

На правах рукописи

ОЛЕЙНИКОВА Ирина Николаевна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДИСТРЕССА У БОЛЬНЫХ
РАКОМ ЯИЧНИКОВ**

14.01.12 - онкология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва - 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова” Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
доцент

Генс Гелена Петровна

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
профессор

Сирота Наталья Александровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Жордания Кирилл Иосифович** ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение комбинированных и лучевых методов лечения онкогинекологических заболеваний, ведущий научный сотрудник

доктор медицинских наук **Хохлова Светлана Викторовна** ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, онкологическое отделение противоопухолевой лекарственной терапии, заведующая отделением

Ведущая организация:

Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «25» ноября 2019 г. в 13.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.081.01 при ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д.86.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России (117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86) и на сайте:

Автореферат разослан “___” октября 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Цаллагова З.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Рак яичников (РЯ) занимает третье место в структуре заболеваемости и первое место в структуре смертности от онкогинекологических заболеваний у женщин в Российской Федерации (Каприн А.Д., с соавт., 2016). РЯ имеет неспецифические симптомы и поэтому часто диагностируется на поздних стадиях – более 60% женщин с впервые установленным диагнозом имеют III-IV стадию, что, безусловно, отражается на выборе тактики лечения и прогнозе заболевания. Лечение данной группы пациенток преследует две цели: увеличение показателей общей выживаемости и улучшение качества жизни (American Society of Clinical Oncology, 1996). На качество жизни онкологических больных оказывают влияние симптомы основного заболевания, проводимое противоопухолевое лечение, социальные и психологические факторы. При этом психологическое состояние онкологических больных может оказывать непосредственное влияние на переносимость противоопухолевого лечения и выраженность симптомов болезни.

Сам факт постановки диагноза заболевания, которое несет в себе угрозу инвалидизации, социальной изоляции и смерти, а также процесс противоопухолевого лечения травмирует психику пациенток и является причиной дистресса различной степени выраженности. Согласно определению основателя коллегии по коррекции дистресса Национальной противораковой сети США профессора Jimmie C. Holland, дистресс - это мультифакториальное, неприятное, эмоциональное переживание в психосоциальной, социальной и/или духовной сферах, которое мешает справляться с болезнью, ее симптомами и лечением (Holland J.C., et al., 2010). Необходимо отметить, что профессор Jimmie C. Holland вкладывает в понятие «дистресс» несколько другой смысл, чем Ганс Селье: по определению Селье, дистресс – это стресс, связанный с

выраженными негативными эмоциями и оказывающий вредное влияние на здоровье (Селье Г., 1979). В странах Евросоюза, Великобритании, Канаде, Австралии, Соединенных Штатах Америки, Южной Кореи существуют рекомендации по диагностике и коррекции дистресса у пациентов со злокачественными новообразованиями (Albrecht, T., 2017; Department of Health, Western Australia, 2014; Lee H.J., et al., 2017; National Comprehensive Cancer Network, 2018; Turnbull G., et al., 2012). Согласно современному международному стандарту оказания онкологической помощи дистресс является одним из 6 основных физиологических показателей, определяемых у онкологических больных при поступлении в стационар наряду с пульсом, температурой тела, артериальным давлением, частотой дыхательных движений и болью (Holland J.C., et al., 2010).

В экспериментальных исследованиях установлен механизм прямой связи между дистрессом и прогрессированием опухолевого процесса (Andersen B.L., et al., 2018; Green McDonald P., et al., 2013; Thaker P.H., et al., 2006). Хронический дистресс, испытываемый пациентами, приводит к активации симпатической нервной системы с последующим повышением уровня катехоламинов в сыворотке крови и опухолевой ткани. Катехоламины (адреналин, норадреналин) связываются с адренорецепторами опухолевых клеток и клеток опухолевого микроокружения, что модулирует экспрессию генов злокачественной опухоли, тем самым провоцируя прогрессию и метастазирование посредством стимуляции неоангиогенеза, макрофагальной инфильтрации, воспаления, эпителиально-мезенхимального перехода, опухолевой инвазии, а также ингибирования клеточного иммунитета и запрограммированной гибели клеток (Cole S.W., et al., 2015, Green McDonald, P., et al., 2013).

