

## **ОСОБЕННОСТИ АДАПТАЦИОННОГО СТАТУСА И НЕКОТОРЫЕ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ МОЗГА ПРИ КОМБИНАЦИИ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БУСТА И КСЕНОТЕРАПИИ**

**Жукова Г.В.<sup>1</sup>, Шихлярова А.И.<sup>1</sup>, Зинькович М.С.<sup>1</sup>, Розенко Л.Я.<sup>1</sup>, Арапова Ю.Ю.<sup>1</sup>, Протасова Т.П.<sup>1</sup>, Ширнина Е.А.<sup>1</sup>, Триандафилиди Е.И.<sup>1</sup>, Быкадорова О.В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов, e-mail: galya\_57@mail.ru

Изучали показатели адаптационного статуса, электрокожного сопротивления в реперной точке и биоэлектрической активности коры мозга у пациентов с удаленными метастазами в головной мозг при радиотерапии с использованием буста. При этом части больным проводили сопроводительную ксенонотерапию. Отмечены значительное снижение адаптационного статуса исследованных пациентов, что выразилось в преобладании адаптационных реакций стресс и антистрессорных адаптационных реакций низких и очень низких уровней реактивности, а также патологические изменения биоэлектрической активности перед началом лечения. Показана связь динамики состояния больных по окончании лечения, продолжительности их жизни с улучшением характеристик адаптационных реакций и развитием состояния стрессорной ареактивности. Использование ксенона оказывало положительное влияние на адаптационный статус, продолжительность жизни, показатель «напряжение тестирования» и параметры биоритмической активности коры головного мозга пациентов с ограничением зоны патологического изменения областью локализации ложа удаленного метастатического очага.

Ключевые слова: радиотерапия, буст, ксенон, адаптационные реакции, биоэлектрическая активность коры мозга, показатель «напряжение тестирования», продолжительность жизни, стрессорная ареактивность.

## **FEATURES OF THE ADAPTATIVE STATUS AND SOME ELECTROPHYSIOLOGICAL INDICES IN PATIENTS WITH METASTATIC BRAIN DAMAGE UNDER RADIATION TREATMENT WITH BOOST AND XENON THERAPY**

**Zhukova G.V.<sup>1</sup>, Shikhlyarova A.I.<sup>1</sup>, Zinkovich M.S.<sup>1</sup>, Rozenko L.Ya.<sup>1</sup>, Arapova Yu.Yu.<sup>1</sup>, Protasova T.P.<sup>1</sup>, Shirnina E.A.<sup>1</sup>, Triandafilidi E.I.<sup>1</sup>, Bykadorova O.V.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Rostov, e-mail: galya\_57@mail.ru

The parameters of the adaptative status, electrocutaneous resistance in the reference point and bioelectrical activity of the cerebral cortex in patients with distant metastases in the brain under the radiotherapy using boost were researched. The part of the patients underwent complementary xenon therapy. There was a significant decrease in the adaptative status of the studied patients, which was manifested in the predominance of adaptational reactions of stress and antistress adaptational reactions of low and very low levels of reactivity, as well as pathological changes in cortex bioelectrical activity before treatment. The relationship between the dynamics of the patients' state at the end of treatment, the duration of their life and the improvement of the characteristics of adaptational reactions and the development of the state of stress areactivity was shown. The use of xenon had a positive effect on the adaptative status, lifespan, the "testing voltage" index and the parameters of biorhythmic activity of the cerebral cortex of the patients with the restriction of the zone of pathological changes by the area of the bed of the remote metastatic tumor.

Keywords: radiotherapy, boost, xenon, adaptation reactions, bioelectric activity of the cerebral cortex, index "testing voltage", lifespan, stress areactivity

Разработка эффективных методов сопровождающей терапии при комплексном противоопухолевом лечении является актуальной проблемой клинической онкологии. Ранее было показано, что выраженность иммунокорректирующего, анальгезирующего, детоксикационного и противоопухолевого действия факторов сопровождающей терапии зависит от их антистрессорного влияния, оцениваемого по характеру и напряженности

общих неспецифических адаптационных реакций организма (АР) [1; 2]. К числу перспективных факторов сопроводительной терапии, несомненно, относится ксенон. Показаны положительные эффекты ксенона на состояние иммунной и сердечно-сосудистой систем, продемонстрирована способность данного фактора снижать токсическое влияние противоопухолевых химиопрепаратов и повышать психоэмоциональную стрессоустойчивость пациентов, его седативное и анксиолитическое действие, а также улучшение под его влиянием характера АР у пациентов без онкологической патологии [3; 4]. Имеются сведения о нейропротекторном и антигипоксическом влиянии ксенона [5; 6]. В связи с многоуровневым характером эффектов ксенона, его выраженным влиянием на центральные регуляторные структуры представляет интерес вопрос об использовании данного фактора при лучевом лечении больных со злокачественным процессом в ЦНС, которое, как известно, ухудшает функциональное состояние и когнитивные функции [7].

