

АДАПТАЦИОННЫЙ СТАТУС И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЕГО КОЛИЧЕСТВЕННОГО ПОКАЗАТЕЛЯ ПРИ ВЫРАЖЕННОЙ ЛИМФОПЕНИИ У РАЗНЫХ КАТЕГОРИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Жукова Г.В., Якубова Д.Ю., Газиев У.М., Снежко А.В., Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Торпуджан И.С., Гуськова Н.К.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: galya_57@mail.ru

Выраженная лимфопения связана с развитием общей неспецифической адаптационной реакции стресс и, как правило, коррелирует с ухудшением состояния и снижением выживаемости при заболеваниях различной этиологии. При этом механизмы возникновения лимфопении и ее значение для последующей динамики состояния онкологических больных со злокачественным процессом различной локализации при разных методах противоопухолевого лечения остаются недостаточно изученными. *Цель работы* состояла в сравнительном анализе адаптационного статуса и прогностической значимости его количественного показателя при выраженной лимфопении у двух категорий онкологических больных – пациенток с распространенным раком яичников III–IV стадии при полихимиотерапии с использованием карбоплатина и паклитаксела с премедикацией дексаметазоном и больных с хирургическим лечением рака поджелудочной железы II–III стадии. С помощью компьютерной экспертной программы «Антистресс» изучали гематологические показатели, позволяющие получить качественную и количественную (в баллах) оценку характера и напряженности (уровней реактивности) общих неспецифических адаптационных реакций организма. Балльная оценка адаптационных реакций служила количественным показателем адаптационного статуса пациентов. Обнаружены различия в характеристиках адаптационного статуса исследованных категорий онкологических больных, которые могут быть связаны с распространенностью злокачественного процесса. Изучение динамики состояния больных после стрессогенных воздействий различной модальности (введения дексаметазона и химиопрепаратов или панкреатодуоденальной резекции) указывает на зависимость наличия прогностической значимости количественного показателя адаптационного статуса при выраженной лимфопении, развивающейся в ранние сроки после исследованных воздействий, от эндогенного или экзогенного происхождения глюкокортикоидов как регуляторов процессов миграции, пролиферации и апоптоза лимфоцитов крови.

Ключевые слова: относительная лимфопения, рак яичников, рак поджелудочной железы, полихимиотерапия, панкреатодуоденальная резекция, адаптационные реакции, глюкокортикоиды.

ADAPTATION STATUS AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF ITS QUANTITATIVE INDICATOR IN SEVERE LYMPHOPENIA IN DIFFERENT CATEGORIES OF ONCOLOGIC PATIENTS

Zhukova G.V., Yakubova D.Yu., Gaziev U.M., Snezhko A.V., Menshenina A.P., Moiseenko T.I., Torpudzhan I.S., Guskova N.K.

National Medical Research Center for Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: galya_57@mail.ru

Severe lymphopenia is associated with the development of the stress general unspecific adaptational reaction and, as a rule, correlates with a worsening of the condition and a decrease in survival in diseases of various etiologies. Herewith the mechanisms of lymphopenia and its significance for the subsequent dynamics of the cancer patients states with a malignant process of different localization under different methods of antitumor treatment remain deficiently studied. *The aim of the study* was a comparative analysis of the adaptation status and prognostic significance of its quantitative indicator under severe lymphopenia in two categories of cancer patients - patients with advanced ovarian cancer of the III–IV stages during polychemotherapy using carboplatin and paclitaxel with premedication by dexamethasone and patients with surgical treatment of pancreatic cancer of the II–III stages. Using the computer expert programme «Antistress», hematological parameters were studied. This provided an opportunity to obtain a qualitative and quantitative assessment of the type and tension (reactivity levels) of the general unspecific adaptational reactions of the body. The scoring assessment of adaptational reactions served as a quantitative indicator of the patients adaptation status. Differences in the characteristics of the adaptation status of the studied categories of cancer patients were found, which may be associated with the malignant process prevalence. A study of the patients state dynamics after stressfull influence of polychemotherapy and dexamethasone as well as pancreatoduodenal resection revealed the possible dependence of the prognostic property of adaptation status quantitative indicator under severe lymphopenia in the early stages after impact,

from the endogenous or exogenous origin of glucocorticoids as regulators of the processes of migration, proliferation and apoptosis of blood lymphocytes.

