

Е. В. Дорохов¹, Э. Д. Исагулян², П. А. Исаев³, Д. Ю. Семин³, В. В. Польшкин³

Лечение местных лучевых повреждений у больной раком молочной железы

¹ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России;

² ФГБУ НИИ Нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Москва;

³ МРНЦ им. А. Ф. Цыба филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Обинск

Цель настоящей публикации – демонстрация и разбор клинического случая эффективности стимуляции спинного мозга в лечении хронического медикаментозно-резистентного невропатического болевого синдрома у пациентки 52 лет, которой в 2000 г. проводилась лучевая терапия по поводу рака правой молочной железы. Через 10 лет обратилась с жалобами на боль и слабость в правой конечности. После осмотра и обследования был выставлен диагноз правосторонней постлучевой брахиоплексопатии. На фоне приема антидепрессанта и антиконвульсанта в течение года отмечался положительный эффект, который затем стал угасать. В связи с этим пациентке была имплантирована система эпидуральной электростимуляции шейного утолщения спинного мозга. В послеоперационном периоде было отмечено значительное улучшение анальгетического эффекта. Также удалось снизить дозы потребляемых анальгетиков. Продуктивность использования стимуляции спинного мозга в лечении хронических болевых синдромов невропатического генеза была неоднократно показана в результатах клинических исследований и мета-анализов. Тем не менее, эффекты этого метода лечения при постлучевых повреждениях нервной системы, а также их возможные патофизиологические механизмы изучены недостаточно. Приведенный клинический пример является одним из первых не только в отечественной, но и в мировой литературе и обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Ключевые слова: рак молочной железы, постлучевая брахиоплексопатия

На сегодняшний день брахиоплексопатии являются относительно редким осложнением лучевой терапии. В мире их частота не превышает 1–2 %, а лечение вызывает озабоченность широкого круга специалистов.

Как правило, консервативное лечение лучевых брахиоплексопатий сводится к коррекции

болевого синдрома, нарушений чувствительности и восстановлению активных движений в конечности [1,7,8,10]. Для уменьшения болевого синдрома широко применяют электростимуляцию [1,7,8]. Однако периферическая нейростимуляция имеет временный эффект, требуется проведение повторных сеансов и курсов стимуляции. Кроме того, на поздних стадиях, когда поражение периферических нервов прогрессирует, эффективность периферической нейростимуляции значительно снижается [1,7,8].

В настоящей публикации описан пример эффективности стимуляции спинного мозга у больной, которой через 10 лет после проведенного в 2000 г. комбинированного лечения рака правой молочной железы развилось поражение правого плечевого сплетения с тяжёлым невропатическим болевым синдромом.

Материалы и методы

Пациентка Н., 52 лет, обратилась с жалобами на боль (до 8 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ)) и отсутствие движений в правой верхней конечности, осиплость голоса и опущение правого верхнего века.

Из анамнеза выяснилось, что с 10 января по 17 марта 2000 г. она получала комбинированное лечение по поводу инфильтративного рака правой молочной железы ($uT_3N_2M_0$). Лечение состояло из предоперационной лучевой терапии в дозе 40 Гр, проводившейся в течение 8 дней, последующей правосторонней мастэктомии по Холстеду и послеоперационной лучевой терапии, проводившейся в течение следующих 40 дней с облучением надключичных (44 Гр) и подключичных (40 Гр) лимфоузлов справа, а также парастеральных лимфоузлов с обеих сторон (40 Гр).