Целью исследования явилось изучение влияния ксенотерапии на адаптационный статус и биоэлектрическую активность коры мозга пациентов с удаленными метастазами в головной мозг при адьювантной радиотерапии с использованием буста.

**Материалы и методы исследования.** Изучали показатели адаптационного статуса и особенности биоэлектрической активности коры головного мозга у 26 больных, прооперированных по поводу метастазов в головной мозг опухолей различных локализаций (молочная железа, меланома кожи, легкие, кишечник и др.) перед началом и по окончании лучевого лечения. Все пациенты были разделены на 2 группы. В группу I вошли больные, проходившие адьювантную радиотерапию, включавшую общее воздействие на головной мозг и локальное воздействие на ложе удаленной опухоли («буст»). Группу II составили 10 пациентов, которым в ходе лучевого лечения проводили сопроводительную терапию с использованием ксенона в субанестетических концентрациях.

Адаптационный статус пациентов оценивали по гематологическим показателям характера и напряженности АР с расчетом лейкоцитарной формулы крови на 200 клеток [1; 8]. При этом по лейкоцитарной формуле и общему содержанию лейкоцитов в крови с помощью компьютерной программы «Антистресс» определяли количественный показатель адаптационного статуса – балльную оценку АР, что позволяло оценить соответствующий конкретной АР диапазон уровней реактивности организма («очень низкие», «низкие», «средние», «высокие») [9]. Дополнительно использовали показатель «напряжение тестирования» (УТ), отражающий состояние регуляторных систем организма, который определяли по методике аурикулярной электропунктурной диагностики «Биорепер» с помощью лечебно-диагностического аппарата «ДиаДЭНС ПК» [10]. При статистическом анализе результатов исследования использовали критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

Для оценки биоэлектрической активности коры мозга проводили регистрацию электроэнцефалограммы (ЭЭГ) пациентов в состоянии спокойного бодрствования с открытыми и закрытыми глазами. Регистрировали ЭЭГ в 19 монополярных отведениях, расположенных по системе 10-20, на электроэнцефалографе-регистраторе «Энцефалан ЭЭГР-19/26» (Медиком МТД, Таганрог). Рассчитывали спектральную мощность ЭЭГ спокойного бодрствования с закрытыми глазами в диапазоне частот 0.5-18.0 Гц с помощью Фурье-преобразования (Fast Fourier Transform, FFT). Артефакты исключали из анализа. Данные обрабатывали, используя пакет программ Statistica 8. Метод анализа Repeated ANOVA после поправки Bonferroni использовали для оценки влияния вида терапии на параметры спектральной мощности ЭЭГ. Статистический анализ пространственных изменений спектральной мощности ЭЭГ на этапах лечения выполняли с помощью непараметрического теста Колмогорова-Смирнова ( $p < 0.01$ ).

**Результаты и обсуждение.** Перед началом лечения состояние пациентов с удаленными метастатическими опухолями головного мозга характеризовалось развитием напряженных антистрессорных АР и АР стресс (табл. 1). При этом наиболее часто наблюдали антистрессорные АР низких и очень низких уровней реактивности (60 и 80% случаев). Таким образом, адаптационный статус исследованных пациентов был значительно снижен по сравнению с физиологической нормой [1; 2; 8].

Таблица 1

Адаптационный статус пациентов с метастатическим поражением головного мозга перед началом адьювантного лечения

Группы / % случаев	НУР и ОНУР			Антистрессорные АР СУР
	АР стресс	Антистрессорные АР	Пе	
I. Радиотерапия	20	80	0	0
II. Радиотерапия +ксенон	20	60	20	0

*Обозначения:* НУР, ОНУР, СУР – соответственно низкие, очень низкие, средние уровни реактивности, Пе – АР переактивации.

