

8. Gaynor, M. Competition among Hospitals [Text] / M. Gaynor, W. B. Vogt // The RAND Journal of Economics. – 2003. – Vol. 34, Issue 4. – P. 764–785. doi: 10.2307/1593787
9. Grytten, J. Patient choice and access to primary physician services in Norway [Text] / J. Grytten, R. J. Sorensen // Health Economics, Policy and Law. – 2008. – Vol. 4, Issue 01. – P. 11–27. doi: 10.1017/s1744133108004623
10. McGuire, T. G. Physician Agency. Chap. 9 [Text] / T. G. McGuire // Handbook of Health Economics. – Amsterdam: Elsevier, 2000. – P. 461–536. doi: 10.1016/s1574-0064(00)80168-7
11. Gaynor, M. Moral Hazard and Risk Spreading in Partnerships [Text] / M. Gaynor, P. Gertler // The RAND Journal of Economics. – 1995. – Vol. 26, Issue 4. – P. 591–614. doi: 10.2307/2556008
12. McGuire, T. G. Physician response to fee changes with multiple payers [Text] / T. G. McGuire, M. V. Pauly // Journal of Health Economics. – 1991. – Vol. 10, Issue 4. – P. 385–410. doi: 10.1016/0167-6296(91)90022-f
13. Echevin, D. Physician Payment Mechanisms, Hospital Length of Stay and Risk of Readmission: a Natural Experiment [Text] / D. Echevin, B. Fortin // SSRN Electronic Journal. – 2011. – Issue 44. doi: 10.2139/ssrn.1919071
14. Yaremna, I. V. Physician behavior in hospital in competitive environment [Text]: intern. conf. / I. V. Yaremna, O. M. Ocheredko // Biology and Medical Sciences. – Vienna, 2015. – P. 203–208.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Гойда Н. Г.  
Дата надходження рукопису 16.01.2017*

**Iryna Yaremna**, Assistant, Department of Social Medicine and Health Organization, National Pirogov Memorial Medical University, Pyrohova str., 56, Vinnitsa, Ukraine, 21018  
E-mail: aria\_adel@mail.ru

**Ocheredko Oleksandr**, Professor, Department of Social Medicine and Health Organization, National Pirogov Memorial Medical University, Pyrohova str., 56, Vinnitsa, Ukraine, 21018  
E-mail: ocheredko@yahoo.com

**УДК 616.37-006.6 -085.277.3-085 371**  
**DOI: 10.15587/2519-4798.2017.94302**

## **ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИПУХЛИННОЇ ВАКЦИНОТЕРАПІЇ НА ОСНОВІ ДЕНДРИТНИХ КЛІТИН В АД'ЮВАНТНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ**

**© О. І. Дронов, С. В. Земсков, Н. М. Храновська, О. В. Скачкова**

*Метою дослідження було вивчити вплив протипухлинної вакцинотерапії на основі дендритних клітин, навантажених механо-активованими аутологічними ліофілізованими пухлинними клітинами (ДК-МАЛФПК-ПВТ) у складі ад'ювантного лікування на загальну виживаність хворих на рак підшлункової залози (РПЗ). Дослідження проведено на 43 хворих, що отримували гемцитабін-вмісну ад'ювантну хіміотерапію. Застосування ДК-МАЛФПК-ПВТ значно підвищує загальну виживаність хворих на РПЗ*

**Ключові слова:** рак підшлункової залози, протипухлинна вакцина, дендритні клітини, виживаність, імунна система

### **1. Вступ**

Рак підшлункової залози (РПЗ) входить до сімки найпоширеніших раків та є найагресивнішим серед всіх гастроінтестинальних раків. Більше 90 % РПЗ представлено протоковою аденокарциномою. Серед сучасних підходів до лікування розглядають хірургічне, яке дає шанс на 5-річну виживаність не більше як 15–18 % хворих, не зважаючи на ад'ювантне лікування. Хіміотерапія, ефект від якої відмічається приблизно у 40 % хворих, привносить мінімальний вплив на виживаність. Роль радіотерапії активно дискутують: в європейських дослідженнях, на відміну від

США, її ефект не доведено, а таргетна терапія для цієї локалізації не виправдала надій, покладених на неї ще 15 років тому. Таким чином, пошук нових підходів в лікуванні хворих на РПЗ з метою покращення їх виживаності сьогодні представляється дуже актуальним.

