

ПРИМЕНЕНИЕ МАЛЫХ ДОЗ КСЕНОНА У ПАЦИЕНТОК С ГОРМОНПОЗИТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Попова Н.Н.¹, Арапова Ю.Ю.¹, Протасова Т.П.¹, Шихлярова А.И.¹, Ващенко Л.Н.¹,
Меньшенина А.П.¹, Тихонова С.Н.¹, Скопинцев А.М.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: Natalyaanest@mail.ru

Цель: изучить влияние малых доз ксенона на биоэлектрическую активность мозга и психоэмоциональное состояние пациенток репродуктивного возраста с диагнозом «гормонпозитивный рак молочной железы» в раннем послеоперационном периоде. Были обследованы 32 женщины в возрасте $36,4 \pm 0,5$ года, которых разделили на 2 группы в зависимости от вида хирургического вмешательства: только мастэктомия (n=16) и пангистерэктомия после предшествующей мастэктомии (n=16). В каждой группе были отобраны по 8 человек, которым начиная с четвертых суток после операции в утренние часы дополнительно к основному лечению проводили сеансы ксенонотерапии. Регистрацию ЭЭГ и психологическое тестирование выполняли на трех этапах: до оперативного вмешательства, на четвертые сутки после операции и после завершения терапии. Установлено, что применение малых доз ксенона в раннем послеоперационном периоде позволяет сформировать у пациенток благоприятный психоэмоциональный фон, нивелируя патологические симптомы постовариоэктомического синдрома, что субъективно выражалось в нормализации сна, снижении тревоги, формировании активной жизненной позиции, а объективно – в приросте мощности низкочастотных диапазонов дельта-, тета- и альфа-ритмов ЭЭГ. Применение малых доз ксенона у женщин с гормонпозитивным раком молочной железы в раннем послеоперационном периоде является целесообразным для коррекции психоэмоционального состояния и ранних проявлений постовариоэктомического синдрома.

Ключевые слова: гормонпозитивный рак молочной железы, постовариоэктомический синдром, ЭЭГ, психоэмоциональное состояние, ксенонотерапия

EXHIBITION SMALL DOSES OF XENON IN PATIENTS WITH HORMONE RECEPTOR-POSITIVE BREAST CANCER IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

Popova N.N.¹, Arapova Y.Y.¹, Protasova T.P.¹, Shikhliarova A.I.¹, Vaschenko L.N.¹,
Menshenina A.P.¹, Tikchonova S.N.¹, Skopintsev A.M.¹

¹Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: Natalyaanest@mail.ru

Objective: to study the effect of small doses of xenon to the bioelectrical activity of the brain and psychoemotional state of the patients of the reproductive years with hormone receptor-positive breast cancer at the early postoperative period. The women of the reproductive years (36.4 ± 0.5 лет) with hormone receptor-positive breast cancer after mastectomy (n=16) and after mastectomy and ovariectomy (n=16) participated in the current study. The patients with xenon therapy (n=8) and without xenon therapy (n=8) were in the each group. The EEG study and psychological surveys were performed before surgery, at the 4th day after surgery and after end of the treatment. The exhibition small doses of xenon are capable of making the good psychoemotional state and impairing the symptoms of the postovariectomy syndrome. The sleep recovery, anxiety reduction, formation of an active vital position were subjectively expressed. And, objectively, the increase delta, theta, alpha power of EEG were detected. The using small doses of xenon in women with hormone receptor-positive breast cancer are reasonable in correction psychoemotional state and early postovariectomy syndrome.

Keywords: hormone receptor-positive breast cancer, postovariectomy syndrome, EEG, psychoemotional state, xenontherapy

Рак молочной железы (РМЖ) составляет 25% от всех онкологических заболеваний в мире и занимает лидирующее место по показателю смертности у женщин [1]. В России в популяции женщин РМЖ по частоте встречаемости занимает первое место в возрастной

группе 40–85 лет и второе (после рака шейки матки) в возрастной группе 15–39 лет среди онкологических заболеваний [2].

