

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
“Московский государственный медико-стоматологический
университет имени А.И. Евдокимова”
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Олейникова Ирина Николаевна

Клиническая значимость дистресса у больных раком яичников

14.01.12 - Онкология

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

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Генс Гелена Петровна**

**Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Сирота Наталья Александровна**

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ВЛИЯНИЕ ДИСТРЕССА НА НЕОАНГИОГЕНЕЗ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ (Обзор литературы)	
1.1. Эпидемиология и диагностика рака яичников.....	14
1.2. Значение онкомаркеров при раке яичников.....	15
1.3. Роль маркеров неоангиогенеза при раке яичников.....	17
1.4. Дистресс и качество жизни у больных раком яичников.....	21
1.5. Диагностика дистресса.....	26
1.6. Механизм взаимосвязи дистресса и опухолевого роста.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Материалы и методы пилотного исследования.....	33
2.2. Материалы и методы основного исследования.....	35
2.3. Методы обследования женщин, включенных в исследования.....	42
2.4. «Скрининговый опросник дистресса».....	44
2.5. Методы статистической обработки полученных данных.....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИКИ ДИСТРЕССА И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЛИЯНИЯ ЕГО ВЫРАЖЕННОСТИ НА НЕОАНГИОГЕНЕЗ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ	
3.1. Результаты перевода на русский язык и пилотного тестирования «Скринингового опросника дистресса».....	49
3.2. Результаты пилотного исследования.....	50
3.3. Результаты основного исследования.....	54

3.3.1. Результаты определения и сравнения показателей VEGF A в исследуемых группах.....	55
3.3.2. Результаты валидации «Скринингового опросника дистресса».....	60
3.3.3. Результаты определения выраженности, клинических проявлений и причин дистресса в группе больных раком яичников.....	64
3.3.4. Влияние дистресса на качество жизни пациенток, страдающих раком яичников	65
3.3.5. Результаты определения выраженности дистресса у больных с доброкачественными новообразованиями яичников.....	67
3.3.6. Оценка взаимосвязи уровня сывороточного VEGF A с выраженностью дистресса у больных раком яичников.....	68
3.3.7. Результаты объединенного анализа данных больных раком яичников, включенных в пилотное и основное исследование.....	69
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	74
ВЫВОДЫ.....	82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	83
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	84
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	85
ПРИЛОЖЕНИЕ 3.....	86
ПРИЛОЖЕНИЕ 4.....	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	88

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГШТД – «Госпитальная шкала тревоги и депрессии»

ДНЯ – доброкачественные новообразования яичников

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФТС – иммуноферментная тест-система

РЯ – рак яичников

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

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Рак яичников (РЯ) занимает 7 место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин в мире. По данным всемирной базы GLOBOCAN в 2012 г. всего в мире зафиксировано 238719 новых случаев заболевания РЯ, в то время как в России в 2016 году диагностировано 14017 новых случаев [15,95]. Прирост заболеваемости в России с 2006 по 2016 год составил 2,98% [15]. РЯ имеет неспецифические симптомы и поэтому часто диагностируется на поздних стадиях – более 60% женщин с впервые поставленным диагнозом имеют III-IV стадию, что, безусловно, отражается на выборе тактики лечения и прогнозе заболевания. При ранних стадиях рака яичников 5-летняя общая выживаемость составляет 80%, а при распространенном раке яичников - лишь около 30% [13]. Лечение больных РЯ, как правило, комбинированное, и состоит из радикальной/циторедуктивной операции и химиотерапии [35,142]. Операция у больных репродуктивного возраста неизбежно влечет за собой потерю фертильности, хирургическую менопаузу и кардинальное изменение гормонального статуса пациентки, что негативным образом отражается на ее психоэмоциональном состоянии. Химиотерапевтическое лечение больных РЯ включает применение препаратов платины и препаратов таксанового ряда, вызывающих слабость, тошноту, рвоту, периферическую полинейропатию, алопецию и другие так называемые побочные проявления токсического действия химиопрепаратов [36]. Все вышперечисленное существенным образом влияет на ежедневную активность пациенток и снижает их качество жизни - становится причиной дистресса различной степени выраженности.

Дистресс – это мультифакториальное, неприятное, эмоциональное переживание в психосоциальной, социальной и/или духовной сферах, которое мешает справиться с болезнью, ее симптомами и лечением [110]. По данным

исследования, проведенного в 2001 году Zabora et al., куда было включено 4496 больных, 35,1 % онкологических пациентов испытывают дистресс значительной степени выраженности [184]. В недавно проведенных исследованиях было показано, что дистресс является фактором, снижающим качество жизни онкологических больных [113,155]. Важно отметить, что качество жизни является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевого лечения после общей выживаемости у пациентов со злокачественными новообразованиями [51].

В настоящее время обязательная диагностика дистресса у онкологических больных стала частью международного стандарта онкологической помощи [115]. Определение выраженности дистресса у онкологических пациентов внедрено в рутинную клиническую практику в США, Канаде, Австралии, ряде Европейских стран, Южной Кореи [49,67,75,124,143,172].

Для выявления дистресса, оценки его выраженности, определения его причин в повседневной клинической практике используют опросник «Screening Tools for Measuring Distress», разработанный организацией National Comprehensive Cancer Network (NCCN) и валидированный на выборках больных злокачественными новообразованиями различных локализаций [143,171]. Отличительной особенностью данного опросника является простота применения и достоверность оценки состояния конкретного больного. Применение данного опросника позволяет обратить внимание врача-онколога на жалобы пациента, которые могут быть пропущены в ходе опроса. Эти жалобы имеют важное клиническое значение для диагностики симптомов заболевания и осложнений лечения и являются причиной дистресса у пациентов. Так же данный опросник позволяет выявить психологические и социальные причины дистресса.

Пациенты, испытывающие клинически значимый дистресс, нуждаются в специализированной диагностике и коррекции психологических расстройств, являющихся причинами дистресса. Так, по данным мета-анализа 94 исследований, в которые было включено 14078 пациентов, опубликованного в *The Lancet Oncology*,

30-40% онкологических пациентов имели различные сочетания расстройств психики, большинство из которых напрямую связано с онкологическим заболеванием и с процессом его лечения [139]. Наиболее распространенными были субклиническая тревога и депрессия [137].

Дистресс, как было доказано в ряде экспериментальных и клинических исследований последних лет, имеет прямую связь с прогрессированием опухолевого процесса [52,99,170]. Хронический дистресс, испытываемый пациентами, приводит к активации симпатической нервной системы с последующим повышением уровня катехоламинов в сыворотке крови и в опухолевой ткани. Катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин) 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 [70,99].

Ключевую роль в процессе неоангиогенеза опухоли играет фактор роста эндотелия сосудов семейства А (VEGF А – vascular endothelial growth factor А). VEGF А – нейротрофический и ангиогенный митоген, уровень которого часто повышается при депрессии у различных больных, включая онкологических пациентов. VEGF А является признанной терапевтической мишенью для лечения рака. В мета-анализе 16 исследований Yu L. et al. было показано, что повышенный уровень VEGF А в сыворотке крови и опухолевой ткани у пациенток, страдающих РЯ, является независимым фактором прогноза, связанным со снижением показателей общей и безрецидивной выживаемости [183]. 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 [104].

Однако в литературе нам не удалось найти исследований, посвящённых изучению связи между уровнем дистресса и уровнем сывороточного VEGF А у онкологических больных.

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 А 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 А 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:

1) II Молодежном международном форуме медицинских наук «Med Ways» (ноябрь 2013 г., Москва, Россия);

2) XXXVI Итоговой научной конференции Общества молодых ученых ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (апрель 2014 г., Москва, Россия);

3) I Международном форуме университетской науки «Достижения фундаментальных наук и персонафицированной медицины в решении проблем системного и аутовоспаления» (июнь 2014 г., Москва, Россия);

4) XXXVII Итоговой научной конференции молодых ученых ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (апрель 2015 г., Москва, Россия);

5) II Международном форуме университетской науки «Научное медицинское прогнозирование: молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза, ятрогенные влияния» (май 2015 г., Москва, Россия);

6) XXXVIII Итоговой научной конференции молодых ученых ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России (апрель 2016 г., Москва, Россия);

7) III Международном форуме университетской науки «Научное медицинское прогнозирование: молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза, ятрогенные влияния» (май 2016 г., Москва, Россия);

8) 2016 World Cancer Congress (ноябрь 2016 г., Париж, Франция)

9) XXXIX Итоговой научной конференции Общества молодых ученых ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (апрель 2017 г., Москва, Россия);

10) VI Международном форуме университетской науки «Научное медицинское прогнозирование: молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза, ятрогенные влияния» (май 2017 г., Москва, Россия);

11) III конференции молодых ученых, посвященной памяти академика А.Ф. Цыба «Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии» (декабрь 2017 г., Обнинск, Россия);

12) XXXX Юбилейной итоговой научной конференции молодых ученых ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (апрель 2018 г., Москва, Россия);

13) V Международном форуме университетской науки «Научное медицинское прогнозирование: молекулярно-генетические аспекты, триггеры патогенеза, ятрогенные влияния» (май 2018 г., Москва, Россия);

14) 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).

Личное участие соискателя в получении научных результатов, изложенных в диссертации

И.Н. Олейникова лично участвовала в проведении диссертационного исследования, принимала непосредственное участие в процессе перевода и валидации «Скринингового опросника дистресса», а также самостоятельно осуществляла скрининг и включение женщин в исследования путем анкетирования пациенток. Автор осуществляла контроль забора крови, хранения и транспортировки сыворотки крови в лабораторию. Анкетирование пациенток проводилось непосредственно соискателем. Выполнение большей части операций, планирование и проведение курсов химиотерапии пациенткам осуществлены при непосредственном участии Олейниковой И.Н. Автором лично выполнена статистическая обработка данных исследования, сделаны научные выводы и написаны практические рекомендации.

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.

Объем и структура диссертации

Диссертационное исследование изложено на 112 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 публикаций, из которых 43 отечественных и 144 зарубежных.

ГЛАВА 1. ВЛИЯНИЕ ДИСТРЕССА НА НЕОАНГИОГЕНЕЗ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

(Обзор литературы)

1.1. Эпидемиология и диагностика рака яичников

РЯ (рак яичников) занимает седьмое место по онкологической заболеваемости и восьмое место по онкологической смертности среди женщин в мире [48].

В структуре онкологической заболеваемости женского населения Российской Федерации РЯ также находится на седьмом месте (4,4%). В структуре смертности женского населения от злокачественных новообразований РЯ находится на седьмом месте (5,7%). По смертности среди онкогинекологических заболеваний РЯ занимает первое место – на долю умерших от РЯ приходится 34,2% [1]. Существенна роль РЯ как причины смерти женщин трудоспособного и детородного возраста. В возрастной группе до 30 лет смертность от РЯ составляет 3,8 %, у женщин в возрасте 40-49 лет – 7,8% (3 место по смертности среди онкозаболеваний), 50-59 лет – 8,4% (2 место по смертности среди онкозаболеваний). Средний возраст заболевших РЯ в 2016 году составил 59 лет, умерших от РЯ – 64,5 года [15]. Прирост заболеваемости с 2006 по 2016 год на 100 000 тыс. населения составил 2,98%. Таким образом, прослеживается тенденция к неуклонному росту заболеваемости РЯ.

Симптомы РЯ неспецифичны: вздутие и увеличение живота в объеме, боли в малом тазу и по всему животу, затруднение при приеме пищи, чувство быстрого насыщения, учащенное мочеиспускание, слабость [4,12,77]. Наличие данных симптомов чаще всего свидетельствует уже о местнораспространенном или метастатическом процессе. На ранних стадиях РЯ протекает бессимптомно. На момент постановки диагноза I-II стадию РЯ имеют лишь 35,8% пациенток, III стадию - 40,6%, IV стадию – 20,8%. Это отражается на показателе пятилетней общей

выживаемости - он варьирует от 80% при ранних стадиях до 30% при распространенных стадиях РЯ [13].

Диагноз РЯ устанавливается на основании результатов гистологического исследования. Минимальный объем обследования при данной нозологической форме включает в себя ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза и шейно-надключичной области, рентгенографию органов грудной клетки (оптимальным является выполнение компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастным усилением), фиброэзофагогастродуоденоскопию, фиброколоноскопию, анализ крови на онкомаркеры: карбогидратный антиген-125 (СА-125) и human epididymis protein 4 (HE-4); для женщин моложе 40 лет – альфа-фетопротеина, бета-хорионического гонадотропина человека (при подозрении на герминогенные опухоли яичников), ингибина (для исключения стромальных опухолей). Проблемами диагностики РЯ часто являются отсутствие морфологической верификации процесса на дооперационном этапе и сложность дифференциальной диагностики доброкачественных новообразований яичников (ДНЯ) от РЯ. Важную роль в дифференциальной диагностике играют онкомаркеры [37].

1.2. Значение онкомаркеров при раке яичников

Рекомендуется определять уровень онкомаркера СА-125 у пациенток с предполагаемыми симптомами РЯ и у женщин с высоким риском развития РЯ в комбинации с ультразвуковым исследованием малого таза [37,142,167]. Однако данные некоторых исследований свидетельствуют о низкой специфичности СА-125, которая является наименьшей на ранних стадиях заболевания — около 50 % [10,167].

Значение онкомаркера СА-125, по данным M. Kobel, может меняться в зависимости

от гистологического подтипа опухоли. Наиболее высокий уровень СА-125 наблюдается при серозном и эндометриоидном РЯ. Однако чаще всего на ранних стадиях заболевания выявляются другие гистологические типы опухоли [119]. Низкая специфичность СА-125 может быть объяснена тем, что уровень данного гликопротеина в сыворотке крови повышается при различных заболеваниях, отличных от РЯ: сердечной недостаточности, болезнях легких, инфекционном гепатите, циррозе печени, аутоиммунных заболеваниях [125,138]. Опухоли желудочно-кишечного тракта, рак легкого и рак молочной железы могут также в некоторых случаях быть причиной значительного повышения уровня СА-125 в сыворотке крови [18]. Согласно мета-анализу Medeiros L.R. et al. 2009, включающему семнадцать исследований с общим количеством включенных пациенток – 2374, чувствительность данного маркера для диагностики РЯ в ряде случаев составляла лишь 28 %, специфичность – 46% [136]. Роль СА-125 в диагностике рецидивов рака яичников так же ограничена, так при безасцитном рецидиве практически у половины больных показатель данного онкомаркера находится в пределах референтных значений, а при наличии асцита СА 125 в норме у 30% пациенток [2].

Результаты исследований прогностической значимости СА-125 при РЯ являются противоречивыми. Так, в исследовании May T. et al., проведенном с включением 212 пациенток в 2018 году, было выявлено, что низкий уровень СА-125 у больных раком яичников перед началом лечения статистически значимо коррелирует с увеличением общей выживаемости [134]. В работе Muallem M.Z. et al., 2017, включающей 277 пациенток, до лечения по поводу РЯ, предоперационный уровень СА-125 не являлся фактором, влияющим на общую и/или безрецидивную выживаемость [141].

В дополнение к СА-125 для диагностики РЯ используется определение уровня онкомаркера HE-4 в сыворотке крови больных [37]. Повышенный уровень HE-4 увеличивает специфичность диагностики РЯ, что может помочь в

дифференциальной диагностике ДНЯ от РЯ [168]. В норме продукция данного белка осуществляется органами дыхательной и половой систем. При РЯ он продуцируется в большом количестве. По данным мета-анализа Macedo A.C. et al. 2014, включающего данные 45 исследований, специфичность HE-4 для диагностики РЯ и пограничных опухолей яичников составила 86%, чувствительность – 78%. Прогностическая значимость данного маркера при РЯ недостаточно изучена. Результаты исследований, посвященных данной проблеме противоречивы [161].

В настоящее время актуальным является поиск сывороточного онкомаркера или комбинации онкомаркеров, обладающих высокой чувствительностью, специфичностью и прогностической значимостью при РЯ. Своевременная дифференциальная диагностика между злокачественными и доброкачественными опухолями яичников, а также стратификация больных в зависимости от прогноза поможет улучшить онкологические результаты лечения больных РЯ [93].

1.3. Роль маркеров неоангиогенеза при раке яичников

Одним из перспективных диагностических и прогностических маркеров опухолевого неоангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов семейства А (vascular endothelial growths factor A, VEGF A), играющий важную роль в процессе образования кровеносных сосудов опухоли. Рост и метастазирование злокачественной опухоли невозможны без возникновения новых кровеносных сосудов – процесса неоангиогенеза [88]. Неоангиогенез – один из биологических процессов, являющихся необходимыми для роста злокачественной опухоли. К данным процессам также относятся уклонение от ингибиторов роста и иммунного ответа, поддержание пролиферативных сигналов, репликативное бессмертие, резистентность к механизмам гибели клетки, перепрограммирование клеточного метаболизма, инвазия и метастазирование [104].

В норме ангиогенез – необходимый процесс для внутриутробного развития эмбриона. Процесс образования новых кровеносных сосудов в организме взрослого человека может быть физиологическим, например, при заживлении ран или в органах женской репродуктивной системы – циклический рост новых сосудов в эндометрии и яичниках [21]. Регуляция процесса ангиогенеза в организме человека достигается благодаря балансу между проангиогенными и антиангиогенными факторами. При раке данный баланс нарушается в сторону проангиогенных факторов. Это приводит к образованию патологических сосудов с повышенной проницаемостью. Новые кровеносные сосуды в опухоли формируются из уже существующих путем пролиферации и миграции клеток эндотелия с участием клеток предшественниц из костного мозга [87].

Среди проангиогенных факторов роста наиболее изучен VEGF A. В семейство факторов роста эндотелия сосудов помимо VEGF A в настоящее время входят так же следующие факторы: VEGF B, VEGF C, VEGF D, VEGF E и плацентарный фактор роста PlGF [16]. Однако ключевую роль в стимуляции процессов опухолевого неоангиогенеза играет именно VEGF A [87], который является прогностически значимым при раке яичников [183].

Доказано, что он является активным митогеном для клеток кровеносных сосудов и не действует на другие типы клеток [82,85,87]. Повышение уровня VEGF A, происходящее вследствие гипоксии в опухоли, приводит к быстрому росту кровеносных сосудов. Сосуды снабжают опухоль кислородом и нутриентами, необходимыми для ее роста [104]. В исследованиях было показано, что VEGF A играет важную роль в развитии рака молочной железы, легкого, желудка, толстой и прямой кишки, яичников [11,59,65,68,101,108,160].

Бевацизумаб – моноклональное антитело к VEGF A – является эффективным препаратом для лечения больных РЯ. В крупных рандомизированных исследованиях III фазы GOG-0218 и ICON7 было показано, что применение бевацизумаба в комбинации с послеоперационной химиотерапией у больных РЯ III-

IV стадии статистически значимо увеличивает безрецидивную выживаемость [66,153]. Результаты исследований OCEANS и AURELIA продемонстрировали увеличение безрецидивной выживаемости в подгруппах пациенток с платиночувствительными и платинорезистентными рецидивами РЯ при добавлении бевацизумаба к химиотерапии [46,157].

Данные ряда отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют о высокой чувствительности и специфичности сывороточного VEGF А при диагностике РЯ. В исследовании Крюк Ю.В. 2010 года, был проведен сравнительный анализ показателей VEGF А у больных РЯ, ДНЯ и у практически здоровых женщин. Было показано, что в группе больных РЯ (38 пациенток) уровень сывороточного VEGF А, определенный методом иммуноферментного анализа (ИФА), был статистически значимо выше, чем у пациенток с ДНЯ (26 пациенток) и в группе практически здоровых женщин (20 пациенток). При ДНЯ максимальные показатели сывороточного VEGF А были у пациенток с параовариальными кистами, самые низкие – у пациенток с кистами желтого тела. При РЯ самые высокие показатели сывороточного VEGF А наблюдались при папиллярной и серозной аденокарциноме, самые низкие – при эндометриоидной аденокарциноме. При IV стадии РЯ уровень VEGF А был статистически значимо выше, чем при других стадиях. Уровень VEGF А у больных РЯ и ДНЯ не зависел от менструального статуса, возраста менархе и максимального размера опухоли [20].

Высокие показатели чувствительности и специфичности сывороточного VEGF А диагностики рака яичников были получены в исследовании Robati M. et al., 2013, в которое было включено 30 пациенток с ДНЯ и 30 больных РЯ. Были определены пред- и послеоперационные уровни сывороточного VEGF А и СА-125. По данным обследования у пациенток не было опухолевых очагов за пределами малого таза и асцита. Уровни VEGF А и СА-125 были статистически значимо выше у пациенток, страдающих РЯ. Уровень VEGF А до операции был выше послеоперационного уровня. Чувствительность и специфичность для VEGF А при раннем РЯ составляла

90,0% и 57,0% соответственно, тогда как чувствительность и специфичность СА-125 при таком диагнозе составляла 66,6 и 73,0% соответственно [159].

Зарубежными учеными было продемонстрировано, что VEGF A обладает прогностической значимостью при раке молочной железы, раке легкого и колоректальном раке [76,92,185]. Ряд исследований освещают прогностическую значимость VEGF A у пациенток с диагнозом РЯ. В большинстве исследований для определения VEGF A применяли два метода: ИФА сыворотки крови пациенток или иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани.

Зарубежные исследования показали, что высокий уровень сывороточного VEGF A у пациенток, страдающих РЯ, до начала лечения ассоциируется с худшей общей и безрецидивной выживаемостью [71,80,108,148]. В 2015 году Dobrzyska B. et al. в своем исследовании, куда было включено 92 больных раком яичников, продемонстрировали, что более высокий уровень VEGF A статистически значимо коррелирует со стадией опухолевого процесса, степенью дифференцировки опухоли и наличием асцита. Наиболее высокие показатели сывороточного VEGF A наблюдались у пациенток с поздними стадиями заболевания, высокой степенью злокачественности опухоли и наличием асцита. При этом корреляции уровня сывороточного VEGF A с возрастом пациенток получено не было [80].

В исследованиях была показана прогностическая значимость сывороточного VEGF A у больных с рецидивом РЯ перед началом проведения системного противоопухолевого лечения. Более высокие значения данного маркера статистически значимо коррелировали с худшей общей и безрецидивной выживаемостью [102,133,166].

В исследованиях, где VEGF A и его рецепторы определяли методом иммуногистохимического исследования опухолевой ткани, не было получено данных о прогностической значимости данного маркера. Так, в исследовании Хохловой С.В., 2016, где определяли экспрессию рецептора VEGF A в опухолевой ткани методом иммуногистохимического исследования, влияния экспрессии на

безрецидивную выживаемость больных получено не было [42]. Не было выявлено прогностической значимости определения VEGF A в опухолевой ткани методом иммуногистохимического исследования ни в группе больных РЯ III – IV стадии (n=96), ни в группе пациенток РЯ I-II стадии (n=168) [14,38].

Однако два крупных иностранных мета-анализа Yu L. et al. 2013 года (16 исследований, 1111 пациенток) и Bandiera E. et al. 2012 года (9 исследований, 529 пациенток) показали, что повышенный уровень VEGF A в сыворотке крови и в опухолевой ткани у женщин, страдающих РЯ, являются независимыми прогностическими факторами, связанными с меньшей общей и безрецидивной выживаемостью [57,183].

Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что VEGF A является перспективным диагностическим и прогностическим маркером при РЯ. Однако необходимы дальнейшие исследования по изучению значимости данного маркера и оптимальной методики его определения у больных РЯ.

1.4. Дистресс и качество жизни у больных раком яичников

Лечение пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, проводится с целью увеличения общей выживаемости и поддержания качества жизни [51]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, качество жизни – это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больных, основанная на их субъективном восприятии [180]. В ряде исследований установлена прямая взаимосвязь между качеством жизни и общей выживаемостью у пациентов, страдающих колоректальным раком, немелкоклеточным раком легкого, раком пищевода, предстательной железой, молочной железой [62,63,64,79,83].

Мероприятия, направленные на улучшение качества жизни, могут снижать риск прогрессирования рака и риск смерти от онкологического заболевания.

Недавно был опубликован анализ исследования GOG 0218, включающего 1152 больных РЯ III – IV стадии, которым проводили послеоперационную химиотерапию в комбинации с бевацизумабом или с плацебо. Качество жизни у данных пациенток оценивали перед началом химиотерапии и в процессе лечения. У пациенток с высоким уровнем качества жизни медиана общей выживаемости составила 45,6 месяцев, тогда как у пациенток с низким уровнем качества жизни – всего 37,5 месяцев, $p < 0,001$. Улучшение качества жизни статистически значимо снижало риск прогрессирования заболевания и риск смерти от заболевания в исследуемой группе пациенток [154].

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 заболевания [113].

Наличие онкологического заболевания и проводимое лечение травмируют психику пациентов. Расстройства психики у больных раком, как последствия болезни и ее лечения, впервые были описаны в 1956 году Sutherland A.M. [169]. В данной работе было отмечено, что пациенты, страдающие злокачественными новообразованиями, испытывают особую тяжелую форму стресса, причиной которого является угроза инвалидизации, социальной изоляции и смерти. Онкологическое заболевание представляет непосредственную угрозу жизни человека. В этом заключается сходство рака с другими источниками стресса (участие в боевых действиях, природные катастрофы, террористические акты и т.д.). Главным отличием онкологического заболевания от иных источников стресса является то, что стрессор – болезнь, угрожающая жизни, находится внутри пациента – нет видимой, осязаемой угрозы, как, например, при нахождении в зонах боевых действий, но есть осознание присутствия угрозы, это можно сравнить с угрозой радиационного поражения [40]. Стресс и его последствия у онкологических больных

были описаны в работах отечественных и зарубежных авторов. Особое внимание в исследованиях уделяют развитию такого серьезного состояния, как посттравматическое стрессовое расстройство [7,24,32,41,150]. Посттравматическое стрессовое расстройство – тревожное расстройство психики, развивающееся в ответ на травматический стресс, который человек пережил или свидетелем которого являлся. При этом под угрозой находилась жизнь и здоровье данного человека или жизнь и здоровье других людей [50]. С 1994 года к диагнозу посттравматического стрессового расстройства отнесены заболевания, представляющие угрозу жизни. Таким образом, злокачественные новообразования с этого времени стали рассматриваться, как причины развития посттравматического стрессового расстройства. По данным лонгитюдного (проводимого на протяжении 6 курсов химиотерапии) исследования, посвященного диагностике посттравматического стрессового расстройства у пациенток, страдающих РЯ, 70% больных испытывали симптомы посттравматического стрессового расстройства в процессе лечения: 57% женщин имели интермиттирующие, а 13% - постоянные симптомы расстройства [97].

По данным мета-анализа 94 исследований с общим количеством включенных пациентов - 14078, опубликованного в 2011 году в *The Lancet Oncology*, 30-40% онкологических пациентов имеют различные сочетания расстройств психики, большинство этих расстройств напрямую связано с онкологическим заболеванием и с процессом его лечения [139]. Наиболее распространенными видами психологических расстройств являются субклиническая тревога и депрессия [137].

В настоящее время активно развивается наука психоонкология, которая изучает психологические, социальные, поведенческие и этические аспекты онкологических заболеваний.

Для обобщения всех переживаний онкологических больных Международным обществом психоонкологии (IPOS) был предложен термин дистресс. Существует несколько определений данного понятия. Так, по определению Drapeau, A., дистресс

– эмоциональное расстройство, характеризующееся проявлением симптомов тревоги и депрессии [81]. Однако более полным определением данного состояния, на наш взгляд, является определение профессора – основателя психоонкологии J.C. Holland: «Дистресс – это мультифакториальное, неприятное, эмоциональное переживание в психосоциальной, социальной и/или духовной сферах, которое мешает человеку справляться с болезнью, ее симптомами и лечением» [110]. Термин дистресс был выбран, так как он менее стигматизирован, чем такие термины, как «психиатрический», «психосоциальный», «эмоциональный». Та или иная степень дистресса присутствует у всех больных, страдающих раком. Термин «дистресс» включает в себя большой спектр понятий от «нормальных» реакций, таких как страхи и беспокойство, до психиатрических расстройств, таких как депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство, острые и преходящие психотические расстройства [130]. Важно отметить, что Международное общество психоонкологии 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 [38].

В большинстве исследований дистресс изучался на смешанных выборках онкологических пациентов с различными нозологиями и стадиями процесса. Так в одном из наиболее крупных отечественных исследований Чулковой В.А. с соавт., 2017, посвященных скринингу дистресса у онкологических пациентов (n=4113), распространенность дистресса составила 41%. Данное состояние чаще диагностировали у женщин (72%) по сравнению с мужчинами (28%). Чаще всего дистресс выявляли у больных раком молочной железы (21-22%) и опухолями женской репродуктивной системы (16-18%). Важно отметить, что авторы не выделяли больных РЯ в отдельную группу, говоря в общем о пациентках с онкогинекологическими заболеваниями [43].

Проведенные ранее исследования указывают на широкую распространенность дистресса среди больных РЯ [60,156,177]. Это можно объяснить тем, что РЯ

является заболеванием с неблагоприятным прогнозом, при котором проводится агрессивное лечение. Подход к лечению РЯ, как правило, является комбинированным и включает в себя операцию и химиотерапию с включением препаратов платины. При проведении хирургического этапа лечения выполняют экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника и процедуру хирургического стадирования (при визуально ранних стадиях) или циторедукцию (при распространенных стадиях) [37,123,142]. У больных репродуктивного возраста операция влечет за собой потерю фертильности, менопаузу, нарушение функции тазового дна. Все вышеперечисленное приводит к гормональным нарушениям и негативным образом отражается на качестве жизни и психологическом статусе пациенток. Кроме того, операция меняет представление пациенток о собственном теле. Хирургическое лечение также ассоциировано с возможностью возникновения осложнений, в том числе жизнеугрожающих: сепсис, тромбоэмболия легочной артерии, кровотечение, полиорганная недостаточность [78]. Проведение химиотерапии при РЯ может быть причиной ряда нежелательных побочных явлений: слабости, тошноты, рвоты, нефротоксичности, центральной нейротоксичности и периферической полинейропатии, алопеции и других. При этом примерно у половины больных после проведения химиотерапии с включением препаратов платины и таксанового ряда развивается рецидив заболевания [19]. Таким образом, сам факт диагноза РЯ и проводимое противоопухолевое лечение способны вызвать психическую травму у пациенток [36].

В 2016 году Watts S. et al. опубликовали крупный мета-анализ 24 исследований, включающий 3623 больных РЯ, в котором распространенность дистресса, испытываемого пациентками, составила от 20 до 30% [177]. В исследовании Norton T.R. et al., 2004, проведенном в США, было выявлено, что тяжелый психологический дистресс испытывают 20% больных РЯ. В основном это молодые пациентки, а также женщины с диагностированным рецидивом заболевания [147]. В российском исследовании Сирота Н.А., феномен

«беспокойства о прогрессировании заболевания» рассматривается в качестве одного из наиболее часто встречающихся источников психологического дистресса у больных РЯ [39].

В исследовании Ploos van Amstel F.K. et al., 2015, было доказано, что больные РЯ, которые испытывали дистресс, имели статистически значимо более низкий уровень качества жизни, хуже справлялись с ежедневными бытовыми проблемами [155]. По данным Южнокорейского исследования, дистресс у пациенток, страдающих РЯ, был ассоциирован с более выраженным болевым синдромом, общей слабостью, дискомфортом в брюшной полости и периферической полинейропатией, что оказывало негативное влияние на все аспекты качества жизни данной группы пациенток [113].

Таким образом, дистресс, испытываемый больными РЯ, снижает их качество жизни, что приводит к худшей переносимости лечения, большей выраженности симптомов заболевания.

1.5. Диагностика дистресса

В странах Евросоюза, Великобритании, Канаде, Австралии, Соединенных Штатах Америки, Южной Кореи существуют рекомендации по диагностике и коррекции дистресса у пациентов со злокачественными новообразованиями [49,67,75,124,143,144,172]. Международным обществом психоонкологии (IPOS) в 2011 году предложен стандарт оказания помощи онкологическим больным, согласно которому дистресс является шестым физиологическим показателем у онкологического больного наряду с пульсом, давлением, температурой тела, частотой дыхательных движений и болью [111]. Согласно практическим рекомендациям по поддерживающей терапии в онкологии Российского общества клинической онкологии, психологический дистресс рассматривается как одна из причин слабости у онкологических больных, рекомендуется проводить скрининг на

наличие дистресса у пациентов с синдромом слабости [37]. Однако инструмента для проведения скрининга на сегодняшний день не предложено. В рекомендациях Национальной противораковой сети США указано, что скрининг на наличие дистресса должен проводиться при каждом визите пациента к онкологу. Психологический дистресс является параметром, оценку которого можно получить только от самого пациента. Для выявления и оценки состояния пациента используются специальные инструменты – опросники. Для выявления и оценки психологического дистресса разработано несколько опросников [58,135,187].

У онкологических больных для выявления эмоционального дистресса широко применяется «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (ГШТД) [187]. По данным мета-анализа, проведенного Vodermaier A. et al. в 2011 году, чувствительность «ГШТД» составила 80%, специфичность 74% [175]. Так же для диагностики психологического дистресса может быть использован «опросник депрессивности Бека», так как данная методика обладает высокой чувствительностью и специфичностью [58,175]. Однако интерпретация данных этих опросников не всегда возможна для клинициста в связи с дефицитом времени. Так же данные опросники позволяют получить информацию только о психологическом состоянии пациента, не затрагивая физиологических аспектов.

Наиболее удачным, информативным и кратким скрининговым инструментом для определения уровня и причин дистресса, на наш взгляд, является опросник «Screening Tools for Measuring Distress» – «Скрининговый опросник дистресса», разработанный Национальной противораковой сетью США. Данный опросник был валидирован на различных выборках онкологических пациентов [98,171]. Он позволяет легко выявить пациентов с клинически выраженным дистрессом, нуждающихся в поддерживающей терапии, направленной на коррекцию физиологических причин дистресса, психологическом консультировании и психофармакотерапии для коррекции психологических причин дистресса, помощи социальных работников в решении социальных проблем [135].

«Скрининговый опросник дистресса» является удобным инструментом для использования в повседневной клинической практике для выявления дистресса среди онкологических больных. Данный опросник отличается от других методов краткостью, простотой заполнения и легкостью интерпретации данных. Кроме того, «Скрининговый опросник дистресса» позволяет обратить внимание клинициста на жалобы пациента, которые можно пропустить в ходе опроса. Эти жалобы могут иметь важное клиническое значение для диагностики осложнений лечения, служить фоном для развития дистресса у пациентов и снижать их качество жизни. Язык оригинальной версии опросника – английский. Данный опросник был успешно переведен с английского на другие языки: арабский, голландский, японский, корейский, турецкий, индонезийский, итальянский, испанский и португальский [47,94,115,117,149,163,174]. Однако нам не удалось найти русскоязычной версии данного опросника.

Таким образом, в настоящее время существует потребность в русскоязычной современной стандартизированной методике для диагностики дистресса и определения его причин у онкологических больных врачом-клиницистом.

1.6. Механизм взаимосвязи дистресса и опухолевого роста

В экспериментальных и клинических исследованиях установлен механизм прямой связи между дистрессом, испытываемым пациентами, и прогрессированием опухолевого процесса [99,170]. Под воздействием дистресса происходит активация симпатического отдела периферической нервной системы. Активация симпатической нервной системы модулирует экспрессию генов злокачественной опухоли, что в свою очередь провоцирует прогрессию и метастазирование посредством стимуляции неоангиогенеза, макрофагальной инфильтрации, воспаления, эпителиально-мезенхимального перехода, опухолевой инвазии, а также ингибирования клеточного иммунитета и запрограммированной гибели клеток [70].

Анализ влияния симпатической нервной системы на канцерогенез был инициирован клиническими наблюдениями, которые предположили потенциальную взаимосвязь между дистрессом и прогрессирование опухолевого процесса у больных злокачественными новообразованиями [53,54]. Данную связь подтвердили фармако-эпидемиологические обсервационные исследования, показавшие большую безрецидивную выживаемость у больных, получающих бета-адреноблокаторы по поводу сопутствующей кардиальной патологии. Подобные исследования проводили в группах больных раком молочной железы, меланомой, немелкоклеточным раком легкого, раком предстательной железы и другими злокачественными новообразованиями [56,61,73,100]. В частности, в исследовании Watkins J.L. et al. было включено 1425 пациенток, страдающих РЯ, из которых 193 больных получали бета-адреноблокаторы по поводу сопутствующей кардиальной патологии. Медиана общей выживаемости у получавших бета-адреноблокаторы составила 47,8 мес., а у не получавших - 42 мес., $p=0.04$. При этом в подгруппе, получавших неселективные бета-адреноблокаторы, медиана общей выживаемости была наиболее высокой - 94.9 мес., $p<0.001$ [176].

Данные наблюдательных исследований были подтверждены в эксперименте. В исследованиях *in vivo* было показано, что поведенческий стресс может ускорять прогрессирование РЯ, рака молочной железы, предстательной железы, поджелудочной железы, нейробластомы, меланомы и лейкозов [84,96,107,118,120,132,151,165,170,179]. Результаты данных экспериментальных исследований показали, что биологический эффект стресса с успехом нивелировало применение бета-адреноблокаторов и стимулировало использование бета-адреномиметиков. Выявлены разнообразные клеточные и молекулярные механизмы, которые могут опосредовать эффект симпатической нервной системы на прогрессирование опухоли. К таким механизмам относятся: неоангиогенез, ингибирование репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты, активация онкогенов, воспаление, уклонение от иммунного ответа, гематопоез, ингибирование

запрограммированной гибели клеток [55,105,106,146]. Кроме того, было показано, что нейроэндокринный стресс способен снижать эффективность противоопухолевой химиотерапии [86,116]. Воздействие норадреналина ингибировало апоптоз клеток РЯ, индуцированный применением комбинации цисплатина и паклитаксела, у иммунокомпрометированных мышей. Воздействие хронического стресса ассоциировалось у опытных животных с большей опухолевой массой и меньшей частотой ответов на химиотерапию. Важно отметить, что применение пропранолола (неселективного бета-адреноблокатора) полностью нивелировало эффект норадреналина [116].

Активация симпатической нервной системы регулирует экспрессию генов опухолевых клеток и функции клеток опухолевого микроокружения через различные сигнальные пути. Прямое воздействие симпатической нервной системы на рост опухоли осуществляется посредством катехоламинов (адреналин и норадреналин): нейромедиаторов, которые взаимодействуют с адренэргическими рецепторами, находящимися в опухолевых клетках и клетках опухолевого микроокружения – макрофагах и эндотелиальных клетках [90]. Адреналин выделяется надпочечниками и попадает в опухоль с кровотоком, норадреналин высвобождается из симпатических нервных волокон, которые находятся в опухолевом микроокружении [91]. Данные волокна как правило проходят вместе с сосудами и внедряются в паренхиму опухоли своими дендритными отростками [164]. Взаимодействие катехоламинов с бета-адренорецепторами приводит к активации множественных внутриклеточных сигнальных путей, например, аденилатциклазной системы вторичных внутриклеточных посредников, через которую запускается фосфорилирование факторов транскрипции опухолевой дезоксирибонуклеиновой кислоты. Активация множества внутри- и внеклеточных сигнальных путей, индуцированная хронической адренэргической стимуляцией, приводит к созданию высоко плейотропной сети молекулярных взаимодействий,

которые своей совокупностью ускоряют прогрессию и метастазирование опухоли [70].

Рост и метастазирование злокачественной опухоли не возможны без процесса неоангиогенеза. Дистресс, испытываемый онкологическими больными, по средствам активации симпатической нервной системы, может иметь прямое влияние на образование новых кровеносных сосудов. Доказано, что в норме симпатическая нервная система может запускать процессы заживления ран через стимуляцию активации процессов ангиогенеза [69,70].

У онкологических больных под воздействием хронического дистресса взаимодействие катехоламинов с бета-адренорецепторами клеток опухоли и клеток эндотелия сосудов модулирует экспрессию генов VEGF A и ассоциируется с резистентностью к антиангиогенной таргетной терапии [74,126]. Исследования с использованием фармакологических и генетических ингибиторов неоангиогенеза подтвердили, что индуцированная симпатической нервной системой регуляция неоангиогенеза опосредует стрессовое воздействие на рост и метастазирование *in vivo* [170]. Данный механизм реализуется через аденилатциклазную систему вторичных внутриклеточных посредников [121,130,146,170,181,182]. Данные результаты были получены на клетках РЯ человека линий Heu-A8 и SKOV3ip1 [130,170]. Важную роль в процессе неоангиогенеза опухоли играют макрофаги. Человеческие и мышьиные макрофаги экспрессируют VEGF A и матричные металлопротеиназы при адренергической стимуляции [165]. Это в свою очередь индуцирует образование новых кровеносных сосудов и провоцирует появление инвазивных свойств опухоли с помощью ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса [69].

Однако в исследованиях по изучению взаимосвязи показателей катехоламинов в сыворотке крови и экспрессии генов опухоли не было получено статистически значимых корреляций между данными параметрами [129,178]. Это возможно объяснить тем, что кровоток не является основным путем, через который

симпатическая нервная система модулирует биологию опухоли. Многие солидные опухоли имеют прямую иннервацию от симпатической нервной системы [105]. Симпатические нервные волокна поставляют большинство катехоламинов в опухолевую ткань, поэтому уровень норадреналина внутри опухоли значительно выше уровня норадреналина в крови [129].

Таким образом, данные современных исследований свидетельствуют о важности диагностики дистресса у онкологических больных и о патогенетической связи дистресса с повышением уровня нейротрофического ангиогенного фактора роста VEGF A. Увеличение содержания этого митогена в крови больных РЯ вызывает рост опухоли и метастазирование. Однако в литературе нам не удалось найти исследований, посвящённых связи уровня дистресса у онкологических больных и уровня сывороточного VEGF A [6].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Всем женщинам, участвовавшим в диссертационном исследовании, присваивали индивидуальный идентификационный номер с целью защиты персональных данных. Исследования проведены с соблюдением этических норм и правил. Материалы клинического исследования одобрены Комитетом по этике до его начала. Информированное согласие получено у всех участников исследования до его начала. Информация для пациента содержала все сведения о планируемом клиническом исследовании.

2.1. Материалы и методы пилотного исследования

Пилотное исследование было проведено с целью изучения возможной корреляции между повышением сывороточного VEGF A и дистрессом в группе больных, страдающих РЯ.

Пилотное исследование было выполнено, как сравнительное проспективное исследование «поперечного среза». Оно было проведено на базе кафедры онкологии и лучевой терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова в онкологических (химиотерапевтическом и онкогинекологическом) отделениях НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» в 2014 году.

В пилотное исследование были включены 33 женщины, подписавшие информированное согласие. Основную группу (n=21) составили пациентки с верифицированным диагнозом РЯ, контрольную группу (n=12) – условно здоровые женщины.

Критерии включения больных в основную группу пилотного исследования:

1. Возраст от 18 до 80 лет;
2. Статус по шкале ECOG от 0 до 1 (включительно);
3. Диагноз РЯ, подтвержденный морфологическим исследованием;
4. Информированность о диагнозе РЯ;
5. Носительство русского языка.

Критерии не включения пациенток в пилотное исследование:

1. Неспособность читать, понимать и заполнять опросники на русском языке;
2. Статус по шкале ECOG 2 и выше;
3. Первично-множественные злокачественные новообразования.

Возраст пациенток основной группы находился в пределах от 39 до 74 лет, медиана возраста составила $55 \pm 5,3$ лет. Хирургическое лечение было в анамнезе у 20 пациенток – 95,2 %, химиотерапия у 19 пациенток – 90,5%. Распределение пациенток по стадиям по классификации Международной федерации акушеров и гинекологов (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO, 2014 г) отражено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение пациенток по стадиям опухолевого процесса (n=21).

Стадия опухолевого процесса	I		II		III		IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Количество пациенток	3	14,3	1	4,8	14	66,6	3	14,3

В контрольную группу было включено 12 женщин без онкологических заболеваний в возрасте от 24 до 63 лет, медиана возраста составила $26,5 \pm 14,9$ лет. Отбор женщин в контрольную группу производился на основании данных клинического и инструментального обследования, проведенного не позднее 6 месяцев до момента включения в исследование, исключающих наличие онкопатологии.

У всех женщин, включенных в пилотное исследование, был осуществлен забор венозной крови натощак для определения уровня VEGF A в сыворотке методом ИФА.

Пациенткам, включенным в основную группу, было предложено заполнить бланки опросников («Скринингового опросника дистресса» и «ГШТД») в день забора крови.

2.2. Материалы и методы основного исследования

Для дальнейшего изучения взаимосвязи между дистрессом и процессами неоангиогенеза у больных РЯ нами было проведено лонгитюдное сравнительное проспективное исследование.

В исследование включали женщин, способных читать, понимать и заполнять опросники на русском языке. Общее количество включенных – 150 человек. Женщины, отвечающие критериям отбора и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, были включены в три группы. Набор женщин в исследование осуществляли с 2014 по 2017 годы.

1. Основная группа (больные раком яичников):

В основную группу было включено 100 пациенток с морфологически верифицированным диагнозом РЯ в возрасте от 25 до 79 лет, медиана возраста – $56 \pm 9,56$ лет. Все пациентки проходили противоопухолевое лечение на базе кафедры онкологии и лучевой терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова в онкологических (химиотерапевтическом и онкогинекологическом) отделениях НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД».

Критерии включения больных в основную группу исследования:

1. Возраст от 18 до 80 лет;
2. Статус по шкале ECOG от 0 до 1 (включительно);
3. Диагноз РЯ, подтвержденный морфологическим исследованием;
4. Информированность о диагнозе РЯ;
5. Носительство русского языка.

Критерии не включения пациенток в основную группу исследования:

1. Неспособность читать, понимать и заполнять опросники на русском языке;
2. Статус по шкале ECOG 2 и выше;
3. Первично-множественные злокачественные новообразования.