Однією з таких перспектив, на наш погляд, є імунотерапія, дія якої спрямована на налаштування або підсилення ефективної імунної відповіді (ІВ) проти пухлини. Цього можна досягти завдяки багатьом підходам, що включають вакцинацію, адаптивний перенос імунних клітин та імуномодуляцію з метою підсилення існуючої ІВ [1].

## 2. Обґрунтування дослідження

Існує кілька шляхів індукції ІВ проти пухлини, які докладно описано в відповідних оглядах [1–3]. Протипухлинна вакциноterapia (ПВТ) викликає ІВ в організмі, котра є специфічно спрямованою до пухлино-асоційованих антигенів (ПАА), які представлено в вакцині. Цей підхід безпечно та ефективно покращує ІВ при недрібноклітинному раку легень (НДРЛ), меланомі та інших локалізаціях [4–6]. Також, виявляється можливим обминути дефекти ендогенної антигенної презентації шляхом використання антиген-презентуючих клітин, або так званих дендритних клітин (ДК) [7, 8]. Протипухлинні вакцини та клітинна терапія є спрямованими специфічно проти ПАА, й тому мають мінімальний профіль токсичності на відміну від стандартної хіміотерапії та інгібіторів імунних чекпоінтів [9–11].

Нещодавній мета-аналіз висвітлив, що вакцинація та клітинна імунотерапія покращує загальну виживаність (ЗВ) та безпрогресивну виживаність у хворих на НДРЛ, незалежно від морфологічних властивостей пухлини [12]. Одне з досліджень, на якому базувався мета-аналіз, було виконано на базі Національного інституту раку МОЗ України [13]. В якості ПВТ було запропоновано оригінальну конструкцію на основі ДК: навантажені механо-активованими аутологічними ліофілізованими пухлинними клітинами (МАЛФПК) [14]. В доклінічних дослідженнях було вивчено застосування різних схем, доз та шляхів доставки ДК-МАЛФПК вакцини в організм в рамках одно- та багаторазового введення. На різних моделях пухлинного росту *in vivo* було продемонстровано їх виражену протипухлинну та антиметастатичну активність в монотерапії та суттєве підсилення лікувального ефекту після хірургічного видалення первинної пухлини [15].

З іншого боку, було з'ясовано, що у хворих на РПЗ кількість та функціональна активність ДК є значно зниженою і може відновитися після видалення пухлини тільки через рік. Цікаво, що це відновлення є асоційованим з відсутністю прогресії РПЗ [16]. В той же час клініцистам добре відомо, що медіана безрецидивної виживаності для радикально оперованих хворих на РПЗ полягає приблизно в такому ж часовому проміжку.

Слід також зауважити, що ряд досліджень, які було проведено в клініці та експерименті, з'ясували, що цитостатики не так істотно пригнічують ІВ, як це вважали раніше. Наприклад, гемцитабін, який входить до першої лінії лікування РПЗ, в терапевтичних дозах не є імунодепресантом і може покращувати відповідь на специфічні вакцини спрямовані на активацію або підтримку ефекторної ланки протипухлинного імунітету у людей [17]. Окрім того, гемцитабін вірогідно знижує рівень супресорних клітин мієлоїдного походження (MDSC) в крові, що в комплексі може призводити до покращення ІВ на

вакцину. На підтвердження цієї гіпотези в декількох дослідженнях *in vivo* було з'ясовано, що комбінація ДК-ПВТ з гемцитабіном у мишей викликала значну затримку в рості пухлини та покращення виживаності тварин [18], а у морських свинок, не зважаючи на зменшення кількості цитотоксичних лімфоцитів в периферичній крові, гемцитабін покращив терапевтичний ефект ДК-ПВТ [19].

Ще один цитостатик, який застосовується для лікування РПЗ, – 5-фторурацил з групи фторпіримідинів, може модулювати протипухлинну ІВ. Модуляція відбувається шляхом селективного руйнування (MDSC), внаслідок чого підсилюється Т-клітинна ІВ [20]. Комбінація фторпіримідинів та гемцитабіну широко застосовується в паліативному лікуванні РПЗ [21], та є повідомлення про безпечне застосування цієї схеми в ад'ювантному режимі [22, 23].

