

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616-006:616.831-615.849

DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-1-32-41

Влияние ксенонотерапии на переносимость адъювантной лучевой терапии у пациентов с одиночным метастатическим поражением головного мозга

М.С. Зинькович, Л.Я. Розенко, А.И. Шихлярова, Г.В. Жукова, Ю.Ю. Арапова, Т.П. Протасова

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучение переносимости курса лучевой терапии при добавлении буста и ксенонотерапии к облучению всего головного мозга (ОВГМ) у пациентов с одиночным метастатическим поражением головного мозга. **Материалы и методы:** в исследование включены 60 пациентов, разделённых на три равные группы в зависимости от тактики адъювантной лучевой терапии. Больные I группы получали только ОВГМ, II — ОВГМ с бустом на ложе удаленного метастатического очага, III — ОВГМ с бустом и ксенон-кислородными ингаляциями. На этапах лечения проведено исследование уровня качества жизни, токсических и адаптационных реакций, психологического статуса и электрической активности головного мозга. **Результаты:** применение буста в дополнение к ОВГМ привело к увеличению токсичности лечения и количества стрессорных реакций, в то время как использование ксенона позволило нивелировать это и улучшить ряд физиологических и психологических параметров. На фоне ксенон-кислородных ингаляций отмечено уменьшение выраженности ситуативной тревожности и депрессии, а также снижение уровня дельта-активности, по данным электроэнцефалографии, в совокупности с восстановлением параметров других ритмов до фоновых значений, что не наблюдалась в группах сравнения. **Выводы:** использование ксенонотерапии по разработанной методике при облучении головного мозга позволяет улучшить качество жизни пациентов и уменьшить степень выраженности побочных и токсических реакций. Результаты объективных методов исследования свидетельствуют о стресслимитирующем и радиопротекторном свойствах ксенона.

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, радиотерапия, облучение всего головного мозга, буст, ксенон.

Для цитирования: Зинькович М.С., Розенко Л.Я., Шихлярова А.И., Жукова Г.В., Арапова Ю.Ю., Протасова Т.П. Влияние ксенонотерапии на переносимость адъювантной лучевой терапии у пациентов с одиночным метастатическим поражением головного мозга. Медицинский вестник Юга России. 2018;9(1):32-41. DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-1-32-41

Контактное лицо: Зинькович Михаил Сергеевич, zinkovich.m@mail.ru.

The influence of xenon-therapy on tolerance of adjuvant radiotherapy in patients with single brain metastasis

M.S. Zinkovich, L.Y. Rozenko, A.I. Shikhlyarova, G.V. Gukova, Y.Y. Arapova, T.P. Protasova

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to study the tolerance of radiotherapy by adding the boost and the xenon-therapy during the whole brain radiotherapy (WBRT) in patients with single brain metastasis. **Materials and methods:** the study involved 60 patients divided in the 3 equal groups (20 people in each group) where the treatment varied according the methods of the adjuvant radiotherapy. The patients in the first group were assigned to receive WBRT alone, in the second group — WBRT and the boost to tumor bed, in the third group — WBRT and the boost in combination with the xenon-oxygen inhalations. The quality of life, the toxic and adaptation reaction, the psychological status and the electrical activity of the brain during the treatment were also included in the research. **Results:** the increase of side-effects of the treatment and the quantity of stress-reactions occurred during WBRT in combination with the boost. But the use of xenon allowed to level all the negative reactions and even to improve some of physiological and psychological parameters. The xenon-oxygen inhalations led to the decrease of intensity of situational anxiety and depression. There was also a reduction in delta-activity level according to EEG and a return of the other rhythms to baseline levels which was lacking in the other groups. **Conclusions:** the use of the xenon-therapy in combination with WBRT by the developed methods allows to improve the quality of life in patients with radiation treatment, as well as to reduce the degree of the intensity of side and toxic reactions. The results of objective methods at the trial demonstrate the stressless and radioprotective effects of xenon.

Key words: brain metastasis, radiotherapy, whole brain radiotherapy, boost, xenon.

For citation: Zinkovich M.S., Rozenko L.Y., Shikhlyarova A.I., Gukova G.V., Arapova Y.Y., Protasova T.P. The influence of xenon-therapy on tolerance of adjuvant radiotherapy in patients with single brain metastasis. Medical Herald of the South of Russia. 2018;9(1):32-41. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2018-9-1-32-41

Corresponding author: Zinkovich Mihail Sergeevich, zinkovich.m@mail.ru.

Введение

Метастатическое поражение головного мозга регистрируется у 8-10% онкологических больных, и по ряду причин этот показатель в настоящее время продолжает демонстрировать устойчиво растущий тренд [1].

Несмотря на достижения современной медицины, прогноз для этой группы пациентов остается крайне неблагоприятным, а средняя продолжительность жизни не превышает 3-11 месяцев в зависимости от прогностического класса и вариантов проводимого лечения [2,3].

«Золотым стандартом» радиотерапии при метастатическом поражении головного мозга длительное время считалось облучение всего головного мозга (ОВГМ). Основным преимуществом данного варианта лучевой терапии является профилактический эффект, реализуемый за счет воздействий на невыявленные микрометастазы головного мозга, что позволяет уменьшить вероятность появления новых очагов с 76 до 27%. Эта позиция подтверждена крупными клиническими исследованиями и имеет I уровень доказательности [4-6].

Однако ОВГМ имеет ряд существенных недостатков, одним из которых является неудовлетворительный уровень локального контроля, составляющий 41,7-46,4%. Кроме того, доказано, что после ОВГМ начинается атрофия, в основе которой лежит демиелинизация нервных волокон. Как следствие, более чем у 50% пациентов могут проявляться неврологические и ментальные нарушения, выраженность которых напрямую связана со степенью повреждения ткани мозга [7,8].

