

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОНКОЛОГИИ  
ИМЕНИ Н.Н. ПЕТРОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**РЯЗАНКИНА АЛЛА АЛЕКСЕЕВНА**

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА И КОРРЕКЦИЯ  
СИНДРОМА РАК-ОБУСЛОВЛЕННОЙ СЛАБОСТИ  
И БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ИНКУРАБЕЛЬНЫХ БОЛЬНЫХ  
РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

14.01.12 – онкология

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Беляев А.М.

Санкт – Петербург

2016

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ – адренотропный гормон

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ВИ – воспалительный индекс

ИМТ – индекс массы тела

ИЛ-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) – интерлейкин -1 $\beta$

ИЛ-2 (IL-2) – интерлейкин -2

ИЛ-6 (IL-6) – интерлейкин -6

ИЛ-8 (IL-8) – интерлейкин -8 (хемокин)

ИЛ-10 (IL-10) – интерлейкин -10

КД – кистевая динамометрия

КЖ – качество жизни

ЛПС – липополисахарид

ОНЛ – отношение нейтрофилы (абсолютное число) к лимфоцитам (*индекс системного воспаления*)

ПДК – поисково-диагностическая карта

проВЦ – провоспалительные цитокины

противоВЦ – противовоспалительные цитокины

ПС – патологические синдромы

СРБ – С-реактивный белок

СРОС – синдром рак-обусловленной слабости

РМЖ – рак молочной железы

РФ – ретикулярная формация

ФНО- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) – фактор некроза опухоли- $\alpha$

ХБС – хронический болевой синдром

ХрСВ – хроническое системное воспаление

ВFI – Brief Fatigue Inventory (краткий опросник оценки утомляемости)

CRF – Cancer-related fatigue (рак-обусловленная усталость)

ESOG – Eastern Cooperative Oncology Group (оценка общесоматического статуса)

KPI – Karnofsky Performance Index (уровень активности пациентов по шкале Карно(ф)вского)

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. Патологические синдромы и качество жизни инкурабельных онкологических больных. Обзор литературы.	
1.1. Качество жизни, как критерий эффективности терапии.	13
1.2. Основные патологические синдромы, снижающие качество жизни у онкологических больных	15
1.3. Болевой синдром в онкологии	17
1.4. Эпидемиология и определение «утомления»	20
1.5. Патогенез синдрома рак-обусловленной слабости	27
1.6. Возможные механизмы формирования синдрома рак-обусловленной слабости	32
Глава 2. Материалы и методы.	
2.1. Общая характеристика групп	47
2.2. Методы и ход проведения исследования	49
2.2.1 Исследование качества жизни	49
2.2.2. Исследование на степень слабости и интенсивность болевого синдрома	51
2.2.3 Исследование на уровень воспаления	52
2.2.4 Определение групп лечения и схем терапии	54
2.3. Статистическая обработка данных	56
Глава 3. Собственные данные.	
3.1. Определение качества жизни по критериям	57
3.2. Оценка уровня слабости и болевого синдрома	59
3.3. Выявление воспаления	62
3.4. Взаимовлияние патологических синдромов	64
3.5. Влияние уровней воспаления на показатели качества жизни	67
3.6. Оценка эффективности терапии	70
3.7. Побочные эффекты препаратов и осложнения терапии	83
3.8. Организация паллиативной помощи инкурабельным пациентам с подбором схемы терапии	87
4 Обсуждение и заключение	90
Выводы	92
Практические рекомендации	93
Список литературы	94

