

Література

1. Рак в Україні 2008-2009. Бюл. нац. канцер-реєстру України №11. – К., 2010.
2. Арсеньев А.И. // *Практ. онкол.* – 2006. – Т. 7, № 3. – С. 154–160.
3. Харченко В.П., Гваришвили А.А., Паньшин Г.А. и др. *Применение реконструктивно-пластических операций в комбинированном и хирургическом лечении опухолей легкого* // *Вест. РНЦРР МЗ РФ.* – 2003. – № 3.
4. Харченко В.П., Гваришвили А.А., Паньшин Г.А. и др. *Комбинированное и хирургическое лечение рака легкого* // *Там же.*
5. Левченко Е.В. // *Практ. онкол.* – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 135–139.
6. Тюлядин С.А., Полоцкий Б.Е. // *Там же.* – 2007. – Т. 8, № 3. – С. 161–167.
7. Кузьмин И.В., Харченко В.П., Гончарова И.М. и др. *Комбинированное органосохраняющее лечение и нарушение функции внешнего дыхания у больных раком легкого I стадии* // *Вестн. РНЦРР МЗ РФ.* – 2003. – № 3.

Н.Е. Прохач, П.П. Сорочан, І.А. Громакова,
І.М. Кругова, В.С. Сухін

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

Супровідна терапія мелатоніном при променевому лікуванні хворих на рак тіла матки

Accompanying therapy with melatonin at radiation therapy for uterine body cancer

Summary. The results of treatment for uterine body cancer using post-operative radiation therapy (RT) accompanied by melatonin administration are analyzed. Accompanying therapy with melatonin limited negative RT influence on hematological and immune indices and prevented aggravation of quality of life.

Key words: uterine body cancer, melatonin, immune status, quality of life, radiation therapy.

Резюме. Проаналізовані результати лікування больних раком тіла матки, получавших послеоперационный курс лучевой терапии (ЛТ) и сопроводительное лечение мелатонином. Проведение сопроводительной терапии мелатонином ограничивало негативное влияние облучения на гематологические и иммунные показатели и препятствовало ухудшению показателей качества жизни.

Ключевые слова: рак тела матки, мелатонин, иммунный статус, качество жизни, лучевая терапия.

Ключові слова: рак тіла матки, мелатонін, імунний статус, якість життя, променева терапія.

Одним із основних методів терапії онкозахворювань, зокрема раку тіла матки (РТМ), є променево лікування. Відомо, що променева терапія (ПТ) супроводжується значними пошкодженнями та деструкцією клітин, які, в свою чергу, призводять до комплексних порушень в імунній системі. Сучасні дані свідчать про залучення імунних порушень до розвитку таких, пов'язаних з протипухлинним лікуванням, соматичних ускладнень, як лімфопенія, анемія, кахексія. До того ж імунні розлади причетні до виникнення психосоматичних ефектів — втоми, порушення сну, втрати апетиту, депресивних реакцій, когнітивних розладів та інших. Розвиток ускладнень, у свою чергу, перешкоджає проведенню основного лікування в оптимальному режимі, знижуючи його ефективність та погіршуючи якість життя пацієнтів. У зв'язку

з цим виникає необхідність контролю за станом імунної системи в онкологічних хворих. Встановлено, що численні імунорегуляторні властивості притаманні гормону епіфіза — мелатоніну. Поряд з цим мелатонін проявляє онкостатичні, антизапальні та антиоксидантні властивості та захищає гематопоетичні попередники від токсичної дії хемотерапевтичних препаратів [1, 2]. З огляду на це нами були досліджені ефекти мелатоніну на гематологічні та імунні показники і показники якості життя при променевому лікуванні хворих на рак тіла матки.

Клініко-лабораторне обстеження проведено 30 хворим на РТМ І–ІІІ стадії. Гістологічно у всіх діагностовано аденокарциному. Пацієнти були розподілені на 2 групи: 14 хворим (контрольна група) 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; 16 хворим (основна група), крім зазначеного лікування, проводилася супровідна терапія мелатоніном упродовж 24 діб. Пацієнтки отримували препарат *per os* двічі на добу: 3 мг — о 14-й год та 6 мг за 30 хв до нічного сну.