Всем пациенткам из основной группы было проведено обследование и лечение в соответствии с отечественными клиническими практическими рекомендациями по лечению и диагностике РЯ. Пациенткам после включения в исследование осуществляли забор венозной крови и предлагали заполнить опросники перед проведением хирургического лечения или перед началом проведения химиотерапии. С интервалом в 3 месяца пациентки так же заполняли опросники для анализа тест-ре-тестовой надежности «Скринингового опросника дистресса». Характеристики пациенток, включенных в основную группу, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Характеристики пациенток основной группы (n=100).

Характеристики		Количество больных, n	%
Возраст, (медиана, лет)		56 ± 9,56	100
Полученное лечение (на момент включения)	без лечения	30	30
	только хирургическое	18	18
	хирургическое + химиотерапия	52	52
Образование	высшее	46	46
	среднее	54	54
Семейное положение	замужем	47	47
	не замужем	53	53

Характеристики онкологического процесса у пациенток, включенных в основную группу, представлены в таблице 3.

Следует отдельно выделить группу пациенток до лечения (n=30). В данной группе в пременопаузе находилось 9 пациенток, в постменопаузе 21 пациентка. Постменопаузу устанавливали анамнестически (более двух лет от даты последней менструации). Остальные 79 пациенток находились в постменопаузе (исходно на момент постановки диагноза или после проведения хирургического лечения).

2. Контрольная группа №1 (пациентки с доброкачественными новообразованиями яичников).

В группу контроля №1 включили 30 пациенток в возрасте от 27 до 77 лет (медиана - 52±11,58 лет) с диагнозом ДНЯ. Все больные проходили лечение на базе кафедры онкологии и лучевой терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова в онкологическом (онкогинекологическом) отделении НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД».

Таблица 3. Характеристики онкологического процесса у пациенток, включенных в основную группу (n=100).

Характеристики		Количество больных, n	%
Стадия опухолевого процесса	I	23	23
	II	7	7
	III	59	59
	IV	11	11
Гистологический тип опухоли	серозный рак	81	81
	эндометриоидный рак	9	9
	муцинозный рак	7	7
	светлоклеточный рак	3	3
Степень дифференцировки опухоли	высокодифференцированная	16	16
	умереннодифференцированная	23	23
	низкодифференцированная	28	28
	неизвестно	33	33

Критерии включения больных в контрольную группу №1:

1. Возраст от 18 до 80 лет;
2. Диагноз ДНЯ по результатам клинического и инструментального обследования, впоследствии подтвержденный морфологически;
3. Носительство русского языка.

Критерии не включения пациенток в контрольную группу №1:

1. Неспособность читать, понимать и заполнять опросники на русском языке;
2. Наличие злокачественного новообразования в анамнезе.

Всем пациенткам было проведено обследование и лечение в соответствии с принятыми при ДНЯ стандартами Министерства здравоохранения Российской

Федерации и международными стандартами. У пациенток осуществляли забор венозной крови для определения VEGF А в сыворотке и пациентки заполняли бланки «Скринингового опросника дистресса» и «ГШТД» накануне проведения хирургического лечения.

Характеристики пациенток, включенных в контрольную группу №1, представлены в таблице 4. Постменопаузу устанавливали анамнестически (более двух лет от даты последней менструации). Распределение пациенток по гистологическому типу ДНЯ представлено в таблице 5.

3. Контрольная группа №2 (условно здоровые женщины).

В контрольную группу №2 было включено 20 условно здоровых женщин в возрасте от 26 до 77 лет, средний возраст составил $49,9 \pm 13,9$ лет.

Критерии включения:

1. Возраст от 18 до 80 лет;
2. Отсутствие онкопатологии на основании данных клинического и инструментального обследования, проведенного не позднее 6 месяцев до момента включения в исследование.

Таблица 4. Характеристики пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников (n=30).

Характеристики		Количество больных, n	%
Возраст, (медиана, лет)		52±11,58	100
Менструальная функция	пременопауза	11	36,6
	постменопауза	19	63,4
Образование	высшее	22	73,3
	среднее	8	26,7
Семейное положение	замужем	19	36,6
	не замужем	11	63,4

Таблица 5. Гистологический тип опухолей у пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников.

Гистологический тип опухоли	Количество больных, n	%
Цистаденома	11	36,6
Эндометриоидная киста	6	18,3
Серозная киста	7	23,3
Киста желтого тела	3	10,9
Прочее	3	10,9

Критерии не включения:

1. Наличие онкологического заболевания в анамнезе;
2. Отсутствие данных клинического и инструментального обследования,

проведенного не позднее 6 месяцев до включения в исследование.

У 50% женщин (n=10) на момент включения в исследование была постменопауза.

У женщин, включенных в контрольную группу №2, проводили забор венозной крови натощак для определения VEGF A в сыворотке.

2.3. Объединенный анализ данных больных раком яичников, включенных в пилотное и основное исследование.

Суммарно в исследование была включена 121 пациентка с морфологически верифицированным диагнозом рака яичников в возрасте от 25 до 79 лет. Медиана их возраста составила $55,5 \pm 9,05$ лет (рисунок 1).

Характеристики больных раком яичников, включенных в пилотное и основное исследование, представлены в таблице 6. Характеристики опухолевого процесса пациенток, страдающих раком яичников, представлены в таблице 7.

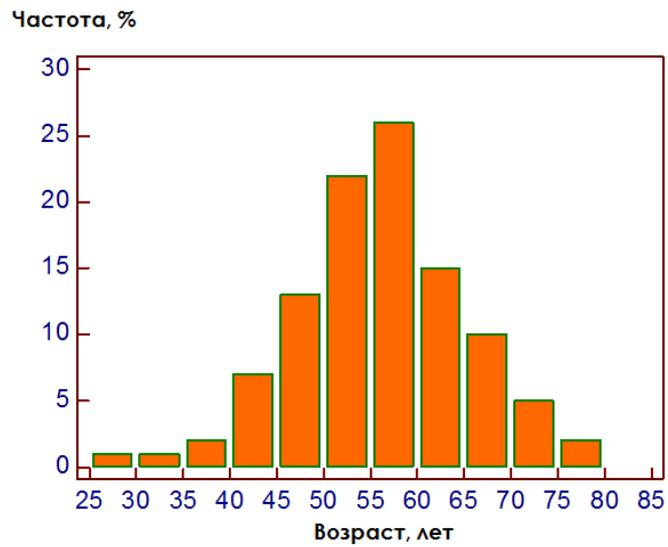


Рисунок 1. Распределение больных раком яичников по возрасту.

Таблица 6. Характеристики больных раком яичников (n=121).

Характеристики		Количество больных, n	%
Возраст, (медиана, лет)		55,5 ± 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

Таблица 7. 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

2.3. Методы обследования женщин, включенных в диссертационное исследование

Всем пациенткам, включенным в основную группу и контрольную группу №1, было проведено обследование в соответствии со стандартами Министерства здравоохранения Российской Федерации при РЯ и ДНЯ. Помимо этого, пациенткам было предложено заполнить бланки опросников. У всех женщин, включенных в исследование, осуществляли забор венозной крови для определения уровня VEGF А в сыворотке.

Забор венозной крови у пациенток проводили натощак в объеме 1,0 мл в вакуумную пробирку, внутренняя поверхность которой покрыта силиконом.

Пробирки маркировали согласно индивидуальному регистрационному номеру женщины и дате забора крови. Далее пробирки оставляли в вертикальном положении на 20-30 минут при комнатной температуре, затем центрифугировали не менее 10 минут с ускорением 1500 G для максимального выдавливания сыворотки из сгустка, с последующим переносом сыворотки крови без примеси эритроцитов одноразовой пипеткой в пробирку типа «Эппендорф». Сыворотку хранили в холодильнике при температуре -70 С.

Определение VEGF A в сыворотке крови у женщин, включенных в пилотное исследование, проводили методом ИФА с использованием иммуноферментной тест-системы (ИФТС) «VEGF-ИФА-БЕСТ» (ЗАО Вектор-Бест, Новосибирск). Измерение проводилось согласно методическим рекомендациям производителя ИФТС. Результаты выражали в пг/мл. Чувствительность для данной ИФТС составила 10 пг/мл.

В 2016 году тема данной работы была включена в государственное задание «Маркеры рисков здоровья и триггеры патогенеза распространенных заболеваний у женщин», в связи с чем, стало возможным закупить ИФТС, применяемую в крупных международных исследованиях. Повторное определение уровня VEGF A в сыворотке крови пациенток, включенных в пилотное исследование, и определение уровня VEGF A в сыворотке крови у женщин из основного исследования проводили методом ИФА на базе независимой лаборатории «ИНВИТРО». Для определения VEGF A использовали 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.

Пациентки, включенные в основную группу пилотного исследования, а так же пациентки, включенные в основную группу и контрольную группу №1 основного исследования, заполняли «Скрининговый опросник дистресса» и «ГШТД». Помимо этого, пациентки, включенные в основную группу основного исследования, заполняли опросник качества жизни EORTC QLQ C-30.

2.4. «Скрининговый опросник дистресса»

«Скрининговый опросник дистресса» – это официально принятый и разрешенный к применению у онкологически больных документ, разработанный Национальной противораковой сетью США. Язык оригинальной версии опросника – английский. Оригинал опросника состоит из двух частей (приложение 1). Первая часть – «Термометр дистресса» (пациенту предлагается отметить степень выраженности испытываемого им дистресса за прошедшую неделю по шкале от 0 до 10, где 0 – отсутствие дистресса, а 10 – крайне выраженный дистресс).

Вторая часть опросника – список из 39 вопросов, которые касаются социальной, психической, духовной сферы и физического состояния пациента:

- практические проблемы (6 утверждений);
- проблемы в семье (4 утверждения);
- эмоциональные проблемы (6 утверждений);
- физические проблемы (22 утверждения);
- духовные/религиозные проблемы (1 утверждение).

Список вопросов позволяет установить проявления дистресса.

Исследованию по изучению взаимосвязи изменения показателей маркеров неоангиогенеза и психологического дистресса у больных РЯ предшествовали процедура перевода англоязычной версии «Скринингового опросника дистресса» на русский язык и пилотное тестирование полученной русскоязычной версии опросника.

Разрешение на перевод с английского языка на русский и апробацию данной методики для использования в России у женщин, страдающих злокачественными новообразованиями, было получено в письменном виде у председателя Коллегии Национальной противораковой сети США по лечению дистресса – профессора Jimmie C. Holland.

Процесс перевода опросника проводился в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения 1997 года по переводу и валидации опросников для пациентов [45,180]. Был выполнен перевод опросника с английского языка на русский двумя носителями русского языка независимо друг от друга. Результаты прямого перевода были объединены в одну версию перевода, путем решения всех разногласий между переводчиками. Полученная версия перевода в соответствии с международными требованиями была переведена обратно на английский язык двумя носителями английского языка, хорошо владеющими русским языком, независимо друг от друга. Результаты перевода были объединены в один. Таким образом, было установлено, что полученная версия перевода не имеет принципиальных разногласий с оригинальной версией опросника. Схема перевода опросника представлена на рисунке 2.



Рисунок 2. Схема перевода «Скринингового опросника дистресса».

Тестирование промежуточной версии опросника, полученной в ходе процесса прямого и обратного перевода, было проведено на базе кафедры онкологии и

лучевой терапии МГМСУ им. А.И. Евдокимова в онкологическом (химиотерапевтическом) отделении НУЗ ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД».

В тестировании приняли участие 25 пациенток, находившихся на лечении в отделении в 2013 году. В исследование были включены пациентки с диагнозом злокачественного новообразования женской репродуктивной системы, подтвержденный патоморфологическим исследованием, которые были информированы о своем заболевании.

Стадия онкологического процесса у всех пациенток установлена в соответствии с международной классификацией злокачественных новообразований, 7-е издание 2009 года UICC.

Критерии включения больных в пилотное тестирование опросника:

1. Возраст от 18 до 80 лет;
2. Статус по шкале ECOG от 0 до 1 (включительно);
3. Диагноз злокачественного новообразования женской репродуктивной системы, подтвержденный морфологически;
4. Информированность о диагнозе злокачественного новообразования;
5. Носительство русского языка (владение русским языком и повседневное его использование в семейно-бытовой и культурной сферах).

Критерии исключения пациенток из пилотного тестирования:

1. Неспособность читать, понимать и заполнять опросники на русском языке;
2. Статус по шкале ECOG 2 и выше.

Информированное согласие было получено у всех пациенток перед анкетированием. Возраст больных находился в пределах от 41 до 75 лет, медиана возраста составила – $60,0 \pm 8,9$ лет. Русский язык являлся родным для всех опрошенных пациенток. У 14 пациенток (56%) было среднее образование, у 11 (44%) – высшее. 12 пациенток (48%) состояли в браке. 16 пациенток (64%) проходили лечение по поводу рака молочной железы, 7 пациенток (28%) по поводу

рака яичников, 2 пациентки (8%) по поводу рака шейки матки. Химиотерапию получали все опрошенные пациентки.

Помимо бланка промежуточной версии «Скринингового опросника дистресса» пациентки заполняли бланк структурированного интервью, в котором они отмечали сложные, непонятные, неприятные вопросы, а также предлагали свои версии данных вопросов (приложение 2).

Для валидации «Скринингового опросника дистресса» мы провели объединенный анализ результатов анкетирования пациенток, страдающих РЯ, включенный в основное и пилотное исследование (n=121).

«Госпитальная шкала тревоги и депрессии»

«ГШТД» широко используется для выявления эмоционального дистресса у онкологических больных. Шкала состоит из 14 вопросов, которая делится на 2 под-шкалы: «Тревоги» – 7 вопросов и «Депрессии» – 7 вопросов. Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие выраженность симптоматики и кодирующиеся от 0 (отсутствие симптома) до 3 (максимальная выраженность симптома). При интерпретации результатов учитывается суммарный показатель по каждой под-шкале. При этом выделяются 3 области его значений: 0-7 — норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), 8-10 — субклиническая тревога/депрессия, 11 и выше — клинически выраженная тревога/депрессия.

Опросник качества жизни EORTC QLQ C-30

Для оценки качества жизни использовался опросник качества жизни EORTC QLQ C-30 3 версия [44]. Данная методика включает в себя 30 утверждений, объединяющих 5 функциональных под-шкал (физическая функция, ролевая функция, эмоциональная функция, когнитивная функция, социальная функция), 3 симптоматических под-шкалы (состоят из нескольких утверждений: слабость, тошнота/рвота, боль), 6 под-шкал, состоящих из одного вопроса (одышка, бессонница, снижение аппетита, запор, диарея, финансовые трудности) и одну

шкалу, измеряющую качество жизни/общее здоровье. Все вопросы имеют 4 варианта ответа (не было, слегка, существенно, очень сильно), кроме 2 вопросов – «качество жизни» и «общее здоровье», в которых предлагается оценить данные параметры по шкале от 0 до 7.

2.5. 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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДИАГНОСТИКИ ДИСТРЕССА И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЛИЯНИЯ ЕГО ВЫРАЖЕННОСТИ НА НЕОАНГИОГЕНЕЗ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

3.1. Результаты перевода на русский язык и пилотного тестирования «Скринингового опросника дистресса»

Опросник «Screening Tools for Mesuaring Distress» был переведен с английского на русский язык двумя носителями русского языка, хорошо владеющими английским языком, независимо друг от друга. Результаты перевода были сведены в один совместный вариант – промежуточную версию опросника, который был переведен обратно на английский язык двумя носителями английского языка, хорошо владеющими русским языком. В процессе прямого и обратного перевода были решены все разногласия между переводчиками, и было установлено, что русский перевод адекватно отражает исходную английскую версию опросника.

Далее было проведено тестирование промежуточной версии «Скринингового опросника дистресса», полученной в процессе перевода (приложение 3). Для этого бланки опросника и структурированного интервью было предложено заполнить 25 пациенткам, со злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы. Целью тестирования было определение и решение потенциальных проблем в промежуточной версии перевода (например, слов, которые не были понятны пациентам).

По результатам структурированного интервью слово «дистресс» не поняли 80% (n=20) пациенток. Было решено дать расшифровку термина «дистресс» в бланке опросника. Был выполнен перевод определения дистресса из рекомендаций Национальной противораковой сети США для пациентов [139]. Дистресс – неприятные чувства и эмоции, которые могут влиять на Вашу способность

справляться с болезнью, ее симптомами и лечением. Остальные вопросы были понятны пациентками и не вызывали проблем при заполнении бланка опросника [22,35].

Таким образом, была сформирована русскоязычная версия «Скринингового опросника дистресса» (приложение 4).

3.2 Результаты пилотного исследования

С целью анализа корреляции между повышением уровня VEGF A в сыворотке крови и дистрессом у больных, страдающих РЯ, нами было проведено пилотное исследование [9].

Задачами исследования являлись определение уровня VEGF A в сыворотке крови больных РЯ; определение уровня дистресса, тревоги и депрессии у больных РЯ; анализ корреляции между выраженностью дистресса и выраженности тревоги/депрессии; анализ корреляции между наличием дистресса, тревоги, депрессии и уровнем VEGF A в сыворотке крови пациенток, страдающих РЯ.

Распределение показателей сывороточного VEGF A у пациенток основной и контрольной групп отличалось от нормального, поэтому в качестве центральной характеристики применяли медиану, а сравнительный и корреляционный анализ проводили с помощью непараметрических критериев. Значения показателей VEGF A в сыворотке крови больных раком яичников и женщин из контрольной группы представлены в таблице 8.

Для анализа различий показателей VEGF A в основной и контрольной группах применялся критерий Манна-Уитни. Показатели VEGF A в сыворотке крови у больных РЯ были выше, чем в контрольной группе, различия в двух группах были статистически значимы, $p=0.03$ (рисунок 3).

Таблица 8. Показатели VEGF A в сыворотке крови больных раком яичников и в группе контроля.

VEGF A, пг/мл	Обследованные группы	
	рак яичников	контроль
n	21	12
Медиана	340,00	235,00
Квартили	108,77 – 650,00	160,00 – 390,00
Пределы	10,00 – 3400,00	100,00 – 560,00

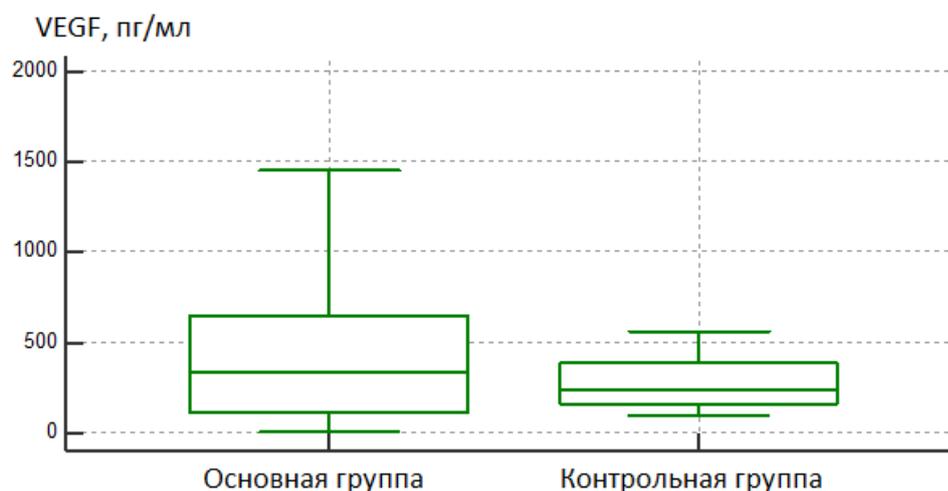


Рисунок 3. Показатели VEGF A в основной и контрольной группах.

Результаты, полученные при корреляционном анализе показателей VEGF A в сыворотке крови больных РЯ с показателями по «Скрининговому опроснику дистресса» и «ГШТД», представлены в таблице 9.

Как видно из представленной выше таблицы, средний уровень дистресса по «Термометру дистресса» среди опрошенных пациенток составил 4,45 баллов. При анализе результатов по «ГШТД» средний уровень тревоги составил 9,38 баллов, средний уровень депрессии – 7,38 баллов, что соответствует субклиническому уровню тревоги и депрессии.

Так же мы провели анализ корреляционной связи между выраженностью дистресса по «Термометру дистресса» с показателями по «ГШТД» у пациенток, включенных в исследование. Результаты представлены в таблице 10.

Таблица 9. Результаты корреляционного анализа показателей VEGF А в сыворотке крови больных раком яичников и показателей по «Скрининговому опроснику дистресса» и «ГШТД».

Результаты анкетирования больных	Среднее значение по шкалам	Коэффициент корреляции Спирмена, rho	95 % доверительный интервал, ДИ	Уровень значимости, <i>p</i>
Баллы по «Термометру дистресса»	4,45±2,89	0,11	-0,34 – 0,52	0,64
Сумма баллов по «ГШТД»	15,95±8,32	0,18	-0,27 - 0,57	0,43
Уровень тревоги по «ГШТД»	9,38±4,78	0,07	-0,37 - 0,48	0,77
Уровень депрессии по «ГШТД»	7,38±4,58	0,42	-0,01 – 0,72	< 0,05

Таблица 10. Результаты анализа корреляции между уровнем дистресса по «Термометру дистресса» и показателями по «ГШТД».

Результаты анкетирования больных	Коэффициент корреляции Спирмена, rho	95 % доверительный интервал, ДИ	Уровень значимости, <i>p</i>
Сумма баллов по «ГШТД»	0,58	0,19-0,80	<0,01
Уровень тревоги по «ГШТД»	0,43	0,01-0,73	<0,05
Уровень депрессии по «ГШТД»	0,68	0,35-0,86	<0,01

При корреляционном анализе выявлена связь между выраженностью дистресса по «Термометру дистресса» и выраженностью депрессии по «ГШТД», коэффициент корреляции Спирмена $\rho=0,68$; 95 % ДИ= 0,35-0,86 $p<0,01$ (рисунок 4) [9].

Коэффициент корреляции Спирмена между баллами по под-шкале «Депрессия» «ГШТД» и значениями VEGF A в сыворотке крови больных РЯ составил 0,42; 95 % ДИ= -0,01 – 0,72, уровень значимости $p<0,05$ (таблица 9). Что говорит о статистически значимой прямой корреляции между этими параметрами (рисунок 5) [9,33,34].

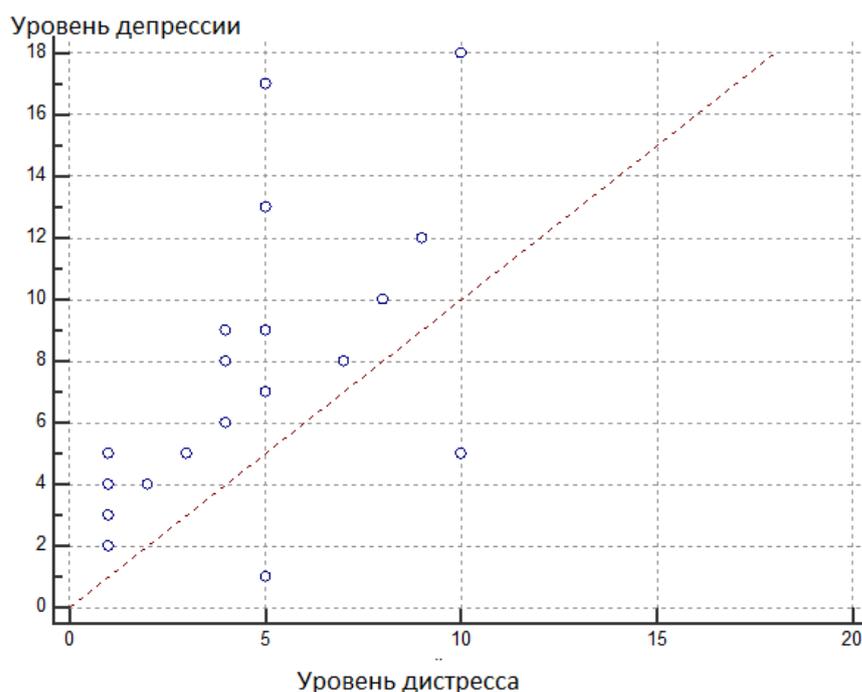


Рисунок 4. Корреляция между выраженностью дистресса по «Термометру дистресса» и выраженностью депрессии по «ГШТД».

