

*Ю.С. Сидоренко, О.И. Кит, Н.Н. Попова, Ю.Ю. Арапова, А.И. Шихлярова,
Т.И. Моисеенко, А.П. Меньшенина, Л.Н. Ващенко, Э.Е. Росторгуев, И.А. Попов,
А.С. Гончарова*

Роль ЦНС в ингибировании посткастрационного синдрома у больных раком шейки матки репродуктивного возраста на основе программируемых режимов ксенонтерапии

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону

Цель работы состояла в изучении возможности нормализации ритмической активности мозга и психоэмоционального статуса у молодых пациенток с местно-распространенным раком шейки матки (РШМ) после хирургической кастрации и развития тяжелого постоваризэктомического синдрома при использовании программируемых режимов низкодозной ксенонтерапии.

Материал и методы. В исследование были включены данные, полученные от 30 пациенток в возрасте 39.4 ± 3.7 лет с РШМ $pT_{1b}N_0M_0$ ($n=14$), $pT_{2a}N_0M_0$ ($n=16$), которым после проведения экстирпации матки с придатками и верхней трети влагалища с тазовой лимфаденэктомией, проводилась низкодозная ксенонтерапия в экспоненциальном программированном режиме концентрации ксенона и экспозиции. Контроль за состоянием ритмов мозга осуществлялся на электроэнцефалографе-регистраторе «Энцефалан ЭЭГР-19/26». Регистрировали 19 монополярных отведений с расчетом спектральной мощности ЭЭГ и топографическим картированием с помощью программы «Энцефалан-3D». Психологическое тестирование больных РШМ проводили по опросникам 7-балльной индивидуальной субъективной самооценки, разработанных Гаркави Л.Х., Кузьменко Т.С.

Результаты. Нормализующее влияние ксенонтерапии заключалось в перестройке корковой активности мозга со снижением мощности медленно- и высокочастотных поддиапазонов альфа-ритма и доминированием физиологически значимых среднечастотных альфа-ритмов 9,6 Гц спокойного бодрствования на фоне проявления медленных дельта- и тета-диапазонов. Это коррелировало с данными топографического картирования спектра мощности о наличии двух фокусов пространственной организации альфа и тета-ритмов. Оценочные критерии психологического тестирования свидетельствовали о сокращении проявлений тревожности, угнетенности,

утомляемости, нормализации сна, аппетита, работоспособности, возрастании активности и оптимизма у 82-98% пациенток.

Заключение. Возможность ингибирования посткастрационного синдрома у больных РШМ очевидно реализуется посредством ксенониндуцированного эффекта перестройки ритмогенеза мозга, ведущего к нормализации нарушенных корково-подкорковых взаимоотношений и формирования позитивного психоэмоционального статуса. Терапевтическая целесообразность низкодозной ксенонтерапии для онкогинекологических больных определяется значимой коррекцией состояния ЦНС и ранним достижением функциональной и социальной реабилитации.

Ключевые слова: ксенонтерапия, посткастрационный синдром, рак шейки матки, репродуктивный возраст, ритмогенез мозга, психоэмоциональный статус

Введение

Неуклонный рост заболевания РШМ требует постоянного совершенствования и развития новых подходов лечения, включая использование технологий восстановительной медицины. Последние приобретают особую актуальность в связи с увеличением среди пациенток числа молодых женщин репродуктивного возраста, оказавшихся после хирургической кастрации в эпицентре собственных системных нарушений нейро-эндокринной регуляции, инверсии процессов метаболизма и психологического статуса [1, 2]. После радикального лечения опухоли и выключения функции яичников происходит смена триггерного механизма. Ведущим патогенетическим фактором становится гипоэстрогения, которая детерминирует развитие посткастрационного синдрома [3, 4, 5]. Вследствие снижения биосинтеза трансммитеров в ЦНС изменяются нейровегетативные функции. Это проявляется в виде кардиоваскулярных, респираторных, температурных, болевых реакций, нарушения

ритмогенеза мозга, высокого уровня тревожности, фобических и панических расстройств, психоэмоционального срыва, что мучительно переживается пациентками молодого возраста [6, 7, 8]. Для купирования посткастрационного синдрома применяются препараты заместительной гормональной терапии, которые оказывают активирующее влияние на гормональный статус, но зачастую трудно переносятся больными [9]. Существующие лечебно-реабилитационные программы с использованием методик релаксации, аутотренинга, фитотерапии, ЛФК и т.д. не всегда имеют положительный результат в нормализации нарушенного нейровегетативного и психоэмоционального статуса [10, 11].