Таким образом, лечение очагового метастатического процесса головного мозга является сложной и очень актуальной задачей, далекой от своего окончательного решения.

Одним из вариантов улучшения качества локального контроля является подведение дополнительного локального облучения — буста (англ. boost), — что позволяет добиться эскалации дозы в зоне патологического очага и, как следствие, повысить эффект проводимой терапии. Крупное рандомизированное исследование RTOG 9508 показало, что сочетание тотального и локального облучения позволяет не только получить хороший уровень локального контроля, но и увеличить общую продолжительность жизни для пациентов с одиночными метастазами, однако подбор дозы и время проведения локального облучения остаются предметом дискуссий [9].

Перспективным методом воздействия на метаболизм головного мозга, набирающим популярность последнее время, является ксенонотерапия. В частности, было установлено нейротрофическое и нейропротекторное действие этого инертного газа. Основными свойствами, обеспечивающими клиническую эффективность, а также безопасность терапевтического воздействия медицинского ксенона, являются выраженный анальгетический, седативный и антистрессорный эффекты. Благодаря этим особенностям, ксенон используют в лечении остро нарушения мозгового кровообращения, при черепно-мозговой травме, отеке мозга и энцефалопатиях различного генеза [10].

Единичные исследования применения ксенона в онкологии показали уменьшение частоты токсических реакций и улучшение общесоматического статуса при проведении химиотерапии, а также, что немаловажно, отсутствие стимулирующего эффекта на опухолевую ткань [11].

По представленным литературным данным, сочетание буста и ксенонотерапии с ОВГМ представляется перспективным в плане улучшения переносимости лечения и увеличения противоопухолевого эффекта.

Цель работы — изучение переносимости курса лучевой терапии при добавлении к ОВГМ буста и ксенонотерапии у пациентов с одиночным метастатическим поражением головного мозга.

Материалы и методы

В исследование приняли участие 60 больных, получавших лечение в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте в период с 2013 по 2016 гг. Всем пациентам через 3-4 недели после хирургического удаления одиночного интракраниального метастаза проводилась лучевая терапия. В зависимости от тактики адъювантного лечения пациенты были разделены на 3 группы.

I (контрольную) группу составили 20 пациентов, которые получали дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) в объеме только ОВГМ, разовой очаговой дозой (РОД) 2,4Гр 1 раз в день, в течение 3-х недель, всего 15 фракций. Суммарная очаговая доза — 40 Гр (ОВГМ).

II (1-я основная) группа — 20 человек, которым через 4-5 часов после ОВГМ подводился буст на ложе удаленного метастатического очага; РОД 0,6Гр суммарная, с учетом дозной нагрузки от ОВГМ, составляла 60 Гр (ОВГМ+boost).

III (2-я основная) группа — также 20 больных, получавших ДЛТ методологически аналогичную II группе, которым на протяжении курса облучения 2 раза в неделю проводилось ингаляционное введение ксеноно-кислородной смеси (ОВГМ+boost+Xe).

Процедуру проводили на аппарате контур терапевтический ксеноновый ингаляционный КТК-01. Через дыхательную маску в течение 5 минут пациенту давали дышать медицинским кислородом, затем в систему подавали ксенон при скорости потока 0,8 л/мин. Концентрация ксенона во вдыхаемой смеси составляла 20-25%. Длительность процедуры — 15-20 минут. На предлагаемую методику лучевого лечения получено решение о выдаче патента (патент РФ № 2599195 от 13.09.16). Исследование проведено в соответствии с международными стандартами GCP.

Больные сравниваемых групп были сопоставимы по основным клиническим параметрам. Соотношение мужчин и женщин в группах составляло 1:1. Средний возраст пациентов по группам — 54,2±7,3 лет, 57,1±6,7 лет и 50,4±9,2 лет соответственно для I, II и III групп (табл. 1).

Основными локализациями первичного очага являлись опухоли молочной железы (20 из 60 (33,3%)) и рак легкого (19 из 60 (31,7%)). Третьей по частоте причиной одиночного метастатического поражения головного мозга являлась меланома, её метастазы были выявлены у

каждого 6-го пациента в I и III группах – по 3 из 20 (15%) и у каждого 5-го во II группе – 4 из 20 (20%). Среди других локализаций следует отметить рак толстой кишки, почки, женских половых органов.

При оценке локализации метастатического очага установлено, что наиболее часто встречались поражения

лобной и теменной долей – 14 из 60 (23,3%) и 13 из 60 (21,7%) соответственно. Частота встречаемости метастазов в других отделах головного мозга была в среднем в два раза меньше и составляла 10–11,7%.

Оценка прогностического класса показала, что большая часть больных относилась к I классу RPA —

