

УДК 577.124.8 + 618.14:616-006

ІРИНА АНДРІЇВНА ГРОМАКОВА, ПАВЛО ПАВЛОВИЧ СОРОЧАН
НАТАЛІЯ ЕДУАРДІВНА ПРОХАЧ, ІННА СЕРГІЇВНА ГРОМАКОВА
ІРИНА МИКОЛАЇВНА КРУГОВА

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

ГЕМАТОЛОГІЧНІ, ІМУНОЛОГІЧНІ ТА ЕНДОКРИННІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА РАК ТІЛА МАТКИ З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ РІЗНОЇ ВИРАЖЕНОСТІ ПРИ КОМБІНОВАНОМУ ПРОТИПУХЛИННОМУ ЛІКУВАННІ

Мета дослідження. Визначити особливості гематологічних, імунологічних та ендокринних порушень при комбінованому лікуванні хворих на рак тіла матки (РТМ) з інсулінорезистентністю різної вираженості.

Матеріали та методи. Обстежено 28 хворих на РТМ I–III стадії із гістологічно діагностованою аденокарциномою. Усім хворим було проведено пангістеректомію та післяопераційний курс дистанційної гамма-терапії на апараті «РОКУС-АМ» методом дрібного фракціонування. Сумарна осередкова доза складала 40–45 Гр на точки А та В. Обстеження проводили у 3 етапи: до лікування, після хірургічного лікування та після курсу променевої терапії (ПТ). Досліджено показники імунного статусу: субпопуляції лімфоцитів (CD3+, CD8+, CD19+); фагоцитарну активність нейтрофілів; рівні циркулюючих імунних комплексів та імуноглобулінів А, М, G. Гематологічні показники визначено за допомогою аналізатора SF-3000 «SYSMEX». Рівні сироваткового інсуліну та кортизолу оцінювали імуноферментним методом. Вираженість інсулінорезистентності визначали за індексом НОМА. Рівні екскреції мелатоніну з сечею визначали за реакцією з ортофталевим альдегідом.

Результати. Виявлено специфічні зміни імунних, гематологічних показників, рівнів інсуліну, кортизолу та мелатоніну на етапах комбінованого лікування у хворих з інсулінорезистентністю різної вираженості.

Висновки. У хворих на рак тіла матки з інсулінорезистентністю після проведення променевого лікування виявляються нижчі порівняно з хворими без інсулінорезистентності абсолютні кількості лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів. Рівень тромбоцитів після лікування залежав від вираженості інсулінорезистентності і був нижчим у хворих з вихідно високою інсулінорезистентністю. У всіх хворих відмічено підвищення відносної кількості еозинофілів після променевого лікування. Більш висока відносна та абсолютна кількість еозинофілів спостерігається у хворих з високою інсулінорезистентністю. Хворі з високою інсулінорезистентністю після завершення променевого лікування мають більшу кількість еритроцитів та вищий рівень гемоглобіну порівняно з хворими без інсулінорезистентності і з низькою інсулінорезистентністю. Хворі з високою інсулінорезистентністю мали вищі рівні кортизолу на всіх етапах лікування. Екскреція мелатоніну у цих хворих зменшувалася при проведенні хірургічного та променевого лікування, а після його завершення добова екскреція гормону була майже вдвічі нижчою за цей показник у групах без інсулінорезистентності та з низькою інсулінорезистентністю. Хворим з інсулінорезистентністю доцільно проводити супровідну терапію, спрямовану на обмеження негативного впливу променевого лікування. Враховуючи широке коло імуномодуючих властивостей мелатоніну та зважаючи на його значне зниження, у хворих з інсулінорезистентністю може бути корисним залучення мелатоніну до схем супровідного лікування онкологічних хворих.

Ключові слова: рак тіла матки, інсулінорезистентність, імунний статус, кортизол, мелатонін, променева терапія.

Епідеміологічні та клінічні дані свідчать про наявність тісного зв'язку між інсулінорезистентністю та онкологічними захворюваннями. Інсулінорезистентність і пов'язані з нею гіперінсулінемія та запалення розглядають як фактори ризику раку шлунково-кишкового тракту, печінки, підшлункової залози, грудної залози, тіла матки, простати та ін. З іншого боку, хронічний стрес, викликаний хворобою, може бути причетним до розвитку інсулінорезистентності, частота якої значно вища в онкологічних хворих. Слід очікувати, що негативні наслідки протипухлинного лікування за умов погіршення чутливості до інсуліну будуть більш вираженими порівняно з хворими без інсулінорезистентності. Водночас свідчення щодо ускладнень протипухлинного лікування у онкологічних хворих з інсулінорезистентністю обмежені невеликою кількістю експериментальних та клінічних досліджень.

В експериментах встановлено підвищення мієлотоксичності, викликаного 5-фторурацилом, у тварин з інсулінорезистентністю за наявності і при відсутності ожиріння [1]. У онкологічних хворих з ожирінням не відмічено підвищення мієлотоксичності порівняно з хворими, які мали нормальну масу тіла при проведенні протипухлинного лікування [2–4]. Дослідження рівнів інсуліну та ступеня інсулінорезистентності у цих хворих не проводились.

Мета роботи — визначити особливості гематологічних, імунологічних та ендокринних порушень при комбінованому лікуванні хворих на рак тіла матки з інсулінорезистентністю різної вираженості.

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 28 хворих на рак тіла матки (РТМ) I–III стадії із гістологічно діагностованою аденокарциномою. Усім хворим було проведено пангістеректомію та післяопераційний курс дистанційної гамма-терапії на апараті «РОКУС-АМ» методом дрібно-го фракціонування. Сумарна осередкова доза складала 40–45 Гр на точки А та В. Обстеження проводили в 3 етапи: до лікування, після хірургічного лікування та після курсу променевої терапії.