Хворих обстежували до початку і після закінчення ПТ. Визначали вміст основних популяцій лімфоцитів — CD3⁺ (Т-загальних), CD8⁺ (Т-супресорів/цитотоксичних), CD19⁺ (В-лімфоцитів) з використанням панелі моноклональних антитіл (ООО «Сорбент», Москва), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові спектрофотометричним методом [3], імуноглобулінів класів G, A, M імуноферментним методом [4]. При дослідженні фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові використовували метод завершеного фагоцитозу [5]. Оцінювали такі показники фагоцитарної активності: кількість фагоцитуючих нейтрофілів (ФН), фагоцитарне число (ФЧ), бактерицидну активність нейтрофілів (БАН), індекс завершеності фагоцитозу (ІЗФ). Гематологічні показники визначали за допомогою гематологічного аналізатора М 2000 SYSMEX. Для оцінки якості життя (ЯЖ) використовували опитувальник SF-36, складений таким чином, що більш висока оцінка в балах вказує на вищий рівень ЯЖ [6]. Вірогідність відмінностей перевіряли, використовуючи критерій Манна-Уїтні для незв'язаних та критерій Вілкоксона — для зв'язаних вибірок.

Променева терапія справила негативний вплив на досліджувані показники у хворих на РТМ як контрольної, так і основної груп, але у хворих основної групи мелатонін дещо обмежував негативну дію опромінення.

До проведення ПТ гематологічні та імунні показники хворих контрольної та основної групи вірогідно не розрізнялись. Після лікування у хворих основної групи виявлено дещо вищий порівняно з контрольною групою рівень лейкоцитів. Медіана абсолютної кількості лейкоцитів у пацієнтів основної групи після лікування складала $4,4 \times 10^9/\text{л}$, тоді як у контрольній групі цей показник дорівнював $3,7 \times 10^9/\text{л}$. (табл. 1). Більш високі показники загальної кількості лейкоцитів та менш виражені порушення лейкоцитарно-Т-клітинного індексу у хворих основної групи зумовлені, деякою мірою, зростанням частки лімфоцитів у загальному пулі клітин крові під впливом мелатоніну. У хворих цієї групи після лікування були вірогідно вищими у порівнянні з контролем показники загальної кількості лімфоцитів ($p = 0,041$) та відносної ($p = 0,037$) і абсолютної ($p = 0,023$) кількості CD3⁺-лімфоцитів.

Абсолютна кількість CD19⁺-лімфоцитів у хворих основної групи після лікування також була дещо вищою порівняно з цим показником у контрольній групі ($0,070 \times 10^9/\text{л}$ проти $0,040 \times 10^9/\text{л}$). У хворих цієї групи не

Гематологічні та імунологічні показники у хворих на рак тіла матки контрольної та основної груп до та після проведення променевої терапії