Медицинский опыт использования ксенона показывает, что его клиническое влияние характеризуется ноотропным, антидепрессантным, антигипоксическим, иммуностимулирующим, противовоспалительным эффектом [12, 13]. Причем, в реабилитационный период рекомендуется применять субнаркотические дозы этого биологически активного фактора [14, 15]. Однако, такой стандартизованный подход в онкологии для пациенток с РШМ на раннем этапе после хирургической кастрации оказывается не вполне адекватным и может вызывать нежелательные проявления, что и отмечалось на практике. Для создания адекватного дозового режима нами были взяты за основу принципы и технологии активационной терапии как научно-обоснованного подхода к управлению процессами повышения резистентности организма [16].

Целью работы явилось улучшение показателей ритмогенеза мозга и психоэмоционального статуса после хирургической кастрации онкологических больных репродуктивного возраста с РШМ при использовании программированных режимов низкодозной ксенонтерапии.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 30 пациенток репродуктивного возраста (39.4 ± 3.7 лет) с диагнозом местнораспространенный РШМ, $pT_{1b}N_0M_0$ ($n=14$), $pT_{2a}N_0M_0$ ($n=16$), по данным гистологического анализа – плоскоклеточный рак. Начиная с третьих суток после проведения экстирпации матки с придатками и верхней трети влагалища с тазовой лимфаденэктомией, больным проводилась ксенонтерапия (препарат КсеМед® (ксенон медицинский), РУ № ЛС-000121). Технология включала выполнение 5 процедур, проводимых через день в утренние часы. В первую процедуру дозовый алгоритм начинался с подачи концентрации ксенона 12-14% в объеме вдыхаемой ксенон-кислородной смеси в течение 20 минут. Далее на последующих процедурах параметры разнонаправленно менялись по экспоненте: 2-я процедура – 14-16%, 17 мин., 3-я – 16-18%, 15 мин., 4-я – 18-20%, 12 мин., 5-я – 20-22%, 10 мин. Реализацию программированного режима обеспечивал врач-анестезиолог с использованием ксенонного терапевтического комплекса КТК-01. ЭЭГ обследование осуществлялось в утренние

часы, в затемненной комнате на электроэнцефалографо-регистраторе «Энцефалан ЭЭГР-19/26». Регистрировали 19 монополярных отведений, расположенных по международной системе 10x20: Fp1Fp2F7F3FzF4F8T3C3CzC4T4T5P3PzP4T6O1O2. С помощью Фурье преобразования (FFT) рассчитывалась спектральная мощность ЭЭГ спокойного бодрствования с закрытыми глазами в диапазоне частот 0.5–18.0 Гц на 30 сек. фрагментах записи. Осуществлялось топографическое картирование мощностного спектра ЭЭГ по частотным диапазонам: 0.5–18.0 Гц на 10 сек. фрагментах ЭЭГ. С помощью программы «Энцефалан-3D» определялась трехмерная локализация источника альфа-ритма, доминирующего в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами. Статистический анализ спектральной мощности ЭЭГ выполнялся с помощью программных средств Statistica 10.0 («StatSoft», США). Для установления факта различий между показателями спектральной мощности ЭЭГ у пациенток без ксенонтерапии и с ксенонтерапией в группах пациенток был выполнен анализ гANOVA. Сравнительный анализ спектральной мощности ЭЭГ оценивался с помощью критерия Стьюдента, с учетом поправки Бонферрони достоверными считались значения при $p < 0,017$. Было проведено психологическое тестирование, разработанное Л.Х.Гаркави и Т.С.Кузьменко в соответствии с характером общих неспецифических адаптивных реакций, идентифицируемых по лейкограмме Шиллинга. Осуществлялась статистическая обработка опросников 7-балльной индивидуальной субъективной самооценки психо-эмоционального и соматического состояния по таким критериям, как тревожность, агрессивность, утомляемость, угнетенность, активность, оптимизм, сон, аппетит, работоспособность по скорости и времени. Это служило основой для формирования паттерна изменений и создания графического «образа» состояния организма.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе показателей биоэлектрической активности мозга у пациенток с РШМ после оперативного лечения по сравнению с показателями до операции, было установлено повышение мощности в частотах дельта-ритма 3,4–3,9 Гц, тета-ритма 4,2, 4,4, 5,4, 5,5, 5,9 и 6,6 Гц и альфа-ритма в частоте 10,3 Гц, а также ее снижение в частотах 7,1, 7,6, 7,8, 8,1, 8,3, 9,8 Гц альфа-ритма. Фактически, спектрограмма ЭЭГ на данный период времени соответствовала развернутой клинической картине посткастрационного синдрома. Обращало внимание выраженное усиление высокочастотного альфа-генератора, сопряженного с увеличением спектральной мощности тета-генератора. Это могло быть интерпретировано как переход к функциональному состоянию (ФС) непродуктивной напряженности, связанному с решением экстремальных задач в патологически изменившихся условиях внутренней среды. Кроме того, повышение мощности в частотах дельта-ритма свидетельствовало о снижении функциональной активности самой коры больших полушарий, а также являлось следствием кислородной недостаточности. При сравнении результатов, полученных после проведения курса восстановительной ксенонтерапии, было установлено

