

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

РАЗВИТИЕ ПОСТКАСТРАЦИОННОГО СИНДРОМА И КОРРИГИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ КСЕНОНА В ЭКСПОНЕНЦИАЛЬНОМ ДОЗОВОМ РЕЖИМЕ У ПАЦИЕНТОК МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ

О.И.Кит, Н.Н.Попова, А.И.Шихлярова*, Е.М.Франциянц, Т.И.Моисеенко, А.П.Меньшенина, Г.В.Жукова, Т.П.Протасова, Ю.Ю.Арапова

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Исследовать возможность оптимизации лечения больных РМЖ и РШМ при помощи низкодозной ксенонотерапии.

Пациенты и методы. В исследование включено 156 онкологических больных раком шейки матки (РШМ) pT1B2N0M0 и раком молочной железы (РМЖ) pT2N1M0 репродуктивного возраста (29–45 лет) после радикального лечения, включая вынужденную хирургическую кастрацию при гормонположительном РМЖ с сопутствующей гинекологической патологией. С момента формирования патологических синдромов применяли 1 курс (5 процедур) ингаляционной низкодозной ксенонотерапии (КсТ), включающей алгоритм расчетных доз ксенона и экспозиции воздействия в соответствии с экспоненциальной закономерностью снижения концентрации и увеличения экспозиции с учетом персонализированного подхода. Наряду с общеклиническими и лабораторными исследованиями использовали международные шкалы оценки степени тяжести состояния по менопаузальному индексу (ММИ) Kupperman, ESAS, качества жизни (MOS-SF-36), в модификации Российского Межнационального Центра, боли (ВАШ); идентифицировали тип общих адаптационных реакций по Л.Х.Гаркави.

Результаты. После проведения КсТ были установлены важные преимущества нового метода, связанные с быстрым регрессом патологической психосоматической симптоматики. Значительно снизились показатели ММИ ($p < 0,05$), 96,8% пациенток отметили полное купирование болевых ощущений при нагрузке, достоверно снизились проявления нейровегетативных нарушений ($p = 0,02 - 0,04$), увеличилось соотношение антистрессорных реакций к стрессу, что совпадало с данными повышения качества жизни.

Закключение. Высокая эффективность используемой технологии демонстрирует возможность предупреждения развития хирургической менопаузы с клиническим проявлением посткастрационного синдрома для улучшения качества жизни и социальной реабилитации пациенток молодого возраста с онкопатологией репродуктивных органов.

Ключевые слова:

рак шейки матки, рак молочной железы, посткастрационный синдром, ксенонотерапия, экспоненциальный режим дозирования, адаптационные реакции

Для корреспонденции:

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: shikhliarova.a@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>

SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103

Scopus Author ID: 6507723229

Информация о финансировании: работа проведена при поддержке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Кит О.И., Попова Н.Н., Шихлярова А.И., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Меньшенина А.П., Жукова Г.В., Протасова Т.П., Арапова Ю.Ю. Развитие посткастрационного синдрома и корригирующее действие ксенона в экспоненциальном дозовом режиме у пациенток молодого возраста с онкопатологией репродуктивных органов. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(3): 6-17.
<https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-1>

Получено 30.12.2019, Рецензия (1) 20.03.2020, Рецензия (2) 01.07.2020, Принята к печати 01.09.2020

DEVELOPMENT OF POSTCASTRATION SYNDROME AND CORRECTIVE EFFECT OF XENON IN EXPONENTIAL DOSE REGIMEN IN YOUNG PATIENTS WITH GYNECOLOGICAL CANCERS

O.I.Kit, N.N.Popova, A.I.Shikhlyarova*, E.M.Frantsiyants, T.I.Moiseenko, A.P.Menshenina, G.V.Zhukova, T.P.Protasova, Yu.Yu.Arapova

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,
63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose of the study. Investigation of possible optimization of treatment in patients with breast cancer and cervical cancer with low-dose xenon therapy.

Patients and methods. The study included 156 patients with pT1B2N0M0 cervical cancer (CC) and pT2N1M0 breast cancer (BC) of the reproductive age (29–45 years) after radical treatment, including forced surgical castration in hormone-positive breast cancer with concomitant gynecological pathology. Since the formation of pathological syndromes, 1 cycle (5 sessions) of low-dose xenon inhalation therapy (XT) was performed, with an algorithm for xenon dose calculation and exposure according to the exponential pattern of decreasing concentration and increasing exposure, with an individual approach. Together with general clinical and laboratory examinations, we used international scales for assessing the severity of the patient condition by the Kupperman menopausal index (MMI), ESAS, quality of life (MOS-SF-36), in a modification of the Russian International Center, pain (VAS); the types of general adaptive reactions were identified by the method of L.Kh. Garkavi.

Results. Important advantages of a new method associated with a rapid regression of pathological psychosomatic symptoms were revealed after XT. MMI values ($p < 0.05$) decreased, 96.8% of patients reported no pain at all on activity, manifestations of neurovegetative disorders significantly decreased ($p = 0.02–0.04$), and the coefficient of antistress reactions to stress increased, which was congruent with the data on improving the quality of life.

Conclusion. High efficiency of the technology demonstrated possible prevention of surgical menopause development and clinical manifestations of postcastration syndrome in order to improve the quality of life and social rehabilitation of young patients with gynecological cancers.