Ключевую роль в процессе неоангиогенеза опухоли играет фактор роста эндотелия сосудов семейства А (VEGF А) (Folkman J., 1984). Повышение уровня VEGF А в опухоли происходит вследствие гипоксии. Это приводит к

быстрому росту кровеносных сосудов, которые снабжают опухоль кислородом и нутриентами, что крайне важно для усиления роста опухоли (Hanahan D., Weinberg R.A., 2011). Ранее было показано, что повышенный уровень VEGF A в сыворотке крови и опухолевой ткани у пациенток, страдающих РЯ, является независимым фактором прогноза, связанным со снижением показателей общей и безрецидивной выживаемости (Yu L., et al., 2012).

В литературе нам не удалось найти исследований, посвящённых связи выраженности дистресса у онкологических больных и уровня сывороточного VEGF A.

Цель исследования

Определение клинической значимости дистресса и оптимизация диагностики дистресса у больных раком яичников.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку показателей фактора роста эндотелия сосудов семейства A в сыворотке крови у больных злокачественными и доброкачественными новообразованиями яичников до проведения лечения.

2. Валидировать русскую версию опросника NCCN Screening Tools for Measuring Distress для диагностики дистресса, определения его выраженности, причин и клинических проявлений у больных раком яичников.

3. Изучить распространенность, выраженность и причины дистресса у больных раком яичников.

4. Определить зависимость между выраженностью дистресса и качеством жизни у больных раком яичников.

5. Определить влияние выраженности дистресса на показатели фактора роста эндотелия сосудов семейства A в сыворотке крови больных раком яичников.

Научная новизна

В исследовании впервые определена взаимосвязь выраженности дистресса и повышения показателя негативного прогностического маркера

неоангиогенеза фактора роста эндотелия сосудов семейства А у пациенток, страдающих раком яичников.

Переведена на русский язык в соответствии с международными рекомендациями и апробирована русская версия опросника Screening Tools for Measuring Distress.

Впервые определена значимость факторов, влияющих на развитие дистресса, и установлена частота его развития у больных раком яичников.

Впервые установлено влияние степени выраженности дистресса на качество жизни пациенток, страдающих раком яичников.

Практическая значимость

Полученные данные имеют значение для понимания механизмов опухолевого неоангиогенеза.

Определение влияния дистресса на процессы неоангиогенеза и качество жизни больных раком яичников позволит обратить внимание клиницистов на необходимость коррекции данного состояния с помощью соответствующих специалистов (клинических психологов, психотерапевтов, психиатров, социальных работников), что, в свою очередь, поможет улучшить качество лечения больных раком яичников.

Получена современная, стандартизированная методика для диагностики дистресса и его проявлений в повседневной клинической практике.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Показатели фактора роста эндотелия сосудов семейства А в сыворотке крови до проведения противоопухолевого лечения у больных раком яичников статистически значимо выше по сравнению с таковыми у пациенток с доброкачественными опухолями яичников.

2. Русскоязычная версия «Скринингового опросника дистресса» является современной стандартизированной и простой в интерпретации методикой для диагностики дистресса и определения его причин и проявлений у больных раком яичников в повседневной клинической практике.

3. Более половины больных раком яичников испытывают клинически значимый дистресс. Дистресс является независимым и значимым фактором, снижающим качество жизни больных раком яичников. Состояние дистресса является самостоятельным фактором, обуславливающим повышение показателей фактора роста эндотелия сосудов семейства А в сыворотке крови больных раком яичников.

Уровень внедрения результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в практической деятельности онкологического отделения №3 (онкогинекологического), онкологического отделения №4 (химиотерапевтического) Негосударственного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница №2 имени Н.А. Семашко» ОАО «Российские железные дороги».