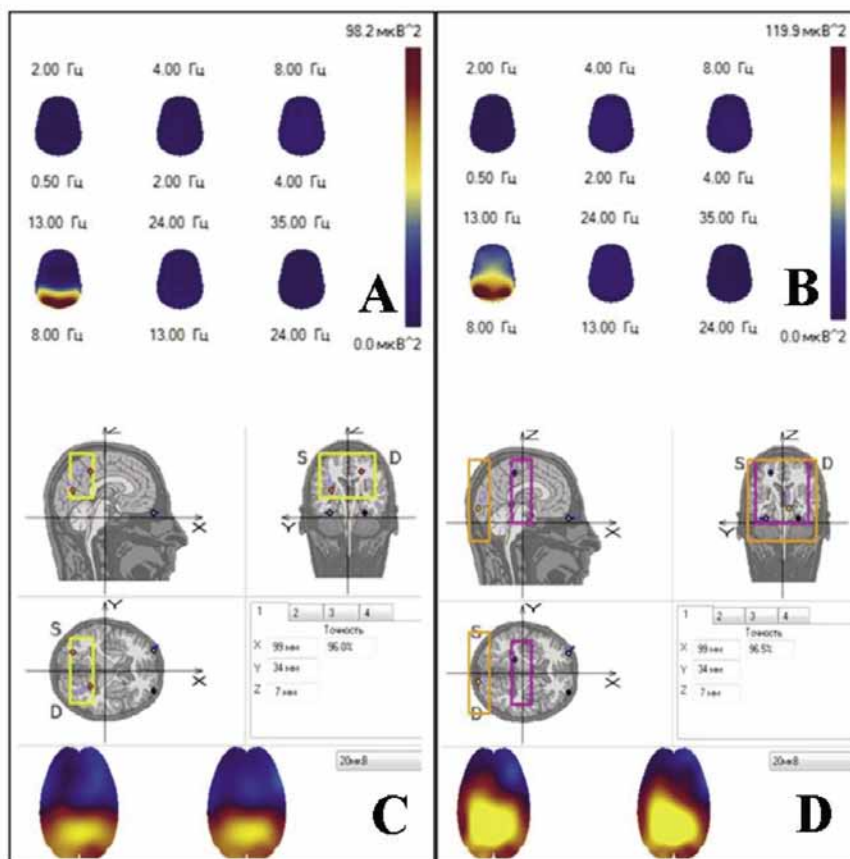


Рис. 1. Топографическое картирование спектра мощности ЭЭГ по частотным диапазонам с трехмерной локализацией у пациенток с РШМ: А – до операции, В – после операции, С – локализация виртуального источника альфа-ритма до операции, D – локализация виртуального источника альфа-ритма после операции