Таким чином, на наш погляд, не зважаючи на застосування ад'ювантної хіміотерапії у хворих на РПЗ, паралельне використання імунотерапії може призвести до покращення результатів їх лікування.

## 3. Мета дослідження

Дослідити вплив ДК-МАЛФПК-ПВТ в складі ад'ювантного лікування на загальну виживаність хворих на РПЗ.

## 4. Матеріали і методи

Дослідження було проведено на клінічній базі кафедри загальної хірургії № 1, в Київському центрі хірургії печінки, жовчних протоків та підшлункової залози імені В. С. Земскова (КМКЛ № 10). До дослідження залучено 43 хворих, яким було виконано радикальну резекцію з приводу РПЗ з 2012 р. по 2016 р. Вік пацієнтів варіював від 43 до 72 років (медіана віку становила 59,8 років).

Всі хворі починали ад'ювантну хіміотерапію за схемою гемцитабін+тегафур (ГемТег) не раніше 2 тижнів після операції, за умов відсутності хірургічних ускладнень та наявного рівня гемоглобіну  $>90\text{г/л}$ , лейкоцитів  $>3,5 \times 10^9\text{л}^{-1}$  та тромбоцитів  $>100 \times 10^9\text{л}^{-1}$ . Схема складалася з шести 4-тижневих циклів. Кожен цикл включав гемцитабін внутрішньовенно в 1, 8 та 15 день із розрахунку  $1000\text{ мг/м}^2$ , тегафур перорально по 400 мг 2 рази на день протягом 21 дня +7 днів перерви.

Хворі були рандомізовані на 2 групи: основна група (22 пацієнта), окрім ад'ювантної хіміотерапії, отримувала ДК-вакцину, контрольна (21 пацієнт) – тільки хіміотерапію. Обидві групи були репрезентативними за онкологічними стадіями, типом оперативного втручання, віком та статтю (табл. 1). Панкреатодуоденальну резекцію (ПДР) було виконано 28 хворим (65,1 %), дистальну резекцію – 15 хворим (34,9 %).

Результати попередніх імунологічних досліджень [13] свідчать про те, що для формування специфічної протипухлинної ІВ на аутологічні ПАА у хворих на НМРЛ потрібно 3–4 введення ДК-вакцини,

що займає кілька місяців. Виходячи з цього, було зроблено висновок, що для досягнення ефективності необхідно не менше 4 введення ДК-вакцини й екстрапольовано на хворих на РПЗ.

Вакцину виготовували в Науково-дослідній лабораторії експериментальної онкології Національного інституту раку. Застосування ДК МАЛФПК було схвалено локальним Етичним комітетом (протокол Комісії з питань етики НМУ імені О. О. Богомольця № 83 від 11/12/2012). Вакцинацію проводили 1 раз на місяць паралельно з хіміотерапією до 4 разів і потім 1 раз на півроку. Для кожного введення ДК генерували з фракції моноцитів периферичної крові (50–100 мл) хворих шляхом інкубації в середовищі RPMI 1640 протягом 8 діб в присутності ГМ-КСФ, ІЛ-4, ІФН- $\alpha$  та ЛПС при температурі 37 °С в атмосфері 5 % CO<sub>2</sub>. На 6-у добу інкубації до незрілих ДК додавали МАЛФПК. Перед додаванням в середовище МАЛФПК перевіряли на стерильність та відсутність життєздатних пухлинних клітин.

Контроль якості ДК включав цитофлуориметричну оцінку їх фенотипових характеристик на кінцевому етапі виготовлення ДК-вакцини безпосередньо перед її введенням. Рівень одночасної експресії антигенів CD86 та HLA-DR на ДК, що є задіяними в презентації антигенів, складав не менше 65 %, а антигена CD83, який характеризує ступінь зрілості ДК, – не менше 50 %. Кількість життєздатних клітин становила не менше 95 %, домішок лімфоцитів не більше 20 %. На рис. 1 можна побачити зрілі ДК. В середньому, на одну ін'єкцію хворим вводили  $(4,73 \pm 0,54) \times 10^6$  ДК, навантажених МАЛФПК.