Апробация диссертации

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на: II Молодежном международном форуме медицинских наук «Med Ways» (ноябрь 2013 г., Москва, Россия); XXXVI Итоговой научной конференции Общества молодых ученых ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (апрель 2014 г., Москва, Россия); I Международном форуме университетской науки «Достижения фундаментальных наук и персонафицированной медицины в решении проблем системного и аутовоспаления» (июнь 2014 г., Москва, Россия); XXXVII Итоговой научной конференции молодых ученых ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (апрель 2015 г., Москва, Россия); II Международном форуме университетской науки «Научное медицинское прогнозирование: молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза, ятрогенные влияния» (май 2015 г., Москва, Россия); XXXVIII Итоговой научной конференции молодых ученых ФГБОУ ВО МГМСУ МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России (апрель 2016 г., Москва, Россия); III

Международном форуме университетской науки «Научное медицинское прогнозирование: молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза, ятрогенные влияния» (май 2016 г., Москва, Россия); 2016 World Cancer Congress (ноябрь 2016 г., Париж, Франция); XXXIX Итоговой научной конференции Общества молодых ученых ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (апрель 2017 г., Москва, Россия); VI Международном форуме университетской науки «Научное медицинское прогнозирование: молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза, ятрогенные влияния» (май 2017 г., Москва, Россия); III конференции молодых ученых, посвященной памяти академика А.Ф. Цыба «Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии» (декабрь 2017 г., Обнинск, Россия); XXXX Юбилейной итоговой научной конференции молодых ученых ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (апрель 2018 г., Москва, Россия); V Международном форуме университетской науки «Научное медицинское прогнозирование: молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза, ятрогенные влияния» (май 2018 г., Москва, Россия).

Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедр онкологии и лучевой терапии лечебного факультета и клинической психологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (10 апреля 2019 г., Москва, Россия).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 5 – в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Личное участие соискателя в получении научных результатов, изложенных в диссертации

И.Н. Олейникова лично участвовала в проведении диссертационного исследования. Соискатель принимала непосредственное участие в процессе

перевода и валидации «Скринингового опросника дистресса». Автор самостоятельно осуществляла скрининг и включение женщин в исследование. Забор крови, хранение и транспортировка сыворотки крови осуществлялись под контролем автора. Анкетирование пациенток проводилось непосредственно соискателем. Большая часть операций и курсов химиотерапии пациенткам проведены при непосредственном участии Олейниковой И.Н. Автором лично выполнена статистическая обработка данных исследования, сделаны научные выводы и написаны практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование изложено на 113 страницах машинописного текста. Содержит введение, 3 главы, заключение, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, приложения № 1,2,3,4. Текст диссертации содержит 22 рисунка и 17 таблиц. В список литературы входят 187 публикации, из которых 43 российских и 144 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В диссертационное исследование было включено 208 женщин. Исследование состояло из нескольких последовательных этапов. На первом этапе нами была осуществлена языковая адаптация «Скринингового опросника дистресса»: перевод с английского на русский язык и тестирование полученной русской версии опросника, в которой приняли участие 25 пациенток. На втором этапе было проведено пилотное исследование по изучению возможной корреляции между повышением сывороточного VEGF A и дистрессом в группе больных раком яичников, в которое было включено 33 женщины. На третьем этапе нами выполнено основное исследование по изучению клинической значимости дистресса у больных раком яичников, включающее 150 женщин. На заключительном этапе мы провели обобщенный анализ данных и результатов обследования пациенток, включенных в основное и пилотное исследование.

Исследование имело дизайн лонгитюдного сравнительного проспективного исследования.

Суммарно в исследование была включена 121 пациентка с морфологически верифицированным диагнозом РЯ в возрасте от 25 до 79 лет. Медиана их возраста составила $55,5 \pm 9,05$ лет.

Характеристики больных РЯ, включенных в диссертационное исследование, представлены в таблице 1. Характеристики опухолевого процесса пациенток, страдающих раком яичников, представлены в таблице 2.

Таблица 1. Характеристики больных раком яичников (n=121).

Характеристики		Количество больных, n	%
Возраст, (медиана, лет)		$55,5 \pm 9,05$	100
Полученное лечение (на момент включения)	без лечения	31	25,6
	только хирургическое	19	15,7
	хирургическое + химиотерапия	71	58,7
Образование	высшее	59	48,8
	среднее	62	51,2
Семейное положение	замужем	57	47,1
	не замужем	64	52,9

В группу контроля №1 включили 30 пациенток в возрасте от 27 до 77 лет (медиана – $52 \pm 11,58$ лет) с диагнозом доброкачественного новообразования яичников (ДНЯ). Из них постменопауза была у 19 пациенток (63,4%), в браке состояло 19 пациенток (63,4%), 22 пациентки (73,3%) имели высшее образование. Доброкачественные опухоли яичников у 11 пациенток (36,6%) имели гистологическое строение цистаденокарциномы, у 6 пациенток (18,3%) – эндометриоидной кисты, у 7 пациенток (23,3%) – серозной кисты, у 3

пациенток (10,9%) – кисты желтого тела, у оставшихся 3 пациенток (10,9%) – прочих гистологических подтипов.