Keywords: relative lymphopenia, ovarian cancer, pancreatic cancer, polychemotherapy, pancreatoduodenal resection, adaptional reactions, glucocorticoids.

Известно, что выраженная лимфопения коррелирует с ухудшением состояния и снижением выживаемости при заболеваниях различной этиологии [1, 2]. Данное обстоятельство в значительной степени обусловлено патогенетической ролью общей неспецифической адаптационной реакции (АР) стресс, характеризующейся относительной лимфопенией и являющейся неспецифическим фоном развития большинства патологических процессов [3–5]. При этом речь идет об АР стресс как об интегральной реакции организма, развивающейся в ответ на высокоинтенсивные экзо- или эндогенные воздействия, часто выводящие организм за границы физиологической нормы [3, 5]. Более поздние вариации понятия «стресс», включающие так называемый физиологический стресс, или эустресс, соответствуют антистрессорным АР, кардинально отличающимся от АР стресс системными параметрами и влиянием на неспецифическую резистентность организма [5–7]. Было показано, что развитие стойких антистрессорных АР, в отличие от АР стресс, способствует улучшению состояния онкологических больных, повышению противоопухолевой резистентности организма и характеризуется увеличением относительного числа лимфоцитов до верхних значений зоны нормы [5, 8].

Ранее был установлен периодический характер системы АР как одного из важных механизмов адаптации [5, 9], обусловленный существованием различных уровней реактивности организма (УР), на которых могут развиваться АР стресс и известные антистрессорные АР. Относительная и абсолютная шкала зависимости характера интегральной реакции организма от интенсивности воздействия обеспечивает возможность адаптации биологических систем к широкому диапазону действующих факторов. Как выраженность структурно-функциональных и регуляторных нарушений при стрессе, так и степень активизации защитных систем, напряженность или сбалансированность регуляторных процессов при антистрессорных АР зависят от УР, на которых развиваются аналогичные АР. У онкологических больных нередко наблюдаются варианты наиболее неблагоприятной АР – АР стресс очень низких УР, характеризующиеся выраженной лимфопенией (относительное число лимфоцитов 10% и менее) и значительными отклонениями других гематологических показателей от нормальных величин [4, 5, 9]. При этом особенности адаптационного статуса онкологических больных, а также механизмы развития лимфопении и ее влияние на последующую динамику состояния больных со злокачественным процессом различной локализации при разных методах противоопухолевого лечения остаются недостаточно изученными [1, 2].

Цель работы состояла в сравнительном анализе адаптационного статуса и прогностической значимости его количественного показателя при выраженной лимфопении у двух категорий онкологических больных – пациенток с распространенным раком яичников при полихимиотерапии и больных с хирургическим лечением рака поджелудочной железы.

Материал и методы исследования

Исследования проводили у 14 пациенток в возрасте 43–70 лет, проходивших комбинированное лечение по поводу рака яичников (РЯ), и 19 больных в возрасте 49–80 лет, которым проводили хирургическое лечение рака поджелудочной железы (РПЖ). Большинство пациентов обеих групп имели сопутствующие заболевания, связанные с нарушениями деятельности нейроэндокринной и сердечно-сосудистой систем, воспалительными и дегенеративными процессами в органах опорно-двигательной системы.

В группе больных РЯ возраст большинства пациенток (71%) находился в пределах диапазона 50–70 лет. Критериями включения служили морфологически верифицированный РЯ III–IV стадии ($T_{3c}N_{0-1}M_{0-1}$), асцитный вариант, отсутствие мутации генов BRCA 1/2. На первом этапе пациенткам проводилось 2–3 курса неoadъювантной полихимиотерапии (ПХТ) с использованием карбоплатина АУС и паклитаксела на фоне сопроводительной терапии. Дальнейшее продолжение курсов ПХТ зависело от эффективности лечения. На втором этапе пациенткам выполнялись хирургическое вмешательство и адъювантная ПХТ (до 6 курсов). Исследования проводили на этапе первого курса неoadъювантной (43%) или адъювантной (57%) ПХТ.

В группу больных РПЖ вошли 6 женщин и 13 мужчин. Доминировали пациенты в возрасте 50–70 лет (47%). Относительное число больных в возрасте менее 50 лет или более 70 лет не превышало 27%. Как правило, опухоль локализовалась в головке ПЖ и большом дуоденальном сосочке. В большинстве случаев проводили стандартную панкреатодуоденальную резекцию. Результаты гистологического анализа и постхирургического стадирования свидетельствовали о наличии у пациентов аденокарцином различной степени дифференцировки со II–III стадией ($T_{1-3}N_{0-1}M_0$) распространенности процесса.