Таблица/ Table 1

Характеристика клинического материала
Characteristics of the clinical material

	ОВГМ(n=20) WBRT(n=20)	ОВГМ+boost (n=20) WBRT+boost (n=20)	ОВГМ+boost+Xe (n=20) WBRT+boost +Xe (n=20)	Всего Total
Пол / Sex				
Мужской Male	9(45%)	10(50%)	8(40%)	27(45%)
Женский Female	11(55%)	10(50%)	12(60%)	33(55%)
Возраст / Age				
30-39 лет 30-39 years	2(10%)	0	3(15%)	5(8,3%)
40-49 лет 40-49 years	4(20%)	4(20%)	8(40%)	16(26,7%)
50-59 лет 50-59 years	6(30%)	9(45%)	4(20%)	19(31,7%)
60-69 лет 60-69 years	8(40%)	6(30%)	5(25%)	19(31,7%)
старше 70 лет above 70 years	0	1(5%)	0	1(1,7%)
Локализация первичного очага / Localization of primary tumor				
Рак молочной железы Breast cancer	10(50%)	5(25%)	5(25%)	20(33,3%)
Рак легкого Lung cancer	6(30%)	7(35%)	6(30%)	19(31,7%)
Меланома Melanoma	3(15%)	4(20%)	3(15%)	10(16,7%)
Рак сигмовидной кишки Sigmoid colon cancer	0	1(5%)	2(10%)	3(5%)
Рак прямой кишки Rectal cancer	1(5%)	1(5%)	0	2(3,3%)
Рак почки Renal cancer	0	2(10%)	0	2(3,3%)
Рак тела матки Uterine corpus cancer	0	0	1(5%)	1(1,6%)
Рак шейки матки Cervical cancer			1(5%)	1(1,6%)
Без первично выявленного очага Cancer of unknown primary	0	0	2(10%)	2(3,3%)
Класс RPA / RPA classes				
I класс I class	12(60%)	15(75%)	13(65%)	40(66,7%)
II класс II class	5(25%)	4(20%)	3(15%)	12(20%)
III класс III class	3(15%)	1(5%)	4(20%)	8 (13,3%)

40 (66,7%) из 60. Внутри групп это составило 12 (60%), 15 (75%) и 13 (65%) пациентов для первой, второй и третьей групп соответственно.

Количество пациентов, представлявших II класс RPA, было примерно в три раза меньше, чем I, а распределение по группам — относительно равномерным. Следует отметить, что количество наиболее тяжелых пациентов с самым неблагоприятным прогнозом (III класс) в третьей группе составило 4 (20%) и превосходило количество пациентов этого класса в первой — 3 (15%) и особенно во второй — 1 (5%) группах.

Оценка побочных и токсических реакций осуществлялась с помощью опросника Европейского Общества Исследования и Лечения Рака (EORTC) для определения качества жизни QLQ-C15 и его дополнения для пациентов с поражением головного мозга VN-20+2.

С целью оценки психологического статуса проводилось определение уровня личностной и ситуативной тревожности по методике Ч.Д. Спилбергера-Ю.Л. Ханина, а также уровня депрессии по шкале депрессивных состояний В. Зунга (в адаптации Т.И. Балашовой).

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 основе метода лежит экспериментально доказанная связь между гомеостазом и морфологическим составом крови. На основании лейкограммы выделяют 4 типа реакций: стресс, как вариант патологии (лимфоцитов меньше 20%), и физиологические антистрессорные реакции, а именно тренировка (лимфоцитов — 21–27%), спокойная (лимфоцитов — 28–33% и повышенная (лимфоцитов — 34–40%) активации, переактивация (лимфоцитов — выше 40%). Для удобства интерпретации данных рассчитывался коэффициент антистресс/стресс (к ас/с) как соотношение количества антистрессорных и стрессорных реакций.

Для оценки электрической активности головного мозга был использован переносной портативный телеметрический электроэнцефалограф-регистратор «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» (Россия). В 19 монополярных отведениях проводилась регистрация электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в состоянии спокойного бодрствования.

Таблица/Table 2

Динамика клинической симптоматики до и после проведения различных видов лучевой терапии по данным опросника для определения качества жизни QLQ-C15

Dynamics of the clinical symptomatology before and after different types of the radiotherapy according to Quality of Life Questionnaire QLQ-C15

	QLQ-C15 (в баллах) / QLQ-C15 (points)					
	ОВГМ WBRT		ОВГМ+boost WBRT+boost		ОВГМ+boost+Xe WBRT+boost +Xe	
	До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>	До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>	До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>
Общее здоровье <i>Global health</i>	53,4±5,1	57,0±5,6	62,3±8,9	63,3±8,3	51,7±5,4	55,0±4,2
Физическое здоровье <i>Physical functioning</i>	69,8±7,6	82,4±8,3	76,7±9,0	73,3±8,1	67,4±6,6	90,0±8,9*
Эмоциональное состояние <i>Emotional functioning</i>	70,8±6,1	78,2±7,3	70,0±10,9	86,7±10,9	73,3±5,9	76,7±6,9
Усталость <i>Fatigue</i>	36,7±4,7	43,8±5,1	40,0±4,5	46,3±4,3	43,3±3,0	48,3±3,4
Тошнота (рвота) <i>Nausea (vomiting)</i>	13,3±2,1	20,0±3,6*	10,7±1,2	23,4±2,3*	13,3±2,1	16,7±3,3
Боль <i>Pain</i>	36,8±3,9	33,3±3,2	28,4±2,4	25,7±2,5	33,3±3,9	13,3±1,2*
Одышка <i>Dyspnoea</i>	20,7±3,3	26,9±4,1	20,0±2,5	16,7±2,4	16,7±3,1	10,0±1,4*
Нарушения сна <i>Insomnia</i>	33,4±3,7	23,0±2,9*	36,7±8,7	20,0±2,7*	26,7±3,7	20,0±2,7
Отсутствие аппетита <i>Appetite loss</i>	13,3±1,5	16,7±3,3	10,0±1,4	36,7±8,7*	13,3±1,5	3,3±0,3*

Примечание: * — достоверно при $p < 0,05$ с данными до лечения.

Note: * — significant at $p < 0,05$ compared with the data before the treatment.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ «Statistica 10.0» с вычислением критерия достоверности Стьюдента (t), согласно которому, статистически значимым считалось различие с вероятностью безошибочного прогноза не менее 95%, т.е. $p < 0,05$.

Результаты

При оценке побочных и токсических реакций к моменту завершения лечения, по данным опросника для

определения качества жизни QLQ-C15, при оценке критерия «физическое здоровье» в I и II группах статистически значимых изменений не было. Достоверное улучшение наблюдалось только у пациентов, получавших ксенонотерапию, — с 67,4 до 90,0 баллов (табл.2).

