренировки. В основной группе увеличивалась частота случаев анэозинофилии до 55 % при полном отсутствии таковых в контроле. Более выраженный рост стрессорной компоненты и анэозинофилия, как признак напряженного характера ОНАР, развивающихся после применения ОВГМ, усиленного бустом, свидетельствуют о меньшей качественной сохранности адаптационного потенциала у больных основной группы по сравнению с контрольной.

Значения электропроводности в аурикулярных точках (АТ), отражающие уровень функциональной активности и направленность патологических изменений в соответствующих органах или структурах, показали ряд отклонений от нормы (состояние гипо- или гиперфункции) уже перед началом курса ЛТ: им соответствовала наиболее высокая частота встречаемости – от 20 до 63 и от 20 до 80 % соответственно (рис. 3а).



а)



б)

Рис. 3. Частота встречаемости различных уровней функциональной активности органов и структур (в %, шкала у), представленных аурикулярными точками (АТ) в соответствии с

международной номенклатурой (шкала х: 1 – АТ100; 2 – 95; 3 – 92; 4 – 93; 5 – 32; 6 – 58; 7 – 56; 8 – 23; 9 – 13; 10 – 22; 11 – 28; 12 – 45; 13 – 71; 14 – 55; 15 – 33; 16 – 35; 17 – 29; 18 – 25; 19 – 26А; 20 – 34; 21 – 87): а) до лучевой терапии; б) в конце курса лучевой терапии

К концу курса лечения динамика изучаемых показателей демонстрировала преимущественный переход в состояние гипофункции в обеих группах больных: частота встречаемости состояния сниженной функциональной активности органов, представленных тестируемыми аурикулярными точками, колебалась от 50 до 95 % (рис. 3б). Между сравниваемыми группами выраженность этой динамики значимо не различалась. На рисунке 3б видна четкая обособленность кластеров встречаемости гипофункции от кластеров гиперфункции и, особенно, нормы, тогда как до начала ЛТ только кластер функциональной нормы демонстрировал относительную отдельность (рис. 3а).

Наиболее четко вышеописанная динамика прослеживалась для параметров, отражающих функциональную активность коры головного мозга (АТ 34). Так, состояние функциональной нормы было отмечено у 20 % больных и только до начала лучевой терапии, тогда как в ее конце такие случаи не были зарегистрированы. Представленность состояния гиперфункции коры по сравнению с исходными значениями на фоне ЛТ заметно снижалась, преимущественно сменяясь состоянием гипофункции, которое в конце курса лечения отмечалось в 4 раза чаще, чем в начале.

Большой интерес для нас представляли данные о состоянии высшего центра вегетативной регуляции – гипоталамуса (АТ 26а). Было установлено, что к концу курса ЛТ соотношение типов функциональной активности данной структуры менялось согласно общей тенденции, в результате чего встречаемость гипофункции гипоталамуса выросла в 2,4 раза. В свете вышесказанного закономерной видится картина, сложившаяся на подчиненном гипоталамусу уровне вегетативного обеспечения организма. Так, встречаемость параметров электропроводности, отражающих снижение функциональной активности органов сердечно-сосудистой системы (АТ 100), выросла в 3 раза, эндокринной (АТ 22) и иммунной (АТ 71) – в 2, мочевыделительной (почек (АТ 95) – в 3,1, мочевого пузыря (АТ 92) – в 2,3), печени (АТ 97) – в 2,2 раза. Такая однонаправленная динамика может являться следствием ухудшения гипоталамической регуляции жизнедеятельности организма. Наиболее выраженная динамика в сторону гипофункции, отмеченная для почек, может быть следствием того, что помимо представительства конкретного органа, АТ 95 является точкой «общего» действия, используемой в аурикулопунктуре при широком спектре вегетативных расстройств [8].

По имеющимся данным радиочувствительность гипоталамуса выше, чем гипофиза [14]. С этим утверждением согласуются полученные нами результаты: встречаемость

состояния гипофункции для гипоталамуса выросла в 2,4 раза, тогда как гипофиза – только в 1,5. Примечателен на общем фоне достаточно низкий исходный уровень функциональной активности гипофиза (состояние гипофункции отмечено у 57 % больных), что соответствует картине полисистемных нарушений, наблюдаемых при опухолевом поражении головного мозга [7]. Вероятно, это обстоятельство послужило предпосылкой к снижению эффективности гипофизарных регуляторных функций: встречаемость состояния гипофункции яичников (АТ 23) увеличилась в 2,7, надпочечников (АТ13) – в 2, щитовидной железы (АТ 45) – в 1,2 раза. По степени снижения чувствительности к лучевому воздействию функции гипофиза располагаются именно в такой последовательности – гонадотропная, кортикотропная и, наконец, тиреотропная [14].

