

## ОНКОЛОГІЯ

УДК 615.37:616.006

**Н.Е Прохач***ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків***ВПЛИВ СУПРОВІДНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА РАК ТІЛА МАТКИ З ПОРУШЕННЯМИ БАЛАНСУ ЦИТОКІНІВ**

Досліджено вплив супровідної терапії імуномодулятором лікопідом і мелатоніном на показники якості життя хворих на рак тіла матки з різними цитокіновими профілями при проведенні післяопераційної променевої терапії. Найбільш сприятливий ефект від застосування запропонованої схеми імунотерапії виявлено у пацієнток, у яких в сироватці крові превалювали антизапальні цитокіни.

**Ключові слова:** онкологічні хворі, супровідна імунотерапія, цитокіновий профіль.

Застосування сучасних методів протипухлинного лікування дозволяє значно збільшити тривалість життя хворих на рак тіла матки (РТМ), але й значно погіршує якість їх життя [1]. У зниженні якості життя істотну роль відіграють психосоматичні ефекти, такі як втома, порушення сну, депресивні реакції, симптоми втрати апетиту, когнітивні розлади тощо [2–4]. Дані досліджень свідчать про важливу роль у виникненні психосоматичних ефектів прозапальних цитокінів, які продукуються безпосередньо пухлинами або клітинами організму у відповідь на пухлинну інвазію та протипухлинне лікування [5–9].

У зв'язку з цим включення імуномодуляторів до супровідного лікування при променевої терапії онкологічних хворих є патогенетично обґрунтованим і актуальним [10]. Обираючи імуномодулятори зі специфічним характером дії на продукцію цитокінів, які здатні усунути чи мінімізувати наявний баланс цитокінів у хворих на РТМ, можна оптимізувати супровідну імунотерапію, зменшити виразність психосоматичних ефектів та покращити якість життя пацієнток.

Метою роботи було дослідження впливу супровідної терапії імуномодулятором ліко-

підом і мелатоніном на показники якості життя хворих на РТМ з різними цитокіновими профілями при проведенні післяопераційної променевої терапії.

**Матеріал і методи.** Клініко-лабораторне обстеження проведено 50 хворим на РТМ I–III стадії. Гістологічно у всіх хворих діагностовано аденокарциному. Двадцяти чотирьом хворим проведено пангістеректомію й післяопераційний курс дистанційної гамма-терапії на апараті «РОКУС-АМ» методом дробного фракціонування. Сумарна осередкова доза складала 40–45 Гр на точки А та В. Двадцяти шести хворим, крім зазначеного лікування, проводили супровідне лікування за схемою, яка включала 10 мг лікопідів *per os* через день упродовж 20 днів і 9 мг мелатоніну *per os* два рази на добу – 3 мг о 14 год та 6 мг за 30 хв до нічного сну упродовж 24 днів. Усіх хворих обстежено на трьох етапах комбінованого лікування: до початку всіх видів протипухлинного лікування, після радикальної операції перед початком променевої терапії та після променевого або променевого і супровідного імунокоригуючого лікування.

Для оцінки якості життя використовували опитувальник SF-36, складений з восьми

© Н.Е Прохач, 2012

шкал, які групуються в показники фізичного та психологічного компонентів якості життя. До фізичного компонента якості життя відносять і кількісно оцінюють показники фізичного функціонування (physical functioning – PF), рольового функціонування (role-physical functioning – RP), загального стану здоров'я (general health – GH) та інтенсивності тілесного болю (bodily pain – BP). До психологічного компонента якості життя відносять і кількісно оцінюють показники життєвої активності (vitality – VT), соціального функціонування (social functioning – SF), рольового функціонування, обумовленого емоційним станом (role emotional – RE), та психічного здоров'я (mental health – MH). Результати представляють таким чином, що більш висока оцінка в балах вказує на вищий рівень якості життя [11].

Вміст цитокінів інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-10 (ІЛ-10), інтерферону- $\gamma$  (ІФ- $\gamma$ ) та фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) в сироватці крові визначали з використанням наборів реагентів для імуноферментного аналізу («Вектор-Бест», Росія).

Отримані дані статистично обробили з використанням критеріїв Вілкоксона, Манна-Уїтні. При аналізі результатів вірогідними приймалися варіанти з  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** В наших попередніх дослідженнях [12–16] було доведено позитивний ефект супровідної імунотерапії лікопідом і мелатоніном на показники якості життя онкологічних хворих. У цій роботі було вирішено дослідити ефекти супровідного лікування лікопідом і мелатоніном у хворих на РТМ з різним характером порушень цитокінового балансу, що, на наш погляд, дозволить виявити групу пацієнток, для яких призначення даної схеми супровідної терапії буде найбільш доцільним.