Спустя 10 лет после проведенного лечения, ее стало беспокоить прогрессирующее ощущение «онемения» в правой кисти, которое постепенно распространилось на всю правую верхнюю конечность. В 2011 г. присоединилась осиплость голоса и птоз правого верхнего века. Больная была вынуждена обратиться в онкологическое учреждение, где ранее проходила лечение. Выполнено комплексное обследование, включающее МРТ шейного отдела позвоночника и спинного мозга, МРТ правого плечевого сустава, электромиографию и др. Диагностированы протрузии межпозвоночных дисков С2-3, С3-4 С4-5, С6-7 размером до 3 мм и грыжа межпозвоночного диска С5-6 размером 4 мм, без признаков компрессии спинного мозга или корешков спинномозговых нервов. Гипотрофия надостной, подостной и дельтовидной мышц, признаки артроза правого плечевого сустава,

Таблица 1.
Показатели электронейромиографии пациентки Н, 50 лет

Корешки	Нервы	Мышцы	Амплитуда М-ответа, мВ	СПВ моторная, м/с	РЛ, мсек.	Амплитуда Н-ответа, мкВ	СПВ сенсорная, м/с
C5, C6	n. axillaris	m. deltoideus	0,635 ↓	--	0	--	
C5, C6	n. musculocutaneus	m. biceps brachii	6,27	--	0	--	
C7, C8, Th1	n. radialis	m. triceps brachii	8,91	--	0	--	
C5, C6, C7		m. brachioradialis	1,82 ↓	69,4	2,87 ↑	--	
C7, C8		m. extensor indicis	1,99 ↓	82,7 56,5 63,8	2,12	--	
C8, Th1	n. ulnaris	m. abductor digiti minimi	5,09 ↓	59,1 61,4	1,52	1,3	69,6 53,6
C8, Th1	n. medianus	m. abductor pollicis brevis	3,69 ↓	53,8 57,2	1,53	5,9 0,7	55,8 64,4

Примечание: СПВ – скорость проведения возбуждения по нерву, РЛ – резидуальная латенция. Значения амплитуд М-ответа и Н-ответа, приведены в нескольких стандартных точках, значения СПВ – на нескольких стандартных отрезках нерва.

а также многочисленные очаги фиброза мягких тканей верхнего плечевого пояса и шеи. Признаков метастатического или неопластического поражения мягких тканей не было выявлено. При электромиографии были выявлены признаки поражения правого плечевого сплетения с преимущественным вовлечением верхнего первичного пучка в виде снижения амплитуды М-ответа, преимущественно при исследовании подмышечного, лучевого, локтевого и срединного нервов, также увеличения резидуальной латентности при исследовании (табл. 1).

Установлен диагноз постлучевой плексопатии и назначено лечение. На протяжении последующих двух лет пациентка регулярно принимала Прегабалин в суточной дозе 450–600 мг, однако при этом интенсивность болевого синдрома уменьшалась на 1–2 балла. Кроме того, проявлялся выраженный побочный эффект в виде «дневной сонливости». В связи с возобновлением болей обратилась за консультацией в клинику нервных болезней, где при осмотре установлены следующие патологические изменения: отек, периферический монопарез и гипотрофии всех групп мышц правой верхней конечности, синдром чувствительных нарушений в виде гипоалгезии, тактильной, температурной, суставно-мышечной и вибрационной гипоэстезии, кисточковой и тактильной аллодинии.

Выраженность болевого синдрома в правой верхней конечности достигала 7–8 баллов по ВАШ. Выраженность болевых симптомов невропатии по шкале NTSS-9 достигала 19,96 баллов. По диагностическим шкалам DN4, Pain Detect и LANSS значения составили 9, 25 и 20 баллов соответственно, что подтвердило невропатический характер болевого синдрома. Синдром Горнера справа в виде птоза и миоза, что, учитывая отсутствие структурных повреждений головного мозга, ствола и спинного мозга, вероятнее всего позволяет говорить о поражении как плечевого, так и шейного сплетений и возможной заинтересованности шейного симпатического ствола. Ввиду отсутствия полноценной фармакотерапии невропатической боли на протяжении трех лет с момента появления болевого синдрома были назначены препараты: Габапентин в начальной дозе 300 мг/сут с постепенным повышением до 1800 мг/сут, Дулоксетин в дозе 60 мг/сут. Рекомендованы пассивная и активная гимнастика, массаж. На фоне лечения, вначале установлено снижение болевого синдрома по шкале NTSS-9 – уменьшилось до 13,63 баллов (на 31,7 % от исходного уровня). Однако этот эффект продлился в течение полугода, после чего интенсивность болевого синдрома стала прогрессировать и к июню 2014 г. достигла 5–6 баллов по ВАШ. Кроме того, прогрессировал монопарез правой верхней конечности. В дистальных отделах он достиг степени пlegии, а в проксимальных отделах – 2–3 баллов. Температурная, болевая

