

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ОМЕГА-3 И ПРОГЕСТОГЕНА НА УРОВЕНЬ IL-6: ПРЕИМУЩЕСТВА ПЕРЕД МОНОТЕРАПИЕЙ ПРИ СИНДРОМЕ АНОРЕКСИИ ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ДИССЕМНИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н. М. Рахимов, Ш. Ш. Шаханова, Б. Т. Туланов

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Ключевые слова: анорексия, омега-3, мегестрол ацетат, рак молочной железы.

Tayanch soʻzlar: anoreksiya, omega-3, megestrol atsetat, sut bezi saratoni.

Key words: anorexia, omega-3, megestrol acetate, breast cancer.

Клиническое исследование было направлено на изучение действия мегестрол ацетата у пациентов с прогрессирующими онкологическими заболеваниями. Особое внимание уделялось его влиянию на уровень интерлейкина-6, который считается ключевым маркером воспаления при раковой кахексии. В исследовании участвовали 85 пациентов с подтвержденным диагнозом рака в поздней стадии. Все они страдали от значительной потери веса. Пациенты были разделены на три терапевтические группы. Первая получала мегестрол ацетат дозировкой 800 мг в сутки. Вторая группа принимала таблетки мегестерол ацетат 800 мг и омега-3. Сами пациенты оценивали свой аппетит и общее самочувствие. Через месяц лечения были получены следующие результаты изменения уровня интерлейкина-6: У принимавших мегестрол ацетат: снижение на $1,52 \pm 4,7$ пг/мл; У получавших комбинацию омега-3 и мегестерола ацетата снижение на $0,62 \pm 2,5$ пг/мл. Статистический анализ показал, что разница между группами значительна ($P=0,045$). Даже у пациентов, отметивших улучшение аппетита, отмечено существенных изменений уровня интерлейкина-6. Также было найдено связи между изменениями интерлейкина-6 и динамикой веса или качества жизни пациентов.

OMEGA-3 VA PROGESTOGEN KOMBINATSIYALI TERAPIYANING IL-6 DARAJASIGA TA'SIRI: METASTATIK SUT BEZI SARATONI BILAN BOG'LIQ ANOREKSIYA SINDROMIDA MONOTERAPIYAGA NISBATAN AFZALLIKLARI

N. M. Raximov, Sh. Sh. Shaxanova, B. T. Tulanov

Samarqand davlat tibbiyot universiteti, Samarqand, O'zbekiston

Ushbu klinik tadqiqot rivojlangan bosqichdagi onkologik kasalliklarga chalingan bemorlarda megesterol atsetatning ta'sirini o'rganishga qaratilgan. Tadqiqotda, ayniqsa, ushbu dori vositasining interleykin-6 (IL-6) darajasiga ta'siri o'rganildi. IL-6 saraton kaxeziyasi uchun asosiy yallig'lanish belgisi deb hisoblanadi. Tajriba davomida bo'ir vazn yo'qotgan 85 nafar kasalning kech bosqichdagi saraton tashxisi tasdiqlandi. Bemorlar terapevtik guruhlariga bo'linib, turli davolash usullari bilan davolandilar. Birinchi guruhga kuniga 800 mg megesterol atsetat buyurildi. Ikkinchi guruh esa 800 mg megesterol atsetat va omega-3 kombinatsiyasini qabul qildi. Bemorlarning o'zlarini ishtahasi va umumiy holatini baholadilar. Bir oylik davolanishdan so'ng quyidagi IL-6 darajasidagi o'zgarishlar kuzatildi: - Faqat megesterol atsetat olganlarda: $1,52 \pm 4,7$ pg/ml pasayish; - Omega-3 va megesterol atsetat kombinatsiyasini olganlarda: $0,62 \pm 2,5$ pg/ml pasayish. Statistik tahlillar natijalar orasidagi farqni sezilarli deb ko'rsatdi ($P=0,045$). Biroq, ishtaha yaxshilangan bemorlarda ham IL-6 darajasida sezilarli o'zgarishlar aniqlanmadi. Shu bilan birga, IL-6 darajasidagi o'zgarishlar vazn yoki hayot sifatining o'zgarishi bilan kuchli bog'liq emasligi aniqlangan.