В группу контроля №2 суммарно было включено 32 условно здоровых женщины в возрасте от 26 до 77 лет. Основным критерием включения в данную группу являлось отсутствие онкопатологии на основании данных клинического и инструментального обследования, проведенного не позднее 6 месяцев до момента включения в исследование.

Таблица 2. Характеристики опухолевого процесса у больных раком яичников (n=121).

Характеристики		Количество больных, n	%
Стадия опухолевого процесса	I	26	21,5
	II	8	6,6
	III	73	60,3
	IV	14	11,6
Гистологический тип опухоли	серозный рак	98	81,0
	эндометриоидный рак	12	9,9
	муцинозный рак	7	5,8
	светлоклеточный рак	4	3,3
Степень дифференцировки опухоли	высокодифференцированная	21	17,4
	умереннодифференцированная	27	22,3
	низкодифференцированная	36	29,7
	неизвестно	37	30,6

У всех женщин, включенных в исследование, осуществляли забор венозной крови натощак для определения уровня VEGF A в сыворотке.

Определение VEGF A проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием иммуноферментной тест-системы (ИФТС) Human VEGF Quntikine ELISA, DVE00, R&D Systems с чувствительностью <10 пг/мл. Измерение проводилось согласно методическим рекомендациям производителя ИФТС. Результаты выражали в пг/мл.

Больные РЯ и ДНЯ заполняли бланки «Скринингового опросника дистресса» и «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» (ГШТД). Помимо этого, больные РЯ заполняли опросник качества жизни EORTC QLQ C-30.

Исследованию по изучению взаимосвязи изменения показателей маркеров неоангиогенеза и дистресса у больных РЯ предшествовали процедура перевода и валидации англоязычной версии «Скринингового опросника дистресса» на русский язык и пилотное тестирование полученной русскоязычной версии опросника. Разрешение на перевод с английского языка на русский и валидацию данной методики для использования в России у женщин, страдающих злокачественными новообразованиями, было получено в письменном виде у автора – председателя Коллегии Национальной противораковой сети США по лечению дистресса – профессора Jimmie C. Holland.

Процесс перевода опросника проводился в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения по переводу и валидации опросников для пациентов (Acquadro C., et al., 2004; World Health Organization, 1997).

Методы статистической обработки полученных данных

Статистический анализ результатов пилотного и основного исследования проводили с помощью программы Medcalc версия 12.5.0.0.

Для оценки распределения (параметрическое/непараметрическое) всех количественных признаков мы использовали критерии типа Колмогорова-Смирнова.

Сравнительный анализ непараметрических количественных признаков выполняли согласно критериям Манна-Уитни, Фридмана, Краскела - Уоллиса (для независимых групп) и Т критерию Уилкоксона (для повторных измерений). Анализ корреляции непараметрических данных проводили с помощью метода ранговой корреляции Спирмена. Регрессионный анализ проводили методами линейной, множественной и логистической регрессии. Для определения чувствительности и специфичности диагностических методик был применен ROC-анализ. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

По результатам ИФА различия между показателями VEGF А в группе больных РЯ до противоопухолевого лечения и в группах пациенток с ДНЯ и условно здоровых женщин были статистически значимыми по критерию Фридмана, $p = 0,013$ (таблица 3).

Таблица 3. Показатели VEGF А в группах больных раком яичников, больных доброкачественными новообразованиями яичников и условно здоровых женщин.