Keywords:

cervical cancer, breast cancer, postcastration syndrome, xenon therapy, exponential dose regimen, adaptive reactions

For correspondence:

Alla I. Shikhlyarova – Dr. Sci. (Biol.), professor, senior researcher of the laboratory for studying the pathogenesis of malignant tumors National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia
Address: 63 14 line, Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: shikhlyarova.a@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>
SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103
Scopus Author ID: 6507723229

Information about funding: the work was carried out with the support of the National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Kit O.I., Popova N.N., Shikhlyarova A.I., Frantsiyants E.M., Moiseenko T.I., Menshenina A.P., Goncharova A.S., Zhukova G.V., Protasova T.P., Arapova Yu.Yu. Development of postcastration syndrome and corrective effect of xenon in exponential dose regimen in young patients with gynecological cancers. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(3): 6-17. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-3-1>

Received 30.12.2019, Review (1) 20.03.2020, Review (2) 01.07.2020, Accepted 01.09.2020

В современной структуре онкологических заболеваний у женщин около 40% занимают опухоли репродуктивной системы [1, 2], среди которых безусловным лидером является рак молочной железы (РМЖ) — 20,9%, второе место — рак шейки матки (РШМ) с частотой встречаемости 5,9% [3, 4]. Эти проблемы приобретают особую актуальность в связи с увеличением среди онкологических больных числа молодых женщин репродуктивного возраста, оказавшихся после хирургической кастрации в эпицентре собственных системных нарушений нейроэндокринной регуляции, инверсии процессов метаболизма и психологического статуса [5–8].

Такие события, во-первых, связаны с канцеролитическими влияниями опухоли на состояние внутренней среды. Во-вторых, после радикального лечения опухоли и выключения функции яичников происходит смена триггерного механизма. А именно, ведущим патогенетическим фактором становится гипоестрогения, которая и формирует не менее сложную метаболическую картину посткастрационного синдрома задолго до наступления естественного менопаузального периода. Частота встречаемости данного симптомокомплекса составляет от 50 до 100% среди прооперированных женщин [9]. Для женщин молодого возраста удаление яичников является необратимой утратой репродуктивной функции и, в отличие от естественного климактерия, это всегда стресс, когда организм ни физиологически, ни психологически не подготовлен к наступлению преждевременной менопаузы [10, 11]. Иными словами, в отличие от естественных процессов угасания репродуктивной функции, одномоментное тотальное выключение функции яичников сопровождается остро текущей нейро-гормональной и метаболической перестройкой организма [12]. Сценарий течения рака молочной железы, имеющего катастрофическое ускорение распространения среди женщин молодого возраста, также развивается, затрагивая важнейшие системные регуляторные и исполнительные механизмы нейро-гормонального статуса [13, 14]. Это требует постоянного совершенствования и развития новых подходов лечения, включая использование технологий восстановительной медицины [15–19]. В качестве альтернативной коррекции эстрогендефицитных состояний используется заместительная терапия натуральными эстрогенами, при этом

нивелируются нейровегетативные проявления, но риск развития сердечно-сосудистых и обменно-эндокринных нарушений сохраняется [20, 21].

Существующие лечебно-реабилитационные программы с использованием методик плазмафереза, релаксации, аутотренинга, фитотерапии, ЛФК, массажа, а также назначением противотревожных средств из группы высокопотенциальных транквилизаторов бензодиазепинового ряда, в том числе трициклических и тетрациклических антидепрессантов и нейролептиков, не всегда имеют положительный результат в достижении полной нормализации нарушенного нейровегетативного и психоэмоционального статуса.

Учитывая проблему выбора адекватной сопроводительной терапии для купирования комплекса побочных эффектов, мы обратили внимание на медицинский опыт использования инертного газа — ксенона, который относят к высокоперспективным факторам коррекции функциональных нарушений при различной патологии, в том числе и онкологических заболеваний. Известно, что ксенон не обладает тератогенными и мутагенными свойствами, а его клиническое влияние характеризуется ноотропным, антидепрессантным, антигипоксическим, иммуностимулирующим, противовоспалительным эффектом [22–24]. Причем, в реабилитационный период рекомендуется применять субнаркозные дозы этого биологически активного фактора.

Казалось бы, что, учитывая антистрессорное влияние ксенона, не требуется специального тестирования индивидуальной чувствительности и подбора доз. Однако такой стандартизованный подход для пациенток с гормонположительным РМЖ и РШМ на раннем этапе после хирургического лечения оказывается не вполне подходящим. Это связано с развитием неадекватного ответа на фоне формирования постмастэктомического и постовариэктомиического синдромов или их симультанного течения, что и отмечалось на практике в виде высокой реактивности и бурных вегетативных проявлений после субнаркозных доз ксенонотерапии, отказом от медицинской помощи.

В силу этих обстоятельств для создания адекватного дозового режима нами была взята за основу теория общих неспецифических адаптационных реакций организма, содержащая представления о многоуровневой периодической системе

реагирования, принципах и технологиях активационной терапии, как научно-обоснованного подхода к управлению процессами повышения резистентности организма [25].

Цель исследования: исследовать возможность оптимизации лечения больных РМЖ и РШМ при помощи низкодозной ксенонотерапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Критериями включения при формировании групп исследования были репродуктивный возраст (до 45 лет), диагноз — местнораспространенный РШМ и РМЖ, прохождение комплексного лечения в ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ в 2016–2018 гг., этап хирургического лечения. Все протоколы исследования были подготовлены в соответствии с этическими стандартами Декларации Хельсинки (1964, в редакции 2013 г.) и одобрены этическим комитетом при ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ.