До проведення лікування рівні цитокінів були низькими у більшості хворих, а у частини хворих не виявлялись за допомогою застосованих методів, що не дозволяло визначити групи зі специфічними характеристиками цитокінового профілю. На II етапі після хірургічного лікування рівні цитокінів збільшувались і за варіантами профілів цитокінів нами було виділено групи хворих, у сироватці яких превалювали антизапальні (1-ша група) або прозапальні (2-га група)

цитокіни. У хворих 1-ї групи після проведення хірургічного лікування реєстрували більш високі рівні антизапального цитокіну ІЛ-10 і значно менші рівні прозапальних цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$  (відношення антизапального цитокіну ІЛ-10 до кожного з прозапальних цитокінів було вище 1). У хворих 2-ї групи в цитокіновому профілі превалювали один чи кілька прозапальних цитокінів (відношення антизапального цитокіну ІЛ-10 до одного чи кількох з прозапальних цитокінів було нижче 1). Специфічність профілів цитокінів, що встановлена після хірургічного лікування, зберігалась і після проведення променевої терапії.

У цих двох групах хворих було проаналізовано показники якості життя на етапах протипухлинного лікування (табл. 1 та 2).

На I етапі обстеження (до проведення лікування) у хворих обох груп відмічено доволі високі показники фізичного компонента якості життя. У більшості жінок скарги на погіршення фізичного стану здоров'я були відсутні. Дещо нижчим у всіх пацієнток був показник GH, який визначає оцінку хворою свого стану здоров'я на цьому етапі і перспективи лікування.

У порівнянні з показниками фізичного компонента якості життя показники психологічного компонента були нижчими, що пов'язано з потрясінням, нанесеним звісткою про наявність у пацієнток злоякісної пухлини, необхідністю проведення травмуючого лікування, невпевненістю у результатах терапії. Найнижчим у хворих обох груп був показник психічного здоров'я MH, який визначає ступінь виразності у пацієнток тривоги та депресивних реакцій.

На II етапі обстеження (після проведення хірургічного втручання) в 1-й та 2-й групах хворих відмічали різке зниження показників фізичного компонента якості життя. У всіх пацієнток вірогідно знижувався показник PF, який визначає ступінь обмеження виконання фізичних навантажень в залежності від фізичного стану ( $p=0,03$  та  $p=0,02$  для 1-ї та 2-ї груп відповідно); показник RP, який визначає ступінь обмеження виконання повсякденних обов'язків у залежності від фізичного стану ( $p=0,04$  та  $p=0,03$  для 1-ї та 2-ї груп відповідно) та показник BP, який визначає інтенсивність тілесного болю ( $p=0,05$

Таблиця 1. Показники якості життя хворих на рак тіла матки 1-ї групи на трьох етапах комбінованого лікування за даними опитувальника SF-36, бали

Показник	Me (min-max)			
	I етап	II етап	III етап	
			контрольна підгрупа K <sub>1</sub>	основна підгрупа O <sub>1</sub>
PF	90 (30–100)	45 (5–75)*	65 (15–75)	80 (30–90) <sup>#</sup>
RP	75 (25–100)	0 (0–0)*	0 (0–0)	50 (0–75) <sup>#</sup>
BP	84 (51–100)	50 (0–74)*	74 (50–100)	100 (84–100) <sup>#</sup>
GH	52 (25–72)	52 (20–77)	57 (25–77)	62 (45–85)
VT	65 (20–85)	50 (30–75)	65 (30–80)	70 (35–85)
SF	75 (25–87,5)	50 (12,5–75)	62,5 (25–87,5)	75 (37,5–100)
RE	66,7 (0–100)	0 (0–33,3)*	0 (0–33,3)	33,3 (0–66,7)
MH	52 (4–88)	48 (0–80)	60 (12,5–87)	84 (28–92) <sup>#</sup>

Примітка. \* Показники на I та II етапах лікування вірогідно розрізняються; <sup>#</sup> показники контрольної та основної підгруп на III етапі лікування вірогідно розрізняються.

Тут і в табл. 2.