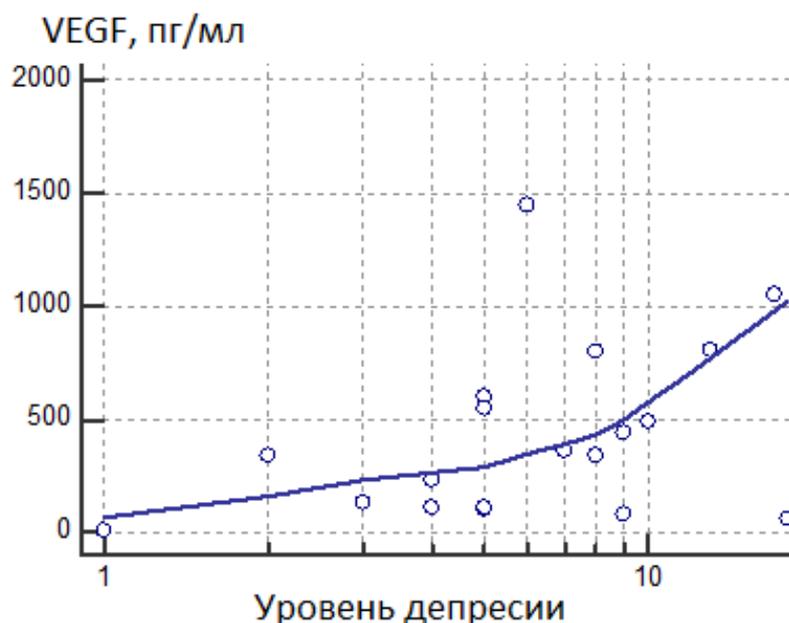


Рисунок 5. Корреляция между значениями сывороточного VEGF A у больных раком яичников и суммой баллов по под-шкале «Депрессия» «ГШТД».

3.3. Результаты основного исследования

В пилотном исследовании использовали ИФТС «VEGF-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск), а для основного исследования применяли ИФТС «Human VEGF Quntikine ELISA», DVE00, R&D Systems. В связи с чем, на первом этапе мы определили показатели VEGF A в сыворотке крови женщин, включенных в пилотное исследование, методом ИФА с использованием ИФТС «Human VEGF Quntikine ELISA», DVE00, R&D Systems. А затем провели корреляционный анализ полученных результатов, с результатами, полученными при применении ИФТС «VEGF-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Результаты измерений статистически значимо коррелировали между собой, коэффициент корреляции Спирмена $\rho=0,932$; 95%ДИ=0,83 – 0,97; $p<0,0001$. Так же был проведен анализ

различий с использованием критерия Т Уилкоксона, различия между группами были статистически не значимы, $p=0,35$ (рисунок 6).

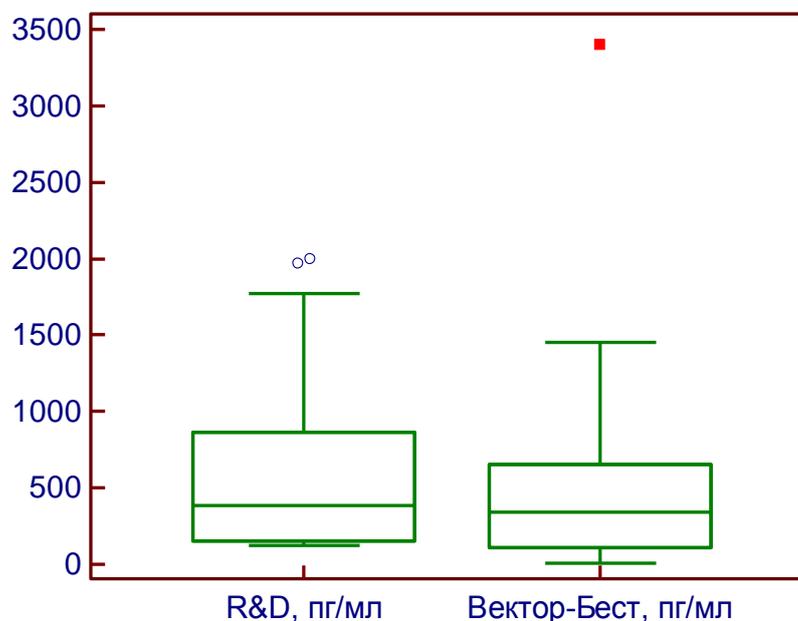


Рисунок 6. Сравнение определения VEGF A в сыворотке крови женщин, включенных в пилотное исследование, с использованием ИФТС Human VEGF Quntikine ELISA, DVE00, R&D Systems и ИФТС «VEGF-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск).

3.3.1. Результаты определения и сравнения показателей VEGF A в исследуемых группах

Значения VEGF A в группе больных РЯ находилась в пределах от 29,94 пг/мл до 2240,01 пг/мл. По критерию типа Колмогорова-Смирнова данный показатель был непараметрическим, $p=0,0022$. Медиана показателя VEGF A составила 325,77 пг/мл, межквартильный интервал 109,10 – 504,29 пг/мл (рисунок 7).

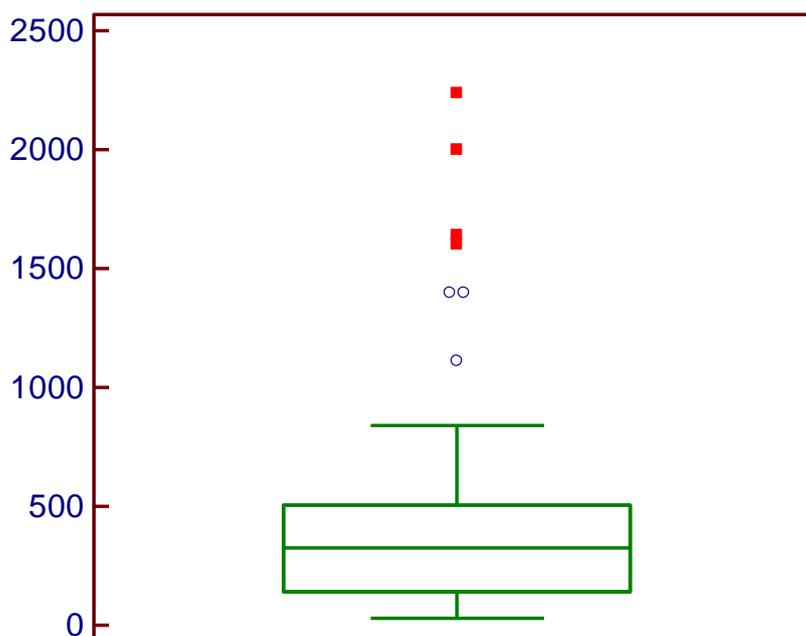


Рисунок 7. Показатели VEGF A в группе больных раком яичников.

Был проведен анализ корреляции показателей сывороточного VEGF A с возрастом больных РЯ, стадией заболевания, гистологическим подтипом и степенью дифференцировки опухоли. Результаты представлены в таблице 11.

Показатели сывороточного VEGF A 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, гистологическим подтипом и степенью дифференцировки опухоли получено не было.

Показатели VEGF A в группе пациенток с ДНЯ находились в пределах от 66,99 пг/мл до 1505,44 пг/мл, медиана - 272,17 пг/мл, межквартильный интервал 208,60 – 413,35 пг/мл. По критерию типа Колмогорова-Смирнова данный показатель был непараметрическим, $p<0,05$ (рисунок 8).

Таблица 11. Результаты корреляционного анализа между значениями сывороточного VEGF A и возрастом, стадией заболевания, гистологическим подтипом и степенью дифференцировки опухоли у больных раком яичников.

Клинические характеристики	Коэффициент корреляции Спирмена, rho	95 % доверительный интервал, ДИ	Уровень значимости, <i>p</i>
Возраст	0,20	-0,03-0,41	>0,05
Стадия	0,30	0,02-0,54	<0,05
Гистологический подтип опухоли	0,22	-0,07-0,47	>0,05
Степень дифференцировки опухоли	-0,07	-0,41 – 0,29	>0,05

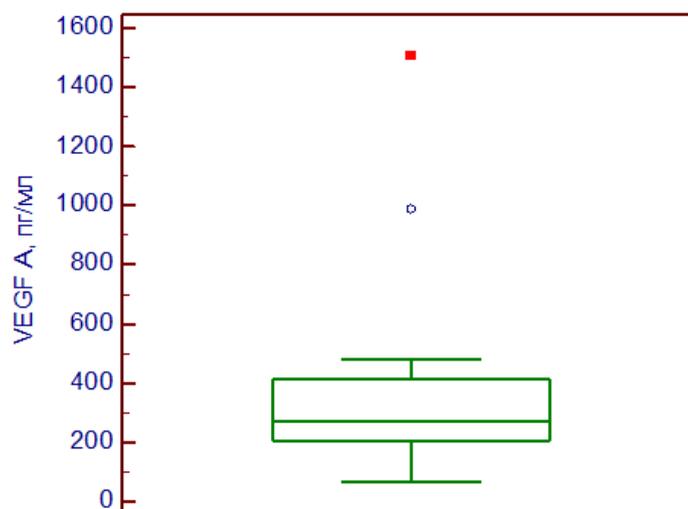


Рисунок 8. Показатели VEGF A в контрольной группе №1 (пациентки с доброкачественными новообразованиями яичников).

Значения сывороточного VEGF A не коррелировали с возрастом, менструальным статусом и гистологическим типом опухоли у пациенток с ДНЯ, $p > 0,05$.

Значения VEGF A в группе условно здоровых женщин находились в пределах от 49,72 пг/мл до 844,70 пг/мл, медиана – 284,25 пг/мл, межквартильный интервал 192,40 – 380,04 (рисунок 9).

По критерию типа Колмогорова-Смирнова данный показатель был непараметрическим, $p < 0,05$.

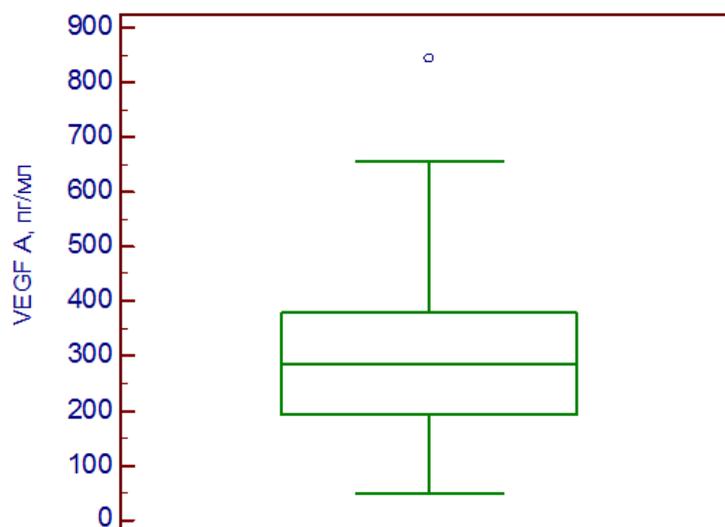


Рисунок 9. Показатели VEGF A в контрольной группе №2 (условно здоровые женщины).

Показатель VEGF A в группе условно здоровых женщин не коррелировал с возрастом и менструальным статусом, $p > 0,05$.

Различия между значениями VEGF A у пациенток основной группы, которым не проводилось противоопухолевое лечение ($n=30$), медиана показателя VEGF A составила 727,99 пг/мл, межквартильный интервал составил 295,66 – 1599,0 пг/мл и пациенток из групп контроля №1 и №2 были статистически значимыми по критерию Фридмана, $p=0,013$ (таблица 12, рисунок 10). Необходимо отметить, что не было выявлено статистически значимой корреляции между показателем VEGF A и менструальным статусом в группе больных раком яичников до начала лечения, $p > 0,05$.

Различия показателей VEGF A в группах пациенток с ДНЯ и условно здоровых женщин были статистически незначимыми по критерию Манна-Уитни, $p > 0,05$.

Таблица 12. 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
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

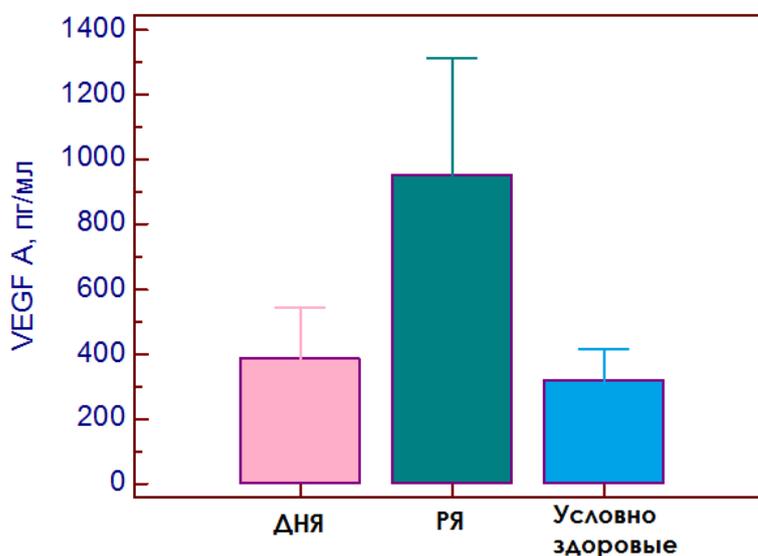


Рисунок 10. Сравнение значений VEGF A в группах больных раком яичников, больных доброкачественными новообразованиями яичников и условно здоровых женщин.

Для определения чувствительности и специфичности VEGF A для диагностики РЯ был проведен ROC-анализ (рисунок 11).

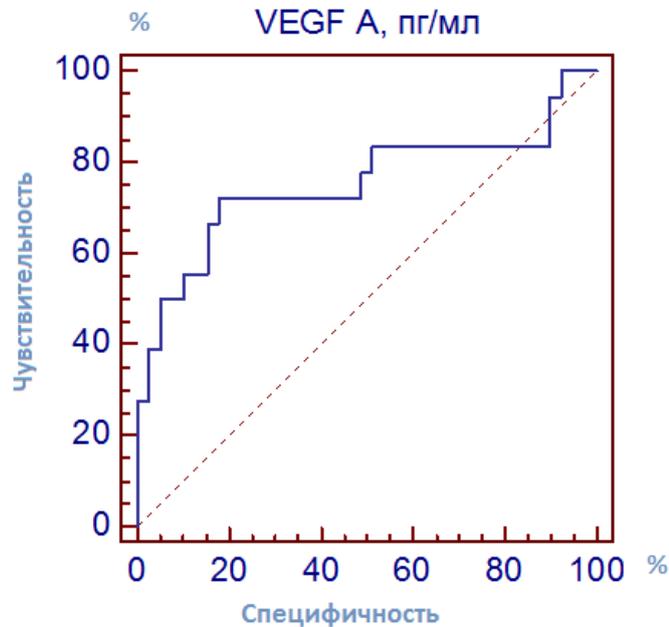


Рисунок 11. Результаты ROC-анализа чувствительности и специфичности VEGF A для диагностики рака яичников.

По данным 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, $p=0,0026$ [8]. При этом площадь поверхности под кривой (AUC), была равна 0,8, что свидетельствует о хорошей информативности метода [112].

3.3.2. Результаты валидации «Скринингового опросника дистресса»

Для валидации «Скринингового опросника дистресса» использовали результаты анкетирования больных РЯ из основного и пилотного исследования (n=121). В исследованиях, проведенных ранее, было установлено, что при сумме

баллов по «ГШТД» более 15 онкологические пациенты испытывают клинически значимый дистресс [109,115]. Данное состояние наблюдалось в нашем исследовании у 45 пациенток (37,19%).

Значения дистресса по «Термометру дистресса» имели непараметрическое распределение по критерию типа Колмогорова-Смирнова, $p < 0,05$. Медиана баллов по термометру дистресса составила $4 \pm 2,52$.

Нами был проведен ROC-анализ с целью установления отметки на «Термометре дистресса», обладающей наибольшей чувствительностью и специфичностью для диагностики клинически значимого дистресса. Результаты ROC-анализа представлены в таблице 13 и на рисунке 12.

Чувствительность «Скринингового опросника дистресса» при отметке 4 и выше составила 71,1%, специфичность — 74,7%. Коэффициент площади под кривой (AUC) – составил 0,78, что говорит о приемлемой информативности метода [23].

Таблица 13. Результаты ROC-анализа чувствительности и специфичности «Скринингового опросника дистресса».

Отметка на термометре	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC
0/1	100,0	10,7	0,55
1/2	97,8	29,3	0,63
2/3	88,9	40,0	0,64
3/4	77,8	64,0	0,70
4/5	71,1	74,7	0,78
5/6	37,8	92,0	0,65
6/7	35,6	92,0	0,64
7/8	26,7	97,3	0,62
8/9	87,9	97,3	0,53
9/10	4,4	97,3	0,50

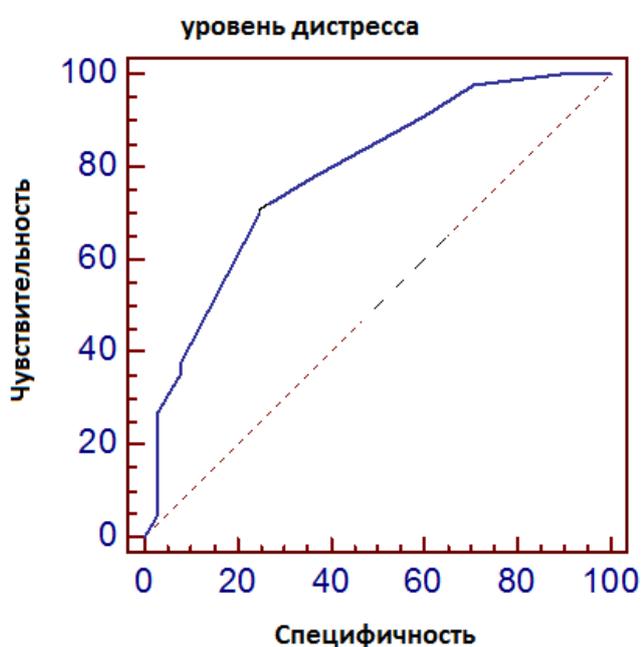


Рисунок 12. Результаты ROC-анализа чувствительности и специфичности «Скринингового опросника дистресса».

Был проведен анализ корреляции между баллами по «Термометру дистресса» и показателями по «ГШТД» (таблица 14).

Таблица 14. Результаты анализа корреляции между баллами дистресса по «Термометру дистресса» и показателями по «ГШТД».

Результаты анкетирования больных	Коэффициент корреляции Спирмена, ρ	95 % доверительный интервал, ДИ	Уровень значимости, p
Сумма баллов по «ГШТД»	0,60	0,47-0,70	<0,01
Уровень тревоги по «ГШТД»	0,51	0,33-0,66	<0,01
Уровень депрессии по «ГШТД»	0,36	0,16-0,54	<0,01

Значения дистресса по «Термометру дистресса» статистически значимо коррелировали с показателями по «ГШТД», $p < 0,01$.

Анализ тест-ретестовой надежности «Термометра дистресса» был проведен в подгруппе больных ($n=40$), у которых измерения проводились повторно с интервалом в 3 месяца. Для определения тест-ре-тестовой надежности применяли метод ранговой корреляции Спирмена и критерий Т Уилкоксона.

Коэффициент корреляции Спирмена между повторными измерениями дистресса составил 0,82; 95%ДИ=0,68 – 0,91, $p < 0,0001$ (рисунок 13).

Различия по критерию Т Уилкоксона между повторными измерениями дистресса были статистически не значимыми, $p = 0,52$.

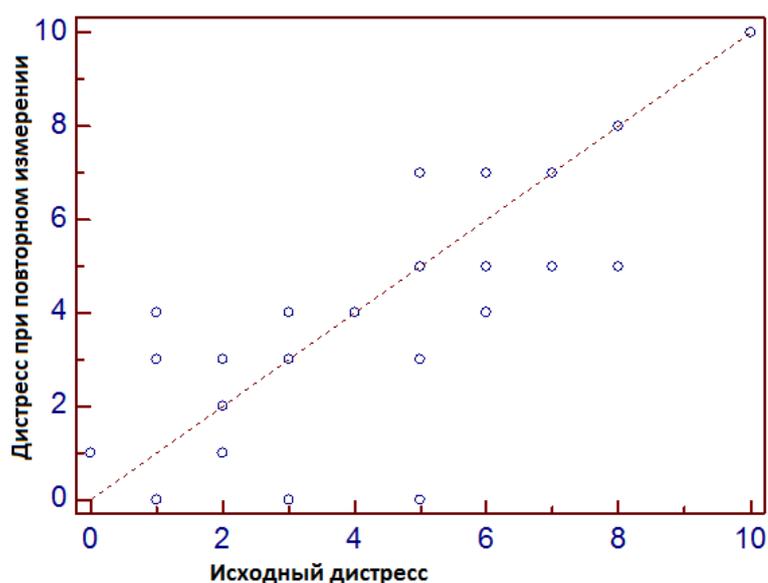


Рисунок 13. Результаты анализа тест-ретестовой надежности.

Таким образом, было установлено что «Скрининговый опросник дистресса» обладает высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики клинически значимого дистресса у больных раком яичников. Клинически значимый уровень дистресса может быть диагностирован при отметке на «Термометре дистресса» 4 и выше.

3.3.3. Результаты определения выраженности, клинических проявлений и причин дистресса в группе больных раком яичников

В группе больных РЯ медиана баллов по «Термометру дистресса» составила $4 \pm 2,4$ балла. Клинически значимый дистресс при отметке на «Термометре дистресса» 4 и выше был диагностирован у 54% пациенток ($n=54$). С целью определения взаимосвязи между дистрессом и клиническо-анамнестическими данными был проведен анализ корреляции между дистрессом и возрастом, образованием, семейным положением больных, стадией заболевания и получаемым лечением. Уровень дистресса не коррелировал с возрастом, образованием, семейным положением больных и стадией заболевания, $p > 0,05$.

Была получена статистически значимая корреляция между уровнем дистресса и получаемым лечением, коэффициент корреляции Спирмена, $\rho = -0,28$; 95%ДИ = $-0,5 - -0,03$, $p < 0,05$. Данную взаимосвязь можно объяснить тем, что пациентки до начала лечения испытывали более выраженный дистресс (рисунок 14).