В первую основную группу были включены 60 женщин с местнораспространенным РШМ, госпитализированные в онкогинекологическое отделение ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ для комплексного лечения, включающего модифицированную экстирпацию матки с придатками (классификации по River III), у которых в раннем послеоперационном периоде развились признаки посткастрационного синдрома. Степень распространённости процесса по классификации TNM соответствовала $pT_{1b}N_0M_0$ ($n=14$), $pT_{2a}N_0M_0$, по данным гистологического анализа — плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. Вторая основная группа состояла из 60 пациенток репродуктивного возраста, госпитализированных в отделение опухолей кожи, мягких тканей и молочной железы № 1 ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ с целью выполнения оперативного лечения в объеме радикальной мастэктомии по Маддену. Степень распространённости процесса по классификации TNM соответствовала $T2N0M0$ st II, данные гистологического анализа — инфильтрирующая карцинома. В третью основную группу были включены 36 пациенток с гормон-позитивными (люминальными) подтипами РМЖ и такими сопутствующими генитальными патологиями, как миома матки (23 человека, 64,3%), эндометриоз (9 человек, 25,1%), киста яичников (4 человека, 11,2%). Ранее этим пациенткам было проведено комбинированное лечение (операция в объеме мастэктомии по Маддену

и гормональная терапия), а далее — хирургическое лечение в объеме лапароскопической экстирпации матки с придатками. Проведению операции предшествовало получение от пациенток согласия на завершение фертильной функции. Степень распространённости процесса по классификации TNM соответствовала $pT2N3M0$ st III, по данным гистологического анализа была диагностирована инфильтрирующая карцинома.

Специально для данного исследования на основании принципов активационной терапии нами был разработан новый экспоненциальный дозовый алгоритм ингаляционной терапии ксеноном, направленный на моделирование гармоничного адаптивного ответа организма путем плавного пошагового увеличения малых доз ксенона по экспоненте с коэффициентом 0,7 и реципрокного уменьшения времени проведения каждой процедуры. Это исключало возможность передозировки и обеспечивало мягкое, но продуктивное восстановление показателей функционального состояния онкологических больных после хирургической кастрации по поводу местнораспространенного РШМ и гормонпозитивного РМЖ. В работе использовали ксенон медицинский — КсеМед, лекарственная форма — газ сжатый, производство ООО «АКЕЛА-Н», Россия, Московская область, г. Химки, № 99/363/4, регистрационное удостоверение ЛС-000121–240810. Инструкция по применению ксенона (Фармакопейная статья 42–2891–97 от 8. 10. 1999 г. и Фармакопейная статья предприятия № 42–0523–5109–04. Класс опасности — 4 по ГОСТ 12.1007). Приказ МЗ РФ № 363 от 10.10.1999 г. Применение ксенона в медицинской практике. Технология включала выполнение 5 процедур ксенонотерапии (КсТ), начиная с третьего дня после хирургической кастрации, проводимой через день в утренние часы. В течение первой процедуры дозовый алгоритм начинался с подачи концентрации ксенона 12–14% в объеме вдыхаемой ксенон-кислородной смеси в течение 20 минут. Далее, на последующих процедурах концентрация ксенона и величина экспозиции реципрокно изменялись: 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.. Иными словами, экспоненциальный режим постепенного увеличения малых доз ксенона сопровождался обратным режимом — экспоненциальным снижением экспозиции.

Критериями эффективности методики считались клинические проявления в виде поверхностного сна, спокойного дыхания и снижения частоты сердечных сокращений относительно исходных данных. Степень тяжести посткастрационного симптомокомплекса оценивали по результатам модифицированного менопаузального индекса (ММИ) Kupperman (1959), в модификации Е.В. Ува-

ровой (1983), оцениваемого в баллах [26]. На этапах лечения проводили идентификацию различных типов адаптационных реакций (сигнальные критерии морфологического состава крови) по Гаркави.

Определение адекватности обезболивания проводили по субъективным показателям опросников с оценкой степени интенсивности боли по

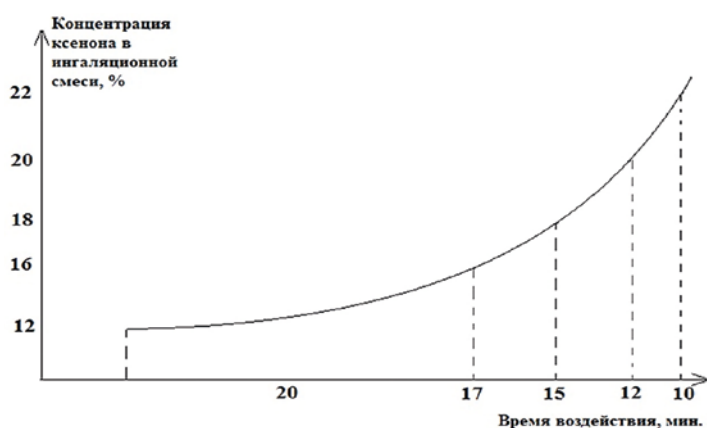


Рис. 1. Расчетная экспоненциальная кривая дозового алгоритма ксенонотерапии, отражающая увеличение концентрации ксенона в ксенон-кислородной смеси (по вертикали), сопряженного с уменьшением экспозиции воздействия (по горизонтали).