THE EFFECT OF COMBINED THERAPY WITH OMEGA-3 AND PROGESTERONE ON IL-6 LEVELS: ADVANTAGES OVER MONOTHERAPY IN ANOREXIA SYNDROME CAUSED BY DISSEMINATED BREAST CANCER

N. M. Raximov, Sh. Sh. Shaxanova, B. T. Tulanov

Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan

This clinical study focused on evaluating the effects of megestrol acetate in patients with advanced-stage cancer. A particular emphasis was placed on assessing its influence on interleukin-6 (IL-6), a key inflammatory marker commonly associated with cancer cachexia. The research involved 85 patients diagnosed with late-stage cancer, all of whom experienced notable weight loss. Participants were divided into three groups for therapeutic comparison. The first group received a daily dose of 800 mg of megestrol acetate, while the second group was treated with a combination of 800 mg megestrol acetate and omega-3. Patients self-assessed their appetite and overall well-being throughout the study. After one month of treatment, the following IL-6 level changes were observed: - Patients treated with megestrol acetate alone showed a decrease of 1.52 ± 4.7 pg/ml. - Those given the combination of omega-3 and megestrol acetate recorded a reduction of 0.62 ± 2.5 pg/ml. A statistical analysis revealed a significant difference between the two groups ($P=0.045$). Nevertheless, even among patients experiencing appetite improvement, no major shifts in IL-6 levels were noted. Additionally, changes in IL-6 levels were not strongly correlated with modifications in body weight or the patients' quality of life.

Введение. Некоторые исследования показали, что мегестрол ацетат может улучшить аппетит у пациентов с запущенной стадией рака. Этот препарат также может помочь в борьбе с потерей веса. Хотя точные механизмы его действия еще не полностью изучены, есть

данные, которые подтверждают, что прогестагены могут облегчать анорексию и потерю веса. Это происходит, вероятно, за счет снижения уровня интерлейкина-6 (IL-6). IL-6 — это воспалительный цитокин, который часто связан с развитием анорексии и кахексии у людей с онкологическими заболеваниями.

В последнее время ученые провели ряд клинических исследований, которые выявили способность прогестагенных препаратов снижать уровень интерлейкина-6 (IL-6).

Команда доктора Мантовани изучала пациентов с раком головы и шеи. В исследовании приняли участие девять человек. Они получали мегестрол ацетат в дозах от 160 до 320 мг каждый день вместе с основным лечением от рака. Через несколько недель врачи отметили, что пациенты начали набирать вес. У них улучшился аппетит. Анализы показали снижение выработки IL-6 мононуклеарными клетками периферической крови.

Доктор Ямашита со своей командой провел отдельное исследование. Они наблюдали за пациентами с прогрессирующим раком молочной железы. В течение четырех недель 21 пациент принимал медроксипрогестерон. Анализ крови показал снижение уровня IL-6 у всех участников исследования. Врачи заметили, что пациенты, у которых IL-6 снизился более чем на 3 пг/мл, лучше набирали вес и имели более хороший аппетит.

Эти результаты вдохновили нас на проведение собственного исследования. Мы хотим изучить, как мегестрол ацетат влияет на количество IL-6 в сыворотке крови. На сегодняшний день это самое крупное клиническое исследование, которое оценивает связь между прогестагенными препаратами и IL-6 у онкологических пациентов с анорексией и потерей веса.

Цель: в сравнительном аспекте оценить эффективность комбинации омега-3 жирных кислот с прогестогеном (мегестрол ацетата) в снижении уровня интерлейкина-6 у больных диссеминированным раком молочной железы осложненный синдромом анорексии

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе филиала республиканского онкологического научного центра в Кашкадарьинской области и хосписа города Самарканда в период с января 2023 по январь 2024 года. В исследование было включено 83 пациента.

Методом рандомизации пациенты были распределены на две группы: 1-ая (контрольная группа) $n=41$ получала мегестрол ацетат в дозировке 8 мг парентерально на протяжении трех недель; контрольная группа ($n=39$) получала преднизолон перорально в дозировке 20 мг в течение аналогичного периода. Средний возраст пациентов составил $5,2\pm 0,8$ лет.

До начала терапии всем пациентам проводилось комплексное лабораторное обследование, включающее: общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы; определение уровня эритроцитов; измерение концентрации гемоглобина; подсчет количества тромбоцитов; биохимический анализ крови с определением уровня мочевины и креатинина; оценку печеночных проб (общий билирубин, АСТ, АЛТ). Антропометрические измерения (масса тела, рост) проводились трехкратно - перед каждым курсом лечения.

Критерии включения явились пациентам больше 18 лет с гистологически подтвержденным неизлечимым раком молочной железы, ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 9 месяца и статусом функционального состояния ECOG 0-2. У пациентов имело место потеря веса не менее 5 фунтов (2,3 кг) за предыдущие 2 месяца и/или врачебной оценке калорийности питания < 20 калорий на кг массы тела в день.