Популяційний склад лімфоцитів периферичної крові визначали з використанням панелі моноклональних антитіл (виробник — ТОВ «Сорбент»,

Москва) загальноприйнятим методом імунофлюорисцентної мікроскопії [5]. Аналізували вміст основних популяцій лімфоцитів — CD3⁺ (Т-загальних), CD8⁺ (Т-супресорів/цитотоксичних), CD19⁺ (В-лімфоцитів). Для визначення стану гуморальної ланки імунітету проводили дослідження вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові [6] та імуноглобулінів класів G, A, M із використанням наборів моноспецифічних сироваток проти імуноглобулінів людини (підприємство з виробництва бакпрепаратів НДІЕМ ім. М. Ф. Гамалєї РАН) [7]. При дослідженні фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові використовували метод завершеного фагоцитозу [8] у прямому візуальному тесті із застосуванням умовно-патогенного стафілокока (штам С-52). Оцінювали кількість фагоцитуючих нейтрофілів (ФН), фагоцитарне число (ФЧ), бактеріцидну активність нейтрофілів (БАН), індекс завершеності фагоцитозу (ІЗФ). Для дослідження рівня кортизолу та інсуліну в сироватці крові використовували набори реагентів для імуноферментного визначення «Стероид-ИФА-кортизол-01» (Росія, «Алкор Био») та «DRG Insulin ELISA (EIA-2935)» (Німеччина «DRG Instruments GmbH»). Індекс інсулінорезистентності (ІР) (індекс НОМА) розраховували за формулою: індекс НОМА = глюкоза крові натще (ммоль/л) × інсулін крові натще (мкОД/мл) / 22,5. Індекс НОМА більше 2,77 ум. од. розцінювали як наявність інсулінорезистентності (ІР). Рівень мелатоніну в сечі визначали за реакцією із ортофталевим альдегідом [9]. Сечу збирали з 8 до 20 год. (денна екскреція сечі) та з 20 до 8 год. (нічна екскреція сечі). Гематологічні показники визначали за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора SF-3000 «SYSMEX» (Японія). Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету програм БІОСТАТ (версія 4.03). Для перевірки достовірності відмінностей пов'язаних виборок використовували критерій Вілкоксона, непов'язаних виборок — критерій Манна-Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для з'ясування особливостей гематологічних, імунологічних та ендокринних зсувів при лікуванні

Таблиця 1

Показники глікемії та інсуліну натще та НОМА-ІР у хворих на рак тіла матки на етапах комбінованого лікування у групах з різною вираженістю інсулінорезистентності до лікування

Група	Етап	Глікемія натще, ммоль/л	Інсулін, мкОД/мл	НОМА-ІР, ум. од.
		медіана (мінімум-максимум)		
I (без ІР)	1	6,5 (4,9–8,0)	5,0 (3,7–6,2)	1,30 (0,99–1,85)
	2	6,7 (6,1–7,7)	6,0 (2,2–6,4)	1,72 (0,63–2,12)
	3	6,6 (4,6–9,0)	7,6* (5,7–22,1)	2,55* (1,16–6,58)
II (з низькою ІР)	1	6,6 (4,9–9,3)	14,1,9 (10,9–17,0)	4,17 (2,86–5,83)
	2	7,2 (5,9–9,0)	10,0 (2,1–13,3)*	3,09* (0,40–4,68)
	3	6,2 (4,5–10,1)	6,8 (2,7–12,0)*	1,57* (0,86–4,58)
III (з високою ІР)	1	7,6 (6,5–14,9)	22,8 (20,3–35,5)	7,40 (6,80–15,10)
	2	6,5* (3,0–7,6)	14,8* (4,7–35,8)	3,01* (1,36–10,06)
	3	6,9 (2,8–8,0)	10,5* (6,5–40,6)	3,42 * (2,05–12,57)

Примітка: * — різниця вірогідна у порівнянні з 1 етапом у межах групи, $p < 0,05$

хворих на рак тіла матки з інсулінорезистентністю різної вираженості хворих було розподілено на 3 групи.

За індексом НОМА-ІР, який є критерієм інсулінорезистентності (ІР), хворих на РТМ розподілили на осіб без ІР (НОМА-ІР < 2,77 ум. од.) — І група, з низькою ІР (НОМА-ІР = 2,77–6,00 ум. од.) — ІІ група та осіб з високою ІР (НОМА-ІР > 6 ум. од.) — ІІІ група (табл. 1).

Аналіз гематологічних та імунологічних показників у досліджуваних групах хворих виявив, що ще до лікування пацієнтки ІІ групи мали більшу кількість лейкоцитів, вірогідно вищу відносну та абсолютну кількість нейтрофілів та вірогідно нижчу відносну та абсолютну кількість лімфоцитів у порівнянні з показниками хворих І групи (табл. 2). У хворих ІІІ групи відмічено дещо вищу відносну та абсолютну кількість нейтрофілів та моноцитів та нижчу відносну кількість лімфоцитів у порівнянні з показниками хворих І групи, але ця різниця не була статистично значущою. Хворі ІІІ групи до початку лікування мали також вірогідно вищі рівні циркулюючих імунних комплексів та показники функціональної активності нейтрофілів (кількість фагоцитуючих нейтрофілів (ФН) та фагоцитарне число (ФЧ), що відбиває більш виражений ступінь запалення у хворих з високою інсулінорезистентністю (табл. 2).