Таблица 1. Структура клинических проявлений посткастрационного синдрома у больных РШМ, в зависимости от проведенного лечения с применением ксенонотерапии и без таковой, %

Показатели	После операции, n=60	Основная группа с КсТ, n=32	Контрольная группа, без КсТ, n=28
	%	%	%
Повышение АД	62,7	56,2	71,4
Головная боль	56,1	56,2	71,4
Головокружение	56,1	50,0	64,2
Потливость	72,6	37,5*	78,5
Приливы жара	59,4	43,7*	78,5
Аритмия	33,9	37,5	35,7
Нарушение сна	59,4	25,0*	100,0
Апатия	100,0	18,7*	85,6
Повышенная утомляемость	72,6	12,5*	78,5
Снижение работоспособности	56,1	12,5*	85,6
Тревожность	66,6	25,0*	71,4
Снижение аппетита	13,2	12,5	14,2
Психоэмоциональные жалобы	85,8	18,7*	78,5
Боли в мышцах	49,5	12,5	21,4
Нарушение углеводного обмена	13,2	12,5	14,2

Примечание: * – статистически значимо отличается от значений в контрольной группе, $p < 0,05$

графической визуально-аналоговой шкале (ВАШ): 0 баллов — нет боли, 10 баллов — максимальная боль. Пациенты определяли свои болевые ощущения через 6 часов, 24 часа и на третьи сутки после операции [27]. Послеоперационная анальгезия считалась удовлетворительной при уровне интенсивности боли ВАШ не выше 4 баллов. Полученные данные обрабатывали с помощью стандартных компьютерных методик (Statistuca, 8. MicrosoftExcel). При сравнении групп использовали параметрический Т-критерий Стьюдента и непараметрический U-критерий Манна-Уитни, критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика основных ранневременных менопаузальных нейровегетативных и эмоциональных расстройств у больных с диагнозом РШМ, обусловленных развитием посткастрационного

синдрома, и состояние симптоматики после стандартного лечения и после применения КсТ представлены в таблице 1.

Анализ клинических данных показал, что в раннем послеоперационном периоде для всех пациенток было характерно преобладание психоэмоциональных нарушений: апатия в 100%, психоэмоциональные жалобы у 85,8%, повышенная утомляемость у 72,6%, тревожность у 66,6%, нарушение сна у 59,4%. Нейровегетативный симптомокомплекс так же включал довольно выраженные проявления: повышенное артериальное давление, потливость и приливы жара наблюдались у больных в 65–72%, головная боль и головокружение — в 56,3%, что соответствовало общеизвестным литературным источникам.

Сравнительный анализ групп после проведения КсТ показал преимущество нового метода, связанного с быстрым регрессом патологической симптоматики: такие вегетативные проявления, как потливость и приливы жара, снизились в 2 раза; тревожность — в 2,8 раза; нарушение сна —

Таблица 2. Структура клинических проявлений посткастрационного синдрома у пациенток с диагнозом РМЖ и вынужденной кастрацией с применением ксенотерапии и без таковой, %

Показатели	После операции, $n=36$	Основная группа КсТ, $n=19$	Контрольная группа, без КсТ, $n=17$
	%	%	%
Повышение АД	61,6	36,8*	75,4
Головная боль	78,4	36,8*	52,2
Головокружение	78,4	26,3*	52,2
Потливость	67,2	26,3*	75,4
Приливы жара	67,2	26,3*	75,4
Аритмия	42,0	13,2*	29,0
Нарушение сна	100,0	36,8*	87,0
Апатия	86,8	26,3*	75,4
Повышенная утомляемость	25,2	13,2*	75,4
Снижение работоспособности	100,0*	36,8*	58,8
Тревожность	95,2*	26,3*	58,8
Снижение аппетита	25,2	36,8	34,8
Психоэмоциональные жалобы	100,0	26,3*	87,0
Боли в мышцах	42,0	26,3	34,8
Нарушение углеводного обмена	25,2	26,3	29,0

Примечание: * — статистически значимо отличается от значений в контрольной группе, $p<0,05$

в 4 раза; психоэмоциональные жалобы снизились в 4,2 раза; снижение работоспособности в 6,8 раз; повышенный уровень утомляемости уменьшился в 6,2 раза.

Что касается пациенток с гормонположительными (люминальными) подтипами РМЖ, то многовариантность и тяжесть клинической симптоматики посткастрационных изменений после вынужденной хирургической кастрации малоизучены и недостаточно отражены в литературных источниках. В осуществленном нами исследовании был проведен анализ наиболее активно проявляемых клинических признаков посткастрационного синдрома и их редукции с помощью использования Кс Т. Эти данные представлены в таблице 2.

Анализ результатов показал, что использование персонализированной технологии экспоненциального программирования низкодозной ксенонотерапии у пациенток с гормонположительным РМЖ после тотального удаления яичников значительно отличается от результатов пациенток с аналогичным диагнозом и лечением без включения ксенонотерапии. Это нашло отражение в положительной динамике и регрессе патологической симптоматики со стороны нейровегетативных нарушений. Прежде всего удалось нормализовать уровень артериального давления; снизить частоту

эпизодов аритмии, головной боли и головокружения в 2 раза; вегетативных кризов — в 3 раза; снизить частоту тревожности в 2,5 раза; нарушения сна — в 2,3 раза; апатии — в 3 раза; психоэмоциональных жалоб — в 3,5 раза; повышенной утомляемости — в 6 раз.