VEGF А, пг/мл	Обследованные группы		
	РЯ до лечения	ДНЯ	условно здоровые
n	30	30	20
Медиана	727,99	272,17	284,25
Квартили	295,66 – 1599,0	208,60 – 413,35	192,40 – 380,04
Пределы	116,72 – 2240,01	66,99 – 1505,44	49,72 – 844,70

Показатели сывороточного VEGF А у больных РЯ статистически значимо коррелировали со стадией заболевания: коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho = 0,30$; 95%ДИ = 0,02 – 0,536, $p < 0,05$. Корреляции с возрастом

пациенток, менструальным статусом (в подгруппе больных до проведения лечения), гистологическим подтипом и степенью дифференцировки опухоли получено не было, $p>0,05$.

Наиболее высокие значения VEGF A были у пациенток с IV и III стадиями РЯ, а наиболее низкие у пациенток с I и II стадиями РЯ (таблица 4).

Таблица 4. Показатели VEGF A у больных раком яичников при различных стадиях.

VEGF A, нг/мл	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
N	26	8	73	14
медиана	240,93	119,82	358,65	687,93
квартили	130,37 - 416,94	95,62 - 150,22	194,59 - 622,96	458,15 - 1398,26
пределы	80,78 - 851,15	29,94 - 280,30	40,85 - 2240,01	135,59 - 2000,00

В группе пациенток с ДНЯ значения сывороточного VEGF A не коррелировали с возрастом, менструальным статусом и гистологическим типом опухоли, $p>0,05$. В группе условно здоровых женщин показатели сывороточного VEGF A не коррелировали с возрастом и менструальным статусом, $p>0,05$.

По результатам ROC-анализа было установлено, что VEGF A имеет чувствительность 72,2%, специфичность 82,1% для диагностики РЯ, при значениях выше 428,84 нг/мл. Результаты ROC-анализа были статистически значимыми, $p=0,0026$. При этом площадь поверхности под кривой (AUC), была равна 0,8, что свидетельствует о хорошей информативности метода для дифференциальной диагностики новообразований яичников.

Нами была проведена валидация «Скринингового опросника дистресса» в соответствии с международными рекомендациями. На первом этапе нами был проведен перевод данной методики с английского языка на русский и тестирование полученной версии опросника, в котором приняли участие 25

пациенток. В результате была сформирована русскоязычная версия «Скринингового опросника дистресса».

Для валидации русской версии «Скринингового опросника дистресса» были использованы результаты анкетирования 121 больной РЯ. В исследованиях, проведенных ранее, было установлено, что при сумме баллов по «ГШТД» более 15 онкологические пациенты испытывают клинически значимый дистресс (Herrmann C., 1997). Нами был проведен ROC-анализ с целью установления отметки на «Термометре дистресса», обладающей наибольшей чувствительностью и специфичностью для диагностики клинически значимого дистресса. По результатам ROC-анализа, было установлено, что данный опросник имеет чувствительность 71,1%, специфичность – 74,7% для диагностики клинически значимого дистресса у больных РЯ при отметке на «Термометре дистресса» 4 и выше. Значения дистресса по «Термометру дистресса» статистически значимо коррелировали с показателями по «ГШТД», $p < 0,01$. Статистический анализ повторного анкетирования пациенток с интервалом 3 месяца показал высокую тест-ретестовую надежность «Скринингового опросника дистресса». Коэффициент корреляции Спирмена между повторными измерениями дистресса составил 0,82; 95%ДИ=0,68 – 0,91, $p < 0,0001$. Различия по критерию Т Уилкоксона между повторными измерениями дистресса были статистически не значимыми, $p = 0,52$.

Клинически значимый дистресс был выявлен у 57,1% пациенток. Не было выявлено корреляции между дистрессом и возрастом пациенток, стадией заболевания, их семейным положением, уровнем образования, $p > 0,05$. Подгрупповой анализ не показал различий по выраженности дистресса у пациенток с различными стадиями РЯ, $p > 0,05$. Выраженность дистресса у больных РЯ статистически значимо коррелировала с получаемым лечением, коэффициент корреляции Спирмена, $\rho = -0,28$; 95%ДИ=-0,5 - -0,03, $p < 0,05$, это можно объяснить тем, что пациентки до начала лечения испытывали более

выраженный дистресс. Важно отметить, что пациентки с ДНЯ, тоже испытывали выраженный дистресс в связи с тем, что анкетирование данной группы больных так же проводилось накануне операции.