В клинической практике основная терапия гормонполоитивного РМЖ прежде всего направлена на коррекцию гормонального статуса с целью снижения риска метастатического поражения и может включать разные направления, такие как применение агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона [3], подавление функций яичников путем хирургической кастрации или лучевой абляции либо сочетанием кастрации с применением ароматазы [4]. Известно, что хирургический способ лечения гормонполоитивного РМЖ приводит к развитию хирургической менопаузы, которая в отличие от менопаузы при естественном старении, когда угасание функции яичников происходит постепенно [5], в 70% случаев характеризуется тяжелой соматической и психической формой протекания и развитием постовариоэктомиического синдрома [6]. Одной из проблем в коррекции постовариоэктомиического синдрома у женщин с гормонполоитивным РМЖ является низкая эффективность гормонотерапии, применяемой при естественной менопаузе [7], другой – их репродуктивный возраст, социальный и профессиональный статус.

Как правило, удаление молочной железы становится трудноразрешимым психотравмирующим воздействием, приводящим к глубокой деформации личности, значительно ухудшая качество жизни и межличностные взаимоотношения. Помимо физических страданий, психологических и социальных расстройств по поводу удаления молочной железы, на этапе хирургического лечения (пангистероэктомии) женщины испытывают тяжелый стресс, связанный с последующей кастрацией, а, следовательно, с утратой репродуктивных функций. В соответствии с этим признается необходимость внедрения квалифицированной психологической помощи онкобольным и членам их семей (приказ Минздрава России от 15.11.2012 № 915н (с изменениями от 23.08.2016) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «онкология» (Зарегистрировано в Минюсте России 17.04.2013 № 28163)).

Учитывая, что терапия гормонполоитивного РМЖ отягощена необратимыми изменениями на уровне всех систем организма, в том числе и в психоэмоциональной сфере, актуальной является разработка комплексного подхода к коррекции функциональных, компенсаторных и психоэмоциональных изменений у женщин с РМЖ на всех этапах лечения. В этом отношении перспективным является применение инертного газа ксенон, оказывающего не только седативное, но и нейропротекторное, кардиопротекторное [8], иммуномодулирующее, гормономодулирующее и антидепрессивное действие [9] на организм.

Поскольку у женщин репродуктивного возраста с диагнозом «гормонполоитивный

РМЖ» уже в первые 2–3 недели после хирургического вмешательства могут развиваться нейровегетативные и психоэмоциональные нарушения, то целью настоящего исследования являлось изучение влияния малых доз ксенона на биоэлектрические и психоэмоциональные показатели центральной нервной системы у этих пациенток в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 32 женщины репродуктивного возраста ($36,4 \pm 0,5$ года) с диагнозом «гормонпозитивный РМЖ (С50)», находившиеся на лечении в ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ в период 2016–2017 гг. У всех пациенток по данным гистологического анализа была выявлена инфильтрирующая неспецифическая карцинома. В 1-ю группу вошли 16 женщин, госпитализированных в отделение «Опухоли костей, кожи, мягких тканей и молочной железы № 1» с целью выполнения оперативного лечения в объеме радикальной мастэктомии по Маддену. Степень распространенности процесса по классификации TNM соответствовала $pT_{1-2}N_{0-1}M_0$. Во 2-ю группу были включены 16 женщин после радикальной мастэктомии по Маддену и комплексного лечения, госпитализированных в «Онкогинекологическое отделение» для хирургического лечения в объеме пангистерэктомии с учетом гинекологической патологии. Степень распространенности процесса по классификации TNM соответствовала $pT_2N_{0-3}M_0$.

В 1-й и 2-й группах были отобраны по восемь человек, которым начиная с четвертых суток после операции в утренние часы дополнительно к основному лечению проводили сеансы ксенонтерапии (препарат КсеМед® (ксенон медицинский), РУ № ЛС-000121), использование которой в медицинской практике разрешено с 1999 г. (Приказ МЗ РФ № 363 от 08.10.1999, ООО Акела-Н (регистрационное удостоверение № 99/363/4). По противопоказаниям к применению ксенон-кислородных ингаляций в исследовании не принимали участие пациентки с сердечно-сосудистыми и дыхательными нарушениями, с нарушением мозгового кровообращения, с подозрением на внутричерепные опухоли, острые заболевания брюшной полости, а также с индивидуальной чувствительностью к препарату.