Балловый коэффициент позволил определить частоту выявления и степень тяжести ММИ у пациенток, перенесших вынужденную кастрацию, данные о которых отображены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, уровень ММИ, характеризующий легкую степень психоэмоциональных и соматических нарушений у пациенток с диагнозом РМЖ после вынужденной кастрации, встречался с наименьшей частотой и уровнем балльной оценки по сравнению с таковыми у больных с ММИ средней и тяжелой степени. Данные свидетельствуют о том, что в этот период у подавляющего большинства больных доминировала средняя и, особенно, тяжелая степень ММИ. Иная ситуация проявилась при сопоставлении показателей, полученных после КсТ с группой без применения ксенона. Было отмечено, что в основной группе достоверно снизилась частота проявления ММИ средней и тяжелой степени (в 4,8 и 2,4 раза соответственно) и заметно уменьшился уровень балльной оценки. Этот коэффициент четко про-

Таблица 3. Определение степени тяжести посткастрационного синдрома у пациенток с диагнозом РМЖ и вынужденной кастрацией с применением ксенонотерапии

степень тяжести ММИ	после операции, n=36		основная группа, КсТ, n=19		контрольная группа, без КсТ, n=17	
	%	баллы	%	баллы	%	баллы
легкая степень	5,6%	22,6±3,5	73,6%	19,3±2,8	11,8%	24,4±2,9
средняя степень	19,6%	41,2±3,1	12,2%	37,2±2,0*	58,5%	44,2±3,4
тяжелая степень	72,8%	61,3±4,2	12,2%	54±3,6	29,5%	66,1±6,1

Примечание: * – статистически значимо отличается от значений в контрольной группе, $p<0,05$

Таблица 4. Купирование болевого синдрома в послеоперационном периоде у больных РШМ при проведении ксенонотерапии

Показатели	после операции, n=60	основная группа, КсТ, n=32	контрольная группа, без КсТ, n=28
	%	%	%
Боль в покое	59,2	12,6*	31,5
Боль при незначительной нагрузке	70,4	19,2*	45,5

Примечание: * – статистически значимо отличается от значений в контрольной группе, $p<0,05$

демонстрировал результативность используемой технологии ксенонотерапии в условиях симулированного течения постмастэктомического и посткастрационного синдрома у молодых пациенток с диагнозом гормонположительный РМЖ.

Нами учитывалось, что в комплексе комбинированного лечения онкологических больных хирургический компонент является одним из основных. Послеоперационная боль — неизбежный симптом прооперированного больного, обусловленный хирургическим повреждением тканей, наличием дренажей и, в ряде случаев, развитием послеоперационных осложнений. Однако, послеоперационная боль обычно недооценивается и может приводить к кардиореспираторным, тромбоэмболическим и другим осложнениям с ухудшением качества жизни [28]. Онкологические пациенты более других нуждаются в защите от операционной агрессии, связанной с радикализмом, удалением регионарных лимфатических коллекторов, с актуализацией вопроса об эффективных методах купирования боли в раннем послеоперационном периоде. Для оценки выраженности субъективных проявлений болевого синдрома оценивали интенсивность боли в покое и при умеренной физической нагрузке на 3-и и 9-е сутки после операции. В основной группе больных предлагалось определить свои болевые ощущения до и после проведения сеанса терапии ксеноном.

На примере определения степени выраженности болевого синдрома у больных с диагнозом РШМ было установлено, что на 3-и сутки после оперативного вмешательства, до начала проведения ксенонотерапии, у всех исследованных больных средний уровень боли составил 3 балла (диапазон 2–4). При этом 59,2% пациенток зафиксировали боль в области послеоперационной раны в покое и 70,4% больных — боль при незначительной нагрузке (при перемещении в кровати).

По завершении курса ксенонотерапии жалобы на болевые ощущения предъявляли не более 12,6% пациенток с диагнозом РШМ, тогда как в контрольной группе относительное число таких пациенток составило 44,8% (табл. 4).

При анализе результатов анальгезирующего действия ксенона у больных с люминальными подтипами РМЖ в раннем посткастрационном периоде отмечено, что уже после первой процедуры ксеноном практически все пациентки (96,8%) отметили полное купирование болевой симпто-

матики в покое и значительное снижение болевых ощущений при нагрузке. Выраженный обезболивающий эффект сохранялся в течение 10–12 часов. Также обращает на себя внимание факт купирования мигренозной боли в 4-х случаях, без использования дополнительных медикаментов, даже после однократной процедуры ксенон-кислородной смесью.

Для определения адаптационного статуса мы использовали алгоритм, который включал, во-первых, индивидуальную оценку типа АР на разных этапах исследования и формирование общегрупповой структуры АР, во-вторых, вычисление количественной доли и формирование кластера каждой реакции в группе и, наконец, расчет коэффициента соотношения суммарного кластера антистрессорных реакций к таковому для стресса ($K=AC/C$). Фактически, данный коэффициент представлял относительный цифровой эквивалент доминирующего адаптивного состояния и позволял объективизировать эффективность используемой ксенонотерапии.