У всех исследованных больных перед началом лечения и через сутки после операции (РПЖ) или введения химиопрепаратов (РЯ) проводили анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы. Гематологические показатели использовали для определения характера (типа) АР [3, 5, 7]. Кроме того, для идентификации АР также применяли экспертную компьютерную программу «Антистресс» [10]. Данная программа позволяет не только определять характер АР, но также и получать количественную характеристику АР в баллах – балльную оценку реакции (БО АР) и по гематологическим признакам напряженности АР оценивать относительный УР, на котором развивается конкретная реакция. В настоящее время

с помощью программы «Антистресс» выделяют четыре диапазона УР – *очень низкие, низкие, средние и высокие*, на которых могут развиваться АР известных типов: АР стресс, антистрессорные АР тренировки, спокойной активации, повышенной активации. Согласно использованному алгоритму самые низкие значения балльной оценки – 1–50 баллов – соответствуют вариантам *наиболее неблагоприятной* интегральной реакции – АР стресс *очень низких* УР. Варианты АР стресс *низких* УР попадают в диапазон 51–100 баллов. Напряженным антистрессорным АР *очень низких* УР соответствует диапазон 150–700 баллов (в порядке повышения баллов – АР тренировки, АР спокойной активации и АР повышенной активации). Диапазон 300–1600 баллов включает количественные оценки антистрессорных АР *низких* уровней реактивности. Далее следуют диапазон средних УР и диапазон высоких УР. Максимальная оценка – 6400 баллов – соответствует наиболее благоприятной интегральной реакции, развивающейся в ответ на действие низкоинтенсивных факторов – АР повышенной активации высоких УР. БО АР может служить количественным показателем адаптационного статуса.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Функциональные нарушения, вызванные злокачественным процессом и сопутствующими заболеваниями, способствовали заметному снижению адаптационного статуса исследованных больных. Перед началом лечения у всех пациентов были отмечены АР низких или очень низких УР, тогда как в зрелом возрасте в случае отсутствия тяжелого патологического процесса и обострения хронических заболеваний обычно преобладают антистрессорные АР средних УР [6, 7]. Исследованные группы онкологических больных демонстрировали определенное сходство в распределении случаев БО АР в пределах трех выделенных диапазонов, в целом ограниченных значениями 80 и 800 баллов (рис. 1). В то же время пациенты с РПЖ и РЯ заметно различались по представленности значений БО АР в пределах диапазона минимальных значений (менее 50 баллов) и диапазона максимальных значений БО АР (более 1000 баллов). Так, в случаях РЯ были зафиксированы наиболее низкие БО АР (менее 50 баллов), соответствовавшие вариантам АР стресс *очень низких* УР, которые отсутствовали на данном этапе у больных РПЖ. Кроме того, пациенты с РПЖ отличались от онкогинекологических больных значительно большей (в 5 раз) частотой развития антистрессорных АР спокойной активации и АР повышенной активации низких УР, имевших БО более 1000 баллов ($p < 0,05$, рис. 1). Выявленные различия адаптационного статуса могли быть обусловлены большей распространенностью злокачественного процесса у больных РЯ.

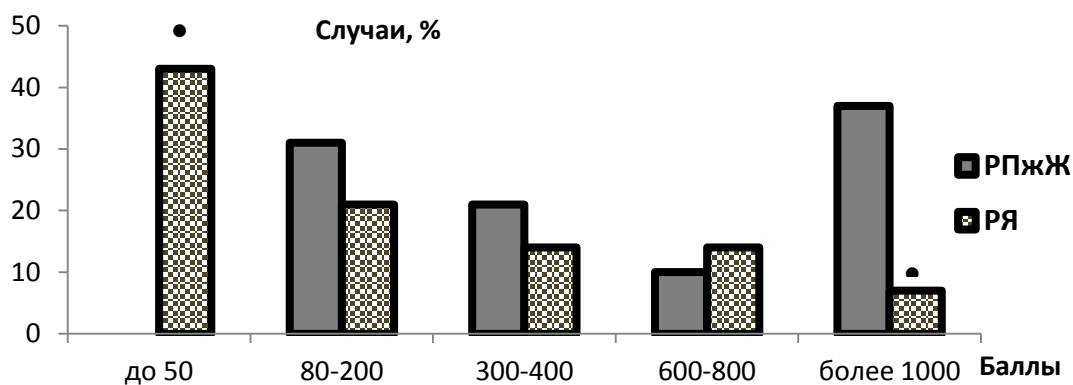


Рис. 1. Распределение значений балльной оценки характера и напряженности общих неспецифических адаптационных реакций организм (БО АР) у больных раком поджелудочной железы (РПЖ) и раком яичников (РЯ) перед началом лечения