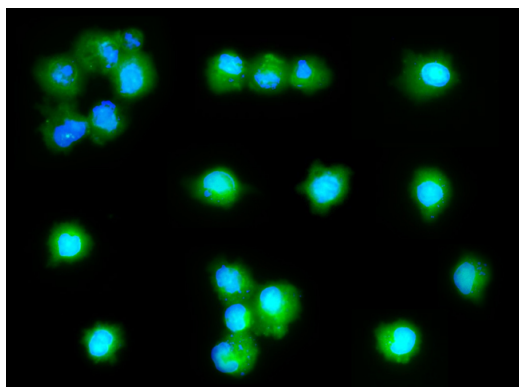


Рис. 1. Дендритні клітини, генеровані з моноцитів периферичної крові хворих на РПЗ. Цитологічний препарат. Хроматин забарвлений DAPI, цитоплазма забарвлена КФДА,  $\times 1000$

Загальну виживаність розраховували за методом побудови кривих Каплана-Майєра, порівняння виживаності між групами проводили за допомогою Logrank тесту (програма MedCalc).

Таблиця 1  
Клініко-морфологічні характеристики пацієнтів

Параметр	Основна група (ДК-вакцинація) n=22	Контрольна група (Без ДК вакцинації) n=21
Медіана віку, роки	58,6 (43–71)	61,2 (46–72)
Стать (чол/жін)		
чоловіки	12 (54,5%)	13 (61,9%)
жінки	10 (45,5%)	9 (38,1%)
Онкологічна стадія за UICC TNM 7		
II	14 (63,6%)	12 (57,1%)
III	8 (36,3%)	9 (42,9%)
Тип резекції підшлункової залози		
ПДР	17 (77,3%)	18 (85,7%)
Дистальна резекція	5 (23,7%)	3 (14,3%)
Ступінь диференціювання GI-GII	9 (40,9 %)	9 (42,9 %)
Ступінь диференціювання GIII-GIV	13 (59,1 %)	12 (57,1 %)

## 5. Результати дослідження

Як показали результати спостереження, введення ДК-вакцини, як правило, не супроводжувалось розвитком яких-небудь істотних побічних або токсичних реакцій у хворих. Не відмічено істотного погіршення самопочуття, алергічних або аутоімунних розладів, регіонарної лімфаденопатії, пов'язаних з введенням вакцини. З небажаних ефектів мав місце лише розвиток гіпертермічної реакції з ознобом протягом першої доби після ін'єкції у 2 (9,1 %) хворих, яку усували за допомогою антипіретиків.

Загальна виживаність хворих основної групи значно перевищує виживаність в контролі, особливо в період протягом від 6 до 24 міс після операції ( $p=0,02$ ) (рис. 2).

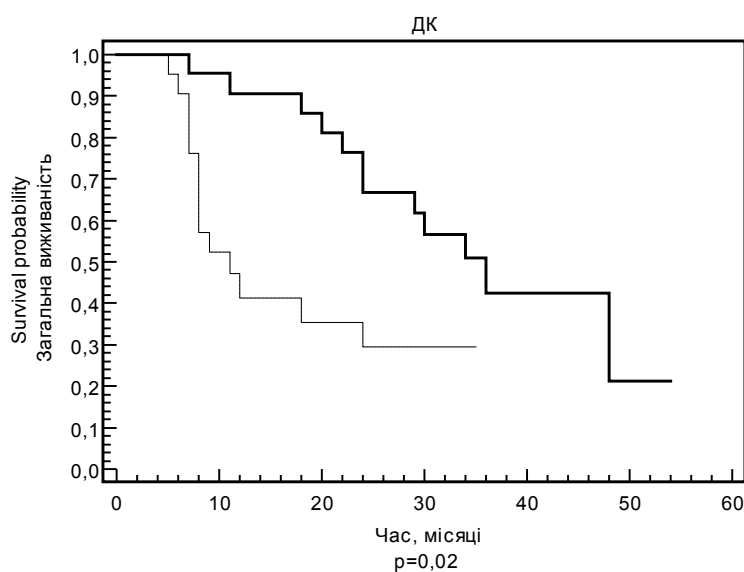


Рис. 2. Криві виживаності хворих на РПЗ за Капланом-Майєром: жирна лінія основна (вакцинована) група, тонка лінія – контрольна група

Медіана загальної виживаності становить 36 та 11 місяців для основної та контрольної групи відповідно. 5-річної виживаності на момент статистичної обробки не було досягнуто в жодній з груп. Для розрахунку 3-річної виживаності хворих контрольної групи на момент статистичної обробки також не достатньо даних, однак на 35 місяці спостереження вижили 29 % хворих. На той же час спостереження в основній групі вижили 50 %.