Сеансы ксенонтерапии проводились врачом-анестезиологом с использованием ксенонового терапевтического комплекса КТК–01. Подача ксенон-кислородной смеси осуществлялась через лицевую маску, при этом дыхание происходило по закрытому контуру (объем газового мешка – 4 литра). Курс ксенонтерапии составил 5 сеансов, проводимых через день согласно медицинским рекомендациям по применению ксенона для лечения невротических расстройств [8], а также коррекции гормонального статуса [9]. Каждый сеанс продолжался 15–20 минут, по его завершении выполнялась дополнительная оксигенация. Рекомендованное терапевтическое содержание ксенона в ксенон-кислородной смеси

составляет 20%. Учитывая состояние онкологических пациенток, с целью снижения риска негативного ответа на терапию было применено постепенное повышение содержания ксенона на 2–4%, начиная с малых доз: 1-й сеанс: 10–12%, 2-й сеанс: 12–16%, 3-й сеанс: 16–18%, 4-й сеанс: 18–20%, 5-й сеанс: 20–22%.

Для диагностики постовариоэктомического синдрома был использован менопаузальный индекс Куппермана в модификации Е.В. Уваровой. Регистрацию ЭЭГ и оценку психоэмоционального статуса с помощью 8-цветового теста Люшера и опросника Гаркави с соавт. [10] проводили в три этапа: до операции, на четвертые сутки после операции и после завершения лечения (на день выписки).

ЭЭГ обследование осуществлялось в утренние часы, в затемненной комнате на электроэнцефалографе-регистраторе «Энцефалан ЭЭГР-19/26». Регистрировали 19 монополярных отведений, расположенных по международной системе 10x20. С помощью преобразования Фурье рассчитывалась спектральная мощность ЭЭГ спокойного бодрствования с закрытыми глазами в диапазоне частот 0,5–18,0 Гц на 30 секундах фрагментов записи.

Статистический анализ спектральной мощности ЭЭГ проводился с помощью программных средств Statistica 10.0 («StatSoft», США).

Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (Декларация Хельсинки, Финляндия, 1964).

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка психоэмоционального статуса у пациенток 1-й группы на четвертые сутки после мастэктомии у 80% пациенток показала повышенную утомляемость и низкую работоспособность, у 60% – нарушения сна и у 50% – плохой аппетит. На ЭЭГ установлено снижение мощности дельта-, тета-, альфа- и бета-ритмов, а именно в диапазонах частот: 2,7 Гц, 2,9 Гц, 4,7 Гц, 4,9 Гц, 5,1 Гц, 6,1 Гц, 6,4 Гц, 8,6 Гц, 10,5 Гц, 10,8 Гц, 14,2 Гц, 14,7 Гц (критерий Стьюдента, с поправкой Бонферони достоверные различия при $p \leq 0,017$) (рис. 1А, 1В).

У 75% пациенток 1-й группы без сопроводительной ксенонтерапии на момент выписки отмечали низкую работоспособность, у 57% – повышенную утомляемость, у 16,7% – тревожность и агрессивность, у 20% – угнетенность, у 25% – нарушения сна и у 10% – снижение аппетита. На ЭЭГ в сравнении с показателями мощности после операции установлены снижение мощности в частоте дельта-ритма 1,2 Гц и ее прирост в диапазонах частот дельта-, тета-, альфа-ритмов: 2,9 Гц, 6,4 Гц, 8,6 Гц, 8,8 Гц, 9,1 Гц ($p \leq 0,017$). В сравнении со спектральной мощностью ЭЭГ до операции после завершения терапии

установлены снижение мощности в диапазонах 4,7 Гц, 6,1 Гц, 7,3 Гц тета-ритма и 10,5 Гц, 10,8 Гц, 11,5 Гц альфа-ритма и ее прирост в диапазоне 5,6 Гц тета-ритма и 9,1 Гц, 12,5 Гц альфа-ритма ($p \leq 0,017$). Полученные результаты представлены на рисунке 1А.

У пациенток 1-й группы с сопроводительной ксенонтерапией после ее завершения были отмечены позитивная жизненная позиция, отсутствие жалоб на утомляемость, перемену настроения, плохой сон и отсутствие аппетита. На ЭЭГ в сравнении с данными после операции наблюдались прирост мощности дельта-, тета- и альфа-ритмов, а именно в диапазонах частот 1,5 Гц, 2,2 Гц, 2,7 Гц, 2,9 Гц, 3,9 Гц, 4,9 Гц, 5,1 Гц, 9,6 Гц, 9,8 Гц, 10,5 Гц, 12,0 Гц, 12,3 Гц, 12,7 Гц, и ее снижение в частотах 8,8 и 9,1 Гц альфа-ритма ($p \leq 0,017$). По сравнению со спектральной мощностью ЭЭГ до операции в этой группе после ксенонтерапии установлены прирост мощности в диапазонах частот дельта-, тета-, альфа-ритмов: 1,5 Гц, 2,0 Гц, 2,2 Гц, 5,4 Гц, 8,3 Гц, 9,8 Гц, 10,3 Гц, 11,0 Гц, 11,3 Гц, 11,5 Гц, 12,3 Гц, 12,5 Гц и ее снижение в следующих частотах дельта-, тета- и альфа-ритмов: 3,2 Гц, 3,9 Гц, 6,1 Гц, 6,4 Гц, 8,6 Гц, 8,8 Гц, 9,1 Гц, 10,5 Гц, 10,8 Гц ($p \leq 0,017$). Полученные результаты представлены на рисунке 1В.