На другому етапі, після хірургічного втручання, у хворих усіх досліджуваних груп відмічено підвищення загальної кількості лейкоцитів, абсолютної кількості нейтрофілів, абсолютної кількості еозинофілів і моноцитів та вірогідне підвищення абсолютної кількості тромбоцитів відносно показників, визначених на першому етапі. У хворих усіх груп відмічено зниження абсолютної кількості еритроцитів та рівня гемоглобіну. Вірогідних розбіжностей між досліджуваними показниками груп після хірургічного лікування не встановлено (табл. 2).

На третьому етапі дослідження після завершення променевого лікування хворі з ІР ІІ та ІІІ груп мали більш виражені порушення гематологічних та імунних показників порівняно з хворими без ІР. У хворих з ІР відмічено нижчі у порівнянні з І групою рівні лейкоцитів, загальної кількості лімфоцитів, абсолютної

кількості CD3+—клітин (табл. 2). У групах з різною вираженістю ІР рівні цих показників вірогідно на розрізнялися. В той же час у ІІІ групі відмічено більш низький у порівнянні з І та ІІ групами рівень тромбоцитів, більш високу відносну та абсолютну кількість еозинофілів та вищу відносну кількість моноцитів.

Рівень ЦІК був вірогідно нижчим у ІІ групі хворих та вірогідно вищим у ІІІ групі у порівнянні з І групою хворих. Після завершення лікування у пацієнток ІІІ групи спостерігали вищу відносно показників І та ІІ груп функціональну активність нейтрофілів.

Зважаючи на тісний зв'язок інсулінорезистентності із запаленням, можна припустити залучення імунних механізмів до розвитку більш вираженої тромбоцитопенії у хворих з ІР, які отримували протипухлинне лікування. На користь цього свідчать виявлені у таких хворих порівняно вищі рівні відносної та абсолютної кількості моноцитів, які є основними клітинами, що продукують цитокіни. Окремі цитокіни, як відомо, чинять супресорну дію на мегакаріоцитопоез та/або викликають стимуляцію системи макрофагальних фагоцитів [10, 11].

Аналіз кількості еритроцитів та рівня гемоглобіну після завершення лікування показав відсутність різниці цих показників між І та ІІ групою, тоді як у групі з високою інсулінорезистентністю ці показники були дещо вищими (табл. 2). Вважають, що у хворих з інсулінорезистентністю можуть превалювати еритропоетичні або еритросупресивні фактори, що позначається на кількості циркулюючих клітин. Добре відомо, що інсулін та інсуліноподібні фактори росту І та ІІ підтримують еритропоез *in vitro* та *in vivo* [12–14]. Водночас інсулінорезистентність супроводжується запаленням, яке може спричиняти еритросупресивну дію. Після променевого лікування в онкологічних хворих знижується рівень інсуліну (табл. 1) та, як нами було встановлено раніше [15], знижуються рівні прозапальних цитокінів, які можуть бути залучені до розвитку анемії. Можна припустити, що у хворих з високою інсулінорезистентністю після лікування баланс зміщується у бік еритропоетичних факторів, які запобігають розвитку анемії при проведенні протипухлинного лікування.

Таблиця 2

Гематологічні та імунологічні показники у хворих на РТМ з різною вираженістю інсулінорезистентності на етапах дослідження

Показник	Етап дослідження	Медіана (мінімум-максимум)		
		I група	II група	III група
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	1	6,5 (4,8–7,2)	6,8 (6,1–8,7)	6,6 (5,0–8,5)
	2	8,3 ^x (8,0–8,6)	7,3 (5,0–12,3)	7,9 (3,5–8,5)
	3	4,5 ^x (4,1–4,7)	3,9 ^{x*} (3,7–4,7)	3,8 ^{x*} (2,3–5,6)
Лімфоцити, %	1	39,9 (33,8–42,7)	28,8* (17,4–33,9)	30,8 (24,1–35,9)
	2	28,5 ^x (23,2–35,2)	25,0 (21,5–34,9)	32,9 (27,2–39,4)
	3	18,5 ^x (13,9–23,5)	13,1 ^x (9,5–23,8)	15,0 ^x (9,9–18,2)
Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$	1	2,36 (2,03–2,90)	1,91 (1,48–2,95)	2,34 (1,30–2,87)
	2	2,27 (2,00–3,03)	2,27 (2,00–3,03)	2,27 (2,00–3,03)
	3	0,82 ^x (0,56–1,37)	0,50 ^{x*} (0,42–1,10)	0,54 ^{x*} (0,38–0,77)
Нейтрофіли, %	1	49,0 (42,6–56,4)	58,6* (56,0–76,1)	60,7 (52,3–64,8)
	2	58,4 ^x (54,2–66,4)	59,9 (58,2–68,0)	52,5 (48,8–55,9)
	3	61,8 ^x (60,6–65,4)	67,2 ^x (55,5–77,0)	67,4 ^x (42,2–72,3)