При изучении структуры АР в группе пациенток с РШМ в раннем послеоперационном периоде были отмечены глубокие изменения реактивности организма патологического характера. У подавляющего большинства больных была идентифицирована общая неспецифическая реакция стресс в острой форме. Частота выявления этой реакции возросла более чем в 2 раза относительно фона (до операции). Напротив, частота развития интегральной реакции спокойной активации физиологического типа сократилась практически в 4 раза, а повышенная активация не была выявлена ни в одном случае. На протяжении восстановительного послеоперационного периода при стандартном режиме сопроводительной терапии ситуация кардинально не менялась, а именно превалировала реакция стресс, которая приобретала хроническую форму.

Применение программированных режимов низкодозной ксенонотерапии в раннем послеоперационном периоде у пациенток с РШМ способствовало формированию структуры АР. Доминирующим звеном стали реакции антистрессорного типа, частота выявления которых приближалась к 80%. Из них преобладающим типом была реакция тренировки, характеризующаяся выраженностью анаболических процессов, развитием охранительного торможения в ЦНС, функциональной активностью органов эндокринной

и тимико-лимфатической системы в пределах нижней половины нормы, плавным повышением неспецифической, в том числе противоопухолевой, резистентности. В интерпретации Л.Х.Гаркави, М.А.Уколовой, Е.Б.Квакиной, нормотип этой реакции характеризуется повышением противовоспалительного потенциала, что имеет большое значение для ускорения процессов заживления и восстановления защитных систем.

Говоря об изменении интегрального показателя адаптационного статуса, представленного $K=AC/C$, можно видеть, что его исходные значения снизились в 8,7 раза после оперативного вмешательства, что свидетельствовало о закономерном сдвиге соотношения в сторону патологического типа АР — стресса. В период восстановительной терапии без применения ксенона величина $K=AC/C$ возросла всего в 1,6 раза относительно предыдущего уровня. В отличие от этого, динамика соотношения АР/С существенно возросла после применения программированных режимов низкодозной ксенонотерапии, превысив значения K после операции в 17,5 раз. Данный показатель продемонстрировал высокую значимость биотропного влияния ксенона для регуляции адаптационного статуса организма и, следовательно, возможности регресса посткастрационного синдрома у женщин репродуктивного возраста после радикальных онкогинекологических операций. Данные изменения соотношения АР на этапах лечения больных РШМ могут быть проиллюстрированы графической кривой (непрерывная линия), отражающей ход

адаптивных процессов в результате индивидуализированного подхода с помощью разработанных режимов малых доз ксенона (рис. 2).

Для сравнения нами был проведен анализ структуры АР у больных РМЖ с формированием постмастэктомического синдрома, комплексное лечение которых включало радикальную операцию на молочной железе. Важный момент в рассматриваемой группе больных с РМЖ представляло сравнение структуры АР через 9 дней после операции, когда восстановительный период проходил без применения низкодозной ксенонотерапии. Судя по полученным данным в группе больных без применения ксенона не отмечено ни одного случая хронической формы стресса, при этом полностью восстановилась структура антистрессорных реакций, близкая к исходной. Отличия были в том, что в исходном состоянии доминировала реакция повышенной активации, а в последующем восстановительном периоде она развивалась в 1,4 раза меньшем числе случаев. При этом наибольший кластер составляла реакция тренировки, которая представляла собой симптомокомплекс, который приводит не к истощению, а к накоплению резервов с небольшими энергетическими тратами и умеренной функциональной активности регулирующих систем, деятельность которых сбалансирована.

При изучении структуры АР у больных РМЖ с формированием постмастэктомического синдрома, после проведения низкодозной ксенонотерапии ситуация была практически идентичной.

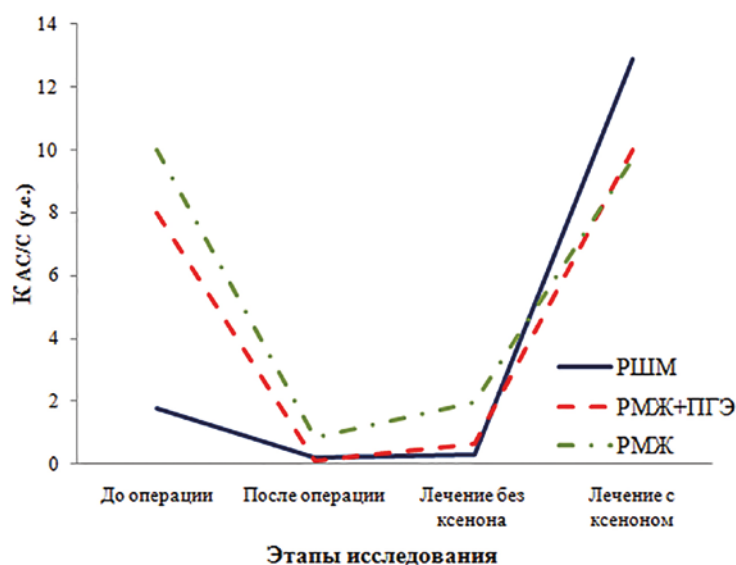


Рис. 2. Динамика соотношения антистрессорных реакций и стресса у молодых больных с онкопатологией репродуктивных органов при развитии посткастрационного синдрома и проведения ксенонотерапии.