и тактильная чувствительность на правой верхней конечности полностью «выпали», однако сохранялись вибрационная (3 балла) и суставно-мышечная чувствительность. В связи с недостаточным эффектом терапии в отношении болевого синдрома пациентке было рекомендовано повышение суточной дозы Габапентина до 3600 мг. Интенсивность болевого синдрома вновь уменьшилась до 3 баллов по ВАШ. Однако при этом были отмечены побочные эффекты – появились жалобы на постоянную сухость во рту, выраженную сонливость, было отмечено повышение концентрации печеночных ферментов (АЛТ до 200 МЕ/дл, АСТ – до 150 МЕ/дл, Г-ГТ – до 250 МЕ/дл). В связи с этим больная была вынуждена вернуться в прежней суточной дозе Габапентина – 1800 мг/сут. Интенсивность болевого синдрома при этом достигала 6 баллов по ВАШ. В связи с недостаточной эффективностью фармакотерапии болевого синдрома пациентке была предложена имплантация тестового эпидурального электрода для стимуляции шейного утолщения спинного мозга с целью улучшения противоболевого эффекта в НИИ Нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН.

Имплантация тестового эпидурального электрода была проведена чрескожным способом под рентгеновским контролем (электронно-оптический преобразователь) на область шейного утолщения спинного мозга, с наружным выведением. В послеоперационном периоде проводилась тестовая стимуляция со следующими параметрами: частота импульсов 70–150 Гц, длительность импульса от 200 до 300 мксек, амплитуда от 1,5 до 5,0 мВ. При этом пациентка отметила появление парестезий (в виде ощущения «вибрации») в правой верхней конечности, появления температурной чувствительности в правой кисти. В связи с положительным результатом тестовой стимуляции была имплантирована полностью вся система с подкожным генератором импульсов, и заданы 10 программ в рамках указанных выше параметров стимуляции.

Еще в течение полугода после операции больная продолжала принимать Габапентин в суточной дозе 1800 мг и Дулоксетин в суточной дозе 60 мг, а также пользоваться стимулятором. При этом сохранялся стабильный эффект – интенсивность боли уменьшилась до 2–3 баллов по ВАШ (на 45 % от дооперационного уровня), значение по шкале NTSS-9 составило 11,97 баллов (на 30,7 % ниже дооперационного уровня). Однако дополнительный эффект в виде улучшения температурной чувствительности регрессировал. В настоящее время, т. е. через 1 год после имплантации, уровень интенсивности боли у пациентки составляет 3–4 балла по ВАШ, значение по шкале NTSS-9 достигает 15,33 балла. Суточную дозу Габапентина удалось снизить до 900 мг. Выраженность монопареза правой руки, отека правой

кисти и синдрома Горнера справа не изменилась, сохраняется осиплость голоса. Однако пациентка отмечает общее улучшение качества жизни и продолжает работать по специальности.

Результаты и обсуждение

Основными особенностями клинической картины заболевания у пациентки Н. является, прежде всего, достаточно длительный (более 10 лет) срок развития постлучевого повреждения нервной системы. По данным литературы эти сроки могут составлять от нескольких месяцев до десятилетия [1,6-8,10-12], но в большинстве описанных случаев не превышают ближайших 5-6 лет от облучения. В подобных случаях особенно актуальным становится дифференциальный диагноз с неопластическим или метастатическим поражением.