Анализируя показатели качества жизни у больных раком яичников, мы выявили более высокий уровень финансовых проблем, по сравнению с референсными значениями. Качество жизни в настоящем исследовании не коррелировало с образованием, семейным положением, возрастом пациенток, стадией заболевания и получаемым лечением, $p > 0,05$. Была установлена статистически значимая обратная корреляционная связь между уровнем качества жизни и выраженностью дистресса, коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $\rho = -0,43$; 95%ДИ = -0,61 - -0,2, $p = 0,0005$.

Регрессионный анализ показал, что дистресс является независимым фактором, снижающим качество жизни у больных РЯ, $p < 0,01$.

Была получена прямая корреляционная связь между уровнем сывороточного VEGF A в группе больных РЯ и дистрессом, коэффициент корреляции Спирмена (ρ) составил 0,36; 95%ДИ = 0,16 – 0,46, $p < 0,05$. Так же нами была выявлена статистически значимая корреляция между стадией заболевания и уровнем сывороточного VEGF A, $p < 0,05$. Корреляции между дистрессом и стадией опухолевого процесса выявлено не было. Был проведен корреляционный анализ зависимости показателей VEGF A от выраженности дистресса при различных стадиях РЯ. Была выявлена статистически значимая корреляция между показателем сывороточного VEGF A и дистрессом в группе больных РЯ III стадии ($n=73$), коэффициент корреляции Спирмена (ρ) составил 0,41; 95%ДИ = 0,20 – 0,61, $p < 0,05$. Не было выявлено корреляции между выраженностью дистресса и повышением сывороточного VEGF A в группах больных с I ($n=26$) и II ($n=8$) стадиями РЯ, что можно объяснить небольшой распространенностью опухолевого процесса и, как следствие, невысокими показателями сывороточного VEGF A у данных пациенток, а также небольшим количеством пациенток с локализованными стадиями в

нашем исследовании. Причиной отсутствия статистически значимой корреляционной связи в группе больных РЯ с IV стадией, скорее всего, было небольшое количество пациенток (n=14).

Методом регрессионного анализа было установлено, что дистресс является независимым фактором, повышающим VEGF A в сыворотке крови больных РЯ. Это может являться подтверждением связи процессов неоангиогенеза в опухоли и психологического статуса у онкологических больных (рисунок 1).

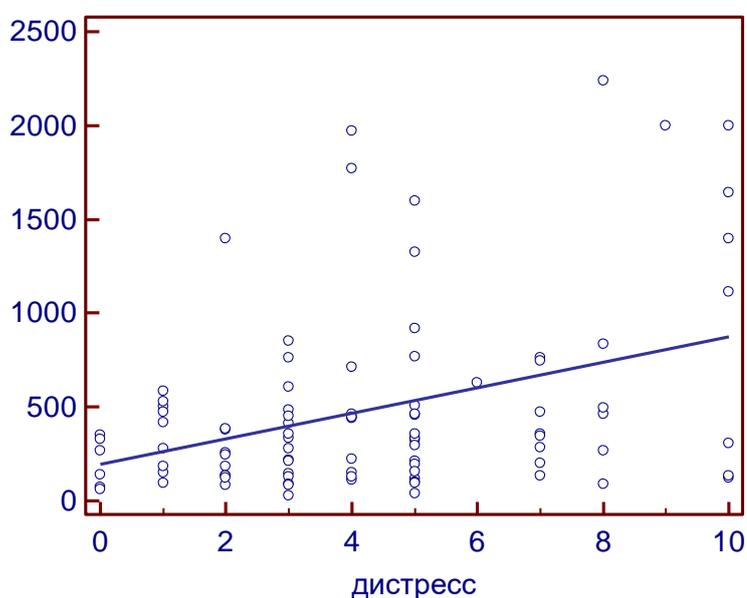


Рисунок 1. Результаты регрессионного анализа взаимосвязи между сывороточным VEGF A и дистрессом у больных раком яичников (n=121).

Таким образом, результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о клинической значимости дистресса для больных РЯ, так как данное состояние снижает их качество жизни и через стимуляцию процессов неоангиогенеза может влиять на прогрессирование опухолевого процесса в данной группе пациенток.