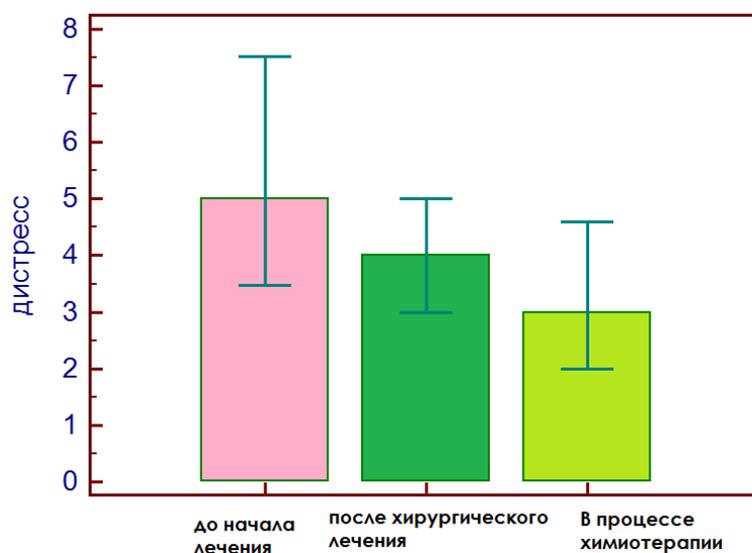


Рисунок 14. Выраженность дистресса у больных раком яичников в зависимости от получаемого лечения.

Практические проблемы отмечали 76% пациенток (n=76), проблемы в семье – 60% (n=60), эмоциональные проблемы – 53% (n=53), физические проблемы – 88% (n=88), духовные проблемы – 8% (n=8) (рисунок 15) [25,26,27].

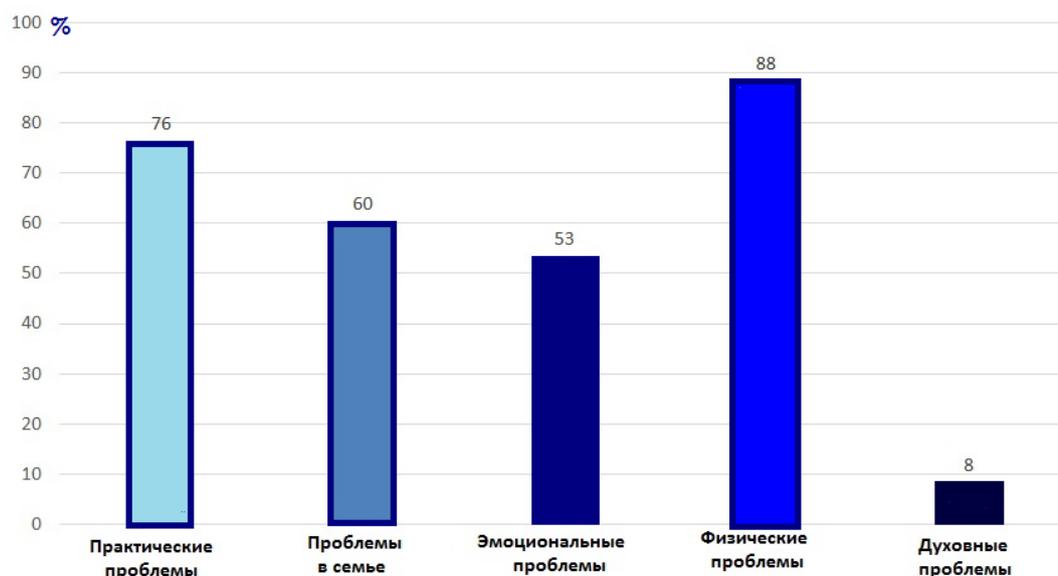


Рисунок 15. Проявления и причины дистресса у больных раком яичников.

3.3.4. Влияние дистресса на качество жизни пациенток, страдающих раком яичников

Для определения показателей качества жизни в основной группе пациенток применяли опросник EORTC QLQ C-30. Показатели качества жизни больных РЯ (n=100) представлены на рисунке 16.

Показатели качества жизни в исследуемой группе больных сопоставимы с референсными значениями по опроснику качества жизни «EORTC QLQ C-30» [162] за исключением большей распространенности финансовых проблем (13,2% - референсное значение, 33,0% - в данном исследовании).

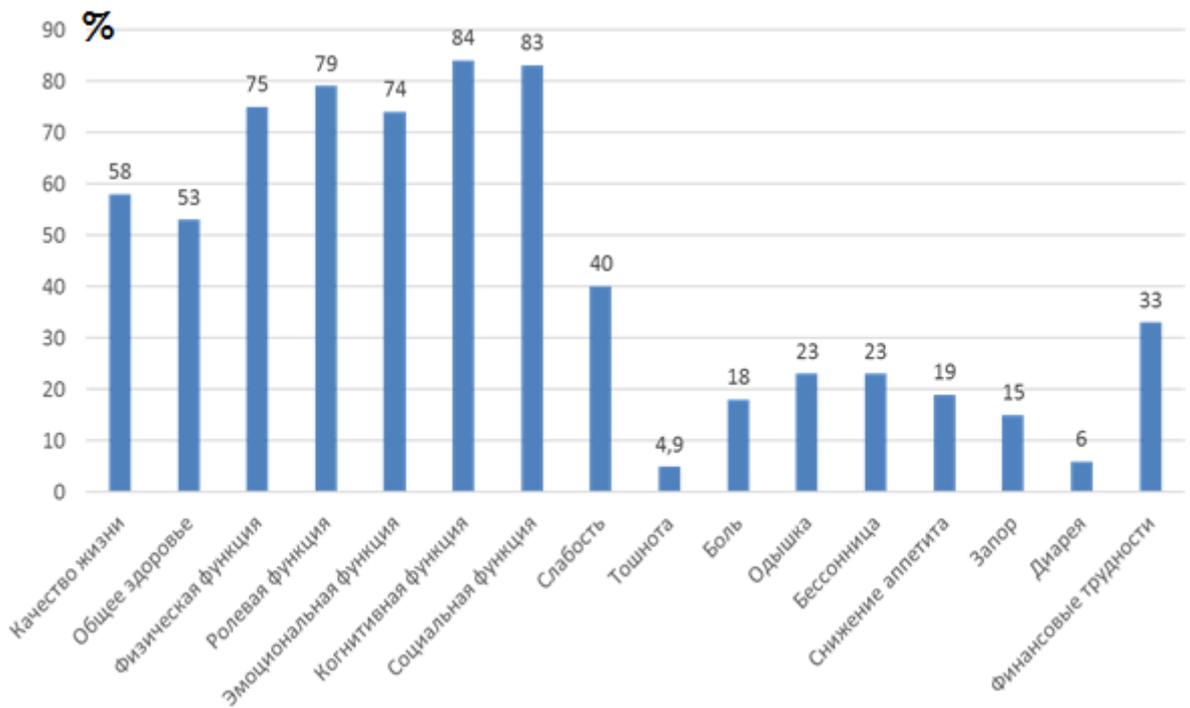


Рисунок 16. Средние показатели качества жизни у больных раком яичников (n=100).

Для выявления клиничко-анамнестических факторов, влияющих на качество жизни больных РЯ, был проведен корреляционный анализ. Не было получено корреляции между качеством жизни по опроснику EORTC QLQ C-30 и 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 уровнем дистресса, коэффициент ранговой корреляции Спирмена, $\rho = -0,43$; 95%ДИ = -0,61 - -0,2, $p = 0,0005$.

При применении регрессионного анализа, было выявлено, что дистресс является независимым фактором, снижающим качество жизни у больных РЯ, $p < 0,01$ [5,28,29,30,31].

3.3.5. Результаты определения выраженности дистресса у больных с доброкачественными новообразованиями яичников

Медиана выраженности дистресса у пациенток с ДНЯ составила $4 \pm 2,34$ баллов. Важно отметить, что пациентки данной группы испытывали достаточно выраженный дистресс. Это можно объяснить тем, что анкетирование проводили непосредственно перед проведением хирургического лечения. Различия выраженности дистресса у больных РЯ и ДНЯ были статистически незначимыми по критерию Манна-Уитни, $p=0,53$ (рисунок 17).

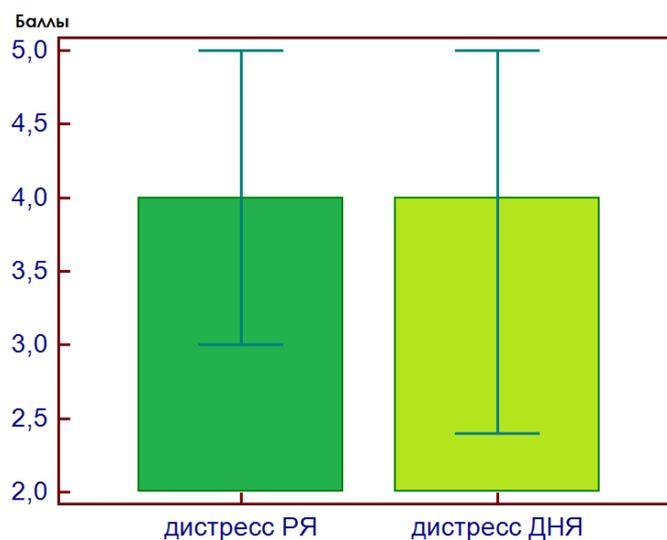


Рисунок 17. Выраженность дистресса у больных раком яичников и доброкачественными новообразованиями яичников.

Был проведен анализ корреляции между дистрессом и возрастом, образованием, семейным положением больных. Уровень дистресса не коррелировал с возрастом, образованием, семейным положением пациенток с ДНЯ, $p>0,05$. Так же в группе пациенток с ДНЯ не выявлено корреляций между уровнем сывороточного VEGF A и дистрессом, $p>0,05$.

3.3.6. Оценка взаимосвязи показателей сывороточного VEGF A с выраженностью дистресса у больных раком яичников

Была получена прямая корреляционная связь между уровнем сывороточного VEGF A в группе больных РЯ и дистрессом, коэффициент корреляции Спирмена (ρ) составил 0,33; 95%ДИ=0,11 – 0,52, $p < 0,004$. Так же нами была выявлена статистически значимая корреляция между стадией заболевания и уровнем сывороточного VEGF A, $p < 0,05$. При этом не было выявлено корреляции между дистрессом и стадией опухолевого процесса коэффициент корреляции Спирмена, $\rho = 0,19$; 95%ДИ=-0,06 – 0,43, $p > 0,05$. Методом регрессионного анализа, было установлено, что дистресс является независимым фактором, повышающим VEGF A в сыворотке крови больных РЯ, $p < 0,05$ (рисунок 18) [5].

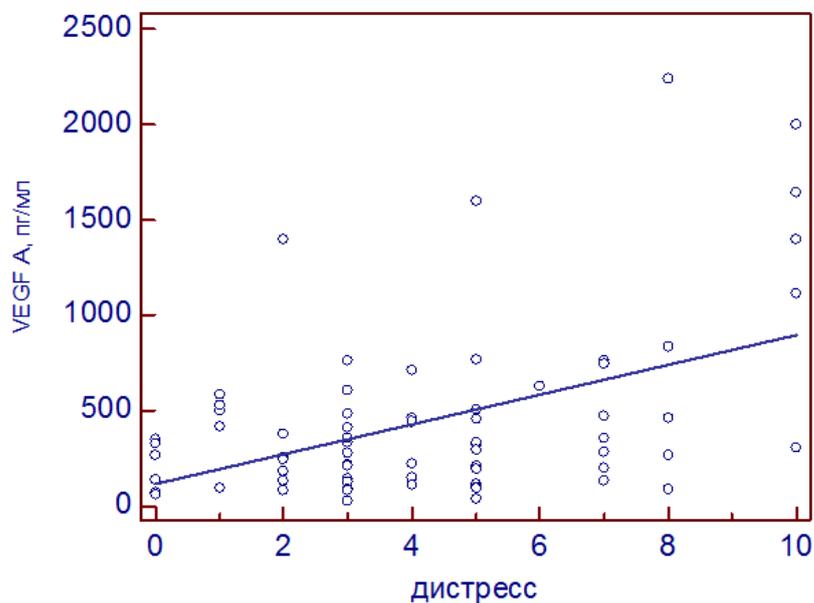


Рисунок 18. Результаты регрессионного анализа взаимосвязи между сывороточным VEGF A и дистрессом у больных раком яичников.

3.3.7. Результаты объединенного анализа данных больных раком яичников, включенных в пилотное и основное исследование

Значения VEGF A у больных раком яичников из пилотного и основного исследования (n=121) находились в пределах от 29,94 пг/мл до 2240,01 пг/мл, медиана составила 333,30 пг/мл, межквартильный интервал – от 148,14 пг/мл до 511,59 пг/мл. Распределение VEGF A у больных раком яичников, включенных в диссертационное исследование, представлено на рисунке 19.

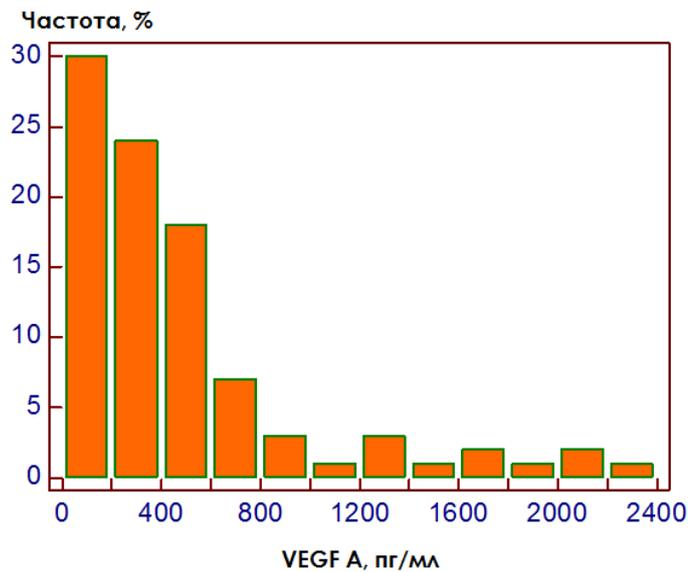


Рисунок 19. Распределение VEGF A у больных раком яичников.

Нами была выявлена статистически значимая корреляция между стадией заболевания и уровнем сывороточного VEGF A, коэффициент корреляции Спирмена (rho) составил 0,32; 95%ДИ=0,09 – 0,52, $p=0,006$. Корреляции с возрастом пациенток, гистологическим подтипом и степенью дифференцировки опухоли получено не было.

Показатели VEGF A при различных стадиях представлены в таблице 15. Небольшие значения показателей VEGF A у пациенток со II стадией рака яичников,

вероятнее всего, обусловлены небольшим количеством пациенток с данной стадией в нашем исследовании.

Таблица 15. Показатели VEGF A у больных раком яичников при различных стадиях.

VEGF A, пг/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

Различия между показателями VEGF A при разных стадиях были статистически значимыми по критерию Краскала – Уоллиса, $p=0,0029$ (рисунок 20).

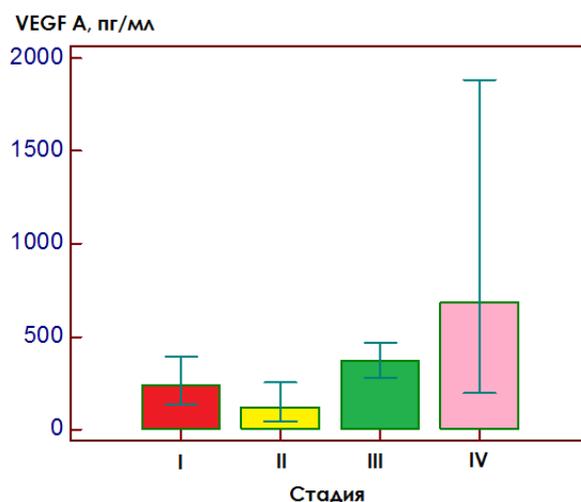


Рисунок 20. Показатели VEGF A у больных с различными стадиями рака яичников.

Значения дистресса по «Термометру дистресса» имели непараметрическое распределение по критерию типа Колмогорова-Смирнова, $p<0,05$. Медиана баллов

по термометру дистресса составила 4, межквартильный интервал 2,75 – 5,25 баллов. Клинически значимый дистресс (4 балла по термометру дистресса и выше) был зафиксирован у 70 пациенток (58%). Показатели дистресса при различных стадиях представлены в таблице 16.

Таблица 16. Показатели дистресса у больных раком яичников при различных стадиях.

Дистресс, баллы	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
n	26	8	73	14
медиана	3,00	3,00	4,50	5,00
квартили	1,75 - 5,00	3,00 - 4,00	2,00 - 8,00	3,00 - 7,00
пределы	0,00 - 8,00	1,00 - 5,00	0,00 - 10,00	2,00 - 9,00

Различия между выраженностью дистресса при разных стадиях были статистически незначимыми по критерию Краскала – Уоллиса, $p=0,16$ (рисунок 21).

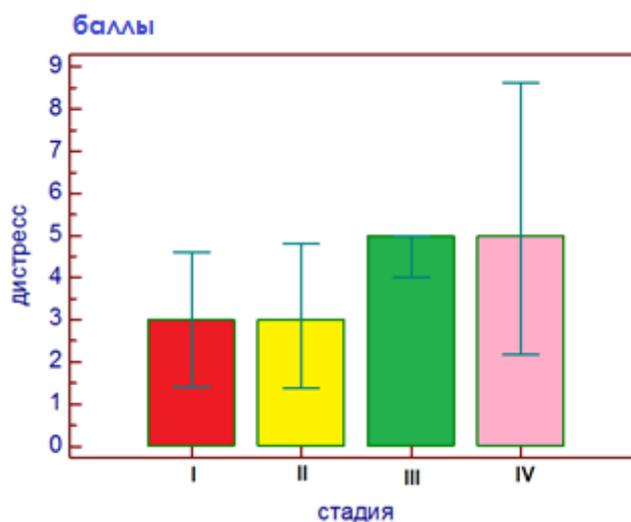


Рисунок 21. Уровень дистресса у больных с различными стадиями рака яичников.

Была получена прямая корреляционная связь между уровнем сывороточного VEGF А в группе больных РЯ и дистрессом, коэффициент корреляции Спирмена (ρ) составил 0,36; 95%ДИ=0,16 – 0,46, $p<0,05$. Нами был проведен корреляционный анализ зависимости показателей VEGF А от выраженности дистресса при различных стадиях. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 17. Была выявлена статистически значимая корреляция между показателем сывороточного VEGF А и дистрессом в группе больных РЯ III стадии, 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 А в группах больных с I и II стадиями РЯ, что можно объяснить небольшой распространенностью опухолевого процесса при данных стадиях и, как следствие, невысокими показателями сывороточного VEGF А у данных пациенток. Причиной отсутствия статистически значимой корреляционной связи в группе больных раком яичников с IV стадией, скорее всего, было небольшое количество пациенток с данной стадией.

Таблица 17. Корреляция между показателем VEGF А и выраженностью дистресса у больных раком яичников при различных стадиях.

Стадия	Коэффициент корреляции Спирмена, ρ	95 % доверительный интервал, ДИ	Уровень значимости, p
I (n=26)	0,26	0,06 - 0,76	>0,05
II (n=8)	0,21	0,02 - 0,93	>0,05
III (n=73)	0,41	0,20 - 0,61	<0,05
IV (n=14)	0,46	0,10 - 0,83	>0,05

Методом регрессионного анализа, было установлено, что дистресс является независимым фактором, повышающим VEGF А в сыворотке крови больных РЯ, $p<0,05$ (рисунок 22).

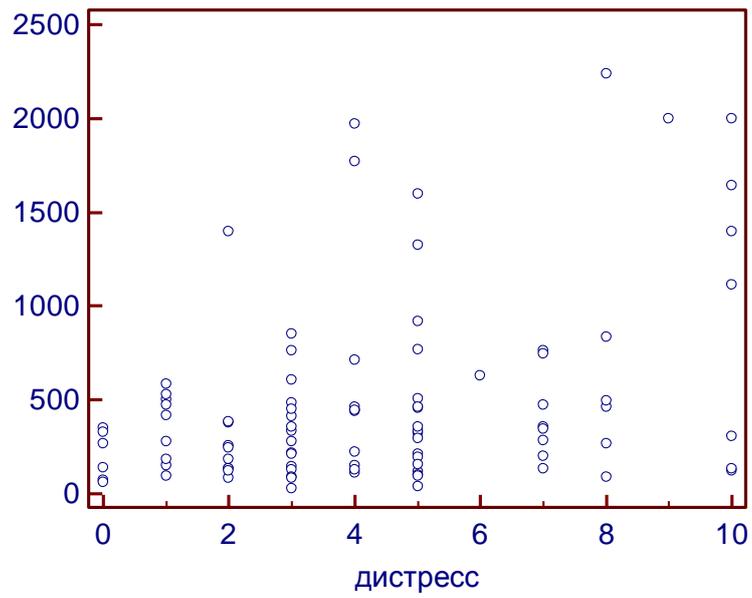


Рисунок 22. Результаты регрессионного анализа взаимосвязи между сывороточным VEGF A и дистрессом у больных раком яичников (n=121).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак яичников занимает третье место в структуре заболеваемости и первое место в структуре смертности от онкогинекологических заболеваний у женщин в Российской Федерации. Отличительной особенностью рака яичников является частое выявление на поздних стадиях, ввиду длительного бессимптомного течения, и, как следствие, негативный прогноз. Лечение данной группы пациенток преследует две цели: увеличение показателей общей выживаемости и улучшение качества жизни. 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. Необходимо отметить, что профессора 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. 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.

В экспериментальных исследованиях установлен механизм прямой связи между дистрессом и прогрессированием опухолевого процесса. Хронический дистресс, испытываемый пациентами, приводит к активации симпатической нервной системы с последующим повышением уровня катехоламинов в сыворотке крови и опухолевой ткани. Катехоламины связываются с адренорецепторами опухолевых клеток и клеток опухолевого микроокружения. Хроническая адренергическая стимуляция активирует процессы роста опухоли, инвазии и миграции опухолевых клеток, неоангиогенеза.

Ключевую роль в процессе неоангиогенеза опухоли играет фактор роста эндотелия сосудов семейства А (VEGF А). Ранее было показано, что повышенный уровень VEGF А в сыворотке крови и опухолевой ткани у пациенток, страдающих раком яичников, является независимым фактором прогноза, связанным со снижением показателей общей и безрецидивной выживаемости.

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

Целью настоящего исследования было определение клинической значимости дистресса и оптимизация диагностики дистресса у больных раком яичников. Для достижения цели нами были поставлены следующие задачи: провести сравнительную оценку показателей VEGF А в сыворотке крови у больных раком яичников и доброкачественными новообразованиями яичников до проведения лечения, валидировать русскую версию опросника NCCN Screening Tools for Mesuring Distress для диагностики дистресса, определения его выраженности, причин и клинических проявлений у больных раком яичников; изучить распространенность, выраженность и причины дистресса у больных раком яичников, определить зависимость между выраженностью дистресса и качеством жизни у больных раком яичников; определить влияние выраженности дистресса на

показатели фактора роста эндотелия сосудов семейства А в сыворотке крови больных раком яичников.