Следует отметить, что, несмотря на длительное изучение постлучевых брахиоплексопатий во всем мире, появление новых возможностей функциональной и визуализационной диагностики, до сих пор нет однозначных критериев, которые позволяли бы провести достоверный дифференциальный диагноз между постлучевым и неопластическим поражением плечевого сплетения [7,10]. В большинстве литературных источников, включая последние исследования в качестве ориентировочных критериев предлагаются: отсутствие признаков метастатического или опухолевого поражения по данным нейровизуализации, а также наличие миохимических разрядов, выявляемых при проведении игольчатой электромиографии [1,7,10,11]. Кроме того, следует учитывать и особенности клинического течения. Принято считать, что при неопластическом или метастатическом поражении лучевого сплетения двигательные нарушения развиваются позже, чем болевой синдром [8,11]. Однако все указанные критерии не являются вполне достоверными. Так, на МРТ часто не видно мелких метастатических очагов, даже при контрастировании. ПЭТ-КТ также не всегда позволяет достоверно исключить отсутствие неопластического или метастатического поражения. Миохимические разряды, несмотря на то, что они считаются достоверным признаком постлучевой плексопатии, встречаются лишь у 60 % пациентов с данной патологией [7,8,11].

В этой связи мы обратились еще к одному критерию, а именно – полученной дозе облучения.

Установлено, что сроки развития и степень повреждения плечевого сплетения зависят от полученной дозы облучения. Согласно данным литературы, частота развития лучевых плексо-

патий уменьшалась по мере внедрения новых технологий, позволяющих снизить общую дозу облучения, а также разделять сеансы на более мелкие фракции. Так, если в 1950-х годах, когда пациенты при лучевой терапии получали в среднем дозу 60 Гр, разделенную на фракции по 5 Гр, а частота развития постлучевых брахиоплексопатий при этом составляла 66 %, то к 1980-м годам пациенты стали в среднем получать дозу 45–50 Гр, разделенную на фракции по 3 Гр, а частота развития постлучевых поражений плечевого сплетения снизилась до 10–15 % [7]. В настоящее время по данным мировой литературы частота развития плексопатии плечевого сплетения в результате лучевой терапии рака молочной железы составляет не более 1–2%, при условии, что общая доза облучения не превышает 45–50 Гр, а суточная доза – не более 2 Гр [7,8]. Однако помимо общей дозы облучения необходимо также учитывать размеры облучаемых областей, их локализацию и возможное перекрытие [1].

Из-за отсутствия достоверной информации о режимах лучевой терапии и использовавшемся оборудовании не было возможности оценить точные размеры и форму зон облучения у пациентки Н. Однако, учитывая довольно высокие дозы на каждую группу лимфоузлов (по 40–44 Гр), можно предположить, что зоны облучения были весьма крупными, и также весьма вероятно их перекрытие. В частности, осиплость голоса в отсутствие псевдобульбарного синдрома, а также признаков поражения ствола мозга, указывает на весьма вероятное поражение мягких тканей шеи и верхних дыхательных путей с развитием их фиброза, что в свою очередь свидетельствует о том, что зона облучения надключичных лимфоузлов вероятнее всего захватывала шейную область. Большой объем поражения правого плечевого сплетения с вовлечением как верхних, так и нижних стволов, наличием синдрома Горнера, указывает на то, что область облучения подключичных лимфоузлов также была обширной и вероятнее всего перекрывалась с зоной облучения надключичных лимфоузлов. Область облучения парастернальных лимфоузлов обычно не перекрывает стволы нервных сплетений. Это позволяет предположить, что суммарная доза, приведшая к развитию постлучевой плексопатии, составляет $44 + 40 = 84$ Гр, что почти в 2 раза выше доз, рекомендуемых в мировой литературе. Данный факт, в свою очередь является дополнительным аргументом в пользу наличия у пациентки именно лучевого поражения плечевого сплетения, а не метастатического.

Основной же особенностью данного клинического случая является эффективность стимуляции спинного мозга. Использование ней-

ростимуляции в реабилитации больных как с постлучевыми, так и с травматическими повреждениями плечевого сплетения является пространственным и рекомендуется многими авторами [1,7,8,10,11]. Однако речь, как правило, идёт о периферической нейростимуляции и миостимуляции. Применение стимуляции шейного отдела спинного мозга у пациентов с постлучевой плексопатией в литературе не описано.