Тошнота ожидаемо нарастала, в I группе (ОВГМ) показатель возрастал с 13,3 до 20,0 при добавлении буста (II группа) с 10,0 до 23,4 баллов. Вместе с тем, в группе с ксеноном не отмечено значимого увеличения этого параметра, динамика была всего с 13,3 до 16,7 баллов.

По критерию опросника «отсутствие аппетита» наблюдалось ухудшение во II группе с 10,0 до 36,7 баллов,

Таблица/ Table 3

Динамика клинической симптоматики до и после проведения различных видов лучевой терапии по данным опросника для определения качества жизни пациентов с патологией головного мозга BN20+2

Dynamics of the clinical symptomatology before and after different types of the radiotherapy according to Quality of Life Questionnaire-BN-20+2 for brain cancer patients

	BN-20+2 (в баллах) / BN-20+2 (points)					
	ОВГМ WBRT		ОВГМ+boost WBRT+boost		ОВГМ+boost+Xe WBRT+boost +Xe	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
Неуверенность в будущем <i>Future uncertainty</i>	33,4±4,7	23,2±4,1*	36,7±5,3	20,0±3,7*	31,7±3,6	21,7±2,0*
Нарушения зрения <i>Visual disorder</i>	26,5±2,9	16,3±1,5*	20,0±2,5	6,7±0,5*	32,3±3,3	16,7±1,4*
Коммуникативные расстройства <i>Communication disorder</i>	20,4±2,1	13,3±1,1*	13,3±1,0	3,3±0,4*	21,0±1,3	13,3±1,0*
Нарушения двигательных функций <i>Motor dysfunction</i>	16,7±2,2	13,4±1,6	16,7±1,7	20,0±2,5	26,7±4,2	6,4±0,6*
Головная боль <i>Headaches</i>	38,6±4,6	32,8±5,2	36,2±4,4	33,3±3,8	43,3±7,9	16,7±1,9*
Сонливость <i>Sleepiness</i>	40,3±4,8	36,6±4,1	30,0±2,3	20,0±2,5*	46,7±5,8	40,0±6,5
Выпадение волос <i>Hair loss</i>	13,3±2,6	53,6±4,7*	13,3±2,8	47,6±3,9*	13,3±2,0	56,7±5,5*
Кожный зуд <i>Skin itch</i>	6,5±0,8	7,2±0,9	3,3±0,4	3,3±0,4	16,7±3,3	13,3±1,5
Нарушения координации <i>Coordination disorder</i>	20,0±2,9	23,3±2,6	16,3±1,3	26,3±2,2*	20,0±2,9	3,3±0,4*
Способность концентрироваться <i>Difficulty concentrating</i>	33,8±4,1	30,3±3,9	33,3±2,4	46,4±4,8*	36,7±6,6	16,7±1,9*
Общее самочувствие <i>Global state of health</i>	20,2±1,9	23,3±3,3	26,7±4,9	30,0±2,8	20,0±2,5	3,3±0,6*
Проблемы в семье <i>Family troubles</i>	36,3±4,1	30,3±3,9	30,3±2,4	33,6±3,8	46,7±3,8	36,7±4,2
Нарушения памяти <i>Memory problems</i>	20,0±2,5	23,3±2,4	26,6±4,9	23,8±2,8	26,6±2,9	16,8±1,9*

Примечание: * — достоверно при $p < 0,05$ с данными до лечения

Note: * — significant at $p < 0,05$ compared with the data before the treatment

что могло быть связано с дополнительной лучевой нагрузкой, а при использовании ксенона на фоне буста мы напротив увидели положительную динамику со снижением индекса в 4 раза с 13,3 до 3,3 баллов.

Также важно отметить, что только у пациентов, получавших ксенон, отмечалось достоверное уменьшение проявления болевого симптома к концу лечения с 33,3 до 13,3 баллов, в то время как в других группах этот показатель значимо не изменялся.

При оценке результатов опросника VN20+2, разработанного специально для пациентов с поражением головного мозга, были получены следующие результаты. Для таких шкал, как неуверенность в будущем, нарушения зрения и коммуникативные расстройства после лечения была отмечена положительная динамика в виде достоверного снижения индекса для всех групп больных (табл.3).

Позитивным моментом при использовании ксенона было статистически значимое уменьшение степени выраженности нарушения двигательных функций с 26,7 до 6,4 и нарушения координации с 20,0 до 3,3баллов. Кроме того, только у этих пациентов отмечено достоверно снижение критерия «головная боль» с 43,3 до 16,7 баллов, в то время как в других группах этот параметр значимо не изменялся.

При оценке психологического статуса были исследованы личностная и ситуативная тревожности, а также уровень депрессии. Исходно у 60-70% пациентов всех групп отмечался высокий уровень личностной тревожности. После лечения он ожидаемо не изменился.

Высокая ситуативная тревожность отмечалась у 40, 65 и 70% больных в I, II и III группах соответствен-

но до лечения и снижалась к моменту его завершения. Для пациентов I группы динамика по данному показателю отсутствовала. Во II группе отмечена положительная динамика (с 65 до 45%). Наиболее ярко выраженное уменьшение показателя с 70 до 30% ($p < 0,05$) было отмечено в группе с ксеноном.

Отсутствие депрессии до лечения регистрировалось в 40, 55, и 50% случаев в I, II и III группах соответственно. После лечения у больных всех групп сходно, в среднем, в 1,5 раза увеличилось число случаев отсутствия депрессии (60,75,80%), при этом лучший показатель (80%) был отмечен в группе с ксеноном; кроме того, количество случаев легкой депрессии у этих пациентов уменьшилось в 1,5раза, и наблюдалось полное отсутствие больных с маскированной депрессией.