| Показник | Група | | | | | |
|---------------------------------------|----------------------------|-------------------|-------|---------------------|----------------------|-------|
| | контрольна | | | основна | | |
| | Медіана (мінімум-максимум) | | | | | |
| | до лікування | після лікування | p_1 | до лікування | після лікування | p_2 |
| Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$ | 7,0(4,7–12,3) | 3,7 (2,1–4,8) | 0,011 | 6,7 (5,1–12,5) | 4,4 (3,2–6,8) | 0,028 |
| Лімфоцити, % | 29,6 (21,5–36,9) | 14,0(12,4–19,5) | 0,017 | 27,5 (21,5–36,3) | 17,7* (16,0–43,3) | 0,05 |
| Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$ | 2,1 (1,1–4,4) | 0,5 (0,4–0,9) | 0,017 | 2,0 (1,1–3,4) | 0,9* (1,7–1,8) | 0,017 |
| Нейтрофіли, % | 59,7 (51,0–72,5) | 70,4 (60,0–85,9) | 0,035 | 61,1 (51,0–72,5) | 66,5 (42,1–78,1) | 0,05 |
| Еозинофіли, % | 3,5 (2,2–7,5) | 8,5 (4,0–13,0) | 0,020 | 3,5 (2,5–6,9) | 4,2* (2,5–8,5) | 0,05 |
| Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$ | 4,2 (3,6–4,7) | 3,9 (2,9–4,6) | 0,05 | 4,0(3,6–4,6) | 3,9 (3,8–4,3) | 0,05 |
| Гемоглобін, г/л | 121,0(106,0–145,0) | 117,0(87,0–122,0) | 0,05 | 119,5 (108,0–140,0) | 126,5* (119,0–140,0) | 0,05 |
| Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$ | 323,0(278,0–593,0) | 156,0(99,0–255,0) | 0,043 | 319,0(260,0–529,0) | 208,5 (173,0–367,0) | 0,05 |
| CD3+, % | 57,5 (52,0–68,0) | 54,0(46,0–64,0) | 0,05 | 58,0(53,0–70,0) | 54,5 (49,0–64,0) | 0,05 |
| CD3+ $\times 10^9/\text{л}$ | 1,2 (0,6–2,4) | 0,3 (0,2–0,4) | 0,011 | 1,1 (0,6–1,8) | 0,5* (0,4–0,9) | 0,017 |
| CD8+, % | 37,0(30,0–46,0) | 30,0(21,0–37,0) | 0,05 | 36,0(28,0–44,0) | 30,5 (21,0–49,0) | 0,05 |
| ЛТІ, у.о. | 5,4 (4,0–8,3) | 12,0(9,7–17,0) | 0,011 | 5,7 (4,0–8,3) | 9,0(4,7–11,3) | 0,05 |
| CD19+, % | 7,5 (3,0–13,0) | 8,0(3,0–13,0) | 0,05 | 8,0(4,0–13,0) | 7,0(3,0–10,0) | 0,05 |
| CD19+ $\times 10^9/\text{л}$ | 0,14 (0,05–0,30) | 0,04 (0,02–0,12) | 0,017 | 0,13 (0,04–0,29) | 0,07 (0,03–0,15) | 0,05 |
| ЦІК, у.о. | 64,0(37,0–111,0) | 65,0(50,0–109,0) | 0,05 | 61,9 (35,0–100,0) | 82,5 (59,0–126,0) | 0,05 |
| Ig G, г/л | 13,4 (11,5–17,9) | 10,5 (5,7–12,9) | 0,048 | 12,7 (10,6–16,3) | 12,1 (7,6–15,1) | 0,05 |
| Ig A, г/л | 1,94 (1,80–2,69) | 1,48 (1,07–2,46) | 0,036 | 1,90(1,78–2,50) | 1,95 (1,53–2,00) | 0,05 |
| Ig M, г/л | 0,77 (0,64–1,26) | 0,83 (0,44–1,32) | 0,05 | 0,80(0,65–1,30) | 0,76 (0,70–0,92) | 0,05 |
| ФН, % | 91,0(78,0–96,0) | 90,076,0–94,0 | 0,05 | 90,0(84,0–94,0) | 87,0(80,0–92,0) | 0,05 |
| ФЧ, у.о. | 4,6 (3,1–5,5) | 4,1 (3,1–6,2) | 0,05 | 4,7 (2,9–5,6) | 3,9 (3,2–5,4) | 0,05 |
| ІЗФ, у.о. | 0,92 (0,87–0,94) | 0,90(0,83–0,99) | 0,05 | 0,90(0,85–1,00) | 0,88 (0,82–0,92) | 0,05 |

Примітки: p_1 — вірогідність різниці між показниками контрольної групи до та після лікування, p_2 — вірогідність різниці між показниками основної групи до та після лікування; * — $p < 0,05$ при порівнянні показників контрольної та основної групи після лікування.

реєстрували зниження вмісту імуноглобулінів G та A після лікування, тоді як в осіб контрольної групи ці показники вірогідно знижувалися.

Застосування мелатоніну запобігало розвитку еозинофілії, характерної для більшості пацієнок, які отримували лише ПТ. Підвищення кількості еозинофілів після ПТ можна розглядати як непряму ознаку індукованого радіацією порушення балансу Tх1 та Tх2 лімфоцитів, оскільки підвищення рівня еозинофілів унаслідок опромінення пов'язують з ефектом інтерлейкіну-5 (ІЛ-5), що продукується Tх2-лімфоцитами [7]. Таким чином, мелатонін запобігає порушенню балансу Tх1 та Tх2 лімфоцитів при ПТ хворих на РТМ.