Для объективной оценки изменений, обусловленных лечением и индивидуальными особенностями состояния механизмов неспецифической резистентности, был проведен сопоставительный анализ показателей адаптационного статуса перед выпиской и продолжительности жизни пациентов исследованных групп после окончания курса адьювантного лечения. Для этого в каждой из групп были выделены подгруппы больных, отличавшихся по данному показателю – подгруппа пациентов с продолжительностью жизни год и более (а) и подгруппа больных, проживших менее года после окончания курса радиотерапии (б). При этом соотношение числа пациентов, принадлежавших к разным подгруппам, различалось в зависимости от варианта лечения. Как видно из таблицы 2, в

группе больных, у которых проводили только радиотерапию, прожили не менее года чуть более половины пациентов. Наиболее значительное относительное число больных, проживших год и более, было отмечено в группе, где использовали ксенон (80%). В данной группе только двое из десяти больных прожили менее года. Причем оба эти пациента имелиотягощенный анамнез. У одного из них наблюдался метастазный рак, а у другого - множественные метастазы.

Таблица 2

Относительное число пациентов с разной продолжительностью жизни по окончании лечения с использованием исследованных схем радиотерапии, %

Группа	Менее года			Год и более (12-40 мес.)
	Не более 6 мес.	> 6 мес., но < 12 мес.	Всего	
I. Радиотерапия	19	25	44	56
II. Радиотерапия+ксенон	10	10	20	80

В таблице 3 представлены сведения о спектре АР в соответствии с гематологическими показателями и их балльной оценкой у пациентов исследованных групп, принадлежавших к разным подгруппам, после завершения лучевого лечения. Как видно из таблицы, у больных подгруппы б в обеих рассматриваемых группах показатели, соответствующие АР стресс, встречались заметно чаще, чем у пациентов подгруппы 1. При этом следует отметить, что у пациентов всех исследованных групп, проживших год и более после курса адъювантного лечения, число случаев развития интегральных реакций, идентифицируемых по гематологическим показателям и соответствующим им балльным оценкам как АР стресс низких и очень низких уровней реактивности, оставалось весьма значительным (табл. 3).

Таблица 3

Адаптационный статус пациентов с разной продолжительностью жизни по окончании курса лечения в соответствии с гематологическими показателями, %

Группы, подгруппы	НУР и ОНУР			Антистрессорные АР СУР	
	Показатели АР стресс	Антистрессорные АР	Пе		
I Радиотерапия	а	44	56	0	0
	б	86	0	14	0
II Радиотерапия +ксенон	а	62.5	25	0	12.5
	б	100	0	0	0

Обозначения – см. табл. 1.

Этот результат нуждался в адекватной интерпретации, поскольку данные о продолжительности жизни пациентов подгруппы 1 противоречили широко известным

сведениям о выраженных нарушениях в работе систем организма и развитии истощения функциональных, энергетических и пластических резервов при развитии глубокого хронического стресса в ответ на длительное действие повреждающих факторов [1; 2; 8]. Было сделано предположение о том, что у тех пациентов подгрупп Ia и IIa, которые имели «стрессорные» характеристики по показателям крови, к концу лечения развивалось так называемое состояние *стрессорной ареактивности*. Как известно, это состояние имеет сходство с АР стресс по гематологическим показателям, но является более благоприятным по сравнению с указанной АР. Согласно положениям теории общих неспецифических адаптационных реакций состояния ареактивности («стрессорной», «тренировочной», «активационной») отличаются большей сбалансированностью метаболических и регуляторных процессов, снижением интенсивности энергетического обмена по сравнению с АР, имеющими аналогичные гематологические показатели [1]. Более совершенная регуляция многоуровневых процессов и снижение расхода энергии при формировании состояний ареактивности обуславливает устойчивость таких состояний и оптимизацию активности механизмов неспецифической резистентности организма по сравнению с изменениями, вызываемыми развитием соответствующих АР. Такое допущение позволяло уточнить групповые характеристики адаптационного статуса исследованных больных (табл. 4) и предложить рациональное объяснение различий в продолжительности их жизни по окончании лечения.