При оценке адаптационных реакций в I группе (ОВГМ) до лечения частота антистрессорных реакций («тренировка» и «спокойная активация») превышала частоту стресса в 4 раза и составляла 80% случаев. После проведения лечения частота хронического стресса увеличилась в 3 раза, достигнув 60%, при этом количество пациентов с реакцией тренировки и спокойной активации сократились в 2 раза, с 40 до 20%. Средний уровень лимфоцитов снизился с 25,2 до 20,8% (табл. 4).

Во II группе, где пациенты получали ОВГМ с бустом на ложе метастатического очага, до начала лечения острый стресс встречался в 2 раза реже хронического — 6,3 и 12,5% соответственно. Реакции спокойной и повышенной активаций встречались в 18,7%, в два раза чаще регистрировалась реакция тренировки. Реакция переактивации наблюдалась у 6,3%.

Таблица/ Table 4

Структура адаптационных реакций у больных с метастатическим поражением мозга при проведении адъювантной терапии

Types of adaptive responses in patients with single brain metastasis during the adjuvant therapy

	ОВГМ WBRT		ОВГМ+boost WBRT+boost		ОВГМ+boost+Xe WBRT+boost +Xe	
	До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>	До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>	До лечения <i>Before treatment</i>	После лечения <i>After treatment</i>
Стресс острый <i>Acute stress reactions</i>	0	0	6,3	37,5	20,0	50,0
Стресс хронический <i>Chronic stress</i>	20,0	60,0	12,5	43,6	10,0	20,0
Тренировка <i>Training</i>	40,0	20,0	37,5	6,3	30,0	10,0
Спокойная активация <i>Quiet activation</i>	40,0	20,0	18,7	6,3	20,0	10,0
Повышенная активация <i>Increased activation</i>	0	0	18,7	0	10,0	10,0
Переактивация <i>Hyperactivation</i>	0	0	6,3	6,3	10,0	0
$\bar{\delta}$ ЛФ,%	25,5±3,2	20,8±4,0	26,0±3,1	11,3±1,2	22,7±4,1	13,9±5,2
к ас/с	4,0	0,67	4,3	0,23	2,3	0,43

Примечание: $\bar{\delta}$ ЛФ,% — среднегрупповой уровень лимфоцитов, к ас/с — коэффициент антистресс/стресс.

Note: $\bar{\delta}$ LYMP,% mean group level of lymphocytes, C AS/S — coefficient of antistress reactions / stress reactions

К моменту завершения лечения во II группе (ОВГМ+boost) количество пациентов с острой стрессорной реакцией увеличилось в 6 раз по сравнению с началом лечения, доля реакций хронического стресса возросла в 3,5 раза, а суммарное количество стрессорных реакций превысило 80%. Кроме того, отмечено снижение среднегруппового уровня лимфоцитов с 26,0 до 11,3%.

Структура адаптационных реакций в III группе (ОВГМ+boost+Xe), пациенты которой дополнительно к лучевой терапии получали ксенон-кислородные ингаляции, до начала лечения не отличалась от таковой для I и II групп. Стрессовые реакции регистрировались у 30% пациентов, при этом острый стресс встречался в 2 раза чаще. Среди антистрессорных реакций преобладала реакция тренировки, которая встречалась в 1,5 и 2 раза чаще спокойной и повышенной активации.

К концу лечения количество острых стрессорных реакций увеличилось в 2,5 раза, а хронических в 2 раза. В 3 раза уменьшилось количество пациентов с реакцией тренировки, и в 2 раза с реакцией спокойной активации.

Межгрупповое сравнение коэффициента антистресс/стресс позволило выявить, что во всех 3-х группах паци-

ентов характер динамики был сходным, однако выраженность этих изменений была различной: наименьшая — в 5,3 раза (с 2,3 до 0,42) — в III-ей группе (ОВГМ+boost+Xe), близкая к ней — в 6 раз (с 4,0 до 0,67) — в I-ой (ОВГМ), наибольшая — в 18,7 раз (с 4,3 до 0,23) — во II-ой (ОВГМ+boost).

При оценке ЭЭГ выявлено, что в I группе к середине лечения отмечался рост мощности ЭЭГ в диапазонах альфа- (с 15,5 до 31,8 мкВ²), тета- (с 5,2 до 8,3 мкВ²), и бета-ритмов (с 2,4 до 5,8 мкВ²). Во второй половине лечебного цикла и после его завершения отмечалось снижение мощности рассматриваемых волновых диапазонов. Так, в конце лечения мощность альфа-ритма составляла 24,2 мкВ², тета-ритма — 8,5 мкВ² и бета-ритма — 3,6 мкВ². Мощность показателей дельта-волновой активности падала на протяжении курса лечения с 24,0 мкВ² в начале лечения до 13,9 мкВ² к моменту завершения лечения (рис.1).

У пациентов II группы динамика показателей мощности тета- и бета-ритмов была схожа с показателями первой группы. К середине лечения отмечался рост с 6,3 до 11,7 мкВ² для тета- и с 1,5 до 2,1 мкВ² для бета-активности с последующим падением показателей до 8,1 мкВ²