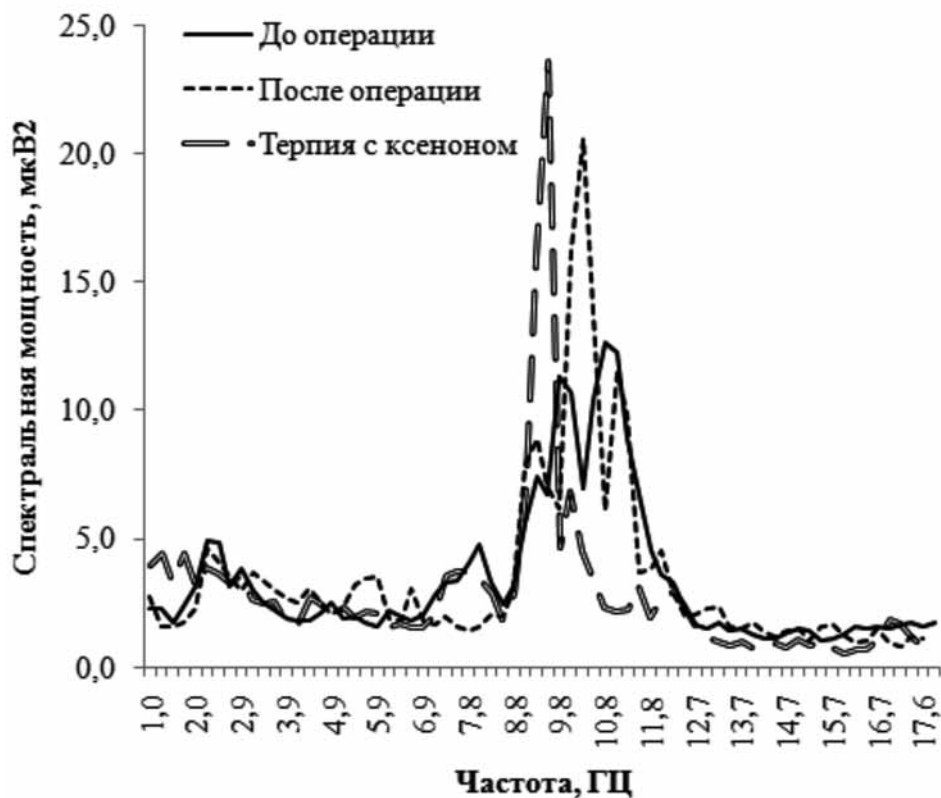


Рис. 2. Спектральная мощность ЭЭГ пациенток с РШМ на разных этапах исследования

увеличение мощности дельта-ритма в частотах 1,2–1,7 Гц и альфа-ритма в частотах 7,3–8,1 Гц и 9,6 Гц. При этом регистрировалось снижение дельта-ритма 3,9 Гц, в 6,6 Гц тета-ритма, в частотах 10,0–10,8 Гц альфа-ритма, в частотах 13,0 – 17,1 Гц бета-ритма (рис. 1).

Топографическое картирование мощности ЭЭГ на фрагментах ЭЭГ с доминирующим альфа-ритмом показало, что у пациенток с РШМ в послеоперационные периоды наибольшая выраженность альфа-ритма была в теменно-затылочной области, при этом мощность альфа-генератора в этой области была гораздо сильнее. После завершения ксенонтерапии были выявлены два фокуса активности: альфа-ритма в затылочной области и тета-ритма в фронтальных областях мозга с виртуальным источником альфа-ритма в теменной области (рис. 2, 3).

Полученные данные демонстрировали реальные механизмы смены ФС, свойственного частотному паттерну корковой активности мозга постовариктомического синдрома. В первую очередь, обращало внимание, что проведенный курс ксенонтерапии способствовал восстановлению до уровня нормы среднечастотного диапазона альфа-ритма 9,6 Гц, который был ослаблен после хирургической кастрации, но четко проявлялся после ксенонтерапии у лиц без онкопатологии. На фоне активности дельта-ритма и снижения тета-ритма с замедлением альфа-ритма высокочастотного поддиапазона до среднечастотного, формировалось продуктивное состояние спокойного бодрствования. Это согласовывалось с данными топографического картирования спектра мощности, которые свидетельствовали о наличии двух фокусов пространственной организации альфа и тета-ритмов, что, по-видимому,

служило отражением резонансного состояния реакции перестройки за счет тета-системы 4,4 Гц при активации среднечастотного альфа-генератора и подтверждало сбалансированное соотношение сна и бодрствования.