Продовження табл. 2

Показник	Етап дослідження	Медіана (мінімум-максимум)		
		I група	II група	III група
Нейтрофіли, ×10 ⁹ /л	1	3,19 (2,02–3,99)	4,11* (3,4–6,5)	3,90 (2,79–5,20)
	2	4,77 ^x (4,44–5,72)	4,48 (3,40–7,13)	3,87* (1,80–4,54)
	3	2,85 (2,45–2,95)	2,81 ^x (2,06–2,98)	2,59 ^x (0,95–3,89)
Еозинофіли, %	1	2,8 (1,9–4,7)	2,6 (1,1–5,4)	2,5 (1,4–3,0)
	2	2,8 (1,6–4,1)	4,2 ^x * (2,2–6,7)	3,9 ^x (2,7–5,3)
	3	7,0 ^x (2,2–13,0)	6,4 ^x (1,0–20,2)	9,2 ^x (3,8–24,0)
Еозинофіли, ×10 ⁹ /л	1	0,16 (0,11–0,34)	0,18 (0,09–0,40)	0,18 (0,07–0,23)
	2	0,24 (0,13–0,33)	0,28 (0,15–0,49)	0,32 ^x (0,11–0,42)
	3	0,31 ^x (0,10–0,52)	0,28 ^x (0,04–0,75)	0,46 ^x (0,15–0,54)
Моноцити, %	1	7,4 (7,1–10,7)	7,2 (4,6–12,4)	8,8 (4,8–10,1)
	2	7,6 (6,6–12,3)	8,1 (4,2–13,0)	10,1 ^x (6,2–14,0)
	3	9,9 ^x (7,3–11,4)	10,4 ^x (4,3–15,3)	13,5 ^x (7,5–16,0)
Моноцити, ×10 ⁹ /л	1	0,50 (0,44–0,51)	0,47 (0,40–0,92)	0,56 (0,41–0,66)
	2	0,63 ^x (0,57–0,98)	0,58 (0,25–0,99)	0,75 ^x (0,22–0,88)
	3	0,43 ^x (0,34–0,49)	0,40 (0,20–0,59)	0,42 ^x (0,36–0,55)
Еритроцити, ×10 ¹² /л	1	4,5 (3,9–4,6)	4,7 (4,5–5,2)	4,7 (4,3–5,7)
	2	4,0 ^x (3,6–4,2)	4,2 ^x (3,4–4,3)	4,2 ^x (3,5–4,8)
	3	4,0 ^x (3,9–4,5)	3,9 ^x (3,8–4,3)	4,4 ^x (3,4–4,5)
Гемоглобін, г/л	1	133,5 (127,0–148,0)	144,5 (131,0–151,0)	136,0 (132,0–163,0)
	2	118,0 ^x (106,0–133,0)	129,0 ^x (111,0–132,0)	123,0 ^x (104,0–135,0)
	3	119,5 ^x (115,0–130,0)	120,0 ^x (117,0–126,0)	126,0 ^x (102,0–135,0)
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	1	283,0 (228,0–336,0)	211,6* (164,0–259,0)	253,0 (162,0–382,0)
	2	328,5 ^x (291,0–360,0)	257,0 (244,0–409,0)	285,2 (211,0–348,0)
	3	238,0 ^x (193,0–284,0)	200,7 (138,0–260,0)	153,0 ^x * ^v (77,0–221,0)
CD3+, %	1	52,5 (39,0–56,0)	56,5 (43,0–62,0)	58,0 (49,0–60,0)
	2	57,5 (46,0–67,0)	56,5 (50,0–64,0)	55,0 (52,0–62,0)
	3	50,0 (46,0–57,0)	53,0 (47,0–62,0)	47,0 ^x (40,0–63,0)
CD3+, ×10 ⁹ /л	1	1,15 (0,90–1,50)	1,07 (0,80–1,70)	0,92 (0,70–1,60)
	2	1,27 (1,10–1,80)	0,98 (0,60–2,40)	1,40 (0,70–1,80)
	3	0,41 ^x (0,28–0,80)	0,29 ^x (0,20–0,60)	0,20 ^x (0,17–0,40)
CD8+, %	1	32,5 (28,0–36,0)	32,5 (28,0–36,0)	31,0 (25,0–39,0)
	2	35,5 (29,0–44,0)	33,5 (28,0–46,0)	25,0 (22,0–39,0)
	3	24,5 ^x (23,0–32,0)	26,0 ^x (21,0–31,0)	31,0 (17,0–42,0)
CD20+, %	1	10,0 (5,0–12,0)	10,0 (4,0–14,0)	11,0 (5,0–13,0)
	2	6,5 ^x (5,0–7,0)	6,5 (5,0–12,0)	9,0 (4,0–13,0)
	3	4,0 (3,0–13,0)	7,0 (3,0–10,0)	6,0 (4,0–13,0)
CD20+, ×10 ⁹ /л	1	0,20 (0,10–0,30)	0,19 (0,06–0,26)	0,17 (0,08–0,30)
	2	0,14 ^x (0,12–0,15)	0,13 (0,10–0,20)	0,23 (0,05–0,40)
	3	0,05 ^x (0,02–0,10)	0,03 ^x (0,02–0,07)	0,05 ^x (0,02–0,06)
ЛТІ, ум. од.	1	4,9 (4,0–8,0)	5,9 (5,0–9,5)	5,3 (5,0–8,5)
	2	6,4 (4,8–7,6)	7,0 (5,0–8,6)	5,0 (4,4–6,8)
	3	11,0 ^x (5,8–14,4)	12,7 ^x (7,8–19,4)	14,0 ^x (11,6–19,6)
ЦІК, ум. од.	1	94,0 (76,0–106,0)	72,5 (40,0–138,0)	108,0* (101,0–176,0)
	2	107,0 (66,0–187,0)	91,0 ^x (40,0–128,0)	117,0 (62,0–133,0)
	3	111,0 (67,0–114,0)	73,5 (50,0–120,0)	134,0* ^v (78,0–139,0)
Ig G, г/л	1	11,3 (9,7–20,5)	10,8 (7,4–13,5)	12,4 (9,9–14,9)
	2	12,8 (11,9–17,9)	11,9 (7,3–17,9)	11,5 (9,9–14,6)
	3	11,1 (10,6–12,1)	10,3 (5,2–11,8)	11,6 (10,9–14,4)
Ig A, г/л	1	2,11 (1,53–2,61)	2,14 (1,38–2,76)	2,39 (1,86–3,09)
	2	2,37 (2,04–2,69)	2,59 ^x (1,92–2,98)	2,30 (1,86–2,95)
	3	2,30 (1,93–2,46)	1,95 (0,90–2,40)	2,30 (1,93–2,46)
Ig M, г/л	1	0,77 (0,70–0,85)	0,68 (0,60–0,87)	0,84 (0,59–1,01)
	2	0,82 (0,74–1,13)	0,77 (0,63–0,96)	0,84 (0,73–1,01)
	3	0,76 (0,48–1,32)	0,76 (0,42–1,16)	0,79 (0,68–1,05)
ФН, %	1	87,0 (82,0–90,0)	85,0 (74,0–92,0)	90,0* (89,0–96,0)
	2	90,0 ^x (88,0–96,0)	89,0 (80,0–94,0)	92,0 (76,0–94,0)
	3	88,0 (86,0–90,0)	90,0 ^x * (88,0–94,0)	92,0 (86,0–94,0)