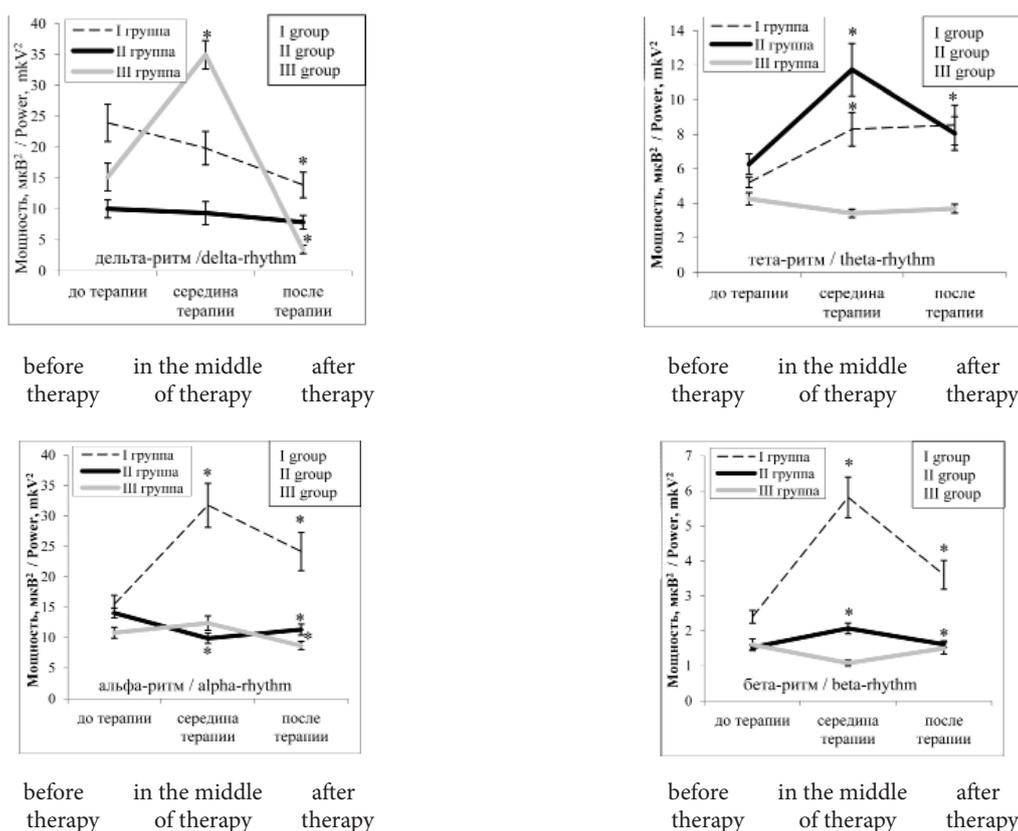


Рисунок 1. Средние значения спектральной мощности ЭЭГ в диапазонах дельта-, тета-, альфа-, бета-ритмов до начала терапии, в середине курса терапии и после его завершения.

Примечание: * — достоверно при $p < 0,05$.

Figure 1. The average measures of EEG spectral power in the range of delta-, theta-, alpha-, beta- rhythms before, in the middle and after the therapy.

Note: * — significant at $p < 0,05$.

и 1,6 мкВ². Мощность дельта-ритма также снижалась на протяжении курса лечения с 10,0 вначале до 7,9 мкВ² к моменту его завершения. По сравнению с фоном, после терапии установлено снижение мощности альфа-ритма с 14,1 до 11,3 мкВ².

Анализ пространственных изменений спектральной мощности ЭЭГ у пациентов первой группы (ОВГМ) выявил усиление синхронизации ЭЭГ и наличие признаков общемозговых нарушений корково-подкорковых связей.

У пациентов II группы, получающих адъювантную лучевую терапию в объеме ОВГМ+boost, во время терапии установлено усиление синхронизации в диапазонах тета- и бета-ритмов, после завершения курса терапии, по сравнению с фоном, выявлено снижение мощности в диапазоне альфа-ритма. Процесс терапии сопровождался десинхронизацией ЭЭГ в большинстве анализируемых регионах и усиление синхронизации в области удаленного метастатического очага. После завершения терапии установлено общемозговое нарушение корково-гиппокампальных связей на фоне снижения мощности ЭЭГ.

У пациентов III группы (ОВГМ+boost+Xe) во время терапии установлено увеличение мощности в дельта диапазоне и ее снижение после завершения терапии. Во время терапии выявлено прирост мощности дельта-ритма во всех анализируемых областях и десинхронизация диапазонов других ритмов в области удаленного метастатического очага. После завершения терапии по сравнению с фоновой ЭЭГ 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. Выявлено нарушение кортикально-подкорковых связей в области удаленного метастатического очага.

Обсуждение

Снижение уровня качества жизни у пациентов с метастатическим поражением головного мозга может быть вызвано как самим заболеванием, так и ятрогенными причинами. Изучение влияния различных типов адъювантной лучевой терапии на показатели соматического и психологического статуса позволило выявить ряд характерных особенностей.

Проведение ОВГМ ожидаемо вызывало статистически значимые изменения по критериям «тошнота» и «выпадение волос», что характерно для данного вида лучевой терапии. При этом подведение дополнительно локального облучения привело к ухудшению самочувствия. Отрицательная динамика во II группе (ОВГМ+boost) была отмечена по таким показателям как: «отсутствие аппетита», «сонливость», «нарушение координации» и «способность концентрироваться». Данные изменения свидетельствуют о повышении токсичности лечения при сочетании ОВГМ с бустом.

Напротив, в III группе (ОВГМ+boost+Xe) наблюдалась достоверно значимая положительная динамика по целому ряду показателей. Пациенты в этой группе отмечали улучшение «физического здоровья», уменьшение болевого симптома и отдышки, а также улучшение аппетита.

Применение ксенона позволило добиться значимого уменьшения степени выраженности нарушения двигательных функций и координации в 4,2 раза (с 26,7 до 6,4) и 6 раз (с 20 до 3,3) соответственно, а также уменьшить выраженность головных болей в 2,6 раза (с 43,3 до 16,7). Только у пациентов III группы на фоне ксенон-кислородных ингаляций отмечалось достоверное уменьшение нарушений по критериям: «память», «способности концентрироваться» — в 1,5 раза и в 2,2 раза (26 до 16) (36 до 16) и общее самочувствие — в 6 раз (20 до 3).