Итак, на разных иерархических уровнях организма прослеживается угнетающее действие облучения головного мозга, выраженность которого нарастает по мере увеличения лучевой нагрузки. Вышеперечисленные изменения имеют под собой общую неспецифическую основу – стресс, как реакцию на воздействие чрезвычайной интенсивности, альтернативой которой является создание антистрессорного барьера [13]. Решением этой задачи видится применение биоадаптивных воздействий, нацеленных на смягчение острых и хронических форм стресса, а главное – на формирование физиологических антистрессорных адаптационных реакций организма.

Заключение. Исследование функционального состояния органов и структур нервной, эндокринной, иммунной, сердечно-сосудистой, мочеполовой и других систем пациентов позволило выявить феномены, свидетельствующие об угнетении центральной регуляции и процессов поддержания гомеостаза, усугубляющемся по мере увеличения лучевой нагрузки. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости разработки схем антистрессорных и радиопротекторных воздействий с целью повышения эффективности лечения и качества жизни пациентов с МПГМ.

Список литературы

1. Барсукова Л.П., Марьяновская Г.Я., Шихлярова А.И. и др. Применение методики Р. Фолля для оценки состояния онкологических больных // Научные труды I съезда физиологов СНГ /под ред. Р.И. Сепиашвили. – М.: Медицина-Здоровье, 2005. – Т. 2. – С. 160.
2. Боброва Е.И., Павлова М.Г., Сотников В.М., Пронин В.С., Фадеев В.В. Гипопитуитаризм после облучения гипоталамо-гипофизарной системы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2013. – Т. 9, № 3. – С. 15-20.
3. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С., Шихлярова А.И. Антистрессорные

реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. – Екатеринбург: Филантроп, 2001. – 196 с.

4. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р., Ветлова Е.Р., Костюченко В.В. Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга // Злокачественные опухоли. – 2014. – № 3. – С. 137-140.

5. Зинькович М.С., Розенко Л.Я., Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Жукова Г.В., Гусарева М.А. Влияние буста на переносимость лучевой терапии у больных с метастатическим поражением головного мозга // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4; URL: <http://www.science-education.ru/127-2044>.

6. Карташев А.В., Виноградов В.М., Василевская И.В. Лучевая терапия опухолей головного мозга // Практическая онкология. – 2013. – Т. 14, № 3. – С. 156-165.

7. Мухачева М.В., Бейн Б.Н., Чупраков П.Г. Полисистемные нарушения в организме больных опухолью головного мозга // Вестник уральской мед. науки. – 2015. – № 1. – С. 41-46.

8. Рявкин С.Ю., Власов А.А., Николаева Н.Б., Сафронов А.А., Умникова М.В. Практическое руководство по динамической электростимуляции. – Екатеринбург: Токмас-Пресс, 2011. – 232 с.

9. Черныш И.М. Клинико-физиологическое обоснование биореперного метода электропунктурной диагностики в практике восстановительной медицины: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2004. – 23 с.

10. Черныш И.М., Гуров А.А., Василенко А.М. Итоги и перспективы реперного подхода в электропунктурной диагностике // Рефлексотерапия. – 2007. – № 1 (19). – С. 15-19.

11. Шихлярова А.И., Максимов Г.К. Новый интегральный показатель состояния адаптивных процессов при проведении хирургического, лучевого и лекарственного лечения рака с использованием аутосред организма // Актуальные вопросы теоретической, экспериментальной и клинической онкологии. – М., 2006. – С. 407-416.

12. David W. Andrews, Charles B. Scott, Paul W. Sperduto et al. Whole brain radiationtherapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trail // Lancet. – 2004. – Т. 363, № 9422. – P. 1665-1672.

13. Kit O.I., Shikhlyarova A.I., Maryanovskaya G.Y., Barsukova L.P. et al. Theory of health: successful translation into the real life // e-J. Cardiometry. – 2015. – № 7. – P. 11-17.

14. Pai H.H., Thornton A., Katznelson L. et al. Hypotalamic pituitary function following high-dose conformal radoithery to the base of skull: demonstration of dose-effect relationship using dose-volume histogram analysis // J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2001. – 49. – P.1079-1092.