ВЫВОДЫ

1. Показатели VEGF A в сыворотке крови у больных раком яичников до проведения противоопухолевого лечения были статистически значимо выше

по сравнению с таковым у пациенток с доброкачественными опухолями (медианы соответственно 727,99 пг/мл и 272,17 пг/мл, $p=0,013$).

2. Полученная русская версия «Скринингового опросника дистресса» не имеет принципиальных разногласий с оригинальной версией опросника. Чувствительность «Скринингового опросника дистресса» при отметке 4 и выше для выявления дистресса у больных раком яичников составила 71,1%, специфичность — 74,7%. Выраженность дистресса по «Термометру дистресса» статистически значимо коррелировала с показателями по «Госпитальной шкале тревоги и депрессии», $p<0,01$. Установлено, что «Скрининговый опросник дистресса» имеет высокую тест-ре-тестовую надежность, $p<0,0001$.

3. Распространенность дистресса в группе больных раком яичников составила 57,1%. Выраженность дистресса не зависела от возраста, образования, семейного положения больных и стадии заболевания, $p>0,05$. Было установлено, что наиболее выраженный дистресс испытывали пациентки перед проведением хирургического лечения, $p<0,05$.

4. Дистресс является независимым фактором, снижающим качество жизни больных раком яичников, $p<0,01$.

5. Дистресс является независимым фактором, повышающим VEGF А в сыворотке крови больных раком яичников, $p<0,05$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Скрининг на наличие дистресса с использованием «Скринингового опросника дистресса» необходимо проводить всем больным раком яичников перед проведением каждого этапа противоопухолевого лечения.

2. Необходимо проводить коррекцию проявлений и причин дистресса, выявленных при скрининге: поддерживающую терапию, направленную на коррекцию симптомов заболевания и нежелательных явлений, возникающих при проведении противоопухолевого лечения; психологическое консультирование и психофармакотерапию; помощь социальных работников.

3. Больным раком яичников, отметившим на «Термометре дистресса» 4 балла и выше, необходимо назначать консультацию клинического психолога и/или психотерапевта/психиатра для проведения психотерапии и/или психофармакотерапии.

4. Необходимо информировать клиницистов о важности диагностики и коррекции дистресса у больных раком яичников, так как данное состояние влияет на качество жизни пациенток и, возможно, на прогрессирование опухолевого процесса.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

ДИССЕРТАЦИИ:

1. Олейникова И.Н., Генс Г.П., Коробкова Л.И., Московченко Д.В., Сирота Н.А. Диагностика посттравматического стрессового расстройства у больных раком яичников // Материалы VII Всероссийского съезда онкологов 2013 г. Санкт-Петербург. Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59. – № 3. – С. 1225.
2. Олейникова И.Н., Генс Г.П. Валидация опросника дистресса для использования в России у пациенток со злокачественными новообразованиями женской половой системы // Материалы II Молодежного Международного форума Медицинских Наук «MedWays». – Москва, 2013. – С. 32.
3. Генс Г.П., Олейникова И.Н., Коробкова Л.И. Посттравматическое стрессовое расстройство у больных раком яичников // Медицинский совет. – 2014. – № 2. – С. 93-96.
4. Олейникова, И.Н., Генс Г.П., Сирота Н.А. Исследование дистресса у женщин, больных злокачественными новообразованиями [Электронный ресурс] // Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика: электрон. науч. журн. – 2014. – Т. 3. – № 5. - <http://medpsy.ru/climp>.
5. Олейникова И.Н. Дистресс у онкологических больных // Сборник материалов 36-й Итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова под общей редакцией Вольской Е.А., Малявина А.Г. М.: МГМСУ. – Москва, 2014. – С. 146.