Мы не ставили перед собой задачи оценки влияния показателей сывороточного VEGF А и выраженности дистресса на общую и безрецидивную выживаемость больных раком яичников ввиду малого количества пациенток для получения статистически значимых результатов по данным показателям и неоднородности выборки.

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 А 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.

Пилотное исследование было выполнено, как сравнительное проспективное исследование «поперечного среза». В основную группу пилотного исследования была включена 21 пациентка с верифицированным диагнозом рака яичников. В контрольную группу было включено 12 условно здоровых женщин.

Основное исследование имело дизайн лонгитюдного сравнительного проспективного исследования. Общее количество включенных в основное исследование составило 150 человек. Женщины, отвечающие критериям отбора и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, были распределены в три группы. В основную группу вошли 100 пациенток с

морфологически верифицированным диагнозом рака яичников в возрасте от 25 до 79 лет (медиана возраста – $56 \pm 9,56$ лет). В группу контроля №1 включили 30 пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников в возрасте от 27 до 77 лет (медиана возраста – $52 \pm 11,58$ лет), а в контрольную группу №2 – 20 условно здоровых женщин в возрасте от 26 до 77 лет (медиана возраста – $49,9 \pm 13,9$ лет).

Определение показателей VEGF A в сыворотке крови у женщин, включенных в пилотное исследование, проводили методом иммуноферментного анализа. Для диагностики дистресса использовали «Скрининговый опросник дистресса» и «Госпитальную шкалу тревоги и депрессии», для оценки качества жизни опросник EORTC QLQ C-30.

В пилотном исследовании, по изучению корреляции между повышением сывороточного VEGF A и дистрессом в группе пациенток, страдающих раком яичников, мы получили статистически значимую корреляцию между уровнем депрессии и повышенной концентрацией VEGF A в сыворотке крови пациенток, страдающих раком яичников. Так же нами была выявлена значимая корреляционная связь между уровнем дистресса по «Термометру дистресса» и уровнем депрессии по «Госпитальной шкале тревоги и депрессии». Результаты, полученные в ходе пилотного исследования, позволили нам обосновать необходимость дальнейшего изучения данной проблемы и проведение основного исследования.

В рамках основного исследования нами была проведена сравнительная оценка значений VEGF A у пациенток со злокачественными и доброкачественными опухолями яичников до проведения лечения. Различия между показателями VEGF A в группе больных раком яичников до противоопухолевого лечения (медиана уровня VEGF A составила $727,99$ нг/мл) и в группах пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников (медиана – $272,17$ нг/мл) и условно здоровых женщин (медиана – $284,25$ нг/мл) были статистически значимыми по критерию Фридмана, $p=0,013$. Показатели сывороточного VEGF A у больных раком яичников статистически значимо коррелировали со стадией заболевания и не коррелировали с

возрастом пациенток, гистологическим подтипом и степенью злокачественности опухоли. В подгруппе больных раком яичников до проведения противоопухолевого лечения значения сывороточного VEGF A не коррелировали с менструальным статусом. Наиболее высокие значения VEGF A были у пациенток с IV (медиана показателя VEGF A составила 687,83 нг/мл) и III стадиями заболевания (358,65 нг/мл), а наиболее низкие у пациенток с I (240,93 нг/мл) и II стадиями заболевания (119, 82 нг/мл). В группе пациенток с доброкачественными новообразованиями яичников 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, менструальным статусом и гистологическим типом опухоли, $p>0,05$

По результатам ROC-анализа было установлено, что VEGF A имеет чувствительность 72,2%, специфичность 82,1% для диагностики рака яичников, 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.

В ходе диссертационного исследования 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. Для валидации русской версии «Скринингового опросника дистресса» были использованы результаты анкетирования 121 больной раком яичников. По результатам ROC-анализа, было установлено, что данный опросник имеет чувствительность 71,1%, специфичность – 74,7% для диагностики клинически значимого дистресса у больных раком яичников. Данное состояние можно диагностировать у больных при отметке на «Термометре дистресса» 4 и выше. Нам не удалось найти отечественных и

зарубежных исследований по валидации данной методики у больных раком яичников. Полученные результаты чувствительности и специфичности сопоставимы с аналогичными показателями, продемонстрированными в иностранных исследованиях, проведенных в группах больных с различными онкологическими заболеваниями. Мы выявили достоверную корреляционную связь между уровнем дистресса по «Термометру дистресса» и показателями тревоги и депрессии по «Госпитальной шкале тревоги и депрессии». Статистический анализ повторного анкетирования пациенток показал высокую тест-ретестовую надежность данной методики.

Таким образом, в нашем исследовании впервые была переведена на русский язык в соответствии с международными рекомендациями и апробирована на группе больных раком яичников современная стандартизированная методика для диагностики дистресса, определения его выраженности, причин и проявлений в клинической практике врача-онколога.

Анализ распространенности дистресса у больных раком яичников, включенных в данное исследование, показал, что клинически значимый дистресс был выявлен у 57,1% пациенток. Также не было выявлено взаимосвязи между дистрессом и возрастом пациенток, стадией заболевания, их семейным положением, уровнем образования. Подгрупповой анализ не показал различий по выраженности дистресса у пациенток с различными стадиями рака яичников.

Выраженность дистресса у больных раком яичников статистически значимо коррелировала с получаемым лечением. Данную корреляцию можно объяснить тем, что больные раком яичников, анкетированные перед началом лечения и проведением хирургического вмешательства, имели небольшой период времени с момента постановки диагноза и испытывали более выраженный дистресс. Важно отметить, что пациентки с доброкачественными новообразованиями яичников, 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. Регрессионный анализ показал, что дистресс является независимым фактором, снижающим качество жизни у больных раком яичников, $p < 0,01$.

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. Нами был проведен корреляционный анализ зависимости показателей VEGF A от выраженности дистресса при различных стадиях рака яичников. Была выявлена статистически значимая корреляция между показателем сывороточного VEGF A и дистрессом в группе больных раком яичников 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 рака яичников, что можно объяснить небольшой распространенностью опухолевого процесса и, как следствие, невысокими показателями сывороточного VEGF A у данных пациенток, а так же небольшим количеством пациенток с локализованными стадиями в нашем исследовании. Причиной отсутствия статистически значимой корреляционной связи в группе больных раком яичников 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 раком яичников. Это может являться подтверждением связи процессов неоангиогенеза в опухоли и психологического статуса у онкологических больных.

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о клинической значимости дистресса у больных раком яичников, так как данное состояние через стимуляцию процессов неоангиогенеза может влиять на прогрессирование опухолевого процесса. Так же дистресс является независимым фактором, снижающим качество жизни – второго по значимости критерия оценки результатов противоопухолевого лечения после общей выживаемости у больных раком яичников.

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 A 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.

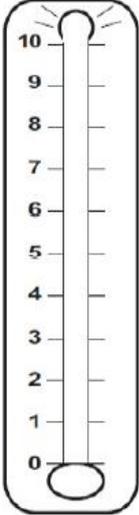
ПРИЛОЖЕНИЕ 1

I. Оригинальная версия «Скринингового опросника дистресса»

SCREENING TOOLS FOR MEASURING DISTRESS

Instructions: First please circle the number (0-10) that best describes how much distress you have been experiencing in the past week including today.

Extreme distress



No distress

Second, please indicate if any of the following has been a problem for you in the past week including today. Be sure to check YES or NO for each.

YES	NO	<u>Practical Problems</u>	YES	NO	<u>Physical Problems</u>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Child care	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Appearance
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Housing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bathing/dressing
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Insurance/financial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Breathing
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Transportation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Changes in urination
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Work/school	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Constipation
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Treatment decisions	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Diarrhea
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Eating
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fatigue
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Feeling Swollen
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<u>Family Problems</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fevers
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dealing with children	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Getting around
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dealing with partner	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Indigestion
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ability to have children	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Memory/concentration
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Family health issues	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mouth sores
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nausea
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nose dry/congested
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pain
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sexual
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<u>Emotional Problems</u>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Skin dry/itchy
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Depression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sleep
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fears	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Substance abuse
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nervousness	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tingling in hands/feet
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sadness			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Worry			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Loss of interest in usual activities			
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<u>Spiritual/religious concerns</u>			

Other Problems: _____

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Структурированное интервью.

Номер вопроса _____, вопрос:	да	Комментарии
1. Сложный	<input type="checkbox"/>	
2. Непонятный	<input type="checkbox"/>	
3. Неприятный/ оскорбительный	<input type="checkbox"/>	
4. Трудные для понимания слова	<input type="checkbox"/>	
5. Как бы Вы задали этот вопрос?		

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

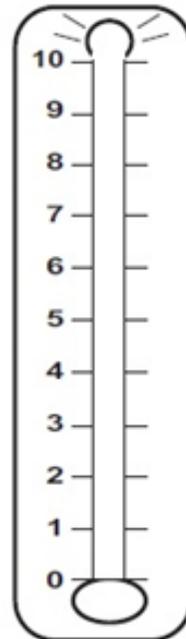
Промежуточная версия «Скринингового опросника дистресса»

ФИО, возраст:

Дата:

Инструкция: в первую очередь, обведите в кружок число от 1 до 10, которое лучше всего описывает на сколько сильный дистресс Вы переживали за прошедшую неделю, включая сегодняшний день.

Крайний дистресс



Нет дистресса

Во вторых, отметьте, что из нижеперечисленного являлось проблемой для Вас за прошедшую неделю, включая сегодняшний день. Будьте уверены, выбирая ДА или НЕТ для каждого пункта.

Да	Нет	Практические проблемы	Да	Нет	Физические Проблемы
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Уход за ребенком	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Внешний вид
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Работа по дому	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Купание/одевание
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Страховка/деньги	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Дыхание
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Транспорт	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Мочеиспускание
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Работа/ Учеба	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Запор
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Принятие решений о лечении	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Понос
		Проблемы в семье	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Еда
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Отношения с детьми	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Слабость
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Отношения с супругом	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Чувство вздутия
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Возможность иметь детей	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Жар
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Здоровье членов семьи	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Передвижение
		Эмоциональные проблемы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Изжога
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Депрессия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Память/концентрация
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Страхи	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Язвы в полости рта
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Нервозность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Тошнота
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Печаль	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Сухость и раздражение в носу
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Волнение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Боль
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Потеря интереса к привычным занятиям	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Половые проблемы
		духовные/религиозные проблемы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Сухость/зуд кожи
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Сон
		Другие проблемы _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Алкогольная/лекарственная никотиновая/наркотическая зависимость
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Онемение кистей/стоп

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

«Скрининговый опросник дистресса»

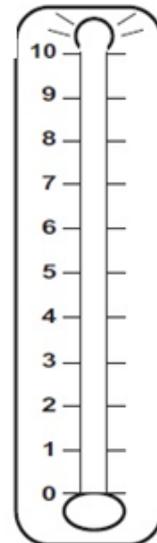
ФИО, только инициалы (3 буквы):

Возраст:

Дата:

Инструкция: в первую очередь, обведите в кружок число от 1 до 10, которое лучше всего описывает насколько сильный дистресс (неприятные чувства и эмоции, которые могут влиять на Вашу способность справляться с болезнью, ее симптомами и лечением) Вы переживали за прошедшую неделю, включая сегодняшний день.

Крайний дистресс



Нет дистресса

Во-вторых, отметьте, что из нижеперечисленного являлось проблемой для Вас за прошедшую неделю, включая сегодняшний день. Будьте уверены, выбирая ДА или НЕТ для каждого пункта.

Да	Нет	Практические проблемы	Да	Нет	Физические Проблемы
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Уход за ребенком	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Внешний вид
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Работа по дому	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Купание/одевание
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Страховка/деньги	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Дыхание
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Транспорт	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Мочеиспускание
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Работа/ Учеба	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Запор
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Принятие решений о лечении	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Понос
		Проблемы в семье	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Еда
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Отношения с детьми	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Слабость
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Отношения с супругом	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Чувство вздутия
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Возможность иметь детей	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Жар
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Здоровье членов семьи	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Передвижение
		Эмоциональные проблемы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Изжога
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Депрессия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Память/концентрация
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Страхи	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Язвы в полости рта
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Нервозность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Тошнота
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Печаль	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Сухость и раздражение в носу
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Волнение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Боль
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Потеря интереса к привычным занятиям	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Половые проблемы
		духовные/религиозные проблемы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Сухость/зуд кожи
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Сон
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Алкогольная/лекарственная никотиновая/наркотическая зависимость
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Онемение кистей/стоп

Другие проблемы _____

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель, Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований женской репродуктивной системы в России / Е.М. Аксель // Онкогинекология. – 2015. – № 1. – С. 6-15.
2. Антонова, И.Б. Критерии выбора диагностических методик у пациенток с рецидивным раком яичников / И.Б. Антонова, С.В. Ивашина, Л.А.
3. Ашрафян, Н.А. Бабаева, О.И. Алешикова // Вестник Российского научного центра Рентгенорадиологии Минздрава России. 2018. – Т 18. – № 4. – С. 16-27.
4. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии / Я.В. Бохман. – М. : Медицина, 1989. – 464 с.
5. Генс, Г.П. Влияние дистресса на неоангиогенез у больных раком яичников / Г.П. Генс, И.Н. Олейникова, Н.А. Сирота, Н.И. Моисеева, В.Е. Шикина, В.В. Киркин // Сибирский онкологический журнал. 2019. – Т 18. – № 2. – С. 22-27.
6. Генс, Г.П. Дистресс у больных раком яичников / Г.П. Генс, Н.А. Сирота, И.Н. Олейникова, В.Е. Шикина, В.В. Киркин // Доктор.Ру. – 2018. – Т. 146. – № 2. – С. 59-62.
7. Генс, Г.П. Посттравматическое стрессовое расстройство у больных раком яичников / Г.П. Генс, И.Н. Олейникова, Л.И. Коробкова // Медицинский совет. – 2014. – № 2. – С. 93-96.
8. Генс, Г.П. Роль фактора роста эндотелия сосудов семейства А в диагностике рака яичников / Г.П. Генс, И.Н. Олейникова, Н.И. Моисеева, В.Е. Шикина, В.В. Киркин // Тезисы Первого международного форума онкологии и радиологии 23-28 сентября 2018 г. Москва. Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5. – № S2. – С. 115.
9. Генс, Г.П. Увеличение продукции фактора роста эндотелия сосудов и дистресс у больных раком яичников: есть ли связь? пилотное исследование / Г.П. Генс, И.Н. Олейникова, А.С. Казанова, Л.И. Коробкова, И.И. Селезнева, В.В. Киркин // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2016. – Т. 12. – № 1. – С. 79-83.

10. Герфанова, Е.В. Скрининг рака яичников: реальность и перспективы. Обзор литературы / Е.В. Герфанова, Л.А. Ашрафян, И.Б. Антонова, О.И. Алешикова, С.В. Ивашина // Опухоли женской репродуктивной системы. 2015. – Т 11. – № 1. – С. 69-75.
11. Герштейн, Е.С. Фактор роста эндотелия сосудов и опухоли женской репродуктивной системы. Часть 2. Рак яичников и эндометрия / Е.С. Герштейн, Д.Н. Кушлинский, И.В. Терешкина, В.Д. Ермилова, Л.К. Овчинникова, Д.Э. Галдава, О.В. Кузнецова // Онкогинекология. – 2015. – №2. – С. 4-11.
12. Горбунова, В.А. Диагностика и лечение рака яичников / Под ред. В.А. Горбуновой. – М. : ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. – 248 с.
13. Жордания, К.И. Рак яичников: эпидемиология, морфология, патогенез / К.И. Жордания, Е.В. Калиничева, А.А. Моисеев // Онкогинекология. 2017. – Т 23. – № 3. – С. 26-32.
14. Дбар, Ж.Н. Экспрессия ангиогенных факторов при раке яичников III-IV стадии: дис. ... канд. биол. наук : 14.00.14 / Дбар Жоза Нуреевна. – М., 2003, – 107 с.
15. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В. В. Старинского, Г.В. Петровой. - М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 250 с.
16. Карамышева, А.Ф. Механизмы ангиогенеза / А.Ф. Карамышева // Биохимия. – 2008. – Т. 73. – №7. – С. 935-948.
17. Карапетян, В.Л. Клинико-молекулярные факторы прогноза рака яичников I-II стадий: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Карапетян Виктория Лаертовна. – М., 2012, – 147 с.
18. Кишкун, А.А. Назначение и клиническая интерпретация результатов лабораторных исследований: руководство / А.А. Кишкун – М. : ГЭОТАР-

Медиа, 2016. – 448 с.

19. Крейнина, Ю.М. Современная лекарственная и автоматизированная лучевая терапия местнораспространенных и диссеминированных форм рака яичников: автореф. дис. ... канд мед. наук: 14.00.19 / Крейнина Юлия Михайловна. – М., 1999, – 28 с.
20. Крюк, Ю.В. Клиническая значимость матриксной металлопротеиназы 2 типа и ангиогенных факторов в сыворотке крови и опухоли больных новообразованиями яичников: дис. ... канд. мед. наук : 03.01.04 / Крюк Юлия Васильевна. – М., 2011, – 149 с.
21. Новицкий, В.В. Патолофизиология. Учебник. / В.В. Новицкий, О.И. Уразова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 592 с.
22. Олейникова, И.Н. Валидация опросника дистресса для использования в России у пациенток со злокачественными новообразованиями женской половой системы / И.Н. Олейникова, Г.П. Генс // Материалы II Молодежного Международного форума Медицинских Наук «MedWays». Москва. – 2013. – С. 32.
23. Олейникова, И.Н. Валидизация «Скринингового опросника дистресса у больных раком яичников» / И.Н. Олейникова // Сборник материалов XXXX Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова под общей редакцией Вольской Е.А., Малявина А.Г. – М. : МГМСУ. – 2018. – С. 268-270.
24. Олейникова, И.Н. Диагностика посттравматического стрессового расстройства у больных раком яичников / И.Н. Олейникова, Г.П. Генс, Л.И. Коробкова, Д.В. Московченко, Н.А. Сирота // Материалы VII Всероссийского съезда онкологов 2013 г. Санкт-Петербург. Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59. – № 3. – С. 1225.
25. Олейникова, И.Н. Дистресс в онкологической клинике. Диагностика дистресса у больных раком яичников / И.Н. Олейникова // Сборник материалов XXXVII Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова под общей редакцией Вольской Е.А., Малявина А.Г. – М. :

МГМСУ. – 2015. – С. 128

26. Олейникова, И.Н. Дистресс у онкологических больных / И.Н. Олейникова // Сборник материалов XXXVI Итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова под общей редакцией Вольской Е.А., Малявина А.Г. – М. : МГМСУ. – 2014. – С. 146.
27. Олейникова, И.Н. Дистресс у пациенток, страдающих раком яичников / И.Н. Олейникова, Г.П. Генс, Л.И. Коробкова // Тезисы VIII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии 2014 г. Казань. Евразийский онкологический журнал – 2014. – Т. 3. – № 3. – С. 581.
28. Олейникова, И.Н. Исследование качества жизни онкологических пациентов, получающих лекарственное противоопухолевое лечение в условиях дневного стационара / И.Н. Олейникова, В.Е. Шикина, О.Е. Садикова, Г.П. Генс // Тезисы X съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии 2016 г. Минск, Белоруссия. Евразийский онкологический журнал. – 2016. – Т. 4. – № 2. – С. 657-658.
29. Олейникова, И.Н. Качество жизни и дистресс у больных раком яичников / И.Н. Олейникова // Сборник материалов XXXVIII Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова под общей редакцией Вольской Е.А., Малявина А.Г. – М. : МГМСУ. – 2016. – С. 222-224.
30. Олейникова, И.Н. Качество жизни и дистресс у больных раком яичников / И.Н. Олейникова, Г.П. Генс, Н.А. Сирота, В.Е. Шикина, О.Е. Садикова, В.В. Киркин, З.Н. Назаренко // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2017. – № 2. – С. 25-27.
31. Олейникова, И.Н. Качество жизни и дистресс у пациенток с опухолями женской репродуктивной системы в процессе лекарственного противоопухолевого лечения / И.Н. Олейникова, В.Е. Шикина, В.В. Киркин, З.Н. Назаренко, Г.П. Генс // Тезисы XII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии 2018 г. Сочи. Евразийский онкологический журнал. – 2018. – Т. 6. – № 1. – С. 480.

32. Олейникова, И.Н. Посттравматическое стрессовое расстройство у больных раком яичников / И.Н. Олейникова, Л.З. Вельшер, Г.П. Генс, В.В. Киркин, Л.И. Коробкова, Д.В. Московченко // Сборник научно-практической конференции, посвященной 100-летию НУЗ «ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД». Москва, Россия. – 2014. – С. 394- 395.
33. Олейникова, И.Н. Фактор роста эндотелия сосудов и депрессия у больных, страдающих раком яичников / И.Н. Олейникова // Сборник материалов XXXIX Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ имени А.И. Евдокимова под общей редакцией Вольской Е.А., Малявина А.Г. – М. : МГМСУ. – 2017. – С. 259-260.
34. Олейникова, И.Н. Фактор роста эндотелия сосудов и депрессия у больных, страдающих раком яичников / И.Н. Олейникова, Н.И. Моисеева, Г.П. Генс // Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии: материалы III конференции молодых ученых, посвященной памяти академика А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2017. – С. 61-62.
35. Олейникова, И.Н. Исследование дистресса у женщин, больных злокачественными новообразованиями [Электронный ресурс] / И.Н. Олейникова, Г.П. Генс, Н.А. Сирота // Клиническая и медицинская психология: исследования, обучение, практика: электрон. науч. журн. – 2014. – Т. 3. – № 5. – С. 4. – <http://medpsy.ru/climp>.
36. Переводчикова, Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой – 4-е изд., расширенное и дополненное. – М. : Практическая медицина, 2015. – 688 с.
37. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / Под ред. В.М. Моисеенко. – М. : Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2016. – 524 с.
38. Селье, Г. Стресс без дистресса / Г. Селье. – М. : Медицина, 1979. – 123 с.