Стимуляция спинного мозга для лечения хронических болевых синдромов применяется во всем мире с 1967 г., после появления в 1965 г. теории воротного контроля Р. Мелзака и П. Уолла [12]. Однако, несмотря на длительное применение и широкое распространение во всем мире, в настоящее время нет достоверного объяснения механизмов действия стимуляции спинного мозга в отношении боли. Теория воротного контроля Мелзака-Уолла, лишь частично объясняет эффективность стимуляции спинного мозга. Это связано с тем, что она не оказывает эффекта на острую ноцицептивную боль (как должно следовать из теории воротного контроля). В то же время наилучший эффект наблюдается в отношении невропатической боли. В связи с этим был проведен ряд исследований на животных, где было показано что у анальгетического действия стимуляции спинного мозга имеются и иные механизмы, в частности – усиление выработки тормозных нейромедиаторов (ГАМК) и активация тормозных вставочных нейронов на сегментарном уровне. Кроме того, в последних исследованиях было показано, что в механизме анальгетического эффекта участвует также активация надсегментарных структур [6,12].

К основным показаниям для стимуляции спинного мозга в настоящее время относятся постламинэктомический синдром и комплексный регионарный болевой синдром I и II типов [6, 12]. Критериями отбора являются: наличие невропатической боли в четко локализованной области, соответствующей дерматомам одного-трёх корешков спинномозговых нервов, сохранность чувствительности в зоне боли, отсутствие тяжелой сопутствующей соматической патологии, отсутствие психических отклонений, а также отсутствие ложных ожиданий у пациента.

Как правило, при тяжелых повреждениях плечевого сплетения с развитием глубокого пареза, сенсорного дефицита и тяжёлого деафферентационного болевого синдрома, рекомендуемым методом хирургического лечения является деструкция зоны входа задних корешков. Тем не менее, в литературе имеется ряд описанных случаев эффективности стимуляции шейного утолщения спинного мозга в отношении болевого

синдрома при авульсии плечевого сплетения [2 4]. Главным критерием отбора в таких случаях является сохранность глубокой чувствительности в пораженной конечности.

У пациентки Н. отмечался сенсорный дефицит, но при этом суставно-мышечная и вибрационная чувствительность всё же присутствовала, хотя и была значительно снижена, что послужило основанием целесообразности имплантации тестового электрода.

Уже на фоне тестовой стимуляции было отмечено уменьшение интенсивности боли. Однако, наиболее неожиданным эффектом явилось частичное восстановление температурной чувствительности в правой кисти. Этот эффект трудно объяснить с позиций известных на сегодняшний день теорий о механизмах действия стимуляции спинного мозга. Однако его продолжительность в течение около 6 месяцев позволяет утверждать, что вероятность плацебо-эффекта в данном случае минимальна. Кроме того, снижение температурной чувствительности скорее всего можно объяснить прогрессированием чувствительных нарушений вследствие продолжающегося дегенеративного процесса в плечевом сплетении. Как отмечалось выше, однозначных взглядов на механизмы действия стимуляции спинного мозга на нервную систему до сих пор полностью не изучены. Это утверждение ещё более справедливо для постлучевых поражений нервной системы. В литературе имеется только одна публикация с результатами исследования влияния стимуляции шейного утолщения спинного мозга на уровень метаболизма глюкозы в головном мозге у пациентов с постлучевой энцефалопатией [5]. В данном исследовании было отмечено достоверное увеличение метаболизма глюкозы в зонах, расположенных вокруг очагов лучевого повреждения головного мозга у пациентов на фоне низкоамплитудной и высокочастотной стимуляции шейного утолщения спинного мозга. Также в литературе описан один клинический случай успешного лечения болевого синдрома у пациента с постлучевым поперечным миелитом методом стимуляции спинного мозга [9]. Однако ни в одной из указанных публикаций не дается достоверное патофизиологическое объяснение наблюдаемым эффектам.