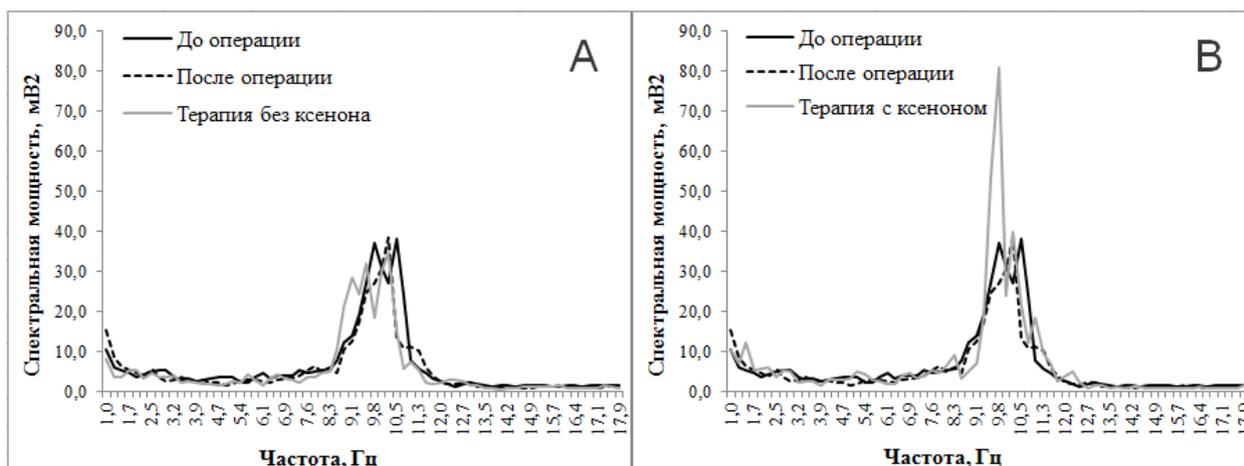


Рис. 1. Спектральная мощность ЭЭГ на разных этапах обследования у пациенток 1-й группы без (А) и с сопроводительной ксенонтерапией (В)

У всех пациенток 2-й группы на четвертые сутки после пангистерэктомии были выявлены ранневременные менопаузальные нейровегетативные и эмоциональные расстройства, обусловленные развитием постовариоэктомического синдрома. Наиболее частыми проявлениями нейровегетативного синдрома являлись: повышение артериального давления (у 62% пациенток), головные боли и головокружения (68%), потливость (42%), нарушения сна (58%). Согласно данным опроса все пациентки отмечали апатию и высокую утомляемость (100%), 80% – низкую работоспособность, 60% – пессимистичное отношение к жизни и высокую тревожность, 40% – агрессивность, 60% – нарушение сна и 25% –

снижение аппетита. На ЭЭГ зарегистрированы прирост мощности в диапазоне частот 5,4 Гц тета-ритма и 11,3 Гц альфа-ритма, а также ее снижение в диапазоне 10,8 Гц альфа-ритма (рис. 2А, 2В).

У пациенток 2-й группы с постовариозектомическим синдромом без сопроводительной ксенонтерапии после завершения лечения сохранились жалобы на повышение артериального давления (68%), головные боли и головокружения (48%), потливость (52%), нарушения сна (48%), 100% отмечали повышенную утомляемость, 94% – пессимистичное отношение к жизни, 75% – апатию, плохой сон и низкую работоспособность, 66% – агрессивность, 50% – угнетенность, 33% – тревожность. На ЭЭГ в сравнении с показателями ЭЭГ после операции отмечены снижение мощности в диапазонах частот 2,0 Гц, 2,2 Гц и 2,5 Гц дельта-ритма, 7,6 Гц и 7,8 Гц тета-ритма, 8,1 Гц, 8,3 Гц, 9,1 Гц, 9,3 Гц, 11,8 Гц, 12,3 Гц и 12,5 Гц альфа-ритма, а также ее прирост в диапазоне 10,8 Гц альфа-ритма ($p \leq 0,017$). В сравнении с показателями ЭЭГ до операции у этих пациенток после завершения лечения установлены снижение мощности в диапазонах частот 2,2 Гц дельта-ритма, 6,9 Гц и 7,8 Гц тета-ритма, 8,1 Гц, 8,3 Гц, 9,3 Гц, 10,0 Гц, 12,3 Гц и 12,5 Гц альфа-ритма и ее прирост в диапазоне 4,4 Гц тета-ритма ($p \leq 0,017$). Результаты анализа представлены на рисунке 2А.