Структура АР состояла только из кластеров антистрессорных реакций с двукратным превышением частоты развития реакции тренировки над спокойной и повышенной активацией, представленность каждой из которых была одинаковой. В данном случае представлялось уместным сравнение уровня значений $K=AC/C$ при использовании ксенонотерапии и без нее при РМЖ, которое показывало одинаково устойчивые показатели доминирования антистрессорных реакций. Именно эта параллель приводила к выводу об отсутствии необходимости включения данной технологии реабилитации и восстановительной терапии у данной группы пациенток.

Напротив, на фоне этих результатов с РМЖ наглядно проявлялась ситуация, которая указывала на обязательное включение ксенонотерапии при гормонопозитивных подтипах РМЖ, когда хирургическое лечение не ограничивается только мастэктомией, но при наличии выраженной патологии гениталий, также сопровождается хирургической кастрацией. Так, при рассмотрении соотношения AC/C в период по истечении 9 дней после удаления яичников у больных РМЖ без применения ксенона величина $K=AC/C$ была меньше, чем исходная в 12 раз, хотя и превышала послеоперационный уровень значений (рис. 2).

В такой же период времени после окончания применения разработанного программированного режима низкодозной ксенонотерапии после хирургической кастрации была продемонстрирована возможность достижения максимально высокого $K=AC/C$, превышающего таковой без использования ксенона в 15,2 раза. Именно это кардинальное отличие подчеркивало необходимость эффективного использования такого биологически активного фактора, как ксенон, оказывающего регуляторное воздействие на интегральные адаптивные механизмы организма как целого.

Следует отметить, что включение механизмов, лимитирующих или полностью подавляющих развитие стресса под влиянием адекватной функциональной нагрузки, затрагивает прежде всего высшие регуляторные центры ЦНС, в частности, гипоталамо-гипофизарную регуляцию щитовидной и половых желез, коры надпочечников, меж-

системных иммунно-гормональных отношений, процессов метаболизма, пролиферации, апоптоза. Иными словами, малая пусковая причина, роль которой в данном случае выполняет ксенон, способна обеспечить запуск каскада сложных функциональных преобразований на уровне регуляторных и исполнительных систем организма, способствуя поддержанию структуры физиологических реакций через процессы самоорганизации. Благодаря возможности развития различных дискретных состояний организм, как сложная открытая нелинейная система, совершает фазовые переходы в наиболее выгодное в данный момент состояние. При стрессорной реакции осуществляется защита путем повреждения и больших энерготрат, а при физиологических нагрузках такой ответ биологически нецелесообразен, и даже малое воздействие (ксенон) на фоне действия большого (противоопухолевое лечение) вызовет адекватную ОНАР физиологического типа другого уровня реактивности, что и было нами подтверждено. Однако, необходимо учесть, что тяжесть стрессорного воздействия будет различна при проведении хирургического лечения РМЖ с последующей хирургической кастрацией или ограниченная только радикальной операцией на молочной железе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведение исследований позволило обосновать эффективность использования персонализированного подхода ксенонотерапии путем разработки программируемого экспоненциального алгоритма дозирования ксенон-кислородной смеси. В результате был получен выраженный регуляторный эффект, заключающийся в восстановлении адаптационного статуса на фоне удаления органов репродуктивной системы у женщин детородного возраста. Этот эффект демонстрирует свое важное значение для обоснования предупреждения развития хирургической менопаузы с клиническим проявлением посткастрационного синдрома в виде функциональных психоэмоциональных и нейрогуморальных нарушений с целью улучшения качества жизни и социальной реабилитации.

Участие авторов:

Кит О.И. – определение актуального направления исследования, общее руководство исследованием.

Попова Н.Н. – непосредственное выполнение исследования, обработка и анализ результатов, участие в написании статьи.

Шихлярова А.И. – формулировка цели исследования, формирование дизайна исследования и алгоритма воздействия, анализ результатов, написание статьи.

Франциянц Е.М. – участие в анализе результатов.

Моисеенко Т.И. – постановка конкретных клинических задач исследования, контроль состояния пациентов.

Меньшенина А.П. – непосредственное формирование групп пациентов и клиническое сопровождение исследования.

Жукова Г.В. – участие в анализе результатов исследования и написании статьи.

Протасова Т.П. – оценка адаптационного статуса пациентов.

Арапова Ю.Ю. – оценка показателей психосоматического состояния пациентов.