Показник	Етап дослідження	Медіана (мінімум-максимум)		
		I група	II група	III група
ФЧ, ум. од.	1	3,8 (3,7–4,4)	4,1 (3,2–4,9)	4,7* (4,6–5,0)
	2	4,8 ^x (3,9–5,4)	4,0 (3,2–5,5)	4,0 (3,9–5,3)
	3	3,6 (3,1–4,4)	4,2 (3,0–6,2)	4,8* (3,8–5,4)
БАН	1	39,5 (34,6–40,3)	38,1 (33,4–40,7)	41,2 (37,5–43,3)
	2	39,2 (36,8–40,8)	39,5 (32,7–42,4)	39,0 (30,0–42,3)
	3	36,5 (35,5–39,3)	40,0* (36,3–42,2)	39,4* (36,4–40,6)
ІЗФ	1	0,85 (0,83–0,85)	0,86 (0,83–0,89)	0,90 (0,85–1,03)
	2	0,89 ^x (0,85–0,92)	0,89 (0,63–0,93)	0,90 (0,80–0,97)
	3	0,88 (0,81–0,93)	0,88 (0,78–0,99)	0,90 (0,86–0,96)

Примітки: різниця вірогідна: ^x — у порівнянні з I етапом у межах кожної групи, $p < 0,05$; * — при порівнянні показників II і I та III і I груп, $p < 0,05$; ^v — при порівнянні показників II та III груп, $p < 0,05$.

Аналіз вмісту кортизолу у сироватці крові хворих не виявив значної різниці рівнів ранкового кортизолу у хворих I та II груп на усіх етапах дослідження. Рівень денного кортизолу у цих групах не розрізнявся на етапах 1 та 3, а на другому етапі у пацієнток II групи був навіть вірогідно нижчим. Пацієнтки III групи мали значно вищі рівні ранкового кортизолу на етапах 1 та 2 дослідження та дещо вищий рівень денного кортизолу на 3-му етапі дослідження у порівнянні з I та II групами (табл. 3). Тобто, можна вважати, що пацієнтки III групи мали вищі порівняно з I та II групами середньодобові рівні кортизолу на всіх етапах дослідження. Внаслідок цього можна було б очікувати більш глибоку лімфопенію у хворих III групи, адже, як відомо, імуносупресорна активність кортизолу значною мірою пов'язана з індукованою гормоном запрограмованою загибеллю лімфоцитів [16]. Але різниця абсолютних кількостей лімфоцитів у пацієнток з низькою та високою ІР після завершення променевого лікування не була статистично значущою і величини цих показників були нижчими у порівнянні з відміченими у хворих без ІР. Це дає підстави вважати, що більш виражене зниження показників абсолютної кількості лімфоцитів у II та III групах зумовлене, головним чином, інсулінорезистентністю та пов'язаними з інсулінорезистентністю чинниками, такими як імуносупресорні цитокіни і, меншою мірою, із імуносупресорною дією кортизолу. До того ж індекси НОМА-ІР у II та III групах, які суттєво розрізнялися на першому етапі, перед проведенням променевого лікування майже

зрівнялися (табл. 1). Отже, можна припустити співставну супресорну дію пов'язаних з інсулінорезистентністю чинників щодо лімфоцитів протягом променевого лікування.

Підвищений рівень еозинофілів у хворих всіх груп після лікування, який відбиває підвищену активність Т×2-лімфоцитів, можливо, пов'язаний зі зсувом балансу Т×1/Т×2 у бік Т×2 клітин при проведенні протипухлинного лікування. У хворих III групи цей зсув може бути більш вираженим унаслідок дії кортизолу. Глюкокортикоїди, як відомо, мають здатність системно викликати супресію Т×1-клітинного імунітету і зсув у бік Т×2-опосередкованого гуморального імунітету [17].