У пацієнтів, які отримували мелатонін після лікування відмічено вірогідно вищий у порівнянні з контролем рівень гемоглобіну ($p = 0,043$). Підвищення рівня гемоглобіну за дії мелатоніну може бути результатом реалізації кількох механізмів. Поряд із провтом антиоксидантних властивостей [1] мелатонін може приводити до зниження рівня прозапальних цитокінів [8], залучення яких до розвитку анемії при пухлинному процесі, а також при протипухлинному лікуванні широко дискутується [9].

Позитивний вплив застосованої схеми лікування на гематологічні та імунні показники хворих давав підстави очі-

кувати покращення показників якості життя у хворих, що отримували мелатонін.

Аналіз показників якості життя за даними опитувальника SF-36 показав, що у пацієнок основної групи після лікування підвищувались 3 з 4 показників, які характеризують фізичний компонент здоров'я (рис. 1).

Вірогідно підвищувалися показники фізичного функціонування (physical functioning — PF) ($p = 0,005$) та тілесного болю (bodily pain — BP) ($p = 0,04$). Абсолютне значення показника загального стану здоров'я (general health — GH) теж було дещо вищим у хворих, які отримували мелатонін. Незмінним та доволі низьким у хворих основної та контрольної груп залишався показник рольового функціонування (role-physical functioning — RP), який визначає ступінь обмеження виконання повсякденних обов'язків залежно від фізичного стану. Водночас у хворих контрольної групи показники фізичного функціонування, загального стану здоров'я та тілесного болю знижувалися після проведення ПТ.

У пацієнок обох досліджуваних груп після лікування дещо підвищувались показник життєвої активності (vitality — VT), який оцінює ступінь втоми пацієнта, та показник соціального функціонування (social functioning — SF). У хворих контрольної групи виявлено також підвищен-

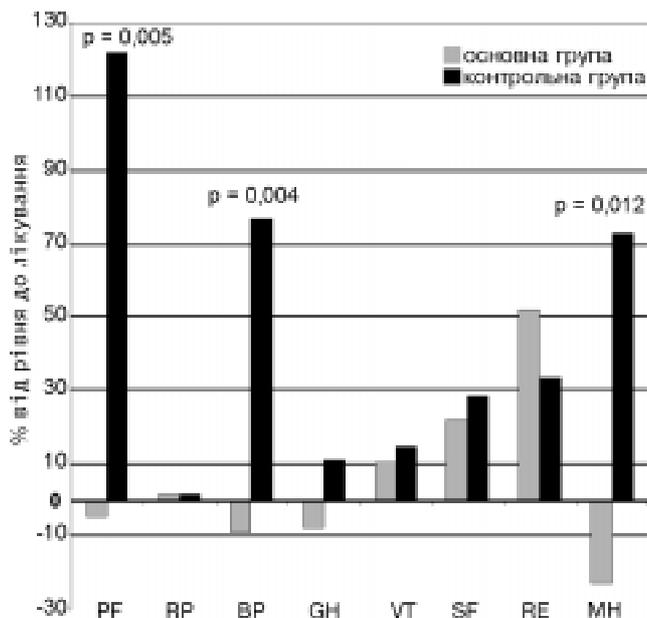


Рис. 1. Показники якості життя за опитувальником SF-36 в основній і контрольній групах після лікування (відсоток від рівня до лікування, прийнятий за 100 %), p — вірогідність відмінностей між показниками до та після лікування

ня показника рольового функціонування, зумовленого емоційним станом (role emotional — RE), який у хворих основної групи не змінювався. Значно відрізнявся у пацієнтів контрольної та основної груп показник психічного здоров'я (mental health — MH) ($p = 0,03$), який визначає ступінь вираженості у пацієнта депресивних станів. У пацієнток основної групи після лікування цей показник збільшувався майже вдвічі, тоді як у хворих контрольної групи він зменшувався.

Таким чином, проведення супровідної терапії мелатоніном обмежувало негативний вплив променевої терапії на гематологічні та імунні показники, допомагало запобігти погіршанню показників якості життя у хворих на рак тіла матки.