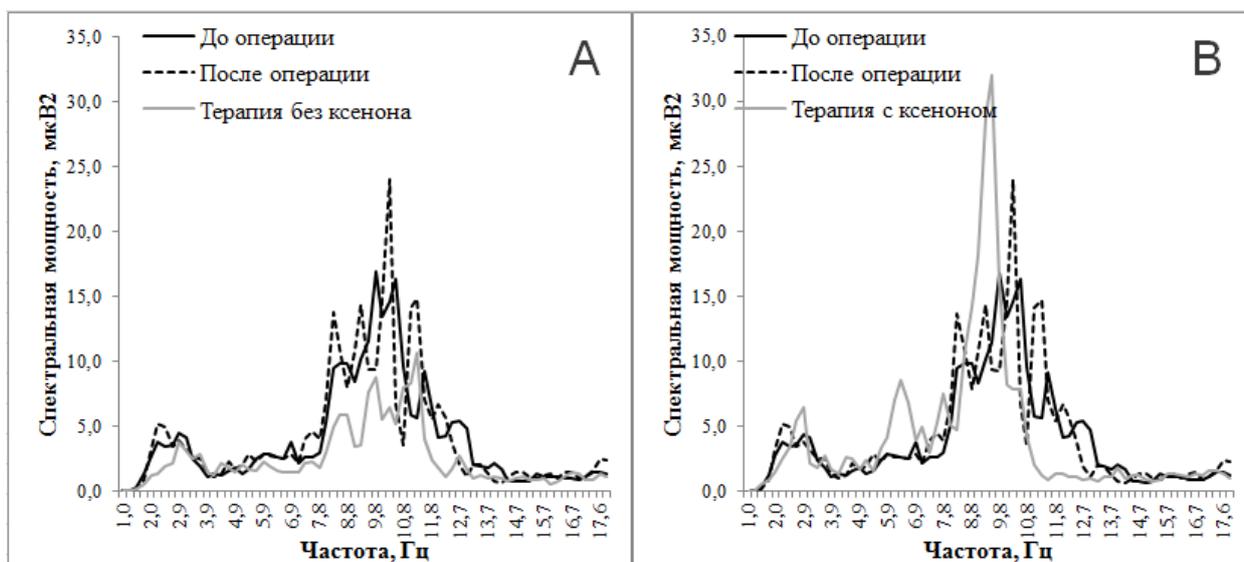


Рис. 2. Спектральная мощность ЭЭГ на разных этапах обследования у пациенток 2-й группы без (А) и с сопроводительной ксенонтерапией (В)

У пациенток 2-й группы с сопроводительной ксенонтерапией после ее завершения отсутствовали жалобы на нейровегетативные проявления постовариозектомического синдрома, они отмечали активную жизненную позицию, жажду деятельности, оптимизм, отсутствие агрессивности, однако 50% опрошенных жаловались на тревожность, высокую утомляемость и нарушения сна. На ЭЭГ по сравнению с показателями ЭЭГ до операции после завершения ксенонтерапии установлены прирост мощности в диапазоне частот 2,9 Гц

дельта-ритма, 6,1 Гц, 6,4 Гц, 6,6 Гц, 7,1 Гц, 7,8 Гц тета-ритма, 9,6 Гц альфа-ритма и ее снижение в диапазонах 11,5 Гц, 11,8 Гц, 12,3 Гц и 12,5 Гц альфа-ритма ($p \leq 0,017$).

По сравнению с мощностью ЭЭГ до операции после завершения ксенонтерапии у этих пациенток отмечен прирост мощности в диапазонах 6,1 Гц, 6,4 Гц, 6,6 Гц, 7,1 Гц, 7,6 Гц и 7,8 Гц тета-ритма, 9,1 Гц, 9,3 Гц и 9,6 Гц альфа-ритма ($p \leq 0,017$). Результаты представлены на рисунке 2 В.