Список литературы

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893–2917. <https://doi.org/10.1002/ijc.25516>
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
3. Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность). Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В., 2018. 250 с. Доступно по: <https://docplayer.ru/68451567-Zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2016-godu.html>
4. Аксель Е.М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. *Онкогинекология*. 2018;(3(27)):64–78.
5. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Кузнецов И.Н., Серова О.Ф., Узденова З.Х., Герфанова Е.В. Рак шейки матки: проблемы профилактики и скрининга в РФ. *Доктор.Ру*. 2019;(11(166)):50–54.
6. Мазитова, М.И., Антропова Е.Ю., Мардиева Р.Р. Посткастрационный синдром. *Дневник Казанской медицинской школы*. 2018;(1(19)):108–110.
7. Колбасова Е.А., Киселева Н.И., Арестова И.М., Кожар Е.Д., Яроцкая Н.Н. Содержание стабильных продуктов деградации монооксида азота у пациенток после хирургического выключения функции яичников в динамике послеоперационного периода. *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации*. 2015;(1):136–138.
8. Levine ME, Lu AT, Chen BH, Hernandez DG, Singleton AB, Ferrucci L, et al. Menopause accelerates biological aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016 16;113(33):9327–9332. <https://doi.org/10.1073/pnas.1604558113>
9. А.С.О, Дьяченко В.Г. Качество жизни больных раком молочной железы в процессе комплексной противоопухолевой терапии. *Вестник Общественного Здоровья И Здравоохранения Дальнего Востока России*. 2016;(4(25)):4.
10. Семиглазова Т.Ю., Телетаева Г.М., Козявин Н.А., Загатина А.В. Диагностика и профилактика кардиотоксичности у больных раком молочной железы с позиций онколога и кардиолога. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2017;13(3):17–27.
11. Хохлова С.В., Коломиец Л.А., Кравец О.А., Морхов К.Ю., Нечушкина В.М., Новикова Е.Г. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака шейки матки. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. 2018;8(3s2):178–189. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-178-189>
12. Колбасова Е.А., Киселева Н.И., Арестова И.М. Сравнительная клинко-гормональная характеристика состояния здоровья и качество жизни женщин с хирургической и естественной менопаузой. *Вестник витебского государственного медицинского университета*. 2014;13(2):78–86.
13. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, Menopause, Estrogen Treatment, and Cognitive Aging: Clinical Evidence for a Window of Opportunity. *Brain Research*. 2011 Mar 16;1379:188–198. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.031>
14. Новикова Е.Г., Каприн А.Д., Трушина О.И. Взгляд онкогинеколога на скрининг рака шейки матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(5):39–43.
15. Игошина Т.В. Психофизиологическое обоснование применения метода ингаляции ксенона при коррекции невротических, связанных со стрессом расстройств у лиц опасных профессий: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2017, 25 с.
16. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. Проблемы качества жизни онкологических больных. *Вопросы онкологии*. 2017;63(3):368–374.

17. Corradetti B, Pisano S, Conlan RS, Ferrari M. Nanotechnology and Immunotherapy in Ovarian Cancer: Tracing New Landscapes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;370(3):636–646. <https://doi.org/10.1124/jpet.118.254979>
18. Покуль Л.В. Природные и растительные биологические активные компоненты: возможности и перспективы в коррекции дисфункции молочных желез у пациенток репродуктивного возраста после тотальной овариэктомии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014;13(2):16–22.
19. Ярмолинская М.И. Опыт применения микро-низированного прогестерона в комбинированной гормональной терапии у женщин в пери- и постменопаузе. *Акушерство и гинекология*. 2014;(9):108–113.
20. Прокопьева Т.А., Напольских В.М., Горбунова Е.Е. Качество жизни как критерий эффективности гормонотерапии в программе реабилитации больных цервикальным раком. *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов*. 2016;(1):79–81.
21. Тотчиев Г.Ф., Котикова Н.П. Возможности преодоления негативных последствий климактерического синдрома. *Гинекология*. 2015;17(6):11–13.
22. Довгуша В.В., Довгуша Л.В. Физические механизмы физиологического и биологического действия инертных газов на организм. Санкт-Петербург: Свое из-во, 2012.
23. Николаев Л.Л., Петрова М.В., Болихова Н.А., Добровольская Н.Ю., Потапов А.В. Ксенон как компонент терапии сопровождения при химиотерапии больных раком молочной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;(57):6–9.
24. Marx T, Schmidt M, Schirmer U, Reinelt H. Xenon as inhalation anaesthetic – Results from animal studies. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology*. 2000 Jan 1;9:124–128.
25. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С., Шихлярова А.И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. Екатеринбург: РИА «Филантроп». 2002: Часть 1., 2003: Часть 2.
26. Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Вихляева Е.М. М.: МИА, 2000.
27. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974 Nov 9;2(7889):1127–1131. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)90884-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)90884-8)
28. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJM, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013 Apr;118(4):934–944. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31828866b3>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, Scopus Author ID: 55994103100, ResearcherID: U-2241-2017

Попова Наталья Николаевна – врач-анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3891-863X>, SPIN: 5071-5970, AuthorID: 854895, Scopus Author ID: 57215858399

Шихлярова Алла Ивановна* – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, Scopus Author ID: 6507723229

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, Scopus Author ID: 55890047700, ResearcherID: Y-1491-2018

Моисеенко Татьяна Ивановна – д.м.н., профессор, старший научный сотрудник отделения опухолей репродуктивной системы ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4037-7649>, SPIN: 6341-0549, AuthorID: 705829, Scopus Author ID: 57194270696

Меньшенина Анна Петровна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения опухолей репродуктивной системы ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7968-5078>, SPIN: 6845-4794, AuthorID: 715810, Scopus Author ID: 57191983118

Жукова Галина Витальевна – д.б.н., старший научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8832-8219>, SPIN: 1887-7415, AuthorID: 564827, Scopus Author ID: 7005456284, ResearcherID: Y-4243-2016

Протасова Татьяна Пантелеевна – к.б.н., научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6364-1794>, SPIN: 4542-3581, AuthorID: 760427, Scopus Author ID: 57201681385

Арапова Юлия Юрьевна – к.б.н., научный сотрудник испытательного лабораторного центра ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4300-6272>, SPIN: 8454-0547, AuthorID: 208953, Scopus Author ID: 57208054166