При тестировании психоэмоционального статуса пациенток с РШМ перед проведением хирургического лечения были установлены невысокие показатели тревожности (18%) и агрессивности (0%), а утомляемость (40%) и угнетенность (33%) были немного повышены. Сохранялась достаточно высокая общая активность (56%) с сохранением оптимизма (40%). Нарушение сна отмечалось в 56% случаев, а частота снижения работоспособности на скорость и время были в пределах 20–40%. Такой паттерн изменений наблюдался на фоне развития напряженных интегральных адаптационных реакций спокойной и повышенной активации низких уровней реактивности. На 3-и сутки после хирургического вмешательства были отмечены негативные изменения психосоматического статуса пациенток. Это выражалось в увеличении в 2,8 раза чувства тревоги и утомляемости (83%), более чем у половины больных (53%) отмечалось угнетённое состояние, а также резкое снижение активности (87%). Участились случаи нарушения сна (76%), аппетита и работоспособности (60%). Доминирующей реакцией в этот период времени был острый стресс низких уровней реактивности, что коррелировало с критериями психологического статуса пациенток, перенесших экстирпацию матки с придатками. В силу этого, значительно изменился паттерн состояния, отражающий рост негативных психоэмоциональных реакций и развитие тяжелого постовариктомического синдрома (рис. 4).

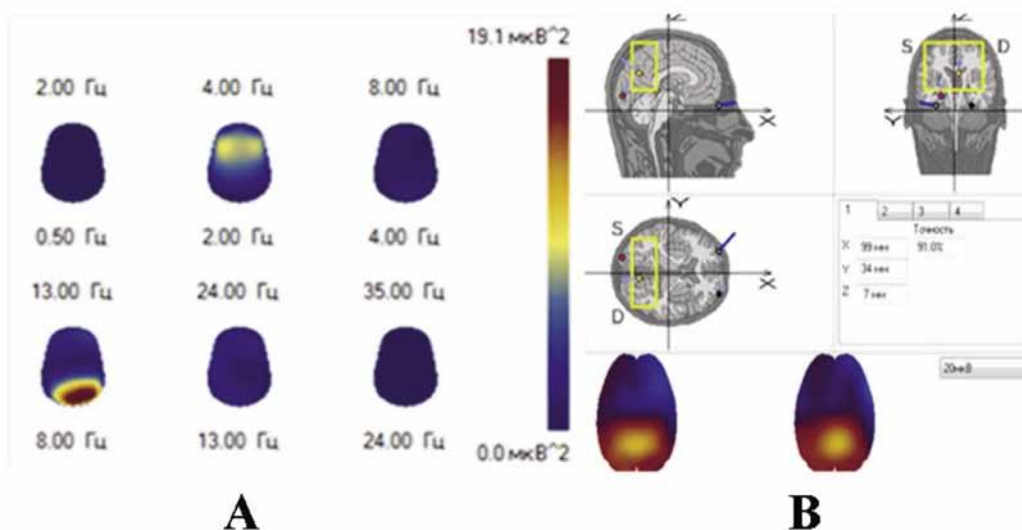


Рис. 3. Топографическое картирование спектра мощности ЭЭГ по частотным диапазонам (А) с трехмерной локализацией виртуального источника альфа-ритма (В) у пациенток репродуктивного возраста при купировании посткастрационного синдрома низкодозной ксенонтерапией