Критериями исключения являлись: артериальная гипертензия; сахарный диабет; дыхательная недостаточность; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; психические заболевания; глаукома

В процессе лечения и в течение трех недель после его окончания проводилось анкетирование пациентов с оценкой динамики аппетита, массы тела и регистрацией побочных эффектов терапии.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением критерия χ^2 , t-критерия Стьюдента и расчета отношения шансов. Полученные результаты представлены в виде таблиц и графиков. В исследовании приняли участие 85 пациентов.

Критерии исключения включали текущее использование зондового питания или парентерального питания, наличие асцита, недавнее лечение определенными препаратами, метастазы в мозг, инсулинозависимый диабет, беременность или нежелание использовать

оральные контрацептивы, ожидаемое употребление алкоголя или барбитуратов, плохо контролируруемую гипертензию или застойную сердечную недостаточность, а также историю тромбоэмболических заболеваний.

Лабораторный анализ Все образцы сыворотки немедленно замораживались при -70°C после сбора и отправлялись в лаборатория Самаркандского областного межрегионального хосписа. С целью измерения ИЛ-6. Сывороточный ИЛ-6 измерялся с помощью коммерчески доступного набора для иммуноферментного анализа “Fia meter plus). Согласно производителю набора, этот анализ имеет чувствительность <2 пг/мл. Когда концентрации образцов превышали верхний предел стандартной кривой (>10 пг/мл), образцы разбавлялись, и анализы повторялись для полного и точного количественного определения ИЛ-6 в каждом образце сыворотки.

В период с февраля 2023 года по июнь 2024 года было обследовано 85 пациентов, у которых забор крови проводился как в исходном состоянии, так и через 1 месяц. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 1. Из этих 85 пациентов у 15 (18%) отсутствовали данные об аппетите, у 17 (20%) - о глобальном качестве жизни, и у 5 (6%) - о массе тела, зафиксированной врачом в конце 1-месячного периода наблюдения.

Таблица 1.

Исходные данные в сравниваемых группах.

	Мегастерол ацетат (n=45)	Мегастерол ацетат+Омега 3 (n=40)
Возраст	67±3,2	65±4,1
Потеря веса		
До 10 %	13 (28,8±0,68%)	12 (30,1±1,3%)
Более 10 %	32(71,1±1,8%)	28 (70,1±3,4%)
Вес (кг)	64±12	69±15
Качество жизни	49±24	58±24
Уровень ИЛ-6 (pg/ml: median (range))	4,7± 0,8	4,1±0,58
Тяжесть анорексии “удовлетворительная+умеренная+плохая (cumulative %)	96	91

Результаты. Концентрации сывороточного интерлейкина-6 (ИЛ-6) в исходном состоянии и через 3 месяц лечения для всей изучаемой популяции были следующими (в среднем ± стандартное отклонение): $4,5\pm 0,4$ пг/мл в первой группе против $3,2\pm 0,2$ пг/мл во второй группе (рис. 1). Данные об изменениях ИЛ-6 были распределены нормально. Мы обнаружили значимых различий в изменениях сывороточного ИЛ-6 через 3 месяца в зависимости от того, получали ли пациенты только мегестрол ацетат или в комбинации Омега 3: средние различия ± стандартное отклонение от исходного уровня до 3 месяца лечения составили $-1,52\pm 1,7$ пг/мл, $-0,62\pm 0,65$ пг/мл соответственно ($P=0,05$, по одностороннему ANOVA).

Аналогичным образом, фактические значения ИЛ-6, оцененные через 3 месяца, показали значимых различий между группами лечения.

Среди пациентов, отметивших изменения аппетита, мы наблюдали значимых 3-месячных изменений ИЛ-6 в зависимости от того, сообщали ли пациенты, что их аппетит остался прежним (n=16), улучшился (n=49) или ухудшился (n=6): изменения (в среднем±стандартное отклонение) составили: $-2,11\pm 1,2$ пг/мл, $-0,51\pm 3,9$ пг/мл соответственно ($P=0,042$, по одностороннему ANOVA).