Таблиця 2. Показники якості життя хворих на рак тіла матки 2-ї групи на трьох етапах комбінованого лікування за даними опитувальника SF-36, бали

Показник	Me (min-max)			
	I етап	II етап	III етап	
			контрольна підгрупа K <sub>2</sub>	основна підгрупа O <sub>2</sub>
PF	90 (25–100)	30 (0–45)*	50 (15–75)	65 (30–75)
RP	75 (25–100)	0 (0–0)*	0 (0–0)	25 (0–50)
BP	84 (41–100)	41 (0–61)*	74 (41–100)	84 (51–100) <sup>#</sup>
GH	52 (25–77)	45 (20–55)	52 (20–62)	60 (20–82)
VT	60 (20–75)	40 (20–65)	60 (30–75)	65 (30–85)
SF	62,5 (25–75)	50 (0–75)	62,5 (25–75)	62,5 (25–75)
RE	66,7 (0–100)	0 (0–33,3)*	33,3 (0–66,7)	66,7 (0–100) <sup>#</sup>
MH	48 (4–88)	40 (0–80)	56 (4–87)	60 (12,5–92)

та  $p=0,02$  для 1-ї та 2-ї груп відповідно). Показники психологічного компонента якості життя теж знижувались, але вірогідне зниження відмічалось лише для показника RE, який визначає ступінь обмеження виконання повсякденних обов'язків у залежності від емоційного стану ( $p=0,03$  та  $p=0,02$  для 1-ї та 2-ї груп відповідно). В цілому у пацієнок 1-ї групи, яка характеризувалась збільшеним рівнем антизапальних цитокінів, відмічено дещо вищий рівень показників якості життя після проведення хірургічного лікування у порівнянні з пацієнтками 2-ї групи, але ця різниця не була статистично значущою.

Для дослідження впливу супровідної терапії на показники якості життя пацієнок зі специфічними профілями цитокінів на II етапі лікування хворих кожної групи було розподілено на дві підгрупи (контрольну та основну). Пацієнтки контрольних підгруп (K<sub>1</sub> та K<sub>2</sub>) після операції отримували стандартний курс дистанційної гамма-терапії. Пацієнтки основних підгруп (O<sub>1</sub> та O<sub>2</sub>) після операції отримували не тільки курс променевої терапії, але й супровідне лікування мелатоніном та імуномодулятором лікопідом.

Після проведення променевого лікування показники якості життя були вищими як в

контрольних, так і в основних підгрупах у порівнянні з показниками, відміченими на II етапі (після хірургічного лікування).

Порівняння показників після променевого лікування в контрольних і основних підгрупах виявило кращі показники якості життя у хворих основних підгруп. Найбільш сприятливий ефект виявлено в підгрупі  $O_1$ , яка належала до I-ї групи хворих зі збільшеним рівнем антизапальних цитокінів. У пацієток підгрупи  $O_1$  вірогідно вищими у порівнянні з показниками пацієток  $K_1$  підгрупи були показники PF, RP, BP та MH ( $p=0,03$ ;  $p=0,01$ ;  $p=0,05$  та  $p=0,04$ ). У пацієток підгрупи  $O_2$  2-ї групи хворих, яка характеризувалась збільшеним рівнем прозапальних цитокінів, вірогідно вищими у порівнянні з хворими підгрупи  $K_2$  були лише показники BP та RE ( $p=0,05$  та  $p=0,02$ ). При порівнянні показників якості життя у пацієток основних під-

груп виявлено, що в підгрупі  $O_1$  в порівнянні з підгрупою  $O_2$  вірогідно кращими були показники фізичного функціонування – PF ( $p=0,03$ ), рольового функціонування, обумовленого фізичним станом, RP ( $p=0,04$ ), та показник психічного здоров'я – MH, який визначає ступінь виразності у пацієнта тривоги та депресивних реакцій ( $p=0,05$ ).

### Висновки

Отримані результати доводять, що хворі, яким проводили супровідне лікування лікопідом і мелатоніном, мають кращі показники якості життя після проведення променевого лікування. Найбільш сприятливий ефект супровідного лікування виявлено у пацієток, які мали вищі рівні антизапальних цитокінів, що обґрунтовує доцільність застосування розробленої схеми супровідного лікування у хворих цієї групи.