Примечание: ● – статистически значимо отличается от значений при РПЖ, $p < 0,05$

Оперативное вмешательство или ПХТ приводили к закономерному ухудшению показателей адаптационного статуса пациентов исследованных групп. Так, через сутки после панкреатодуоденальной резекции, в отличие от этапа перед началом лечения, не наблюдалось развития АР спокойной и повышенной активации низких УР. Более чем у половины больных РПЖ отмечали варианты АР стресс с лейкоцитозом и анэозинофилией. При этом почти у трети пациентов идентифицировали варианты АР стресс очень низких УР. Развития такой АР не наблюдалось у больных РПЖ до операции. Максимальная БО АР через сутки после панкреатодуоденальной резекции не превышала 400 баллов, тогда как исходно данный показатель был выше 1000 баллов более чем у трети пациентов (рис. 1).

У больных РЯ через сутки после введения химиопрепаратов наблюдалось еще более выраженное снижение БО АР (табл.). В подавляющем большинстве случаев (86%) в данной группе были отмечены варианты АР стресс очень низких УР с относительным числом лимфоцитов не более 10%. Средняя БО АР через сутки после ПХТ была в 3 раза ниже средней величины показателя у прооперированных больных РПЖ ($p < 0,05$, табл.). Наличие немногочисленных случаев развития более благоприятных АР с БО,кратно превышавшими минимальные значения БО АР стресс очень низких УР, через сутки после ПХТ обусловило высокую вариабельность рассматриваемого показателя у больных РЯ. Коэффициент вариации БО АР в группе больных РЯ был в 3 раза выше, чем у пациентов с РПЖ ($p < 0,01$, табл.).

Балльная оценка характера и напряженности общих неспецифических адаптационных реакций организм (БО АР) через сутки после панкреатодуоденальной резекции у больных раком поджелудочной железы (РПЖ) или после полихимиотерапии у больных раком яичников (РЯ)

Группа	БО АР (баллы)	CV _{БО АР} (%)	БОАР ≤ 18 баллов	
			Число случаев (%)	Осложнения (%)
РПЖ, n=19	187±39,2	88	4(21)	4(100)
РЯ, n=14	60,5±43,5*	266*	12(86)*	0

Примечание: CV_{БО АР} – коэффициент вариации БО АР;

* – статистически значимо отличается от значений при РПЖ, p<0,01– 0,05

В отличие от интерпретации межгрупповых различий в БО АР в отношении адаптационного статуса пациентов с РПЖ и РЯ до начала лечения, анализ весьма существенной разницы по БО АР между больными сравниваемых групп через сутки после лечебных воздействий представлял определенные трудности в связи с эффектами дексаметазона, применявшегося для премедикации больных РЯ. Введение дексаметазона, профилируя развитие реакций гиперчувствительности на паклитаксел как препарат таксанового ряда, закономерно вызывало лейкоцитоз, анэозинофилию и сдвиг формулы белой крови влево, с развитием выраженной лимфопении, «маскируя» таким способом интегральные реакции на противоопухолевые химиопрепараты. Известно, что относительная лимфопения, вызванная глюкокортикоидами, обусловлена целым рядом процессов, приводящих к трансмиграции лимфоцитов через стенки кровеносных сосудов, цитокин-зависимому торможению пролиферации Т-клеток и апоптозу незрелых или активированных форм Т- и В-лимфоцитов [11].

Очевидно, для выяснения вопроса о значении сдвигов изученных показателей в адаптационном статусе больных РПЖ и РЯ через сутки после операции или проведения первого курса ПХТ целесообразно было оценить дальнейшую динамику состояния этих пациентов. Результаты анализа случаев развития осложнений в группе больных РПЖ свидетельствовали о прогностическом значении БО АР этих пациентов через сутки после панкреатодуоденальной резекции [12]. Так, осложнения (послеоперационный панкреатит, гастростаз) были отмечены у 4 больных, имевших через сутки после операции наиболее низкие БО АР, от 7 до 18 баллов, при относительном содержании лимфоцитов не более 10% и различных комбинациях отклонений других гематологических показателей от нормальных значений (табл.). И только в одном случае развитию осложнения предшествовала АР с более высокой БО, превышавшей также и БО АР нескольких пациентов, у которых осложнений не наблюдалось.