Враховуючи позитивну дію мелатоніну щодо чутливості до інсуліну [18, 19], видалося доцільним дослідити рівні екскреції мелатоніну у хворих з різною вираженістю інсулінорезистентності на етапах комбінованого лікування. До проведення лікування у групах з ІР були вірогідно вищі рівні добової екскреції мелатоніну у порівнянні з групою без ІР (табл. 4). При цьому суттєвої різниці між денною та нічною екскрецією гормону не виявлено в жодній із груп. Після хірургічного втручання спостерігали підвищення добової екскреції мелатоніну в I та II групах за рахунок, головним чином, збільшення його нічної екскреції. Отримані дані про підвищення нічної екскреції мелатоніну після хірургічного лікування у зазначених хворих збігаються з даними літератури про збільшення синтезу мелатоніну за дії стресорного фактора саме

Таблиця 3

Рівні кортизолу у хворих на РТМ з різною вираженістю інсулінорезистентності на етапах дослідження

Час дослідження	Етапи дослідження	Медіана (мінімум-максимум)		
		I група	II група	III група
8 год	1	739,4 (394,8–1075,2)	656,7 (294,5,8–1167,6)	931,6 (539,8–1451,1)
	2	681,5 (532,0–973,5)	658,2 (459,7–830,3)	1341,6 ^v (949,8–1585,3)
	3	508,8 (446,4–784,3)	471,2 (360,0–904,4)	524,8 (485,1–1523,6)
16 год	1	289,6 (263,3–425,1)	308,2 (160,0–481,2)	302,1 (155,8–416,3)
	2	503,2 (272,4–775,8)	349,1 ^x (231,7–483,1)	519,1 ^v (431,8–931,0)
	3	351,3 (274,3–428,1)	225,2 (117,0–393,7)	444,3 (253,7–838,2)

Примітки: різниця вірогідна при порівнянні показників: * — I та III груп, $p < 0,05$; ^v — II та III груп, $p < 0,05$.

у нічні години. Так, наводяться дані про підвищення мелатонінпродукуючої функції при гострому і хронічному фізичному, а також психоемоційному стресі [20, 21]. Як один з механізмів підвищення продукування мелатоніну при стресі розглядають стимуляцію β -рецепторів пінеалоцитів високим рівнем циркулюючого норадреналіну, що зрештою приводить до стимуляції активності пінеальної N-ацетилтрансферази і підвищення синтезу мелатоніну. На користь цього механізму свідчать дані Dagnino-Subiabre [22] про максимальне підвищення рівня циркулюючого мелатоніну при хронічному фізичному стресі саме в нічний час, що узгоджується також зі знаннями про вищу чутливість ферменту до норадреналіну в темну пору доби [23].

У хворих III групи, з високою інсулінорезистентністю, після хірургічного лікування спостерігали зниження добової екскреції гормону порівняно з рівнем, який визначено до лікування. Зниження нічної екскреції гормону було статистично значущим (табл. 4). Зниження мелатоніну у хворих з високою інсулінорезистентністю може бути зумовлено більш вираженою у порівнянні з першими двома групами запальною реакцією на хірургічний стрес. Можливість реалізації такого механізму підтверджується даними, отриманими у хворих, яким проводили абдомінальну гістеректомію. Високі рівні фактора некрозу пухлин у цих хворих після оперативного втручання асоціювалися зі зниженням нічної продукції мелатоніну [24].

На 3-му етапі, після завершення променевого лікування, у хворих III групи спостерігали подальше зниження екскреції мелатоніну, а у хворих I та II груп рівень добової екскреції мелатоніну був нижчим порівняно з 2-м етапом, але не відрізнявся від встановленого до початку лікування.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на рак тіла матки з інсулінорезистентністю після проведення променевого лікування виявляються нижчі порівняно з хворими без інсулінорезистентності абсолютні кількості лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів. Рівень тромбоцитів після лікування залежав від вираженості інсулінорезистентності і був нижчим у хворих з вихідною високою інсулінорезистентністю.

2. У всіх хворих відмічено підвищення відносної кількості еозинофілів після променевого лікування. Більш висока відносна та абсолютна кількість еозинофілів спостерігається у хворих з високою інсулінорезистентністю.

3. Хворі з високою інсулінорезистентністю після завершення променевого лікування мають більшу кількість еритроцитів та вищий рівень гемоглобіну порівняно з хворими без інсулінорезистентності і з низькою інсулінорезистентністю.

4. Хворі з високою інсулінорезистентністю мали вищі рівні кортизолу на всіх етапах лікування. Рівень екскреції мелатоніну у цих хворих знижувався при проведенні хірургічного та променевого лікування, а після його завершення добова екскреція гормону була майже вдвічі нижчою за цей показник у групах без інсулінорезистентності та з низькою інсулінорезистентністю.

5. Хворим з інсулінорезистентністю доцільно проводити супровідну терапію, спрямовану на обмеження негативного впливу променевого лікування на найбільш уразливі ланки імунної системи. Враховуючи широке коло імуномодуючих властивостей мелатоніну та зважаючи на його значне зниження, у хворих з інсулінорезистентністю може бути корисним залучення мелатоніну до схем супровідного лікування онкологічних хворих.

Таблиця 4

Екскреція мелатоніну з сечею на етапах дослідження у хворих на РТМ з різною вираженістю інсулінорезистентності

Час доби	Етапи дослідження	Медіана (мінімум-максимум)		
		I група	II група	III група
Денна екскреція	1	23,9 (14,8–35,4)	28,7 (19,6–37,4)	34,9 (18,3–46,0)
	2	34,8 (11,7–59,6)	23,8 (16,7–49,3)	30,9 (4,7–94,1)
	3	24,6 (16,1–32,2)	25,1 (12,6–34,2)	10,4 ^x (3,3–33,2)
Нічна екскреція	1	21,7 (24,7–38,7)	35,0 (13,3–50,0)	34,0 (18,8–46,7)
	2	59,7 ^x (31,8–90,5)	56,9 ^x (9,5–39,8)	23,3 ^x (9,5–39,8)
	3	36,0 ^x (23,8–58,6)	35,0 (20,5–60,2)	18,6 ^x (4,2–28,4)
Добова екскреція	1	52,6 (30,6–58,9)	67,1 [*] (38,0–73,7)	67,6 [*] (37,1–92,7)
	2	97,6 (43,5–143,4)	80,7 (38,8–210,6)	54,2 (23,0–122,0)
	3	60,7 ^x (50,4–82,3)	60,9 (35,0–85,3)	29,0 ^{x*} (9,1–53,7)