Столь разнонаправленная динамика показателей, характеризующих качество жизни пациентов, между II и III группами наглядно демонстрирует широкий спектр терапевтических возможностей медицинского ксенона.

Показатели личностной тревожности остались без изменений, так как данный критерий не может претерпевать коррекцию на столь непродолжительном (курс лечения 3-4 недели) промежутке времени. Более того, отсутствие динамики данного показателя говорит о достоверности полученных данных и корректности проведенного исследования.

При оценке показателей ситуативной тревожности в группе с ОВГМ не было получено значимых изменений, что касается групп с бустом, то динамика позитивных показателей III группы была в 2 раза (40 против 20) больше, чем во II. Данные особенности изменения личностных характеристик были обусловлены центральными анксиолитическими эффектами ксенона.

Оценка адаптационных реакций во всех трех группах до лечения свидетельствовала о сохранности потенциальных возможностей активации защитных систем организма. К моменту завершения терапии в I группе отмечено снижение уровня лимфоцитов, что являлось показателем агрессивного воздействия на организм. Смена антистрессорных реакций на стресс после завершения ОВГМ продемонстрировала реализацию умеренного напряжения интегральной адаптационной деятельности, ведущей к постепенному угнетению неспецифической сопротивляемости организма.

При завершении лечения во II группе, как видно из представленных данных, произошел существенный сдвиг в структуре адаптационных реакций: увеличение доли стрессорных реакций за счет переходов из физиологических типов реакций — спокойной и повышенной активации. Суммарное количество стрессорных реакций превысило 80%, демонстрируя негативное влияние на структуру адаптационных возможностей организма облучения всего головного мозга, усиленного бустом. Ярким подтверждением этому явилось падение среднего уровня лимфоцитов.

Динамика показателей адаптационных реакций в III группе, в целом, тоже носила негативный характер, однако только у этих пациентов при завершении лечения была выявлена реакция повышенной активации, что является благоприятным прогностическим признаком.

Наиболее ярко стресслимитирующие и радиопротекторные свойства ксенона продемонстрировало изменение динамики коэффициента ас/с. К моменту завершения лечения наблюдалось резкое увеличение негативного критерия при добавлении к ОВГМ буста

(к ас/с = 18,7) по сравнению с ОВГМ в моноварианте (к ас/с = 6,0). Добавление ксенона к курсу лучевой терапии позволило добиться существенной положительной динамики (к ас/с = 5,3) при аналогичной лучевой нагрузке.

На основании анализа электроэнцефалограмм установлено, что ксенонотерапия, уменьшает негативное влияние облучения головного мозга на кортикальный электрогенез. Кроме того, установлен нейропротекторный эффект ксенона при ДЛТ, который заключался в снижении уровня функциональной активности мозга к середине курса лечения, на фоне которой изменения ЭЭГ имели локальный характер. По завершению курса лечения отмечено снижение мощности дельта-ритма и восстановление параметров других ритмов до фоновых значений, что позволяет говорить об активации компенсаторных механизмов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голанов А.В., Банов С.М., Ильялов С.Р., Ветлова Е.Р., Смолин А.В. и др. Лечение пациентов с метастатическим поражением головного мозга. // *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н.Бурденко*. – 2016. – Т.80, №4. – С.89–102. doi: 10.17116/neiro201680489-100
2. Lin L., Zhao C.H., Ge F.J., Wang Y., Chen Y.L., et al. Patients with brain metastases derived from gastrointestinal cancer: clinical characteristics and prognostic factors // *Clin and Translat Oncol*. – 2016. – Vol.18. – №1. – P.93–98. doi: 10.1007/s12094-015-1341-8.
3. Furtner J., Berghoff A.S., Albtoush O.M., Woitek R., Asenbaum U., et al. Survival prediction using temporal muscle thickness measurements on cranial magnetic resonance images in patients with newly diagnosed brain metastases. // *European Radiology*. – 2017. – Vol.27. – №8. – P.3167–3173. doi: 10.1007/s00330-016-4707-6.
4. Aoyama H., Shirato H., Tago M., Nakagawa K., Toyoda T., et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. // *JAMA*. – 2006. – Vol.295. – №21. – P.2483–2491. doi: 10.1001/jama.295.21.2483
5. Chang E.L., Wefel J.S., Hess K., Allen P.K., Lang F.F., et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus WBRT. // *Lancet Oncol*. – 2009. – Vol.10. – P.1037–1044. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70263-3.
6. Chabot P., Hsia T.C., Ryu J.S., Gorbunova V., Belda-Iniesta C., et al. Veliparib in combination with whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small cell lung cancer: results of a randomized, global, placebo-controlled study. // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2016. – Vol.131. – №1. – P.105–115. doi: 10.1007/s11060-016-2275-x
7. Asai A., Kawamoto K. Radiation-induced brain injury. // *Brain Nerve*. – 2008. – Vol.60. – №2. – P.123–129. doi: 10.11477/mf.1416100219.
8. Sanghvi S.M., Lischalk J.W., Ling Cai, Collins S., Nair M., et al. Clinical outcomes of gastrointestinal brain metastases treated with radiotherapy. // *Radiat Oncol*. – 2017. – Vol.12. – №1. – P.43–52. doi: 10.1186/s13014-017-0774-3.
9. Rades D., Janssen S., Bajrovic A., Khoa M.T., Veninga T., Schild S.E. A matched-pair analysis comparing whole-brain radiotherapy with and without a stereotactic boost for intracerebral control and overall survival in patients with one to three cerebral metastases. // *Radiat Oncol*. – 2017. – №12. –