Как уже было отмечено, в отличие от больных РПЖ, в группе онкогинекологических больных через сутки после первого введения химиопрепаратов АР стресс очень низких УР была доминирующей интегральной реакцией (табл.). Во всех таких случаях, так же как и у 4 больных РПЖ с послеоперационными осложнениями, была отмечена БО АР не выше 18 баллов, соответствовавшая выраженной лимфопении с относительным содержанием

лимфоцитов менее 10%, и комплексом негативных сдвигов ряда других гематологических показателей. При этом, в отличие от пациентов с РПЖ, у онкогинекологических больных не наблюдалось значительных осложнений. Во всех случаях спустя 3 недели были отмечены значительное улучшение гематологических показателей и увеличение БО АР (рис. 2), что позволяло беспрепятственно проводить очередной курс ПХТ.

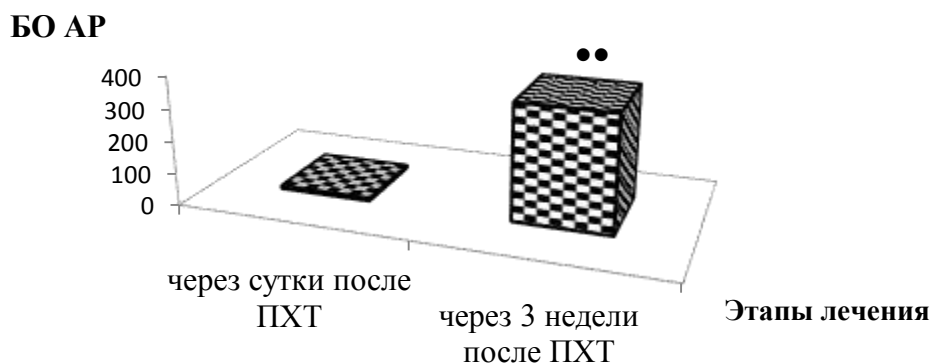


Рис. 2. Восстановление адаптационного статуса больных раком яичников после полихимиотерапии (ПХТ)

Примечание: БО АР – балльная оценка характера и напряженности общих неспецифических адаптационных реакций организма

●● – статистически значимо отличается от значений через сутки после ПХТ, $p < 0,001$

Возникает вопрос о причине наличия или отсутствия прогностического значения БО АР при выраженной лимфопении у исследованных категорий онкологических больных через сутки после интенсивных лечебных воздействий. Эта причина может быть обусловлена различным влиянием изученных методов лечения на организм пациентов. В обоих случаях очевидна связь лимфопении с эффектами глюкокортикоидов. При этом у больных РПЖ речь может идти о действии глюкокортикоидов надпочечникового происхождения, участвующих в механизмах развития острого операционного стресса. В группе больных РЯ лимфопения через сутки после ПХТ в наибольшей степени была связана с влиянием дексаметазона. Имеются сведения о более выраженных эффектах эндогенных глюкокортикоидов по сравнению с экзогенными [13]. Можно предположить, что в случае пациенток с РЯ действие дексаметазона приводило в первую очередь к увеличению миграции лимфоцитов из кровеносных сосудов без существенного повреждения этих клеток. Развитие же операционного стресса у больных РПЖ, вероятно, оказывало более выраженное негативное влияние на лимфоциты, в том числе на их функции, связанные с регуляцией состояния соматических клеток и процессов регенерации [14, 15], что и могло в определенной степени обусловить развитие послеоперационных осложнений у некоторых пациентов.

Заключение

Обнаружены различия в исследованных качественных и количественных характеристиках адаптационного статуса больных раком яичников и пациентов, страдающих раком поджелудочной железы, которые могут быть связаны с большей распространенностью злокачественного процесса у онкогинекологических больных. Изучение динамики состояния исследованных больных после интенсивных лечебных воздействий различной модальности указывает на возможную зависимость прогностической значимости балльной оценки адаптационных реакций при выраженной лимфопении, развивающейся в ранние сроки после воздействия, от эндогенного или экзогенного происхождения глюкокортикоидов как регуляторов процессов миграции, пролиферации и апоптоза лимфоцитов крови. Прогностическое значение показателя отмечено только у больных раком поджелудочной железы.