### Список літератури

1. Захараш М. П. Качество жизни онкологических больных / М. П. Захараш, Р. Н. Шамсия, А. Ю. Иоффе // Лікарська справа. Врач. дело. – 2007. – № 4. – С. 8–12.
2. Donovan K. A. Fatigue, depression and insomnia: evidence for a symptom cluster in cancer / K. A. Donovan, P. B. Jacobsen // Seminars in Oncol. Nurs. – 2007. – Vol. 23, № 2. – P. 127–135.
3. Magnitude of fatigue in cancer patients receiving radiotherapy and its short term effect on quality of life / M. G. Janaki, A. R. Kadam, S. Mukesh [et al.] // J. Cancer Res. Ther. – 2010. – Vol. 6, № 1. – P. 22–26.
4. Medical qigong for cancer patients: pilot study of impact on quality of life, side effects of treatment and inflammation / B. Oh, P. Butow, B. Mullan [et al.] // Am. J. Chin. Med. – 2008. – Vol. 36, № 3. – P. 459–472.
5. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer / B. Seruga, H. Zhang, L. J. Bernstein [et al.] // Nat. Rev. Cancer. – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 224.
6. Myers J. S. Proinflammatory cytokines and sickness behavior: implications for depression and cancer-related symptoms / J. S. Myers // Oncol. Nurs. Forum. – 2008. – Vol. 35, № 5. – P. 802–807.
7. Inflammatory biomarkers and fatigue during radiation therapy for breast and prostate cancer / J. E. Bower, P. A. Ganz, M. L. Tao [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2009. – Vol. 15, № 10. – P. 5534–5540.
8. Роль провоспалительных цитокинов в возникновении поведенческих расстройств у онкологических больных / Н. Э. Прохач, П. П. Сорочан, И. А. Громакова, И. П. Москаленко // Междунар. мед. журн. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 98–102.
9. Impact of medical Qigong on quality of life, fatigue, mood and inflammation in cancer patients: a randomized controlled trial / B. Oh, P. Butow, B. Mullan [et al.] // Ann. Oncol. – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 608–614.
10. Гриневич Ю. А. Современные концепции иммунотерапии в онкологии / Ю. А. Гриневич, Н. Н. Храновская // Журн. АМН України. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 655–675.
11. Newnham E. A. Evaluating the clinical significance of responses by psychiatric in patients to the mental health subscales of the SF-36. / E. A. Newnham, K. E. Harwood, A. C. Page // J. Affect. Disord. – 2007. – Vol. 98, № 1–2. – P. 91–97.
12. Вплив супровідної терапії на імунний статус та якість життя хворих на рак тіла матки при променевому лікуванні / П. П. Сорочан, О. М. Сухіна, Н. Е. Прохач [та ін.] // Укр. радіол. журн. – 2009. – Т. XVII, вип. 3. – С. 343–345.

13. Сухіна О. М. Супровідна імунотерапія при променевому лікуванні хворих на рак грудної залози та тіла матки : метод. рекомендації / О. М. Сухіна, П. П. Сорочан, Н. Е. Прохач. – Харків, 2010. – 20 с.

14. Супровідна терапія мелатоніном при променевому лікуванні хворих на рак тіла матки / Н. Е. Прохач, П. П. Сорочан, І. А. Громакова [та ін.] // Укр. радіол. журн. – 2011. – Т. XIX, вип. 2. – С. 201–203.

15. Супровідна терапія при променевому лікуванні хворих на рак грудної залози : матер. XII з'їзду онкологів України, 20–22 вересня 2011 р. – Судак / П. П. Сорочан, Н. Е. Прохач, І. М. Пономарьов [та ін.] // Клин. онкология. – 2011. – Вып. II. – С. 209.

16. Використання імунокоригуючої терапії для лікування психосоматичних ефектів у онкологічних хворих : матер. першого міжнар. конгресу «Профілактика. Протиейджинг. Україна», 11–13 жовтня 2011 р., м. Київ / Н. Е. Прохач, П. П. Сорочан, І. А. Громакова, Н. А. Никифорова // Ліки України плюс. – 2011. – № 3. – С. 49.

### ***Н.Э. Прохач***

#### **ВЛИЯНИЕ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ С НАРУШЕНИЕМ БАЛАНСА ЦИТОКИНОВ**

Изучено влияние сопроводительной терапии иммуномодулятором ликопидом и мелатонином на показатели качества жизни больных раком тела матки с разными цитокиновыми профилями при проведении послеоперационной лучевой терапии. Наиболее благоприятный эффект от применения предложенной схемы иммунотерапии выявлен у пациенток, в сыворотке крови которых преобладали противовоспалительные цитокины.

**Ключевые слова:** онкологические больные, сопроводительная иммунотерапия, цитокиновый профиль.

### ***N.E. Prokhach***

#### **INFLUENCE OF SUPPORTIVE CARE ON QUALITY OF LIFE OF ENDOMETRIAL CANCER PATIENTS WITH CYTOKINE BALANCE DISORDERS**

The influence of supportive care by immunomodulator likopid and melatonin on quality of life of endometrial cancer patients with different cytokine profiles undergoing radiotherapy was studied. The best effect of immunotherapy scheme application was revealed in patients with prevalence of anti-inflammatory cytokines in serum.

**Key words:** cancer patients, supportive care, cytokine profile.

*Поступила 21.03.12*