39. Сирота, Н.А. Метакогнитивные убеждения и беспокойство о прогрессировании у женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы / Н.А. Сирота, Д.В. Московченко // Российский психологический журнал. – 2016. – Т 13. – № 1. – С. 147-157.
40. Тарабрина, Н.В. Психология посттравматического стресса / Н.В. Тарабрина. – М. : Институт психологии РАН, 2009. – 304 с.
41. Тарабрина, Н.В. Стресс и его последствия у больных раком молочной железы / Н.В. Тарабрина, Г.П. Генс, Л.И. Коробкова // Вестник РФФИ. – 2005. – №6. – С. 10-20.
42. Хохлова, С.В. Индивидуализация лечения больных раком яичников: дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.12 / Хохлова Светлана Викторовна. – М., 2015, – 298 с.
43. Чулкова, В.А. Исследование эмоционального напряжения у онкологических больных и психологическая реабилитация / В.А. Чулкова, Т.Ю. Семиглазова, М.В. Вагайцева, А.П. Карицкий, Е.В. Демин, В.В. Федорова, К.А. Кондратьева, Е.В. Пестерева, А.М. Беляев // Вопросы онкологии. 2017. – Т 63. – № 2. – С. 316-319.
44. Aaronson, N.K. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology / N.K. Aaronson, S. Ahmedzai, B. Bergman, M. Bullinger, A. Cull, N.J. Duez, A. Filiberti, H. Flechtner, S.B. Fleishman, J.C. de Haes // J. Natl. Cancer Inst. – 1993. – V. 85. – Is. 5. – P. 365-76.
45. Acquadro, C. Linguistic validation manual for patient-reported outcomes (PRO) instruments / C. Acquadro, K. Conway, G. Girourdet, I. Mear. – Lyon, France: MAPI ResearchTrust, 2004. – 184 p.
46. Aghajanian, C. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer / C. Aghajanian, S.V. Blank, B.A. Goff, P.L. Judson, M.G. Teneriello, A. Husain,

- M.A. Sovak, J. Yi, L.R. Nycum // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – V. 30. – Is. 17. – P. 2039-2045.
47. Akizuki, N. Development of a brief screening interview for adjustment disorders and major depression in patients with cancer / N. Akizuki, T. Akechi, T. Nakanishi, E. Yoshikawa, M. Okamura, T. Nakano, Y. Murakami, Y. Uchitomi // *Cancer.* – 2003. – V. 97. – Is. 10. – P. 2605-2613.
48. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures. 3rd Edition [Electronic resource] // – 2015. – <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-3rd-edition.pdf>
49. American College of Surgeons. Commission on Cancer. Cancer program standards 2012: ensuring patient-centered care. V1.2.1 [Electronic resource] // – 2012. – <https://www.facs.org/~media/files/quality%20programs/cancer/coc/programstandards2012.ashx>
50. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition / Washington, DC. – 2000.
51. American Society of Clinical Oncology. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines American Society of Clinical Oncology // *J. Clin. Oncol.* – 1996. – V. 14. – Is. 2. – P. 671-679.
52. Andersen, B.L. Cells, cytokines, chemokines, and cancer stress: A biobehavioral study of patients with chronic lymphocytic leukemia / B.L. Andersen, N.G. Goyal, D.M. Weiss, T.D. Westbrook, K.J. Maddocks, J.C. Byrd, A.J. Johnson // *Cancer.* – 2018. – V. 124. – Is. 15. – P. 3240-3248.
53. Antoni, M.H. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms / M.H. Antoni, S.K. Lutgendorf, S.W. Cole, F.S. Dhabhar, S.E. Sephton, P.G. McDonald, M. Stefanek, A.K. Sood // *Nat. Rev. Cancer.* – 2006. – V. 6. – Is. 3. – P. 240-8.

54. Armaiz-Pena, G.N. Neuroendocrine influences on cancer progression / G.N. Armaiz-Pena, S.W. Cole, S.K. Lutgendorf, A.K. Sood // *Brain Behav. Immun.* – 2013. – V. 30. – P. 19-25.
55. Armaiz-Pena, G.N. Src activation by β -adrenoreceptors is a key switch for tumour metastasis / G.N. Armaiz-Pena, J.K. Allen, A. Cruz, R.L. Stone, A.M. Nick, Y.G. Lin, L.Y. Han, L.S. Mangala, G.J. Villares, P. Vivas-Mejia, C. Rodriguez-Aguayo, A.S. Nagaraja, K.M. Gharpure, Z. Wu, R.D. English, K.V. Soman, M.M. Shahzad, M. Zigler, M.T. Deavers, A. Zien, T.G. Soldatos, D.B. Jackson, J.E. Wiktorowicz, M. Torres-Lugo, T. Young, K. De Geest, G.E. Gallick, M. Bar-Eli, G. Lopez-Berestein, S.W. Cole, G.E. Lopez, S.K. Lutgendorf, A.K. Sood // *Nat. Commun.* – 2013. – V. 4. – P. 1403.
56. Aydiner, A. Does beta-blocker therapy improve the survival of patients with metastatic non-small cell lung cancer? / A. Aydiner, R. Ciftci, S. Karabulut, L. Kilic // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2013. – V. 14. – Is. 10. – P. 6109-14.
57. Bandiera, E. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor serum determination in women with ovarian cancer / E. Bandiera, R. Franceschini, C. Specchia, E. Bignotti, C. Trevisiol, M. Gion, S. Pecorelli, A.D. Santin, A. Ravaggi // *ISRN Obstetrics and Gynecology.* – 2012. – V. 2012. – 11 p.
58. Beck, A.T. An Inventory for Measuring Depression / A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, J. Erbaugh // *Archives of General Psychiatry.* – 1961. – V. 4. – P. 561-71.
59. Berezov, T.T. Vascular endothelial growth factor in the serum of breast cancer patients / T.T. Berezov, L.K. Ovchinnikova, O.M. Kuznetsova, Z.K. Karabekova, I.K. Vorotnikov, A.A. Tuleuova, A.I. Katunina, E.K. Dvorova // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2009. – V. 148. – Is. 3. – P. 419-24.
60. Bodurka-Bervers, D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with epithelial ovarian cancer / D. Bodurka-Bervers, K. Basen-Engquist, C.L. Carmack, M.A. Fitzgerald, J.K. Wolf, C. de Moor, D.M. Gershenson // *Gynecol. Oncol.* – 2000. – V. 78. – Is. 3. – P. 302-308.

61. Botteri, E. Therapeutic effect of β -blockers in triple-negative breast cancer postmenopausal women / E. Botteri, E. Munzone, N. Rotmensz, C. Cipolla, V. Di Georgi, B. Santillo, A. Zanelotti, L. Adamoli, M. Colleoni, G. Viale, A. Goldhirsch, S. Gandini // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2013. – V. 140. – Is. 3. – P. 567-75.
62. Braun, D.P. Can changes in health related quality of life scores predict survival in stages III and IV colorectal cancer? / D.P. Braun, D. Gupta, J.F. Grutsch, E.D. Staren // *Health and Quality of Life Outcomes.* – 2011. – V. 9. – P. 62.
63. Braun, D.P. Predicting survival in prostate cancer: the role of quality of life assessment / D.P. Braun, D. Gupta, E.D. Staren // *Supportive Care in Cancer.* – 2012. – V. 20. – Is. 6. – P. 1267-74.
64. Braun, D.P. The prognostic role of quality of life assessment in breast cancer / D.P. Braun, D. Gupta, E.D. Staren // *Breast J.* – 2011. – V. 17. – Is. 6. – P. 571-8.
65. Bunger, S. Toward standardized high-through serum diagnostics: multiplex-protein array identifies IL-8 and VEGF as serum markers for colon cancer / S. Bunger, U. Haug, F.M. Kelly, K. Klempt-Giessing, A. Cartwright, N. Posorski, L. Dibbelt, S.P. Fitzgerald, H.P. Bruch, U.J. Roblick, F. von Eggeling, H. Brenner, J.K. Habermann, BmBF-Consortium “Colorectal Cancer Screening Chip” // *J. Biomol. Screen.* – 2011. – V. 16. – Is. 9. – P. 1018-26.
66. Burger, R.A. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer / R.A. Burger, M.F. Brady, M.A. Bookman, G.F. Fleming, B.J. Monk, H. Huang, R.S. Mannel, H.D. Homesley, J. Fowler, B.E. Greer, M. Boente, M.J. Birrer, S.X. Liang, Gynecologic Oncology Group // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – V. 365. – Is. 26. – P. 2473-83.
67. CanCon - EUROPEAN guide on quality improvement in comprehensive cancer control [Electronic resource] / ed. T. Albrecht, R. Kiasuwa, M. Van den Bulcke. - El. book - Ljubljana: National Institute of Public Health ; Brussels : Scientific Institute of Public Health, 2017. - https://cancercontrol.eu/archived/uploads/images/Guide/pdf/CanCon_Guide_FINAL_Web.pdf

68. Carrillo-de Santa Pau, E. Vascular endothelial growth factor (VEGF) serum levels are associated with survival in early stages of lung cancer patients / E. Carrillo-de Santa Pau, F. Carrillo Arias, E. Caso Pelaez, I. Muguruza Trueba, I. Sánchez Hernández, G.M. Muñoz Molina, R. Moreno Balsalobre, S. Sacristán López, A. Gómez-Pinillos, V. Toledo Lobo Mdel // *Cancer Invest.* – 2010. – V. 28. – Is. 4. – P. 393-398.
69. Chakroborty, D. Catecholamines regulate tumor angiogenesis / D. Chakroborty, C. Sarkar, B. Basu, P.S. Dasgupta, S. Basu // *Cancer Research.* – 2009. – V. 69. – Is. 9. – P. 3727-30.
70. Cole, S.W. Sympathetic nervous system regulation of the tumor microenvironment / S.W. Cole, A.S. Nagaraja, S.K. Lutgendorf, P.A. Green, A.K. Sood // *Nat. Rev. Cancer.* – 2015. – V. 15. – Is. 9. – P. 563-572.
71. Cooper, B.C. Preoperative serum vascular endothelial growth factor levels: significance in ovarian cancer / B.C. Cooper, J.M. Ritchie, C.L. Broghammer, J. Coffin, J.I. Sorosky, R.E. Buller, M.J. Hendrix, A.K. Sood // *Clin. Cancer Res.* – 2002. – V. 8. – Is. 10. – P. 3193-7.
72. Dabrowski, M. Clinical experience with the NCCN distress thermometer in breast cancer patients / M. Dabrowski, K. Boucher, J.H. Ward, M.M. Lovell, A. Sandre, J. Bloch, L. Carlquist, M. Porter, L. Norman, S.S. Buys // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2007. – V. 5. – P. 104-111.
73. De Giorgi, V. Effect of β -blockers and other antihypertensive drugs on the risk of melanoma recurrence and death / V. De Giorgi, S. Gandini, M. Grazzini, S. Benemei, N. Marchionni, P. Geppetti // *Mayo Clin. Proc.* – 2013. – V. 88. – Is. 11. – P. 1196-203.
74. Deng, G.H. Exogenous norepinephrine attenuates the efficacy of sunitinib in a mouse cancer model / G.H. Deng, J. Liu, J. Zhang, Y. Wang, X.C. Peng, Y.Q. Wei, Y. Jiang // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2014. – V. 33. – Is. 10. – P. 21.
75. Department of Health, Western Australia. Psycho-Oncology Model of Care. Perth: WA Cancer and Palliative Care Network, Department of Health, Western Australia

- [Electronic source] / – 2014. –
http://www.healthnetworks.health.wa.gov.au/modelsofcare/docs/PsychoOncology_Model_of_Care.pdf
76. Des Guetz, G. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature / G. Des Guetz, B. Uzzan, P. Nicolas, M. Cucherat, J.F. Morere, R. Benamouzig, J.L. Breau, G.Y. Perret // *Br. J. Cancer.* – 2006. – V.94. – Is. 12. – P.1823-32.
77. Devita, Jr. V.T. Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology 10th edition / Editors, V.T. DeVita Jr., T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg; with 402 contributing authors. – United States, Philadelphia: Wolters Kluwer, 2015. – 2234 p.
78. Di Donato, V. Trends in mortality after primary cytoreductive surgery for ovarian cancer: a systematic review and metaregression of randomized clinical trials and observational studies / V. Di Donato, E. Kontopantelis, G. Aletti, A. Casorelli, I. Piacenti, G. Bogani, F. Lecce, P. Benedetti Panici // *Ann. Surg. Oncol.* – 2017. – V. 24. – Is. 6. – P. 1688-97.
79. Djarv, T. Prognostic value of changes in health-related quality of life scores during curative treatment for esophagogastric cancer / T. Djarv, C. Metcalfe, K.N. Avery, P. Lagergren, J.M. Blazeby // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – V. 28. – P. 1666-70.
80. Dobrzycka, B. Prognostic significance of pretreatment VEGF, survivin, and Smac/DIABLO serum levels in patients with serous ovarian carcinoma / B. Dobrzycka, B. Mackowiak-Matejczyk, K.M. Terlikowska, B. Kulesza-Bronczyk, M. Kinalski, S.J. Terlikowski // *Tumour Biology.* – 2015. – V. 36. – Is. 6. – P. 4157-4165.
81. Drapeau, A. Epidemiology of psychological distress [Electronic resource] / A. Drapeau, A. Marchand, D. Beaulieu-Prévost – 2012. –
<https://www.intechopen.com/books/mental-illnesses-understanding-prediction-and-control/epidemiology-of-psychological-distress>

82. Dvorak, H.F. Angiogenesis: update 2005 / H.F. Dvorak // *J. Thromb. Haemost.* – 2005. – V. 3. – Is. 8. – P. 1835-42.
83. Ediebah, D.E. Does change in health-related quality of life score predict survival? Analysis of EORTC 08975 lung cancer trial / D.E. Ediebah, C. Coens, E. Zikos, C. Quinten, J. Ringash, M.T. King, J. Schmucker von Koch, C. Gotay, E. Greimel, H. Flechtner, J. Weis, B.B. Reeve, E.F. Smit, M.J. Taphoorn, A. Bottomley // *Br. J. Cancer.* – 2014. – V. 110. – Is. 10. – P. 2427-33.
84. Eng, J.W. Housing temperature-induced stress drives therapeutic resistance in murine tumour models through β 2-adrenergic receptor activation / J.W. Eng, C.B. Reed, K.M. Kokolus, R. Pitoniak, A. Utley, M.J. Bucsek, W.W. Ma, E.A. Repasky, B.L. Hylander // *Nat. Commun.* – 2015. – V. 6. – P. 6426.
85. Ferrara, N. Angiogenesis as a therapeutic target / N. Ferrara, R.S. Kerbel // *Nature.* – 2005. – V. 438. – Is. 7070. – P. 967-74.
86. Flint, M.S. Stress hormones mediate drug resistance to paclitaxel in human breast cancer cells through a CDK-1-dependent pathway / M.S. Flint, G. Kim, B.L. Hood, N.W. Bateman, N.A. Stewart, T.P. Conrads // *Psychoneuroendocrinology.* – 2015. – V. 34. – Is. 10. – P. 1533-41.
87. Folkman, J. Angiogenesis. In *Biology of Endothelial Cells* / editor E.A. Jaffe. – Boston, MA: *Developments in Cardiovascular Medicine*, Springer, 1984. – P. 412-428.
88. Folkman, J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications / J. Folkman // *N. Engl. J. Med.* – 1971. – V. 285. – Is. 21. – P. 1182-6.
89. Gacche, R.N. Targeting tumor micro-environment for design and development of novel anti-angiogenic agents arresting tumor growth / R.N. Gacche, R.J. Meshram // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* – 2013. – V. 113. – Is. 2. – P. 333-354.
90. Galasso, G. β 2-Adrenergic receptor stimulation improves endothelial progenitor cell-mediated ischemic neoangiogenesis / G. Galasso, R. De Rosa, M. Ciccarelli, D. Sorriento, C. Del Giudice, T. Strisciuglio, C. De Biase, R. Luciano, R. Piccolo, A.

- Pierri, G. Di Gioia, N. Prevede, B. Trimarco, G. Iaccarino // *Circ. Res.* – 2013. – V. 112. – Is. 7. – P. 1026-34.
91. Ganong, W.F. Synaptic and junctional transmission. Review of medical physiology / editor, W.F. Ganong. – New York: McGraw-Hill, 2005. – P. 85-120.
92. Gasparini, G. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer / G. Gasparini // *Oncologist.* – 2000. – V. 5. – Is. 1. – P. 37-44.
93. Giede, K.C. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review / K.C. Giede, K. Kieser, J. Dodge, B. Rosen // *Gynecol. Oncol.* – 2005. – V. 99. – Is. 2. – P. 447-61.
94. Gil, F. Use of distress and depression thermometers to measure psychosocial morbidity among southern European cancer patients. *Support Care Cancer* 13: 600–606 / F. Gil, L. Grassi, L. Travado, M. Tomamichel, J.R. Gonzalez, Southern European Psycho-Oncology Study Group // *Circ. Res.* – 2005. – V. 13. – Is. 8. – P. 600-6.
95. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in [Electronic resource] // – 2012. – http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
96. Goldfarb, Y. Improving postoperative immune status and resistance to cancer metastasis: a combined perioperative approach of immunostimulation and prevention of excessive surgical stress responses / Y. Goldfarb, L. Sorski, M. Benish, B. Levi, R. Melamed, S. Ben-Eliyahu // *Ann. Surg.* – 2011. – V. 253. – Is. 4. – P. 798-810.
97. Gonçalves, V. A longitudinal investigation of posttraumatic stress disorder in patients with ovarian cancer / V. Gonçalves, G. Jayson, N. // *J. Psychosom. Res.* – 2011. – V. 70. – Is. 5. – P. 422-31.
98. Graves, K.D. Distress screening in a multidisciplinary lung cancer clinic: prevalence and predictors of clinically significant distress / K.D. Graves, S.M. Arnold, C.L. Love, K.L. Kirsh, P.G. Moore, S.D. Passik // *Lung Cancer.* – 2007. – V. 55. – Is. 2. – P. 215-24.

99. Green McDonald, P. Psychoneuroimmunology and cancer: a decade of discovery, paradigm shifts, and methodological innovations / P. Green McDonald, M. O'Connell, S.K. Lutgendorf // *Brain Behavior and Immunity*. –2013. – V. 30. – P. 1-9.
100. Grytli, H.H. Association between use of β -blockers and prostate cancer-specific survival: a cohort study of 3561 prostate cancer patients with high-risk or metastatic disease / H.H. Grytli, M.W. Fagerland, S.D. Fossa, K.A. Tasken // *Eur. Urol.* – 2014. – V. 65. – Is. 3. – P. 635–41.
101. Halmaciu, I. Preliminary results regarding vascular endothelial growth factor (VEGF-A) levels in the serum of gastric cancer patients / I. Halmaciu, S. Gurzu, M. Dobreanu, B.A. Suciu, K. Brînzaniuc // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 2012. – V. 116. – Is. 2. – P. 446-451.
102. Han, E.S. Predictive and prognostic angiogenic markers in a gynecologic oncology group phase II trial of bevacizumab in recurrent and persistent ovarian or peritoneal cancer / E.S. Han, R.A. Burger, K.M. Darcy, M.W. Sill, L.M. Randall, D. Chase, B. Parmakhtiar, B.J. Monk, B.E. Greer, P. Connely, K. Degeest, J.P. Fruehauf // *Gynecol. Oncol.* – 2010. – V. 119. – Is. 3. – P. 484-490.
103. Han, L.Y. Doubling time of serum CA125 is an independent prognostic factor for survival in patients with ovarian cancer relapsing after first-line chemotherapy / L.Y. Han, V. Karavasilis, Tv. Hagen, S. Nicum, K. Thomas, M. Harrison, P. Papadopoulus, P. Blake, D.P. Barton, M. Gore, S.B. Kaye // *Eur. J. Cancer.* – 2010. – V. 46. – Is. 8. – P. 1359-64.
104. Hanahan, D. Hallmarks of Cancer: The Next Generation / D. Hanahan, R.A. Weinberg // *Cell.* – 2011. – V. 144. – Is. 5. – P. 646-74.
105. Hanoun, M. Neural regulation of hematopoiesis, inflammation and cancer / M. Hanoun, M. Maryanovich, A. Arnal-Estap , P.S. Frenette // *Neuron.* – 2015. – V. 86. – Is. 2. – P. 360-373.
106. Hara, M.R. A stress response pathway regulates DNA damage through β 2-adrenoreceptors and β -arrestin-1 / M.R. Hara, J.J. Kovacs, E.J. Whalen, S.

- Rajagopal, R.T. Strachan, W. Grant, A.J. Towers, B. Williams, C.M. Lam, K. Xiao, S.K. Shenoy, S.G. Gregory, S. Ahn, D.R. Duckett, R.J. Lefkowitz // *Nature*. – 2011. – V. 477. – Is. 7364. – P. 349-53.
107. Hassan, S. Behavioral stress accelerates prostate cancer development in mice / S. Hassan, Y. Karpova, D. Baiz, D. Yancey, A. Pullikuth, A. Flores, T. Register, J.M. Cline, R. D'Agostino Jr., N. Danial, S.R. Datta, G. Kulik // *J. Clin. Invest.* – 2013. – V. 123. – Is. 2. – P. 874-86.
108. Hefler, L.A. Preoperative serum vascular endothelial growth factor as a prognostic parameter in ovarian cancer / L.A. Hefler, R. Zeillinger, C. Grimm, A.K. Sood, W.F. Cheng, A. Gadducci, C.B. Tempfer, A. Reinthaller // *Gynecol. Oncol.* – 2006. – V. 103. – Is. 2. – P. 512-7.
109. Herrmann, C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale—a review of validation data and clinical results / C. Herrmann // *J. Psychosom. Res.* – 1997. – V. 42. – P. 17-41.
110. Holland, J.C. Management of distress in cancer patients / J.C. Holland, Y. Alici // *J. Suppor. Oncol.* – 2010. – V. 8. – Is. 1. – P. 4-12.
111. Holland, J.C. The IPOS new International Standard of Quality Cancer Care: integrating the psychosocial domain into routine care / J.C. Holland, M. Watson, J. Dunn // *Psychooncology*. – 2011. – V. 20. – Is. 7. – P. 677-80.
112. Hosmer, D. Applied Logistic Regression / D. Hosmer, S. Lemeshow. – New York: Wiley, 2000. – 307 p.
113. Hwang, K.H. Symptom clusters of ovarian cancer patients undergoing chemotherapy, and their emotional status and quality of life / K.H. Hwang, O.H. Cho, Y.S. Yoo // *Eur. J. Oncol. Nurs.* – 2016. – V. 21. – P. 215-22.
114. Ibbotson, T. Screening for anxiety and depression in cancer patients: the effects of disease and treatment / T. Ibbotson, P. Maguire, P. Selby, T. Priestman, L. Wallace // *Eur. J. Cancer*. – 1994. V. 30. – P. 37-40.
115. Iskandarsyah, A. The distress thermometer and its validity: a first psychometric study in Indonesian women with breast cancer [Electronic resource] / A.