Примітки: різниця вірогідна при порівнянні: * — показників I та II і I та III груп, $p < 0,05$; ^x — з показниками першого етапу в межах групи, $p < 0,05$.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Géresi K., Benkő K., Szabó B. et al. // Eur. J. Pharmacol. — 2012. — Vol. 696, N 1/3. — P. 172–178.
2. Jenkins P., Elyan S., Freeman S. // Eur. J. Cancer. — 2007. — Vol. 43, N 3. — P. 544–548.
3. Griggs J. J., Mangu P. B., Anderson H. et al. // J. Clin. Oncol. — 2012. — Vol. 30, N 13. — P. 1553–1561.
4. Carroll J., Protani M., Walpole E., Martin J. H. // Breast Cancer Res. Treat. — 2012. — Vol. 136, N 2. — P. 323–330.
5. Лебедев К. А. Иммунограмма в клинической практике / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. — М. : Наука, 1990. — 224 с.
6. Карпищенко А. И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика : справочник / под ред. проф. А. И. Карпищенко. — СПб. : Интермедика, 1999. — Т. 2. — С. 307–308.
7. Гамалея Н. В. Сравнение двух методов определения Ig G, A, M (спектрофотометрия и радиальная иммунодиффузия) / Н. В. Гамалея, Н. А. Мондрус // Клин. лаборатор. диагностика. — 1994. — № 1. — С. 6–7.
8. Кудрявицкий А. И. Оценка киллерной бактерицидности нейтрофилов периферической крови здоровых доноров и больных в прямом визуальном тесте / А. И. Кудрявицкий // Лаборатор. дело. — 1985. — № 1. — С. 45–47.
9. Метод определения (N-ацетил-5-метокситриптамина) в моче / Г. В. Зубков, В. Д. Петришин, В. А. Чипиженко, А. А. Анискина // Сб. науч. тр. Харьк. мед. ин-та. — 1974. — Вып. 109. — С. 77–81.
10. Bregani E. R., Lissoni P., Rossini F. et al. // Recent Prog. Med. — 1995. — Vol. 86, N 6. — P. 231–233.
11. Yamane A., Nakamura T., Suzuki H. et al. // Blood. — 2008. — Vol. 112, N 3. — P. 542–550.
12. Stonestreet B. S., Goldstein M., Oh W., Widness J. A. // Am. J. Physiol. — 1989. — Vol. 257, N 5 (Pt 2). — P. R1199–R1204.
13. Miyagawa S., Kobayashi M., Konishi N. et al. // Br. J. Haematol. — 2000. — Vol. 109, N 3. — P. 555–562.
14. Zhou D., Deoliveira D., Kang Y. et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2013. — Vol. 85, N 4. — P. 1141–1148.
15. Громакова І. А., Сорочан П. П., Прохач Н. Е. та ін. // Укр. радіол. журн. — 2009. — Т. XVII, вип. 2. — С. 196–200.
16. Krüger K., Agnischock S., Lechtermann A. et al. // J. Appl. Physiol. — 2011. — Vol. 110, N 5. — P. 1226–1232.
17. Elenkov I. J. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2004. — Vol. 1024. — P. 138–146.
18. Cipolla-Neto J., Amaral F. G., Afeche S. C. et al. // J. Pineal. Res. — 2014. — Vol. 56, N 4. — P. 371–381.
19. Teodoro B. G., Baraldi F. G., Sampaio I. H. et al. // J. Pineal Res. — 2014. — Vol. 57, N 2. — P. 155–167.
20. Ryan J. L., Carroll J. K., Ryan E. P. et al. // Oncologist. — 2007. — Vol. 12 (Suppl 1). — P. 22–34.
21. Fuchs E., Schumacher M. // Physiol. Behav. — 1990. — Vol. 47, N 4. — P. 713–717.
22. Dagnino-Subiabre A., Orellana J. A., Carmona-Fontaine C. et al. // J. Neurochem. — 2006. — Vol. 97. — P. 1279–1287.
23. Reiter R. J., Vaughan G. M., Oaknin S. et al. // Neuroendocrinology. — 1987. — Vol. 45, N 4. — P. 249–256.
24. de Oliveira Tatsch-Dias. M., Levandovski R.M., Custódio de Souza I.C. et al. // Neuroimmunomodulation. — 2013. — Vol. 20, N 4. — P. 205–212.

Стаття надійшла до редакції 26.01.2015.

И. А. ГРОМАКОВА, П. П. СОРОЧАН, Н. Э. ПРОХАЧ,
И. С. ГРОМАКОВА, И. Н. КРУГОВАЯ

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ РАЗНОЙ ВЫРАЖЕННОСТИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПРОТИВООПУХОЛЕВОМ ЛЕЧЕНИИ

Цель исследования. Выявить особенности гематологических, иммунологических и эндокринных нарушений при комбинированном лечении больных раком тела матки (РТМ) с инсулинорезистентностью разной выраженности.