#### 6. Обговорення результатів дослідження

Значна різниця в загальній виживаності хворих, що отримували ДК-МАЛФПК-ПВТ паралельно з ад'ювантною хіміотерапією, та хворих, що ад'ювантно лікувалися тільки хіміотерапією, свідчить про доцільність та ефективність застосування цього виду імунотерапії в комплексному радикальному лікуванні РПЗ.

Можна припустити, що, аналогічно доведеному ефекту ПВТ при НДРЛ, механізм дії полягає в ефективній модуляції стану імунної системи хворих на РПЗ, що дозволяє відновити або підсилити їх протипухлинні імунні реакції.

Цікаво, що поліхіміотерапія при цьому не відіграє ключової ролі в імуносупресії.

Це співпадає з висновками ряду досліджень впливу гемцитабіна на імунні клітини хворих на РПЗ [17] та *in vivo* досліджень [18, 19]. Подібні спостереження було опубліковано також по відношенню до фторпіримідинів [20].

З іншого боку, резекція підшлункової залози є однією з найдовготриваліших та найтравматичніших абдомінальних онкологічних операцій,

що безперечно призводить до імунної дисфункції [24, 25]. Тож логічно вважати, що імунореставрація для цього контингенту хворих є надзвичайно важливою, як з боку впливу на безпосередні, так і на віддалені результати лікування.

Нажаль обмежена кількість хворих та недостатньо тривалий період спостереження не дає змоги вирахувати 5-річну виживаність та застосувати мультиваріантний аналіз для більш вагомого статистичного підтвердження результатів даного дослідження. Тому доцільним є продовження цього дослідження з залученням більшої кількості хворих, можливо на мультицентровому національному рівні.

#### 7. Висновки

1. Таким чином, застосування ДК-МАЛФПК-ПВТ в комплексі з ад'ювантною хіміотерапією значно покращує загальну виживаність хворих на РПЗ ( $p=0,02$ ).

2. Паралельне застосування поліхіміотерапії в ад'ювантному лікуванні хворих на РПЗ вочевидь не впливає на здатність ДК реставрувати механізми Th1-залежної протипухлинної ІВ.

3. Відновлення/підсилення ТАА-презентації шляхом багатоетапного введення в організм аутологічних МАЛФПК-ДК в післяопераційному періоді ймовірно відіграє важливу роль в імуні-опосередкованому підтриманні онкологічної ремісії хворих на РПЗ.

Отже, ДК-МАЛФПК-ПВТ можна рекомендувати для застосування в складі ад'ювантного лікування хворим на РПЗ.