Выводы

1. Ксенонотерапия, является безопасным и эффективным методом оптимизации адъювантной лучевой терапии пациентов с одиночным метастатическим поражением головного мозга.
2. Использование ксенонотерапии при облучении головного мозга позволяет улучшить качество жизни пациентов и уменьшить степень выраженности побочных и токсических реакций.
3. Результаты объективных методов исследования свидетельствуют о стресслимитирующем и радиопротекторном свойствах ксенона.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

1. Golanov AV, Banov SM, Il'yalov SR, Vetlova ER, Smolin AV, et al. Treatment of patients with brain metastases. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. 2016;80(4):89-101. (in Russ.) doi: 10.17116/neiro201680489-100
2. Lin L, Zhao CH, Ge FJ, Wang Y, Chen YL, et al. Patients with brain metastases derived from gastrointestinal cancer: clinical characteristics and prognostic factors. *Clin and Translat Oncol*. 2016;18(1):93-98. doi: 10.1007/s12094-015-1341-8.
3. Furtner J, Berghoff AS, Albtoush OM, Woitek R, Asenbaum U, et al. Survival prediction using temporal muscle thickness measurements on cranial magnetic resonance images in patients with newly diagnosed brain metastases. *European Radiology*. 2017;27(8):3167-3173. doi: 10.1007/s00330-016-4707-6.
4. Aoyama H, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(21):2483-2491. doi: 10.1001/jama.295.21.2483.
5. Chang EL, Wefel JS, Hess K, Allen PK, Lang FF, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus WBRT. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1037-1044. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70263-3.
6. Chabot P, Hsia TC, Ryu JS, Gorbunova V, Belda-Iniesta C, et al. Veliparib in combination with whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small cell lung cancer: results of a randomized, global, placebo-controlled study. *Journal of Neuro-Oncology*. 2016;131(1):105-115. doi: 10.1007/s11060-016-2275-x.
7. Asai A, Kawamoto K. Radiation-induced brain injury. *Brain Nerve*. 2008;60(2):123-129. doi: 10.11477/mf.1416100219.
8. Sanghvi SM, Lischalk JW, Ling Cai, Collins S, Nair M, et al. Clinical outcomes of gastrointestinal brain metastases treated with radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):43-52. doi: 10.1186/s13014-017-0774-3.
9. Rades D, Janssen S, Bajrovic A, Khoa MT, Veninga T, Schild S. A matched-pair analysis comparing whole-brain radiotherapy with and without a stereotactic boost for intracerebral control and overall survival in patients with one to three cerebral metastases. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):69. doi: 10.1186/s13014-017-0804-1.
10. Dovgusha VV, Dovgusha LV. *Anomallyne dinamicheskie svoystva gazov, vliyayushchikh na biologicheskie sistemy*. Spb.: OOO Press-servis; 2013. (In Russ).

Art.69. doi: 10.1186/s13014-017-0804-1.

10. Довгуша В.В., Довгуша Л.В. *Аномальные динамические свойства газов, влияющих на биологические системы.* - СПб.: ООО Пресс-сервис, 2013.
11. Головенко Н.Я., Гоженко А.И., Сачура В.А. Профилактика и лечение ксеноном нарушений адаптационных механизмов в условиях стресса. // *Український журнал з проблем медицини праці.* - 2011. - Т.26, № 2. - С.20-26.

11. Golovenko NYa, Gozhenko AI, Sachura VA. *Profilaktika i lechenie ksenonom narushenii adaptatsionnykh mekhanizmov v usloviyakh stressa.* *Ukrains'kii zhurnal z problem meditsini pratsi.* 2011;26(2):20-26. (in Ukr).

Информация об авторе

Зинькович Михаил Сергеевич, врач-радиотерапевт отделения радиологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-2460-0038. E-mail: zinkovich.m@mail.ru

Розенко Людмила Яковлевна, д.м.н., проф., врач-радиотерапевт отделения радиологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7032-8595. E-mail: lyarozenko@yandex.ru

Шихлярова Алла Ивановна, д.б.н., проф., руководитель испытательного лабораторного центра, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0003-2943-7655. e-mail: shikhliarova.a@mail.ru.

Жукова Галина Витальевна, д.б.н., главный научный сотрудник испытательного лабораторного центра, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-8832-8219. e-mail: galya_57@mail.ru.

Арапова Юлия Юрьевна, к.б.н., научный сотрудник испытательного лабораторного центра, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-4300-6272. e-mail: juli.arapova@yandex.ru.

Протасова Татьяна Пантелеевна, к.б.н., старший научный сотрудник испытательного лабораторного центра, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-6364-1794. e-mail: protasovatp@yandex.ru.

Information about the author

Mikhail S. Zinkovich, radiotherapist of Radiology Department, Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-2460-0038. E-mail: zinkovich.m@mail.ru

Ludmila Ya. Rozenko, PhD, D.Med.Sci., Professor, radiotherapist of Radiology Department Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7032-8595. E-mail: lyarozenko@yandex.ru

Alla I. Shikhliarova, PhD, D.Biol.Sci., Professor, Head of Experimental Laboratory Center Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0003-2943-7655. e-mail: shikhliarova.a@mail.ru.

Galina V. Gukova, PhD, D.Biol.Sci., senior researcher of Experimental Laboratory Center Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-8832-8219. e-mail: galya_57@mail.ru.

Yulia Yu. Arapova, PhD, researcher of Experimental Laboratory Center Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-4300-6272. e-mail: juli.arapova@yandex.ru.

Tat'yana P. Protasova, PhD, senior researcher of Experimental Laboratory Center Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-6364-1794. e-mail: protasovatp@yandex.ru.

Получено / Received: 15.12.2017

Принято к печати / Accepted: 27.12.2017