

*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 A 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 A в группах больных раком яичников, больных доброкачественными новообразованиями яичников и условно здоровых женщин.

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

Показатели сывороточного VEGF A 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 С., 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 ( $\rho$ ) 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 ( $\rho$ ) 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).

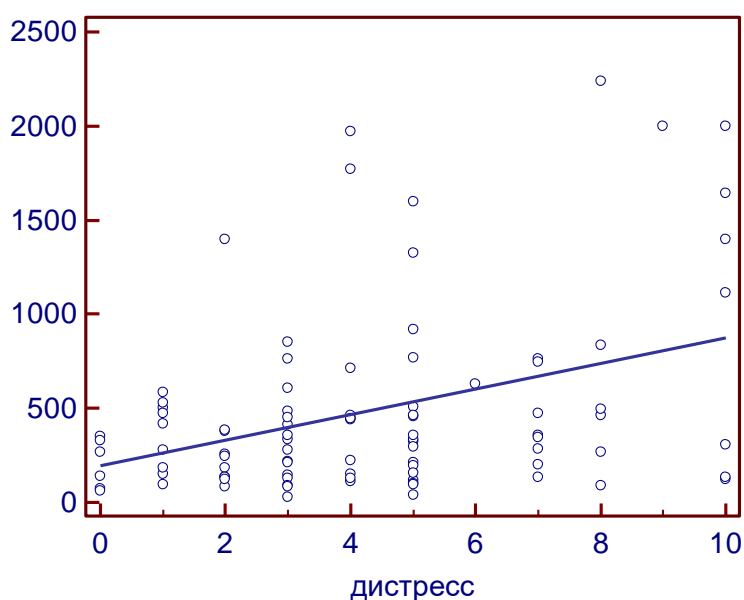


Рисунок 1. Результаты регрессионного анализа взаимосвязи между сывороточным VEGF A и дистрессом у больных раком яичников (n=121).

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