#### Література

1. Aerts, J. G. Immunotherapy prospects in the treatment of lung cancer and mesothelioma [Text] / J. G. Aerts, L. A. Lievense, H. C. Hoogsteden, J. P. Hegmans // *Transl. Lung Cancer Res.* – 2014. – Vol. 3, Issue 1. – P. 34–45.
2. Tartour, E. Lung cancer: Potential targets for immunotherapy [Text] / E. Tartour, L. Zitvogel // *The Lancet Respiratory Medicine.* – 2013. – Vol. 1, Issue 7. – P. 551–563. doi: 10.1016/s2213-2600(13)70159-0
3. Anagnostou, V. K. Cancer Immunotherapy: A Future Paradigm Shift in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer [Text] / V. K. Anagnostou, J. R. Brahmer // *Clinical Cancer Research.* – 2015. – Vol. 21, Issue 5. – P. 976–984. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-14-1187
4. Kenter, G. G. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia [Text] / G. G. Kenter, M. J. P. Welters, A. R. P. M. Valentijn, M. J. G. Lowik, D. M. A. Berends-van der Meer, A. P. G. Vloon et. al. // *New England Journal of Medicine.* – 2009. – Vol. 361, Issue 19. – P. 1838–1847. doi: 10.1056/nejmoa0810097
5. Slingluff, C. L. A Randomized Phase II Trial of Multiepitope Vaccination with Melanoma Peptides for Cytotoxic T Cells and Helper T Cells for Patients with Metastatic Melanoma (E1602) [Text] / C. L. Slingluff, S. Lee, F. Zhao, K. A. Chianese-Bullock, W. C. Olson, L. H. Butterfield et. al. // *Clinical Cancer Research.* – 2013. – Vol. 19, Issue 15. – P. 4228–4238. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-13-0002
6. Nemunaitis, J. Phase II Study of Belagenpumatucel-L, a Transforming Growth Factor Beta-2 Antisense Gene-Modified Allogeneic Tumor Cell Vaccine in Non-Small-Cell Lung Cancer [Text] / J. Nemunaitis, R. O. Dillman, P. O. Schwarzenberger, N. Senzer, C. Cunningham, J. Cutler et. al. // *Journal of Clinical Oncology.* – 2006. – Vol. 24, Issue 29. – P. 4721–4730. doi: 10.1200/jco.2005.05.5335
7. Palucka, K. Cancer immunotherapy via dendritic cells [Text] / K. Palucka, J. Banchereau // *Nature Reviews Cancer.* – 2012. – Vol. 12, Issue 4. – P. 265–277. doi: 10.1038/nrc3258
8. Hegmans, J. P. Consolidative Dendritic Cell-based Immunotherapy Elicits Cytotoxicity against Malignant Mesothelioma [Text] / J. P. Hegmans, J. D. Veltman, M. E. Lambers, I. J. M. de Vries, C. G. Figdor, R. W. Hendriks et. al. // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2010. – Vol. 181, Issue 12. – P. 1383–1390. doi: 10.1164/rccm.200909-1465oc
9. Giaccone, G. A phase III study of belagenpumatucel-L, allogeneic tumour cell vaccine, as maintenancetherapy for non-small cell lung cancer [Text] / G. Giaccone, L. A. Bazhenova, J. Nemunaitis, M. Tan, E. Juhasz, R. Ramlau et. al. // *European Journal of Cancer.* – 2015. – Vol. 51, Issue 16. – P. 2321–2329. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.035