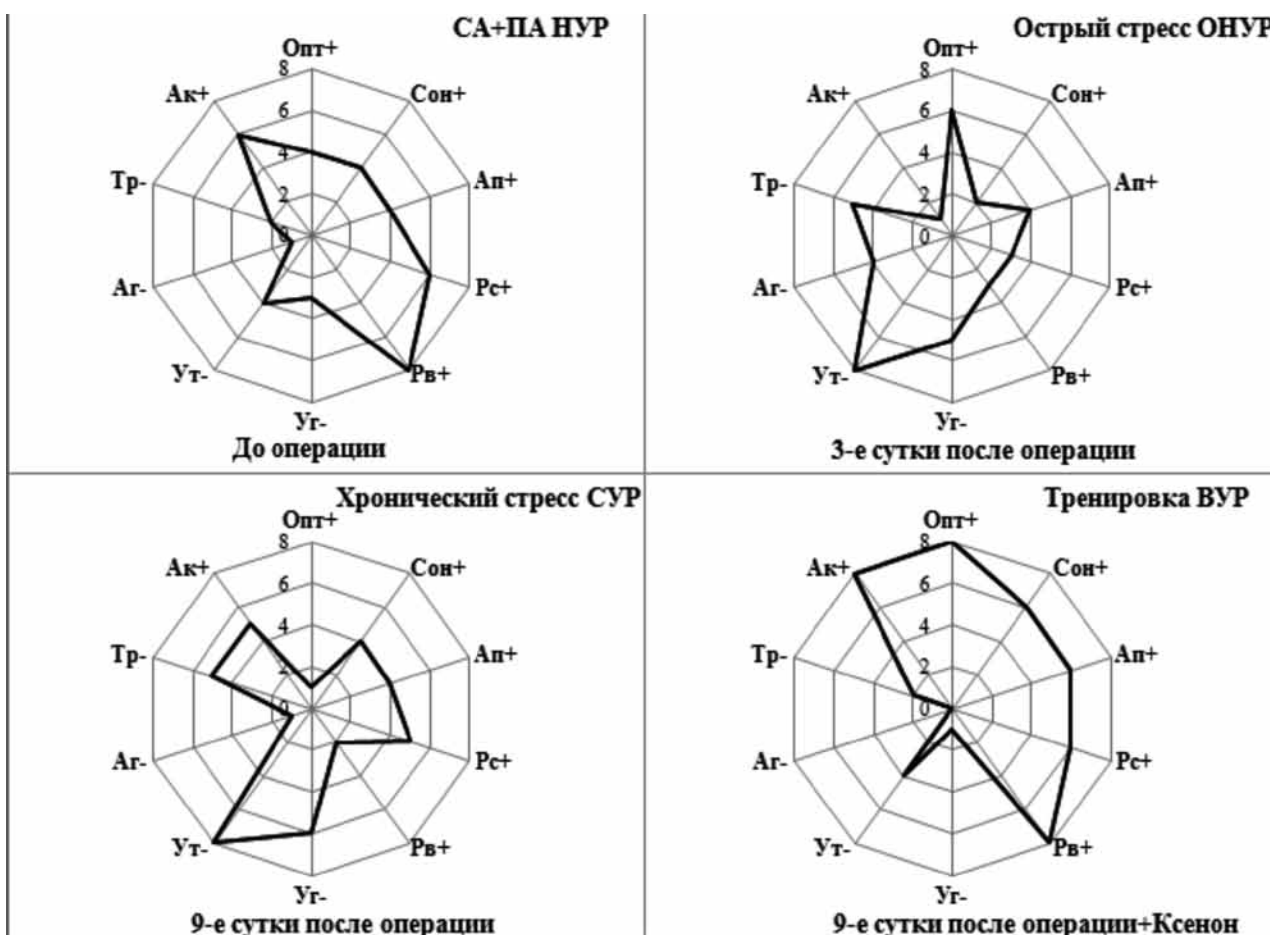


Рис. 4. Паттерн психологического состояния у больных РШМ на этапах хирургического лечения с проведением ксенонотерапии и критерии субъективной оценки: Тр- тревожность, Аг – агрессивность, Ут – утомленность, Уг – угнетенность, Ак – активность, Опт – оптимизм, Сон, Ап – аппетит, Рс – работоспособность по скорости, Рв – работоспособность по времени. Позитивный (+) и негативный (-) признаки состояния. при развитии адаптационных реакций (АР) разных уровней реактивности (УР): высокие (ВУР), средние (СУР), низкие (НУР) и очень низкие (ОНУР)

В дальнейшем, у пациенток с РШМ, которым осуществлялась вспомогательная терапия в рамках традиционного подхода без ксенонотерапии, доминирующим оставался стресс, перешедшим в хроническую форму. Такая незначительная перемена адаптационного статуса не отразилась на психологическом состоянии пациенток. На прежнем высоком уровне проявлялась тревожность (50%) и угнетенность (56%), до 92% увеличилась утомляемость. Хотя возросла активность (46%), но снизился до 10% оптимизм, частыми были нарушения сна и аппетита, невысокой была работоспособность по скорости и продолжительности. Корреляция между психоэмоциональными и гематологическими критериями была устойчивой и сильной, что отражал паттерн изменений, которые формировались в рамках постовариэктомического синдрома.