Наконец, мы изучили, были ли 3-месячные изменения концен-

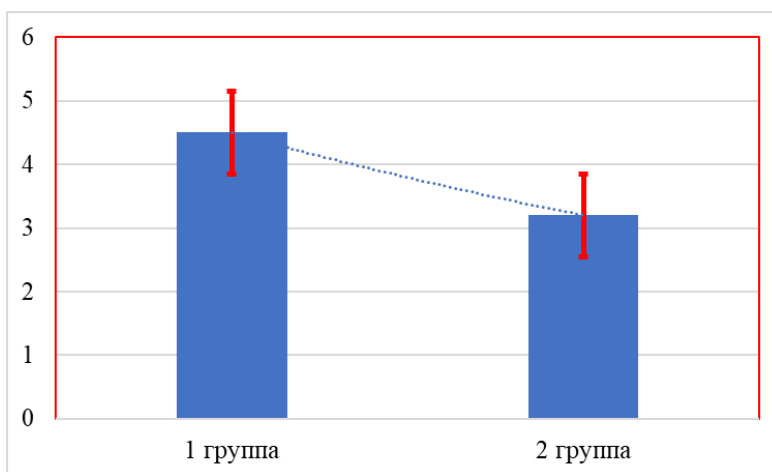


Рис. 1. Различий в изменениях сывороточного ИЛ-6 в сравниваемых группах

традий сывороточного ИЛ-6 связаны с изменениями массы тела или глобального качества жизни, и не обнаружили статистически значимых ассоциаций.

Вывод: Исследование показало, что препарат мегестрола ацетат не влияет на снижение уровня интерлейкина-6 у пациентов с РМЖ. У этих пациентов наблюдалась потеря веса и отсутствие аппетита. Мы не обнаружили связи между уровнем интерлейкина-6 и изменениями аппетита, веса или самочувствия пациентов в течение 3 месяца лечения. Наши выводы не совпадают с результатами прошлых исследований о влиянии прогестагенов на уменьшение потери веса у онкобольных. Добавление к мегестеролу ацетату Омега 3 приводит к уменьшению цитокина ИЛ-6, что привело к улучшения качества жизни.

Фойдаланилган адабиётлар:

1. Argilés, J. M. Cancer-associated cachexia—understanding the tumour macroenvironment and microenvironment to improve management / J. M. Argilés [и др.] // *Nature Reviews Clinical Oncology*. – 2023. – Т. 20, № 4. – С. 250-264.
2. Currow, D. C. A randomised, double blind, placebo-controlled trial of megestrol acetate or dexamethasone in treating symptomatic anorexia in people with advanced cancer / D. C. Currow [и др.] // *Scientific reports*. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 2421.
3. Hou, Y. Serum cytokines and neutrophil-to-lymphocyte ratio as predictive biomarkers of benefit from PD-1 inhibitors in gastric cancer / Y. Hou [и др.] // *Frontiers in immunology*. – 2023. – Т. 14. – С. 1274431.
4. Кручинина, М. В. Жирные кислоты мембран эритроцитов и сыворотки крови как биомаркеры для диагностики ранних стадий колоректального рака / М. В. Кручинина [и др.] // *Сибирский онкологический журнал*. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 65-80.
5. Кручинина, М. В. Новые подходы к диагностике ранних стадий колоректального рака: использование панелей жирных кислот мембран эритроцитов и сыворотки крови / М. В. Кручинина [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. Приложение*. – 2021. – Т. 31, № 5 S58. – С. 76-76.
6. Pavlik, T. Antitumor progestins activity: Cytostatic effect and immune response / T. Pavlik, E. Konchekov, N. Shimanovskii // *Steroids*. – 2024. – С. 109474.
7. Rakhimov, N. M. Practical recommendations for nutritional support for cervical cancer / N. M. Rakhimov [и др.] // *Journal of Biomedicine and Practice*. – 2023. – Т. 8, № 2.
8. Shakhanova, S. Breast tumors in adolescent girls / S. Shakhanova, N. Rakhimov, P. Zaripova // *Journal of Biomedicine and Practice*. – 2022. – Т. 7, № 3. – С. 266-273.
9. Shavkatovna, S. S. Features of sarcopenia in cancer patients / S. S. Shavkatovna, R. N. Makhammatkulovich // *European Journal of Modern Medicine and Practice*. – 2024. – Т. 4, № 8. – С. 286-292.
10. Shavkatovna, S. S. Aspects of sarcopenia syndrome in oncological practice: diagnosis and treatment / S. S. Shavkatovna, R. N. Makhammatkulovich, M. S. T. Ugli // *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research*. – 2024. – Т. 6, № 2. – С. 16-25.
11. Watanabe, H. The latest treatments for cancer cachexia: an overview / H. Watanabe, T. Oshima // *Anticancer Research*. – 2023. – Т. 43, № 2. – С. 511-521.
12. Yorov, L. Sh. Assessment of the immune status in patients with breast cancer with determination of the effectiveness of neoadjuvant polychemotherapy / L. Sh. Yorov, M. D. Juraev, N. M. Rakhimov, Sh. Sh. Shakhanova // *Journal of Biomedicine and Practice*. – 2022. – Т. 7, № 5.