10. Butts, C. Tecemotide (L-BLP25) versus placebo after chemoradiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer (START): a randomised, double-blind, phase 3 trial [Text] / C. Butts, M. A. Socinski, P. L. Mitchell, N. Thatcher, L. Havel, M. Krzakowski et. al. // *The Lancet Oncology*. – 2014. – Vol. 15, Issue 1. – P. 59–68. doi: 10.1016/s1470-2045(13)70510-2
11. Wang, M. Evaluation of tumour vaccine immunotherapy for the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a systematic meta-analysis [Text] / M. Wang, J.-X. Cao, Y.-S. Liu, B.-L. Xu, D. Li, X.-Y. Zhang et. al. // *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5, Issue 4. – P. e006321–e006321. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006321
12. Dammeijer, F. Efficacy of Tumor Vaccines and Cellular Immunotherapies in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / F. Dammeijer, L. A. Lievens, G. D. M. Veerman, H. C. Hoogsteden, J. P. Hegmans, L. R. Arends, J. G. Aerts // *Journal of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34, Issue 26. – P. 3204–3212. doi: 10.1200/jco.2015.66.3955
13. Khranovska, N. Results from phase III trial of dendritic cell based vaccine immunotherapy in patients with IIB-IIIa stage non-small-cell lung cancer [Text]: 15th Congress of Lung Cancer / N. Khranovska, O. Skachkova, A. Ganul et. al. // *Lung cancer. J Thorac. Oncol.* – Australia. – 2013. – Vol. 15. – P. 689.
14. Орел, В. Э. Биоинженерная технология получения опухолеспецифического антигена на основе механохимически радиационно-гетерогенизированных опухолевых клеток [Текст] / В. Э. Орел, Ю. А. Гриневиц, Н. Н. Дзятковская и др.; под ред. Ю. А. Гриневица // *Специфічна імунотерапія в онкології*. – Киев: Здоров'я, 2008. – С. 31–38.
15. Храновская, Н. Н. Фенотипические характеристики генерированных дендритных клеток для проведения иммунотерапии у больных раком поджелудочной железы [Текст] / Н. Н. Храновская, О. В. Скачкова, С. В. Земсков // *SciencRise: Medical Science*. – 2017. – № 1 (9). – С. 10–14. doi: 10.15587/2519-4798.2017.90950
16. Takahashi, K. Surgical influence of pancreatectomy on the function and count of circulating dendritic cells in patients with pancreatic cancer [Text] / K. Takahashi, H. Toyokawa, S. Takai, S. Sato, H. Yanagimoto, N. Terakawa et. al. // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. – 2005. – Vol. 55, Issue 7. – P. 775–784. doi: 10.1007/s00262-005-0079-5
17. Plate, J. M. D. Effect of gemcitabine on immune cells in subjects with adenocarcinoma of the pancreas [Text] / J. M. D. Plate, A. E. Plate, S. Shott, S. Bograd, J. E. Harris // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. – 2005. – Vol. 54, Issue 9. – P. 915–925. doi: 10.1007/s00262-004-0638-1
18. Bauer, C. Concomitant gemcitabine therapy negatively affects DC vaccine-induced CD8+ T-cell and B-cell responses but improves clinical efficacy in a murine pancreatic carcinoma model [Text] / C. Bauer, A. Sterzik, F. Bauernfeind, P. Duewell, C. Conrad, R. Kiehl et. al. // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. – 2014. – Vol. 63, Issue 4. – P. 321–333. doi: 10.1007/s00262-013-1510-y
19. Ghansah, T. Dendritic cell immunotherapy combined with gemcitabine chemotherapy enhances survival in a murine model of pancreatic carcinoma [Text] / T. Ghansah, N. Vohra, K. Kinney, A. Weber, K. Kodumudi, G. Springett et. al. // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. – 2013. – Vol. 62, Issue 6. – P. 1083–1091. doi: 10.1007/s00262-013-1407-9
20. Vincent, J. 5-Fluorouracil Selectively Kills Tumor-Associated Myeloid-Derived Suppressor Cells Resulting in Enhanced T Cell-Dependent Antitumor Immunity [Text] / J. Vincent, G. Mignot, F. Chalmin, S. Ladoire, M. Bruchard, A. Chevriaux et. al. // *Cancer Research*. – 2010. – Vol. 70, Issue 8. – P. 3052–3061. doi: 10.1158/0008-5472.can-09-3690
21. Ciliberto, D. Role of gemcitabine-based combination therapy in the management of advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised trials [Text] / D. Ciliberto, C. Botta, P. Correale, M. Rossi, M. Caraglia, P. Tassone, P. Tagliaferri // *European Journal of Cancer*. – 2013. – Vol. 49, Issue 3. – P. 593–603. doi: 10.1016/j.ejca.2012.08.019
22. Murakami, Y. Adjuvant gemcitabine plus S-1 chemotherapy after surgical resection for pancreatic adenocarcinoma [Text] / Y. Murakami, K. Uemura, T. Sudo, Y. Hayashidani, Y. Hashimoto, N. Nakagawa et. al. // *The American Journal of Surgery*. – 2008. – Vol. 195, Issue 6. – P. 757–762. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.04.018
23. Kondo, N. Combined Analysis of Dihydropyrimidine Dehydrogenase and Human Equilibrative Nucleoside Transporter 1 Expression Predicts Survival of Pancreatic Carcinoma Patients Treated with Adjuvant Gemcitabine Plus S-1 Chemotherapy after Surgical Resection [Text] / N. Kondo, Y. Murakami, K. Uemura, T. Sudo, Y. Hashimoto, A. Nakashima, T. Sueda // *Annals of Surgical Oncology*. – 2011. – Vol. 19, Issue S3. – P. 646–655. doi: 10.1245/s10434-011-2140-2
24. Menges, P. Surgical Trauma and Postoperative Immune Dysfunction [Text] / P. Menges, W. Kessler, C. Kloecker, M. Feuerherd, S. Gaubert, S. Diedrich et. al. // *European Surgical Research*. – 2012. – Vol. 48, Issue 4. – P. 180–186. doi: 10.1159/000338196
25. Дронов, А. И. Выполнение тотальной панкреатэктомии по поводу злокачественных новообразований поджелудочной железы [Текст] / А. И. Дронов, С. В. Земсков, Е. А. Крючина // *Клин. Хирургия*. – 2016. – № 10. – С. 26–30.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Дронов О. І.  
Дата надходження рукопису 27.01.2017*

**Дронов Олександр Іванович**, доктор медичних наук, професор, кафедра загальної хірургії № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601  
E-mail: ai\_dronov@gmail.com

**Земсков Сергій Володимирович**, кандидат медичних наук, доцент, кафедра загальної хірургії № 1, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бул. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601  
E-mail: szemskov@yahoo.com