Література

1. Srinivasan V., Spence D.W., Pandi-Perumal S.R. et al. // *Integr. Cancer Ther.* – 2008. – Vol. 7, № 3. – P. 189–203.
2. Mediavilla M.D., Sanchez-Barcelo E.J., Tan D.X. et al. // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 17, № 36. – P. 4462–4481.
3. Карпищенко А. И. *Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справочник / Под ред. проф. А.И. Карпищенко.* – СПб: Интермедика, 1999. – Т. 2. – С. 307–308.
4. Гамалея Н.В., Мондрус Н.А. // *Клин. лаб. диагностика.* – 1994. – № 1. – С. 6–7.
5. Кудрявицкий А.И. // *Лаб. дело.* – 1985. – № 1. – С. 45–47.
6. Бримкулов Н.Н., Сенкевич Н.Ю., Калиева А.Д. // *Центральноазиат. мед. журн.* – 1998. – № 4–5. – С. 236–241.
7. Lissoni P., Malugani F., Malysheva O. et al. // *Neuro. Endocrinol. Lett.* – 2002. – Vol. 23, № 4. – P. 341–344.
8. Reiter R.J., Calvo J.R., Karbownik M. et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2000. – Vol. 917. – P. 376–386.
9. Grotto H. Z. W. // *Med. Oncol.* – 2008. – Vol. 25. – P. 12–21.

А.С. Савченко

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

Ефективність корекції серцево-судинних ускладнень у хворих на рак грудної залози

Efficacy of cardiovascular complications correction in patients with breast cancer

Summary. The work was performed with the purpose to assess the efficacy of cardiovascular complications correction at combination treatment for breast cancer (BC). Timely diagnosis and correction of cardiovascular diseases in BC with the use of inhalation cardioactive drugs (nitrates and calcium antagonists) improved the efficacy of accompanying therapy, prevented progress of early and late RT complications, improved the quality of life.

Key words: breast cancer, radiation therapy, cardiovascular complications, accompanying therapy.

Резюме. Работа проведена с целью оценки эффективности коррекции сердечно-сосудистых осложнений комбинированного лечения больных раком грудной железы (РГЖ). Своевременная диагностика и коррекция заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных РГЖ с использованием ингаляций кардиоактивных препаратов (нитратов и антагонистов кальция) повышают эффективность сопроводительной терапии, предотвращают прогрессирование ранних и поздних осложнений ЛТ, улучшают качество жизни больных.

Ключевые слова: рак грудной железы, лучевая терапия, сердечно-сосудистые осложнения, сопроводительная терапия.

Ключові слова: рак грудної залози, променева терапія, серцево-судинні ускладнення, супровідна терапія.

Рак грудної залози (РГЗ) займає провідне місце в структурі онкологічної захворюваності у жінок, яка поряд зі смертністю від цієї недуги продовжує неухильно зростати.

Втім, збільшення тривалості життя населення зумовлює зростання рівня онкологічної захворюваності людей похилого віку. У зв'язку з цим зростає кількість пацієнтів із наявністю супутньої, насамперед кардіологічної патології.

Променева терапія (ПТ) посідає одне з провідних місць у стандартах лікування хворих на РГЗ. Проте збільшення терміну виживаності пацієнтів після радикального лікування призвело до зростання кількості осіб, які потребують реабілітації від наслідків перенесеної онкологічної хвороби та ускладнень протипухлинної терапії, передусім ранніх і пізніх наслідків ПТ. Особливе значення має дія ПТ на стан серцево-судинної системи (ССС), великою мірою визначаючи прогноз і якість життя хворих на РГЗ.

Таким чином, остаточно не вирішено проблему комплексного підходу до оцінки функціонального стану ССС у процесі комбінованого лікування хворих на РГЗ. Не визначеною залишається і роль попередньої кардіологічної патології. Не розроблено рекомендацій з профілактики та лікування наслідків променевого ушкодження ССС у таких пацієнтів, з огляду на наявність або відсутність супутньої кардіологічної патології, щоб поліпшити якість їх життя.

Метою роботи було оцінити ефективність корекції серцево-судинних ускладнень комбінованого лікування у хворих на РГЗ.

Під нашим спостереженням перебували хворі на РГЗ ІІ стадії та ІІ клінічної групи, віком понад 50 років, які лікувалися у відділенні променевої патології, онкохірургії,