Таблица 4

Уточненный адаптационный статус пациентов исследованных групп с разной продолжительностью жизни по окончании курса адьювантного лечения, %

Группы, подгруппы		НУР и ОНУР			<i>Стрессорная ареактивность?</i>	Антистрессорные. АР СУР
		АР стресс	Антистрессорные. АР	Пе		
I Радиотерапия	a n=9	0*	56*	0	44*	0
	б n=7	86	0	14	0	0
II Радиотерапия +ксенон	a n=8	0*	25*	0	62.5*	12.5
	б n=2	100	0	0	0	0

Обозначения – см. табл. 1.

Примечание. Отличается от показателя в подгруппе 2, \* –  $p < 0.05$ .

Согласно нашему предположению, у больных с удаленными церебральными метастазами, прошедших курс радиотерапии с использованием буста и обладавших весьма ограниченными регуляторно-энергетическими ресурсами, именно формирование

стрессорной ареактивности могло обеспечить стабилизацию (а не усугубление) состояния и способствовать существенному увеличению продолжительности их жизни. В подгруппах Ia и IIa таких больных было около половины (соответственно 44 и 62.5%). Формирование состояния стрессорной ареактивности, очевидно, препятствовало быстрому развитию опухолевого процесса у двух больных подгруппы IIб со множественными метастазами.

В отдельных случаях (2-3 на группу) у пациентов, принадлежавших подгруппам а, было отмечено улучшение характеристик антистрессорных АР к концу лечения (переход в АР спокойной или повышенной активации из АР тренировки, повышение уровня реактивности). При этом в подгруппе IIa было отмечено развитие АР спокойной активации средних уровней реактивности, тогда как улучшение характеристик АР в подгруппе Ia, где применяли только радиотерапию, происходило в пределах низких и очень низких уровней реактивности (табл. 4).

Таблица 5

Показатель «напряжение тестирования» (УТ) у пациентов исследованных групп с разной продолжительностью жизни по окончании курса лучевого лечения

Группы, подгруппы		УТ (В)
I Радиотерапия	а (n=9)	2.2-3.9 T
	б (n=7)	3.0-4.0
II Радиотерапия + ксенон	а (n=8)	1.7-2.95 ●
	б (n=2)	3.17-4.0

*Примечание.* Отличается от показателя в подгруппе 2, ● –  $p < 0.05$ , T -  $p < 0.1$ .

Некоторые особенности адаптационного статуса больных исследованных групп и подгрупп были отмечены также и при анализе показателя «напряжение тестирования» (УТ), определяемого по методу «Биорепер» (табл. 5). В подавляющем большинстве случаев (более 90%) значения показателя превышали 2В (пограничное значение диапазона физиологической нормы). При этом довольно часто (40% случаев) отмечали значения 3В и более. В группе I некоторая разница по рассматриваемому показателю у больных подгрупп а и б, вероятно, была обусловлена отличиями в характере и напряженности преобладавших АР. Так, у пациентов подгруппы IIб в конце лечения наблюдались АР стресс низких и очень низких уровней реактивности, и только в одном случае, у больной с не удаленной первичной опухолью легких, была отмечена также неблагоприятная АР переактивации (наблюдавшаяся начиная с середины курса лечения). При этом в 6 из 7 случаев (86%) значения УТ находились в диапазоне 3.0-4.0В (табл. 5). Максимальное в подгруппе IIб значение УТ, равное 4.0, было отмечено как раз при единственном случае развития АР переактивации. В более благополучной подгруппе IIб УТ величиной 3В и выше встречался почти в 2.3 раза

реже ( $p < 0.1$ , тенденция). При этом не было отмечено заметной разницы по рассматриваемому показателю между пациентами в предполагаемом состоянии стрессорной ареактивности и больными, у которых в конце лечения наблюдали развитие напряженных антистрессорных АР.

Наиболее существенное различие между пациентами разных подгрупп по показателю УТ было выявлено в группе с дополнительным использованием ксенонотерапии (табл. 5,  $p < 0.05$ ). Так, в подгруппе Па, значительно преобладавшей по составу над подгруппой Пб, значения данного показателя у всех больных были ниже ЗВ. При этом в двух случаях были отмечены значения ниже 2 (1.7, 1.8), наблюдавшиеся у пациентов в предполагаемом состоянии стрессорной ареактивности. В подгруппе Пб диапазон значений УТ был в 1.5 раза уже, чем в подгруппе Па (табл. 4), и включал только показатели, превышавшие ЗВ. Выявленные особенности в величине и распределении значений показателя УТ у пациентов рассматриваемой группы, очевидно, также свидетельствовали о положительном влиянии ксенона на состояние регуляторных систем организма.