- Iskandarsyah, C. Klerk, D.R. Suardi, M.P. Soemitro, S.S. Sadarjoen, J. Passchier // *PLoS One*. – 2011. – V. 6. – Is. 4. – <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0056353>
116. Kang, Y. Adrenergic stimulation of DUSP1 impairs chemotherapy response in ovarian cancer / Y. Kang, A.S. Nagaraja, G.N. Armaiz-Pena, P.L. Dorniak, W. Hu, R. Rupaimoole, T. Liu, K.M. Gharpure, R.A. Previs, J.M. Hansen, C. Rodriguez-Aguayo, C. Ivan, P.Ram, V. Sehgal, G. Lopez-Berestein, S.K. Lutgendorf, S.W. Cole, A.K. Sood // *Clinical Cancer Research*. – 2016. – V. 22. – Is. 7. – P. 1713-24.
117. Khatib, J. Distress in cancer in patients in King Hussein Cancer Center (KHCC): a study using the Arabic-modified version of the distress thermometer / J. Khatib, R. Salhi, G. Awad // *Psycho-Oncology*. – 2004. – V. 13. – Is. 1. – P. 42.
118. Kim-Fuchs, C. Chronic stress accelerates pancreatic cancer growth and invasion: a critical role for beta-adrenergic signaling in the pancreatic microenvironment / C. Kim-Fuchs, C.P. Le, M.A. Pimentel, D. Shakleford, D. Ferrari, E. Angst, F. Hollande, E.K. Sloan // *Brain Behav. Immun*. – 2014. – V. 40. – P. 40-7.
119. Köbel, M. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies [Electronic resource] / M. Köbel, S.E. Kalloger, N. Boyd, S. McKinney, E. Mehl, C. Palmer, S. Leung, N.J. Bowen, D.N. Ionescu, A. Rajput, L.M. Prentice, D. Miller, J. Santos, K. Swenerton, C.B. Gilks, D. Huntsman // *PLoS Med*. – 2008. – V. 5. – Is. 4. – P. 1749-60. – <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0050232>
120. Lamkin, D.M. Chronic stress enhances progression of acute lymphoblastic leukemia via beta-adrenergic signaling / D.M. Lamkin, E.K. Sloan, A.J. Patel, B.S. Chiang, M.A. Pimentel, J.C. Ma, J.M. Arevalo, K. Morizono, S.W. Cole // *Brain Behav. Immun*. – 2012. – V. 26. – Is. 4. – P. 635-41.
121. Landen, C.N. Neuroendocrine modulation of signal transducer and activator of transcription-3 in ovarian cancer / C.N. Landen Jr., Y.G. Lin, G.N. Armaiz Pena, P.D. Das, J.M. Arevalo, A.A. Kamat, L.Y. Han, N.B. Jennings, W.A. Spannuth,

- P.H. Thaker, S.K. Lungendorf, C.A. Savary, A.M. Sanguino, G. Lopez-Berestein, S.W. Cole, A.K. Sood // *Cancer Res.* – 2007. – V. 67. – Is. 21. – P. 10389-96.
122. Ławicki, S. The plasma concentration of VEGF, HE4 and CA125 as a new biomarkers panel in different stages and sub-types of epithelial ovarian tumors / S. Ławicki, G.E. Będkowska, E. Gacuta-Szumarska, M. Szmitkowski // *Journal of Ovarian Research.* – 2013. – V. 6. – Is. 1. – P. 45.
123. Ledermann, J.A. Ovarian cancer treatment recommendations [Electronic resource] / J.A. Ledermann, C. Sessa, N. Colombo // *Ann. Oncol.* – 2016. – V. 27. – Is. 5. – <http://www.beta.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/Non-Epithelial-Ovarian-Cancer/eUpdate-Treatment-Recommendations>
124. Lee, H.J. Psycho-oncology in Korea: past, present and future [Electronic resource] / H.J. Lee, K.M. Lee, D. Jung, E.J. Shim, B.J. Hahm, J.H. Kim // *Biopsychosocial Medicine.* – 2017. – V. 11. – Is. 12. – <https://bpsmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13030-017-0097-5/>
125. Li, K. Cancer antigen-125 and outcomes in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / K. Li, M. Gong, G. Li, A. Baranchuk, T. Liu, M. Wong, A. Jesuthasan, R. Lai, J. Lai, A. Lee, A. Bayés-Genis, R. de la Espriella, J. Sanchis, W. Wu, G. Tse, J. Nuñez, International Health Informatics Study (IHIS) Network // *Heart Asia.* – 2018. – V. 10. – Is. 2. – P. e011044.
126. Liu, J. The effect of chronic stress on anti-angiogenesis of sunitinib in colorectal cancer models / J. Liu, G.H. Deng, J. Zhang, Y. Wang, X.Y. Xia, X.M. Luo, Y.T. Deng, S.S. He, Y.Y. Mao, X.C. Peng, Y.Q. Wei, Y. Jiang // *Psychoneuroendocrinology.* – 2015. – V. 52. – Is. 10. – P. 130-42.
127. Lutgendorf, S.K. Biobehavioral approaches to cancer progression and survival: Mechanisms and interventions / S.K. Lutgendorf, B.L. Andersen // *Am. Psychol.* – 2015. – V. 70. – Is. 2. – P. 186-97.
128. Lutgendorf, S.K. Depression, social support, and beta-adrenergic transcription control in human ovarian cancer / S.K. Lutgendorf, S. Cole, E. Costanzo, J.M.

- Arevalo, F. Penedo, J. 3rd Lucci, M. Goodheart, D. Lubaroff, D.M. Farley, A.K. Sood, S.W. Cole // *Brain Behav. Immun.* – 2003. – V. 23. – Is. 2. – P. 176-83.
129. Lutgendorf, S.K. Social isolation is associated with elevated tumor norepinephrine in ovarian carcinoma patients / S.K. Lutgendorf, S. Cole, E. Costanzo, D. Farley, F. Penedo, D. Bender, M. Goodheart, T.E. Buekers, L. Mendez, G. Krueger, L. Clevenger, D.M. Lubaroff, A.K. Sood, S.W. Cole // *Brain Behav. Immun.* – 2011. – V. 25. – Is. 2. – P. 250-5.
130. Lutgendorf, S.K. Stress-related mediators stimulate vascular endothelial growth factor secretion by two ovarian cancer cell lines / S.K. Lutgendorf, S. Cole, E. Costanzo, S. Bradley, J. Coffin, S. Jabbari, K. Rainwater, J.M. Ritchie, M. Yang, A.K. Sood // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – V. 9. – Is. 12. – P. 4514-21.
131. Ma, X. The diagnostic role of a short screening tool – the distress thermometer: a meta-analysis // X. Ma, J. Zhang, W. Zhong, C. Shu, F. Wang, J. Wen, M. Zhou, Y. Sang, Y. Jiang, L. Liu // *Supportive Care in Cancer.* – 2014. – V. 22. – Is. 7. – P. 1741-55.
132. Madden, K.S. Szpunar MJ, Brown EB. β -Adrenergic receptors (β -AR) regulate VEGF and IL-6 production by divergent pathways in high β -AR-expressing breast cancer cell lines / K.S. Madden, M.J. Szpunar, E.B. Brown // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2011. – V. 130. – Is. 3. – P. 747-58.
133. Madsen, C.V. Serial measurements of serum PDGF-AA, PDGF-BB, FGF2, and VEGF in multiresistant ovarian cancer patients treated with bevacizumab / C.V. Madsen, K.D. Steffensen, D.A. Olsen, M. Waldstørm, M. Smerdel, P. Adimi, I. Brandslund, A. Jakobsen // *Journal of Ovarian Research.* – 2012. – V. 5. – Is. 1. – P. 23.
134. May, T. The prognostic value of perioperative, pre-systemic therapy CA125 levels in patients with high-grade serous ovarian cancer / T. May, J.M. Stewart, M.Q. Bernardini, S.E. Ferguson, S. Laframboise, H. Jiang, B. Rosen // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2018. – V. 140. – Is. 2. – P. 247-252.

135. McFarland, D.C. The Management of Psychological Issues in Oncology / D.C. McFarland, J.C. Holland // *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. – 2016. – V. 14. – Is. 12. – P. 999-1009.
136. Medeiros, L.R. Accuracy of CA 125 in the diagnosis of ovarian tumors: a quantitative systematic review / L.R. Medeiros, D.D. Rosa, M.I. da Rosa, M.C. Bozzetti // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2009. – V. 142. – Is. 2. – P. 99-105.
137. Meraner, V. Monitoring physical and psychosocial symptom trajectories in ovarian cancer patients receiving chemotherapy [Electronic resource] / V. Meraner, E-M. Gamper, A. Grahmann, J.M. Giesinger, P. Wiesbauer, M. Sztankay, A.G. Zeimet, B. Sperner-Unterweger, B. Holzner // *BMC Cancer*. – 2012. – V. 12. – Is. 77. – <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-12-77>
138. Miralles, C. Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies / C. Miralles, M. Orea, P. Espana, M. Provencio, A. Sanchez, B. Cantos, R. Cubedo, E. Carcereny, F. Bonilla, T. Gea // *Ann. Surg. Oncol.* – 2003. – V. 10. – P. 150-4.
139. Mitchell, A.J. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies / A.J. Mitchell, M. Chan, H. Bhatti, M. Halton, L. Grassi, C. Johansen, N. Meader // *Lancet Oncol.* – 2011. – V. 12. – Is. 2. – P. 160-74.
140. Mitchell, A.J. Short screening tools for cancer-related distress: a review and diagnostic validity meta-analysis / A.J. Michell // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2010. – V. 8. – Is. 4. – P. 487-94.
141. Muallem, M.Z. Preoperative CA-125 Values as a Predictive Factor for the Postoperative Outcome in Primary Serous Ovarian Cancer / M.Z. Muallem, A. Parashkevova, J. Almuheimid, R. Richter, Y. Diab, E.I. Braicu, J. Sehouli // *Anticancer Res.* – 2017. – V. 37. – Is. 6. – P. 3157-61.

142. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Ovarian cancer. Version 2.2018 [Electronic resource] // – 2018. – https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian_blocks.pdf
143. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Distress management. Version 2.2018 [Electronic resource] // – 2018. – http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/distress.pdf
144. National Institute for Clinical Excellence. Improving Supportive and Palliative Care for Adults with Cancer: The Manual [Electronic resource] // – 2004. – <https://www.nice.org.uk/guidance/csg4/resources/improving-supportive-and-palliative-care-for-adults-with-cancer-pdf-773375005>
145. NCCN Distress Treatment Guidelines For Patients. Version II [Electronic resource] // – 2005. – <http://www.asociatiapavel.ro/userfiles/NCCN%20Distress%20Guidelines.pdf>
146. Nilsson, M.B. Stress hormones regulate interleukin- 6 expression by human ovarian carcinoma cells through a Src-dependent mechanism / M.B. Nilsson, G. Armaiz-Pena, R. Takahashi, Y.G. Lin, J. Trevino, Y. Li, N. Jennings, J. Arevalo, S.K. Lutgendorf, G.E. Gallick, A.M. Sanguino, G. Lopez-Berestein, S.W. Cole, A.K. Sood // *J. Biol. Chem.* – 2007. – V. 282. – Is. 41. – P. 29919-26.
147. Norton, T.R. Prevalence and predictors of psychological distress among women with ovarian cancer / T.R. Norton, S.L. Manne, S. Rubin, J. Carlson, E. Hernandez, M.I. Edelson, N. Rosenblum, D. Warshal, C. Bergman // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – V. 22. – Is. 5. – P. 919-26.
148. Oehler, M.K. Prognostic relevance of serum vascular endothelial growth factor in ovarian cancer / M.K. Oehler, H. Caffier // *Anticancer Res.* – 2000. – V. 20. – P. 5109-12.
149. Ozalp, E. Screening for psychological distress in Turkish cancer patients / E. Ozalp, E.S. Cankurtaran, H. Soygur, P.O. Geyik, P.B. Jacobsen // *Psychooncology.* – 2007. – V. 16. – Is. 4. – P. 304-311.

150. Palesh, O. Breast cancer: Post-traumatic stress disorder-prevalent and persistent / O. Palesh, C. Koopman // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2013. – V. 10. – Is. 5. – P. 252-54.
151. Palm, D. The norepinephrine-driven metastasis development of PC-3 human prostate cancer cells in BALB/c nude mice is inhibited by beta-blockers / D. Palm , K. Lang, B. Niggemann, T.L. 4th Drell, K. Masur, K.S. Zaenker, F. Entschladen // *Int. J. Cancer.* – 2006. V. 118. – Is. 11. – P. 2744-9.
152. Park, J. Relationship Between Objective Financial Burden and the Health-Related Quality of Life and Mental Health of Patients With Cancer / J. Park, K.A. Look // *Journal of Oncology Practice.* – 2018. – V. 14. – Is. 2. – P. 113-121.
153. Perren, T.J. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer / T.J. Perren, A.M. Swart, J. Pfisterer, J.A. Ledermann, E. Pujade-Lauraine, G. Kristensen, M.S> Carey, P. Beale, A. Cervantes, C. Kurzeder, A. du Bois, J. Sehouli, R. Kimmig, A. Stahle, F. Collinson, S. Essapen, C. Gourley, A. Lotholary, F. Selle, M.R. Mirza, A. Leminen, M. Plante, D. Stark, W. Qian, M.K. Parmar, A.M. Oza, ICON7 Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2011. V. 365. – Is. 26. – P. 2484-96.
154. Phippen, N.T. Quality of life is significantly associated with survival in women with advanced epithelial ovarian cancer: An ancillary data analysis of the NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG-0218) study / N.T. Phippen, A.A. Secord , S. Wolf, G. Samsa, B. Davidson, A.P. Abernethy, D. Cella, L.J. Havrilesky, R.A. Burger, B.J. Monk, C.A. 3rd Leath // *Gynecol. Oncol.* – 2017. – V. 147. – Is. 1. – P. 98-103.
155. Ploos van Amstel, F.K. Self-reported distress in patients with ovarian cancer: is it related to disease status? / F.K. Ploos van Amstel, M.A. van Ham, E.J. Peters, J.B. Prins, P.B. Ottevanger // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2015. – V. 25. – Is. 2. – P. 229-35.
156. Price, M.A. Prevalence and predictors of anxiety and depression in women with invasive ovarian cancer and their caregivers / M.A. Price, P.N. Butow, D.S. Costa, M.T. King, L.J. Aldridge, J.E. Fardell, A. DeFazio, P.M. Webb, Australian Ovarian

- Cancer Group, Australian Ovarian Cancer Study Group Quality of Life Study Investigators / *Eur. J. Cancer.* – 2009. – V. 45. – Is. 18. – P. 3262-70.
157. Pujade-Lauraine, E. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial / E. Pujade-Lauraine, F. Hilpert, B. Weber, A. Reuss, A. Poveda, G. Kristensen, R. Sorio, I. Vergote, P. Witteveen, A. Bamias, D. Pereira, P. Wimberger, A. Oaknin, M.R. Mirza, P. Follana, D. Bollag, I. Ray-Coquard // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – V. 32. – Is. 13. – P. 1302-8.
158. Raghuram, G.V. Stress induced premature senescence: a new culprit in ovarian tumorigenesis? / G.V. Raghuram, P.K. Mishra // *The Indian Journal of Medical Research.* – 2014. – V. 140. – Is. 1. – P. 120-129.
159. Robati, M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) improves the sensitivity of CA125 for differentiation of epithelial ovarian cancers from ovarian cysts / M. Robati, A. Ghaderi, M. Mehraban, A. Shafizad, H. Nasrolahi, M. Mohammadianpanah // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2013. – V. 288. – Is. 4. – P. 859-65.
160. Sadlecki, P. Comparison of VEGF, IL-8 and beta-FGF concentrations in the serum and ascites of patients with ovarian cancer / P. Sadlecki, M. Walentowicz-Sadlecka, W. Szymanski, M. Grabiec // *Ginekol. Pol.* – 2011. – V. 82. – P. 498-502.
161. Scaletta, G. The role of novel biomarker HE4 in the diagnosis, prognosis and follow-up of ovarian cancer: a systematic review / G. Scaletta, F. Plotti, D. Luvero, S. Capriglione, R. Montera, A. Miranda, S. Lopez, C. Terranova, C. De C. Nardone, R. Angiole // *Expert Review of Anticancer Therapy.* – 2017. – V. 17. – Is. 9. – P. 827-39.
162. Scott, N.W. EORTC QLQ-C30 Reference values. EORTC Quality of life group / N.W. Scott, P. M. Fayers, N.K. Aaronson, A. Bottomley, A. de Graeff, M. Groenvold, C. Gundy, M. Koller, M.A. Petersen, M. A.G. Sprangers. – Brussels, – 2008. – 419 p.

163. Shim, E.J. Distress and its correlates in Korean cancer patients: pilot use of the distress thermometer and the problem list / E.J. Shim, Y.W. Shin, H.J. Jeon, B.J. Hahm // *Psychooncology*. – 2008. – V. 17. – P. 548-55.
164. Sloan, E.K. Social stress enhances sympathetic innervation of primate lymph nodes: mechanisms and implications for viral pathogenesis / E.K. Sloan, J.P. Capitanio, R.P. Tarara, S.P. Mendoza, W.A. Mason, S.W. Cole // *J. Neurosci.* – 2007. – V. 27. – Is. 33. – P. 8857-65.
165. Sloan, E.K. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer / E.K. Sloan, S.J. Priceman, B.F. Cox, S. Yu, M.A. Pimentel, V. Tangkanangnukul, J.M. Arevalo, K. Morizono, B.D. Karanikolas, L. Wu, A.K. Sood, S.W. Cole // *Cancer Res.* – 2010. – V. 70. – P. 7042-52.
166. Smerdel, M.P. The predictive value of serum VEGF in multiresistant ovarian cancer patients treated with bevacizumab / M.P. Smerdel, K.D. Steffensen, M. Waldstrom, I. Brandslund, A. Jacobsen // *Gynecol. Oncol.* – 2010. – V. 118. – P. 167-71.
167. Sölétormos, G. Clinical Use of Cancer Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer: Updated Guidelines From the European Group on Tumor Markers / G. Sölétormos, M.J. Duffy, S. Abu Hassan Othman, R.H. Verheijen, B. Tholander, R.C. Jr Bast, K.N. Gaarenstroom, C.M. Sturgeon, J.M. Bonfrer, P.H. Petersen, H. Troonen, G. CarloTorre, J. Kanty Kulpa, M.K. Tuxen, R. Molina // *International Journal of Gynecological Cancer*. – 2016. – V. 26. – Is. 1. – P. 43-51.
168. Stiekema, A. Serum human epididymal protein 4 (HE4) as biomarker for the differentiation between epithelial ovarian cancer and ovarian metastases of gastrointestinal origin / A. Stiekema, Q.J. Boldingh, C.M. Korse, V. van der Noort, H. Boot, W.J. van Driel, G.G. Kenter, C.A. Lok // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – V. 136. – Is. 3. – P. 562-6.
169. Sutherland, A.M. Psychological impact of cancer and its therapy / A.M. Sutherland // *Med. Clin. North. Am.* – 1956. – V. 40. – P. 705-720.
170. Thaker, P.H. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma / P.H. Thaker, L.Y. Han, A.A. Kamat, J.M. Arevalo, R.

- Takahashi, C. Lu, N.B. Jennings, G. Armaiz-Pena, J.A. Bankson, M. Ravoori, W.M. Merritt, Y.G. Lin, L.S. Mangala, T.J. Kim, R.L. Coleman, C.N. Landen, Y. Li, E. Felix, A.M. Sanguino, R.A. Newman, M. Lloyd, D.M. Gershenson, V. Kundra, G. Lopez-Berestein, S.K. Lutgendorf, S.W. Cole, A.K. Sood // *Nat. Med.* – 2006. – V. 12. – P. 939-44.
171. Tuinman, M.A. Screening and referral for psychosocial distress in oncologic practice: use of the Distress Thermometer / M.A. Tuinman, S.M. Gazendam-Donofrio, J.E. Hoekstra-Weebers // *Cancer.* – 2008. – V. 15. – P. 113-4.
172. Turnbull, G. Psychosocial care for cancer: a framework to guide practice, and actionable recommendations for Ontario / G. Turnbull, F. Baldassarre, P. Brown, J. Hatton-Bauer, M. Li, E. Green, S. Lebel // *Curr. Oncol.* – 2012. – V. 19. – Is. 4. – P. 209-16.
173. U.S Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Guidance for Industry: Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. [Electronic resource] // – 2009. – <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM193282.pdf>
174. Van Dooren, S. The Distress Thermometer assessed in women at risk of developing hereditary breast / S. van Dooren, H.J. Duivenvoorden, J. Passchier, M. Bannink, M.B. Tan, W.H. Oldenmergen, C. Seynaeve, C.C. van der Rijt // *Psychooncology.* – 2009. – V. 18. – P. 1080-87.
175. Vodermaier, A. Accuracy of the Hospital Anxiety and Depression Scale as a screening tool in cancer patients: a systematic review and meta-analysis / A. Vodermaier, R.D. Millman // *Support Care Cancer.* – 2011. – V. 19. – P. 1899-908.
176. Watkins, J.L. Clinical impact of selective and nonselective beta-blockers on survival in patients with ovarian cancer / J.L. Watkins, P.H. Thaker, A.M. Nick, L.M. Ramondetta, S. Kumar, D.L. Urbauer, K. Matsuo, K.C. Squires, R.L. Coleman, S.K. Lutgendorf, P.T. Ramirez, A.K. Sood // *Cancer.* – 2015. – V. 121. – Is. 19. – P. 3444-51.

177. Watts, S. Depression and anxiety in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates [Electronic resource] / S. Watts, P. Prescott, J. Mason, N. McLeod, G. Lewith // *BMJ Open*. – 2015. – V. 5. – <http://bmjopen.bmj.com/content/5/11/e007618.full>
178. Wingenfeld, K. Effect of current and lifetime posttraumatic stress disorder on 24-h urinary catecholamines and cortisol: Results from the Mind Your Heart Study / K. Wingenfeld, M.A. Whooley, T.C. Neylan, C. Otte, B.E. Cohen // *Psychoneuroendocrinology*. – 2015. – V. 52. P. 83–91.
179. Wolter, J.K. Anti-tumor activity of the beta-adrenergic receptor antagonist propranolol in neuroblastoma / J.K. Wolter, N.E. Wolter, A. Blanch, T. Partridge, L. Cheng, D.A. Morgenstern, M. Podkova, D.R. Kaplan, M.S. Irwin // *Oncotarget*. – 2014. – V. 5. – Is. 1. – P. 161-72.
180. World Health Organization. WHOQOL Measuring Quality of Life. [Electronic resource] // – 1997. – http://www.who.int/mental_health/media/68.pdf
181. Yang, E.V. Norepinephrine upregulates the expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase (MMP)-2, and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma tumor cells / E.V. Yang, A.K. Sood, M. Chen, Y. Li, T.D. Eubank, C.B. Marsh, S. Jewell, N. Flavahan, C. Morrison, P.E. Yeh, S. Lemeshow, R. Glaser // *Cancer Res*. – 2006. – V. 66. – P. 10357-64.
182. Yang, E.V. VEGF is differentially regulated in multiple myeloma-derived cell lines by norepinephrine / E.V. Yang, E.L. Donovan, D.M. Benson, R. Glaser // *Brain Behav. Immun*. – 2008. – V. 22. – P. 318-23.
183. Yu, L. The prognostic value of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis / L. Yu, L. Deng, J. Li, Y. Zhang, L. Hu // *Gynecol. Oncol*. – 2012. – V. 128. – Is. 2. – P. 391-6.
184. Zabora, J. The prevalence of psychological distress by cancer site / J. Zabora, K. BrintzenhofeSzoc, B. Curbow, C. Hooker, S. Piantadosi // *Psychooncology*. – 2001. – V. 10. – Is. 1. – P. 19-28.

185. Zhan, P. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in patients with lung cancer: a systematic review with meta-analysis / P. Zhan, J. Wang, X. J. Lv, Q. Wang, L.X. Qiu, X.Q. Lin, L.K. Yu, Y. Song // *J. Thorac. Oncol.* – 2009. – V. 4. – Is. 9. – P. 1094-1103.
186. Zhao, G., Physical activity, psychological distress, and receipt of mental healthcare services among cancer survivors / G. Zhao, C. Li, J. Li, L.S. Balluz // *Journal of Cancer Survivorship.* – 2013. – V.7. – P. 131-139.
187. Zigmond, A.S. The hospital anxiety and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 1983. – V. 67. – Is. 6. – P. 361-370.