После прохождения курса ксенонотерапии отмечались кардинальные изменения психоэмоционального статуса. Во-первых, более чем в 2 раза сократилась частота проявления тревожности (22%), в 5,6 раза уменьшились жалобы на угнетенность, на 44% снизилась утомляе-

мость. Во-вторых, увеличилась частота нормализованного сна, аппетита, работоспособности. В-третьих, практически у всех пациенток (98%) было отмечено возрастание активности и оптимизма (82%), при этом была идентифицирована физиологическая реакция тренировки средних уровней реактивности. Это свидетельствовало о формировании иного паттерна состояния организма, гармонизированного по основным психологическим и адаптивным характеристикам.

Заключение

Результаты рандомизированных исследований эффективности комплексного лечения местно-распространенного РШМ у пациенток репродуктивного возраста указывают на необходимость гормонзаместительной терапии после хирургической кастрации. В силу заинтересованности ЦНС в реализации триггерных механизмов гипозэстрогенных посткастрационных событий, возникает альтернативный путь регуляторного влияния на биоадаптивные процессы различных уровней, включая корковую

активность мозга и психовегетативный статус с помощью низкодозной ксенонтерапии. Использование программированного экспоненциального режима дозирования ксенона представляет уникальную возможность индивидуального подхода к предупреждению развития тяжелого посткастрационного синдрома без гормонального сопровождения. Параллелизм позитивных ксенониндуцированных изменений объективных и субъективных оценочных критериев ЦНС может свидетельствовать не только о возможности улучшения результатов в отношении специфической терапии РШМ, но и о преимуществах сохранения высокого качества жизни, функциональной и социальной реабилитации пациенток репродуктивного возраста. Данные проведенного исследования позволяют сделать выводы:

1. Использование высокотехнологичного подхода (ксенонтерапии с контролируемой дозой нагрузки) обеспечивает функциональную перестройку корковой активности мозга со снижением мощности медленно- и высокочастотных поддиапазонов альфа-ритма и доминированием физиологически значимых среднечастотных альфа-ритмов спокойного бодрствования на фоне проявления медленных колебаний дельта- и тета-диапазонов.

2. Поддержание сбалансированного поведенческого и эмоционального состояния на фоне развития физиологических антистрессовых реакций свидетельствует о нормализации корково-подкорковых взаимоотношений, способствующих оптимизации функционального состояния молодых пациенток после хирургической кастрации по поводу рака шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Распространенность гинекологического рака и выживаемость больных/ Мерабишвили В.М., Бахидзе Е.В., Лалианци Э.И., Урманчеева А.Ф., Красильников И.А.// Вопросы онкологии. – 2014. – Т. 60 (3). – С. 288-297.
2. Карицкий А.П., Чулкова В.А., Пестерова В.Е., Семиглазова Т.Ю. Реабилитация онкологического больного как основа повышения качества жизни // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61(2). – С. 180-184.
3. Rocca W.A., Grossart B.R., Stunter L.T. Oophorectomy, menopause, estrogen treatment, and cognitive aging: clinical evidence for a window of opportunity // NIH Public Access. – 2012. – Vol. 1379. – P. 188-198.
4. Zola P., Tripodi E., Zanfagnin V. et al. Treatment of early cervical cancer: survival, complications and economical aspects // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – Т. 51. – № 3. – С. 5-13.
5. Никитина Т.И. Хирургическая менопауза: патогенез, кардиологические риски, стандартные ведения // Автореф. дис. док. мед. наук., М. – 2015. – 52 с.
6. Колбасова Е.А., Киселева Н.И., Арестова И.М. Сравнительная клиничко-гормональная характеристика состояния здоровья и качества жизни женщин с хирур-

гической и естественной менопаузой // Акушерство и гинекология. – 2014. – Т. 13. – № 2. – С. 78-86.