6. Олейникова И.Н., Генс Г.П., Коробкова Л.И. Дистресс у пациенток, страдающих раком яичников // Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии 2014 г. Казань. Евразийский онкологический журнал – 2014. – Т. 3. – № 3. – С. 581.
7. Олейникова И.Н., Вельшер Л.З., Генс Г.П., Киркин В.В., Коробкова Л.И., Московченко Д.В. Посттравматическое стрессовое расстройство у больных раком яичников // Сборник научно-практической конференции, посвященной 100-летию НУЗ ЦКБ №2 им. Н. А. Семашко ОАО "РЖД". – Москва, 2014. – С. 394 – 395.
8. Олейникова И.Н. Дистресс в онкологической клинике. Диагностика дистресса у больных раком яичников // Сборник материалов XXXVII Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова под общей редакцией Вольской Е.А., Малявина А.Г. М.: МГМСУ. – Москва, 2015. – С. 128
9. Олейникова, И.Н. Качество жизни и дистресс у больных раком яичников // Сборник материалов XXXVIII Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова под общей редакцией Вольской Е.А., Малявина А.Г. М.: МГМСУ. – Москва, 2016. – С. 222-224.
10. Генс Г.П., Олейникова И.Н., Казанова А.С., Коробкова Л.И., Селезнева И.И., Киркин В.В. Увеличение продукции фактора роста эндотелия сосудов и дистресс у больных раком яичников: есть ли связь? пилотное исследование // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2016. – Т. 12. - № 1. – С. 79-83.
11. Олейникова И.Н., Шикина В.Е., Садикова О.Е., Генс Г.П. Исследование качества жизни онкологических пациентов, получающих лекарственное противоопухолевое лечение в условиях дневного стационара // Тезисы X съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии 2016 г. Минск, Белоруссия. Евразийский онкологический журнал. – 2016. – Т. 4. – № 2. – С. 657-658.
12. Олейникова И.Н. Фактор роста эндотелия сосудов и депрессия у больных, страдающих раком яичников // Сборник материалов XXXIX Итоговой научной

конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова под общей редакцией Вольской Е.А., Малявина А.Г. М.: МГМСУ. – Москва, 2017. – С. 259-260.

13. Олейникова И.Н., Генс Г.П., Сирота Н.А., Шикина В.Е., Садикова О.Е., Киркин В.В., Назаренко З.Н. Качество жизни и дистресс у больных раком яичников // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2017. – № 2. – С. 25-27.

14. Генс Г.П., Сирота Н.А., Олейникова И.Н. Влияние дистресса на качество жизни у больных раком яичников // Материалы XXI Российского онкологического конгресса 2017 г. Москва. Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – № 3. – С. 168

15. Олейникова И.Н., Моисеева Н.И., Генс Г.П. Фактор роста эндотелия сосудов и депрессия у больных, страдающих раком яичников // Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии: материалы III конференции молодых ученых, посвященной памяти академика А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – Обнинск, 2017. – С. 61-62

16. Олейникова И.Н., Шикина В.Е., Киркин В.В., Назаренко З.Н., Генс Г.П. Качество жизни и дистресс у пациенток с опухолями женской репродуктивной системы в процессе лекарственного противоопухолевого лечения // Тезисы XII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии 2018 г. Сочи. Евразийский онкологический журнал. – 2018. – Т. 6. – № 1. – С. 480.

17. Генс Г.П., Сирота Н.А., Олейникова И.Н., Шикина В.Е., Киркин В.В. Дистресс у больных раком яичников // Доктор.Ру. – 2018. – Т. 146. - № 2. – С. 59–62.

18. Олейникова И.Н. Валидизация «Скринингового опросника дистресса у больных раком яичников» // Сборник материалов XXXX Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова под общей редакцией Вольской Е.А., Малявина А.Г. – М.: МГМСУ. – Москва, 2018. – С. 268-270.

19. Генс Г.П., Олейникова И.Н., Моисеева Н.И., Шикина В.Е., Киркин В.В. Роль фактора роста эндотелия сосудов семейства А в диагностике рака яичников // Тезисы Первого международного форума онкологии и радиологии 2018 г. Москва. Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5. – № S2. – С. 115.
20. Генс Г.П., Олейникова И.Н., Сирота Н.А., Моисеева Н.И., Шикина В.Е., Киркин В.В. Влияние дистресса на неоангиогенез у больных раком яичников // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т. 18. – № 2. – С. 22-27.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РЯ – рак яичников

ДНЯ – доброкачественные новообразования яичников

ГШТД – «Госпитальная шкала тревоги и депрессии»

VEGF A – vascular endothelial growth factor A (фактор роста эндотелия сосудов семейства А)

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФТС – иммуноферментная тест-система