**Храновська Наталя Миколаївна**, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, науково-дослідна лабораторія експериментальної онкології, Національний інститут раку, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, Україна, 03022  
E-mail: nkhranovska@ukr.net

**Скачкова Оксана Володимирівна**, кандидат біологічних наук, науково-дослідна лабораторія експериментальної онкології, Національний інститут раку, вул. Ломоносова, 33/43, м. Київ, Україна, 03022  
E-mail: oksanaskachkova@ukr.net

УДК 616-051:331.101.3

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.94354

## ДОСЛІДЖЕННЯ ЗАДОВОЛЕНОСТІ ПРАЦЕЮ ТА СИНДРОМ ВИГОРАННЯ У МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

© Т. А. Вежновець

*В дослідженні представлено особливості формування синдрому вигорання у «задоволених» та «невдоволених» працюю медичних працівників. Встановлено, що ймовірність розвитку синдрому вища у «невдоволених», ніж у «задоволених» працюю медичних працівників. У «невдоволених» синдром частіше проявляється симптомами «редукція професійних обов'язків» та «деперсоналізація», у «задоволених» – «розширення сфери економії емоцій» та «психосоматичні та психовегетативні порушення»*

**Ключові слова:** синдром вигорання, задоволеність працюю, медичні працівники, профілактика, якість медичної допомоги

### 1. Вступ

Задоволеність медичних працівників роботою та синдром вигорання впливають на якість медичної допомоги. Крім того, задоволеність працюю медичних працівників та синдром вигорання виступають критеріями ефективності управління персоналом в медичному закладі. Для підвищення ефективності та результативності управління персоналом, метою якого виступає якість медичної допомоги, необхідно знати особливості формування синдрому вигорання у медичних працівників в залежності від їх задоволеності працюю.

### 2. Обґрунтування дослідження

Синдром вигорання (Burnout) серед лікарів має рівень епідемії [1]. За даними досліджень в області кадрового менеджменту наслідками вказаного синдрому є негативний вплив на якість медичної допомоги, на професіоналізм медичного персоналу, на здоров'я лікарів і на життєздатності системи охорони здоров'я взагалі [1].

У світі частота виявлення синдрому вигорання у медичних працівників коливається від 46 % до 89,3 % обстежених. Так, синдром вигорання діагностовано у 46 % британських лікарів [2], у 31,4 % лікарів Гонконгу [3], у 50 % лікарів-педіатрів Бразилії [4], у 42,4 % французьких лікарів [5], у 89,3 % лікарів-педіатрів в Україні [6].

Ризик вигорання у медичних працівників є наслідком великого обсягу роботи, значної кількості робочих годин, тривалих нічних змін, емоційного контакту з пацієнтами та їх родинами, необхідності

швидкого ухвалення рішень, відповідальності за життя та здоров'я пацієнтів [7]. Крім того, причинами вигорання є вік медичних працівників, стаж роботи, посада, особистісні якості, рольові конфлікти та недоліки менеджменту [8, 9]. Синдром вигорання виникає в результаті зовнішнього тиску (соціально-економічні, політичні, технологічні чинники) та внутрішнього тиску (відчуття провини, самозречення, перфекціонізм, заперечення особистої уразливості та відстроченої винагороди) [10].

Синдром вигорання має негативні наслідки як для здоров'я медичного персоналу, так і для якості медичної допомоги. Так, лікарі, які мають синдром вигорання, роблять велику кількість медичних помилок та надають пацієнтам неякісну медичну допомогу [11]. Існує достовірний вплив синдрому вигорання медичних працівників на безпеку надання медичної допомоги пацієнтам [12].

Відомо, що задоволеність працюю і синдром вигорання взаємопов'язані. Синдром вигорання у лікарів негативно впливає на відчуття задоволеності працюю [13, 14]. Встановлено, що чим нижчий рівень робочого стресу, тим вище рівень задоволеності працюю [15]. В той же час задоволеність працюю впливає на якість медичної допомоги. Показано, що задоволеність пацієнтів якістю наданням медичної допомоги безпосередньо залежить від задоволеності працюю медичних працівників [16]. Проте в літературі відсутні відомості щодо особливостей формування синдрому вигорання у медичних працівників в залежності від відчуття задоволеності чи невдоволеності працюю.