До начала лечения у всех пациентов наблюдались умеренные нарушения ЭЭГ. Фоновое обследование в состоянии спокойного бодрствования при закрытых глазах показало наличие регулярного немодулированного альфа-ритма со слабо выраженной зональностью. В ответ на открывание глаз была отмечена четкая депрессия альфа-ритма и неполное его восстановление - после закрывания. По завершении курса радиотерапии без дополнительного использования ксенона наблюдалось снижение мощности дельта-активности в лобных, центральных и затылочных областях с одновременным ее увеличением в теменной области правого полушария. Выявлено снижение мощности тета-активности в центральной и теменной областях, альфа-активности - в лобной и центральной зонах коры со смещением в правое и в теменной - со смещением в левое полушарие. Подобные изменения, очевидно, были обусловлены гипоксией и отражали нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера и развитие тканевого отека.

Иная картина наблюдалась после завершения курса радиотерапии в сочетании с ксеноном. Установлено снижение мощности дельта-активности в лобно-центральных и затылочных областях. В области удаленного метастатического очага отмечен прирост мощности дельта-активности и снижения мощности тета- и альфа-активности. Таким образом, по завершении ксенонотерапии изменения биоэлектрической активности были обнаружены только в области удаленного метастатического очага. Подобный региональный активирующий эффект ксенона был описан в работе Бубеева с соавторами [11].

### **Заключение**

Полученные результаты свидетельствуют о заметном повышении адаптационного статуса больных, получавших буст, под влиянием ксенонотерапии, обусловленным улучшением функционального состояния ЦНС и уменьшением выраженности осложнений, вызванных лучевым лечением.

### Список литературы

1. Гаркави Л.Х. Активационная терапия. – Ростов н/Д: Изд-во Рост. гос. ун-та, 2006. - 256 с.
2. Kit O.I., Shikhlyarova A.I., Zhukova G.V. et al. Activation therapy: theoretical and applied aspects // *Cardiometry*. – 2015. - No 7. - P. 22-29. doi: 10.12710/cardiometry.2015.7.2229.
2. Наумов С.А., Хлусов И.А. Адаптационные эффекты ксенона // *Интенсивная терапия*. - 2007. - Т. 16. - № 1. - С. 10-16.
3. Головенко Н.Я., Гоженко А.И., Сачура В.А. Профилактика и лечение ксеноном нарушений адаптационных механизмов в условиях стресса // *Украинский журнал по проблемам медицины труда*. - 2011. - Т. 26. - № 2. - С. 20-26.
4. Назаров Е.И., Вонгай В.Г., Глухенькая Т.А. Озоно-ксеноновая коррекция стресса // *Медицинский альманах*. - 2013. - № 3. - С. 189-192.
5. Smith E., Thoresen M. Xenon as a neuroprotective treatment in neonatal encephalopathy // *Infant*. – 2014. - V. 10, no 1. - P. 1-4.
6. Dye N.B., Gondi V., Mehta M.P. Strategies for preservation of memory function in patients with brain metastases // *Clin. Oncol*. – 2015. – 4 (2): 24. doi: 10.3978/j.issn.2304-3865.2015.05.05.
7. Измайлов Т.Р., Панышин Г.А., Даценко П.Б. Выбор программ лучевой терапии при глиомах высокой степени злокачественности // *Нейрохирургия*. – 2013. - № 4. – С. 26-32.
8. Selye H. Thymus and adrenals in the response of the organisms to injuries and intoxication // *Brit. J. Exp. Path.* – 1936. - No 17. - P. 234–248.
9. Гаркави Л.Х., Кузьменко Т.С., Мащенко Н.М. Экспертная система «Антистресс» // *Медицинские информационные системы*. Таганрог. - 1995. - № 5. - С. 13-16.
10. Рявкин С.Ю., Власов А.А., Николаева Н.Б. и др. Практическое руководство по динамической электронейростимуляции. - Екатеринбург: Токмас-Пресс, 2011. - 151 с.
11. Бубеев Ю.А., Кальманов А.С., Котровская Т.И. Нейрофизиологическое сопровождение процедуры коррекции функционального состояния человека методом ингаляции терапевтических доз медицинского ксенона // *Технология живых систем*. - 2010. - Т. 7. - № 8. - С. 58-63.