Таким образом, в результате настоящего исследования установлено, что уже в первые дни после оперативного вмешательства пациентки с гормонположительным РМЖ подвержены высокому риску стремительного развития психоэмоциональных, психосоциальных и нейровегетативных расстройств. Эти данные согласуются с результатами исследований, проведенных в Европе и США, которые показали, что оперативные вмешательства при онкопатологии органов женской репродуктивной системы часто приводят к развитию у женщин психосоциальных расстройств, кризисных состояний, проявляющихся депрессией, тревогой, заниженной самооценкой, чувством безнадежности, пессимистичной оценкой будущего [11].

Применение малых доз ксенона в раннем послеоперационном периоде у пациенток с гормонположительным РМЖ позволило улучшить их психоэмоциональное и нейровегетативное состояние. При этом терапевтический эффект ксенона, улучшение психоэмоционального и нейровегетативного состояния достигались на фоне изменения параметров биоэлектрической активности. Согласно литературным данным [12] среди существующих подходов психологической реабилитации онкологических больных высокую эффективность показали именно психофизиологические методы, основанные на формировании у пациентов терапевтически целесообразного состояния сознания через изменение активности мозга либо на достижении психологической релаксации через физическое расслабление.

Заключение

Таким образом, использование малых доз ксенона после мастэктомии и пангистерэктомии позволило сформировать благоприятный психоэмоциональный фон, нивелировать патологические симптомы, что субъективно выражалось в нормализации сна, снижении тревоги, формировании активной жизненной позиции, а объективно – в изменении параметров биоэлектрической активности мозга. Следовательно, применение ксенонтерапии в раннем послеоперационном периоде является целесообразным для профилактики ранних проявлений постовариоэктомиического синдрома и коррекции психоэмоциональных расстройств у женщин репродуктивного возраста с диагнозом «гормонположительный РМЖ».

Список литературы

1. Широкова И., Прожерина Ю. Рак молочной железы: взгляд экспертов // Ремедиум. 2016. № 10. С.53-58.
2. Масляков В.В., Левина В.А., Накаева Е.Ю. Качество жизни и послеоперационная реабилитация больных раком молочной железы // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2014. № 1. С. 26-29.
3. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Палтуев Р.М., Дашян Г.А., Семиглазова Т.Ю., Криворотько П.В. Неoadъювантное лечение рака молочной железы // Маммология. 2014. Т. 2. С. 30-36.
4. Копосов П.В. Супрессия функции яичников: насколько она необходима у пременопаузальных пациенток, страдающих операбельным гормоночувствительным раком молочной железы // Маммология. 2015. № 3. С.35-42.
5. Henderson V.W., Sherwin B.B. Surgical versus natural menopause: cognitive issues. Menopause. 2007. vol. 14. no 3. P. 572-579.
6. Nourmoussavi M., Pansegrau G., Popescu J., Hammond G.L., Kwon J.S., Carey M.S. Ovarian ablation for premenopausal breast cancer: A review of treatment considerations and the impact of premature menopause. Cancer Treat Review. 2017. vol. 55. P. 26-35.
7. ALFakeeh A., Brezden-Masley C. Overcoming endocrine resistance in hormone receptor-positive breast cancer. Current Oncology. 2018. vol. 25. no 1. P. S18-S27.
8. Буров Н.Е., Потапов В.Н. Применение ксенона в медицине. М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2012. 357 с.
9. Кит О.И., Франциянц Е.М., Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Ушакова Н.Д., Попова Н.Н., Якушин А.В. Роль плазмафереза и ксенотерапии в коррекции острых последствий хирургической менопаузы у больных раком шейки матки // Научный журнал КубГАУ. 2016. № 117. С. 1-15.
10. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С., Шихлярова А.И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Екатеринбург: Филантроп, 2002. 423 с.
11. Astin J.A., Shapiro D.H. Psychological control and morbidity/mortality in breast cancer patients: A 20 year follow-up study. Behavioral Medicine. 2013. vol. 39. P. 7-10.
12. Идрисова Л.Э., Солопова А.Г., Табакман Ю.Ю., Макацария А.Д., Суренков А.А. Основные направления психологической реабилитации онкологических больных // Акушерство, гинекология и репродукция. 2016. Т. 10. № 4. С. 94-104.