Таким образом, описанная нами методика стимуляции спинного мозга у больной с местными лучевыми повреждениями, после комбинированного лечения рака молочной железы является эксклюзивным примером наблюдения ожидаемых эффектов и наряду с другими подобными публикациями – дополнительным аргументом необходимости дальнейшего клинического исследования механизмов, лежащих в их основе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пасов В. В., Бардычев М. С. Анализ частоты развития местных лучевых повреждений у больных раком молочной железы // Мед. радиол. и радиацион. безопасность. – 2001. – № 5 – С. 71–76.
2. Abdel-Aziz S., Ghaleb A. H. Cervical spinal cord stimulation for the management of pain from brachial plexus avulsion // Pain Medicine. – 2014. № 15 – P. 712–714.
3. Brill S., Aryeh I. G. Neuromodulation in the Management of Pain from Brachial Plexus Injury // Pain Physician. – 2008. – № 11 – P. 81–85.
4. Chang Chien G. C., Candido K. D., Saeed K., Knezevic N. N. Cervical spinal cord stimulation treatment of deafferentation pain from brachial plexus avulsion injury complicated by complex regional pain syndrome // A&A Case Reports. – 2014. – № 3 – P. 29–34.
5. Clavo B., Robaina F., Montz R. et al. Modification of glucose metabolism in radiation-induced brain injury areas using cervical spinal cord stimulation // Acta Neurochirurgica. – 2009. – № 151. – P. 1419–1425.
6. Cruccu G., Aziz T. Z., Garcia-Larrea L. et al. EFNS guidelines on neurostimulation // Eur J Neurol. – 2007. – № 14. – P. 952–970.
7. Delanian S., Lefaix J. L., Pradat P. F. Radiation-induced neuropathy in cancer survivors // Radiotherapy and Oncology. – 2012. – № 105. P. 273–282.
8. Gosk J., Rutowski R., Reichert P., Rabczynski J. Radiation-induced brachial plexus neuropathy – aetiopathogenesis, risk factors, differential diagnostics, symptoms and treatment // Folia Neuropathologica. 2007. – № 45. P. 26 – 30.
9. Hamid B., Haider N. Spinal cord stimulator relieves neuropathic pain in a patient with radiation-induced transverse myelitis // Pain Practice. – 2007. – № 7. P. 345 – 347.
10. Pradat P. F., Delanian S. Late radiation injury to peripheral nerves // Handbook of Clinical Neurology. – 2013. № 115. P. 743–758.
11. Rubin D. I. Diseases of the plexus // CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. – 2008. № 3. P. 156–179.
12. Wolter T. Spinal cord stimulation for neuropathic pain: current perspectives // Journal of Pain Research. – 2014. – № 7. P. 651 – 663.

*E. V. Dorokhov¹, E. D. Isagulyan², P. A. Isaev³,
D. Yu. Semin³, V. V. Polkin³*

Treatment of local radiation lesions in breast cancer patients

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University
²N. N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery
Moscow

³A. F. Tsyb Medical Radiological Research Center –
branch of the National Medical Research Radiological
Center
Obninsk

The purpose of this paper is the demonstration and analysis of the effectiveness of spinal cord stimulation in treatment of chronic drug-resistant neuropathic pain in a patient with radiation-induced plexopathy. She underwent radiation therapy for cancer of the right breast in 2000. Ten years later she complained with pain and weakness her right arm. After physical examination and investigation right-side brachial plexopathy was diagnosed. Antidepressant and anticonvulsant had positive effect during one year but then pain appeared again. That is why the patient has been implanted the system of epidural electrostimulation of thickening of the cervical spinal cord. During the post-operative period significant improvement of pain relief was noted. The doses of analgesics were decreased. Spinal cord stimulation efficacy for treatment of chronic pain was repeatedly proved in clinical investigation and meta-analyses. Nevertheless spinal cord stimulation effects on radiation-induced neurological disorders and possible pathophysiological mechanisms are not enough examined. All these facts require further investigation.

Key words: breast cancer, postradiation brachial plexopathy

Поступила в редакцию 26. 10. 2015 г.