Список литературы

1. Ватутин Н.Т., Ещенко Е.В. Лимфопения: основные причины развития // Архивъ внутренней медицины. 2016. № 6(2). С. 22-27. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-22-27.
2. Zidar D.A., Al-Kindi S.G., Liu Y., Krieger N.I., Perzynski A.T., Osnard M. et al. Association of Lymphopenia With Risk of Mortality Among Adults in the US General Population. *JAMA Netw Open*. 2019. V. 2(12). P. e1916526. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16526.
3. Selye H. Thymus and adrenals in the response of the organisms to injuries and intoxication. *Brit. J. Exp. Path.* 1936. V. 17. P. 234–248.
4. Selye H. Correlation stress and cancer. *Amer. J. Proctol.* 1979. V. 30(4). P. 18–28.
5. Zhukova G.V., Shikhliarova A.I., Barteneva T.A., Goroshinskaya I.A., Gudtskova T.N., Bragina M.I., Sheiko E.A., Maschenko N.M., Shirnina E.A., Zlatnik E.Y., Kachesova P.S., Kurkina T.A., Soldatov A.V., Polozhentsev O.E., Petrosian V. Some approaches to the activation of antitumor resistance mechanisms and functional analogs in the categories of synergetics. *Biophysics*. 2016. V. 61(2). P. 303-315. DOI: 10.1134/S0006350916020251.
6. Гаркави Л.Х., Михайлов Н.Ю., Жукова Г.В., Машченко Н.М. Средства и методы для диагностики физиологического стресса // Известия ЮФУ. Технические науки. 2009. Т. 98(9). С. 41-45.
7. Mikhailov N.Y., Garkavi L.H., Mashchenko N.M., Zhukova G.V. High-frequency oscillations in a pulse wave signal and their relation to differential blood count leucocytes. *Biophysics*. 2012. V. 57(1). P. 81-86. DOI: 10.1134/S0006350912010150.
8. Сидоренко Ю.С., Кит О.И., Попова Н.Н., Арапова Ю.Ю., Шихлярова А.И., Моисеенко Т.И., Меньшенина А.П., Ващенко Л.Н., Росторгуев Э.Е., Попов И.А., Гончарова А.С. Роль

ЦНС в ингибировании посткастрационного синдрома у больных раком шейки матки репродуктивного возраста на основе программируемых режимов ксенонтерапии // Вопросы онкологии. 2019. Т. 65 (5). С. 708-714.

9. Garkavi L.Kh. Periodic system of unspecific adaptational reactions and its significance for theory and practice. *Cardiometry*. 2015. V. 7. P. 58-64.

10. Гаркави Л.Х., Кузьменко Т.С, Мащенко Н.М. Экспертная система «Антистресс» // Медицинские информационные системы. 1995. № 5. С. 13-16.

11. Cain D.W., Cidlowski J.A. Immune regulation by glucocorticoids. *Nature Rev Immunol*. 2017. V. 17(4). P. 233-247. DOI: 10.1038/nri.2017.1.

12. Кит О.И., Жукова Г.В., Шихлярова А.И., Газиев У.М., Ширнина Е.А., Снежко А.В., Торпуджан И.С. Способ прогнозирования развития послеоперационных осложнений при панкреатодуоденальной резекции у больных раком органов билиопанкреатодуоденальной зоны. Патент на изобретение RU 2650984 С1, 18.04.2018. Заявка № 2017113338 от 17.04.2017.

13. Древаль А.В., Будул Н.А., Комердус И.В., Бритвин Т.А., Глазков А.А. Особенности побочных эффектов глюкокортикоидов в сравнении с проявлениями эндогенного гиперкортицизма // РМЖ. 2018. № 1. С. 12-16.

14. Тишевская Н.В., Бабаева А.Г., Геворкян Н.М. Роль лимфоцитарных РНК в межклеточном информационном обмене и регуляции регенеративных процессов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2016. Т. 102(11). С. 1280-1301.

15. Донцов В.И., Крутько В.Н. Старение: системный подход // Труды Института системного анализа Российской академии наук. 2017. Т. 67(1). С. 104-112.