Материалы и методы. Обследованы 28 больных РТМ I–III стадии с гистологически диагностированной аденокарциномой. Всем больным была проведена пангистерэктомия и послеоперационный курс дистанционной гамма-терапии на аппарате «РОКУС-АМ» методом дробного фракционирования. Суммарная очаговая доза составляла 40–45 Гр на точки А и В. Обследование проводилось в 3 этапа: до лечения, после хирургического лечения и после курса лучевой терапии (ЛТ). Исследованы показатели иммунного статуса: субпопуляции лимфоцитов (CD3+, CD8+, CD19+); фагоцитарная активность нейтрофилов; уровни циркулирующих иммунных комплексов и иммуноглобулинов А, М, G. Гематологические показатели определяли с помощью анализатора SF-3000 «SYSMEX». Уровни сывороточного инсулина и кортизола оценивались иммуноферментным методом; выраженность инсулинорезистентности — по индексу НОМА. Уровни экскреции мелатонина с мочой определяли по реакции с ортофталевым альдегидом.

Результаты. Выявлены специфические изменения иммунных и гематологических показателей, уровней инсулина, кортизола и мелатонина на этапах комбинированного лечения у больных с инсулинорезистентностью разной выраженности.

Выводы. У больных РТМ с инсулинорезистентностью после проведения лучевого лечения выявлены более низкие по сравнению с больными без инсулинорезистентности, абсолютные количества лейкоцитов лимфоцитов, тромбоцитов. Уровень тромбоцитов после лечения зависел от выраженности инсулинорезистентности и был ниже у больных с исходно высокой инсулинорезистентностью. У всех больных отмечено повышение относительного количества эозинофилов после лучевого лечения. Более высокое

относительное и абсолютное количество эозинофилов наблюдается у больных с высокой инсулинорезистентностью. Больные с высокой инсулинорезистентностью после завершения лучевого лечения имеют большее количество эритроцитов и более высокий уровень гемоглобина по сравнению с больными без инсулинорезистентности и с низкой инсулинорезистентностью. Больные с высокой инсулинорезистентностью имели более высокие уровни кортизола на всех этапах лечения. Экскреция мелатонина у этих больных уменьшалась при проведении хирургического и лучевого лечения, а после его завершения суточная экскреция гормона была почти вдвое ниже этого показателя в группах без инсулинорезистентности и с низкой инсулинорезистентностью. Больным с инсулинорезистентностью целесообразно проводить сопроводительную терапию, направленную на ограничение негативного влияния лучевого лечения. Учитывая широкий круг иммуномодулирующих свойств мелатонина и ввиду его значительного снижения, у больных с инсулинорезистентностью может быть полезным включение мелатонина в схемы сопроводительного лечения онкологических больных.

Ключевые слова: рак тела матки, инсулинорезистентность, иммунный статус, кортизол, мелатонин, лучевая терапия.

I. A. HROMAKOVA, P. P. SOROCHAN, N. E. PROHACH,
I. S. HROMAKOVA, I. M. KRUGOVA

SI «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

HEMATOLOGICAL, IMMUNOLOGICAL AND ENDOCRINE DISORDERS IN PATIENTS WITH HYSTEROCARCINOMA WITH INSULIN RESISTANCE OF DIFFERENT DEGREE IN COMBINED ANTINEOPLASTIC TREATMENT

Purpose. To estimate peculiarities of hematological, immunological and endocrine disorders in combined treatment of patients with hysterocarcinoma with insulin resistance of different degree.

Materials and methods. The study involved 28 patients with hysterocarcinoma of I–III stages with histologically diagnosed adenocarcinoma. All patients underwent panhysterectomy and postoperative course of distant gamma-therapy by means of «ПОКУС-АМ» device through the method of divisional fractionation. The total dose was 40–45 Gy on A and P points. The examination was carried out at 3 stages: before treatment, after surgery and after radiotherapy. Immune status indices were studied: lymphocytes subpopulation (CD3+, CD8+, CD19+); neutrophil phagocytic rate; levels of circulating immune complexes and immunoglobulins A, M, G. Hematological indices were defined by means of analyzer SF-3000 «SYSMEX». Levels of serum insulin and cortisol were estimated through immunoenzyme method. Degree of insulin resistance was defined according to HOMA index. Levels of melatonin excretion with urine were estimated on the basis of the reaction with ortho-phthalic aldehyde.

Results. Specific changes of immune and hematological indices, levels of insulin, cortisol and melatonin at stages of combined treatment in patients with insulin resistance of different degree have been revealed.

Conclusions. After radiotherapy, carried out for patients with hysterocarcinoma with insulin resistance, absolute number of leukocytes, lymphocytes and thrombocytes is lower than in patients without insulin resistance. Thrombocyte rate after treatment depended on degree of insulin resistance and was lower in patients with initially high insulin resistance. In all patients increase of relative count of eosinophils was observed after radiotherapy. Higher relative and absolute count of eosinophils is observed in patients with high insulin resistance. Patients with high insulin resistance after radiotherapy have higher amount of erythrocytes and higher level of hemoglobin in comparison with patients without insulin resistance or with low insulin resistance. Patients with high insulin resistance had higher level of cortisol at all stages of treatment. Melatonin excretion in these patients was decreased in case of surgical or radiation therapy and after it day hormone excretion was almost half as high as this index in groups without insulin resistance or with low insulin resistance. Auxiliary treatment directed to limit negative influence of radiotherapy is reasonable for patients with insulin resistance. Taking into account a wide range of immunomodulatory features of melatonin and significant decrease of its level in patients with insulin resistance, use of melatonin as an element of auxiliary treatment scheme of oncology patients can be effective.

Keywords: hysterocarcinoma, insulin resistance, immune status, cortisol, melatonin, radiotherapy.

Контактна інформація:

Громакова Ірина Андріївна
старший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології
ДУ ІМР НАМН України
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна
тел.: +38 (057) 704-10-62
e-mail: radimir07@mail.ru