7. Levine M.E. et al. Menopause accelerates biological aging // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 2016. – Vol. 113 (33). – P. 9327-9332.
8. Vermeulen R.F.M., Beurden M.V., Korse C.M., Kenter G.G. Impact of risk-reducing salpingo-oophorectomy in premenopausal women // Climacteric. – 2017. – Vol. 20. – P. 212-221. – doi:10.1080/13697137.2017.1285879.
9. Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению РШМ // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. – 2018. – Т. 8. – С. 178-189.
10. Комкова Е.П., Коломиец С.А. Реабилитация больных онкологическими заболеваниями / Сборник тезисов 7 Всероссийский съезд онкопсихологов. – Москва, 2015. – С. 34-37.
11. Филоненко Е.В. Реабилитация онкогинекологических больных на этапах комбинированного лечения // Вестник восстановительной хирургии. – 2016. – № 5. – С. 1-5.
12. Буров Н.Е., Потапов В.Н. Применение ксенона в медицине. – 2012. – 352 с.
13. Saraaso S., Boly M., Napolitani M. Consciousness and complexity during unresponsiveness induced by propofol, xenon, and ketamine // Current Biology. – 2015. – Vol. 25. – P. 1-7. – doi:10.1016/j.cub.2015.10.014.
14. Васильев С.В., Владимиров С.А. Возможности клинического использования субнаркологических доз ксенона // Журнал медицина и образование в Сибири. – 2012. – С. 50.
15. Игошина Т.В. Коррекция связанных со стрессом невротических расстройств методом ингаляции субнаркологических доз ксенона в условиях санатория // Кремлёвская медицина, клинический вестник. – 2013. – № 4. – С. 37-42.
16. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и пктивационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. – М.: Имедис, 1998. – 656 с.

Поступила в редакцию 01.07.2019 г.

*Yu.S. Sidorenko, O.I. Kit, N.N. Popova,
Yu.Yu. Arapova, A.I. Shikhlyarova, T.I. Moiseenko,
A.P. Menshenina, L.N. Vashchenko, E.E. Rostorguev,
I.A. Popov, A.S. Goncharova*

The role of the central nervous system in the inhibition of postcastration syndrome in cervical cancer patients of reproductive age based on programmable xenon therapy regimens

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don

The aim was to study the possibility of normalizing rhythmic brain activity and psychoemotional status in young patients with locally advanced cervical cancer after surgical castration and the development of severe postovariectomic syndrome using low dose xenon therapy regimens.

Material and methods. The study included data obtained from 30 patients aged 39.4 ± 3.7 years with cervical cancer pT1bN0M0 (n=14), pT2aN0M0 (n=16); after the extirpation of the uterus with appendages and the upper third of the vagina with pelvic lymphadenectomy, patients received low-dose xenon therapy in an exponential programmed regimen of xenon concentration and exposure. The state of brain rhythms was controlled using the electroencephalograph-recorder "Encephalan EEGR-19/26". 19 unipolar leads were recorded with the calculation of the EEG spectral power and topographical mapping using the Encephalan-3D program. Psychological testing of patients with cervical cancer was performed using the questionnaires of 7-point individual subjective self-assessment developed by Garkavi L.Kh.- Kuzmenko T.S.

Results. The normalizing effect of xenon therapy involved restructuring of cortical brain activity with a decrease in the power of slow- and high-frequency alpha-rhythm subranges and the predominance of physiologically significant mid-frequency alpha rhythms of 9.6 Hz quiet wakefulness together with slow delta and theta ranges. This correlated with the data of topographic mapping of the power spectrum on the presence of two foci of the spatial organization of alpha and theta rhythms. Evaluation criteria for psychological testing showed the reduction of anxiety, depression, fatigue, normalization of sleep, appetite, work capacity, and increased activity and optimism in 82-98% of patients.

Conclusion The possibility of inhibiting the postcastration syndrome in patients with cervical cancer is evidently realized through the xenon-induced effect of brain rhythmogenesis restructuring, leading to the normalization of impaired cortical-subcortical relationships and the formation of positive psycho-emotional status. The therapeutic expediency of low-dose xenon therapy for oncogynecological patients is determined by a significant correction of the state of the CNS state and the early achievement of functional and social rehabilitation.

Key words: xenon therapy, postcastration syndrome, cervical cancer, reproductive age, brain rhythmogenesis, psycho-emotional status