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ**

Несмотря на все достижения клинической онкологии и мер, направленных на раннее выявление злокачественных новообразований, доля инкурабельных больных в России и в Северо-Западном регионе страны составляет не менее 20% (Мерабишвили В.М., 2014). Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое ранговое место среди других злокачественных новообразований у женщин (Мерабишвили В.М., 2014, Чиссов В.И. и соавт, 2013, Каприн А.Д. и соавт, 2014). При этом контингент больных, зарегистрированных с III-IV стадией РМЖ за 2013 г. в Санкт-Петербурге составил 28572 женщин (Мерабишвили В.М., 2014), что на порядок выше, чем при других локализациях рака. Это связано не только с поздним обращением женщин за специализированной помощью, но с достаточно длительным периодом жизни таких больных, что определяется особенностями клинического течения РМЖ и достижениями в разработке методов комбинированного лечения заболевания. Показано, что адьювантное системное лечение РМЖ «чаще всего приводит к отсрочке (иногда многолетней) прогрессирования заболевания, но не позволяет обеспечить истинное излечение» (Моисеенко В.М. и соавт., 1997). Вот почему, улучшение качества жизни таких больных становится приоритетным направлением современной онкологии.

Снижение качества жизни у онкологических больных, прежде всего, обусловлено повышенной «утомляемостью», мышечной слабостью, снижением физической активности и болью (Montazeri A., 2008; Goedendorp M.M. et al., 2012; Lowe S.S. et al., 2016). Утомляемость может быть как самостоятельным симптомом, так и сочетаться с другими клиническими характеристиками, включающими астению, снижение концентрации внимания, бессонницу или сонливость и эмоциональную реактивность (Mitchell S.A., 2010).

У онкологических пациентов утомляемость наблюдается в 78-96% случаев (Моисеенко В.М., Волков О.Н., 2000). Существует мнение, что это неспецифический симптом рака, который появляется позже остальных, при прогрессировании процесса, или даже является его осложнением (Моисеенко В.М., Волков О.Н.,

2000). Лечение основного заболевания, на основании этого заключения, должно приводить к регрессу всех симптомов (Goedendorp M.M. et al., 2012). Однако ни специфическая терапия, ни коррекция таких вероятных причин утомляемости, как анемия, электролитные и метаболические нарушения, не приводит к улучшению состояния и повышению качества жизни (Fagundes C.P. et al., 2011), что для пациентов с онкозаболеваниями является одним из важнейших критериев оценки эффективности лечения (Семиглазова Т.Ю., 2012; 2013).

Одной из причин повышенной утомляемости можно считать наличие синдрома хронического системного воспаления (ХрСВ), который наряду с метаболическим синдромом, характерен для больных раком репродуктивных органов (Дильман В.М., 1976, Бохман Я.В. 1989, Берштейн Л.М., 2000). Синдром хронического системного воспаления отличается от системной воспалительной реакции (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) отсутствием лихорадки и значимых лейкоцитарных колебаний (Гусев Е.Ю. и соавт., 2008). В зависимости от стадии онкологического процесса воспаление протекает волнообразно, обуславливая иммуносупрессию и катаболизм (Гусев Е.Ю. и соавт., 2008; Рязанкина А.А. и соавт., 2014; 2015). Кроме того, хроническое воспаление «поддерживает» микроциркуляторные и склеротические изменения в тканях, водно-электролитные нарушения, анорексию с исходом в кахексию, что ещё больше усугубляет утомляемость (van Weert E. et al., 2006; Рязанкина А.А. и соавт., 2014). Отметим, что на поздних этапах онкологический процесс сопровождается болевой синдром различной степени выраженности, который также может поддерживаться воспалительным профилем (Omoigui S., 2007).

В сочетании с другими симптомами утомляемость и боль определяют функциональную инкурабельность онкологических пациентов, когда на существующем этапе им невозможно провести специальное лечение (Рязанкина А.А. и соавт., 2015). Методы диагностики утомляемости и болевого синдрома основаны на ощущениях пациента, зачастую не позволяя достоверно объективизировать эти симптомы с определением степени тяжести (Tartari R.F. et al., 2013), что, в свою очередь, лимитирует возможности терапии. Такие способы коррекции, как физи-

ческие упражнения, релаксация, нормализация сна, массаж и акупунктура, витаминотерапия, etc., недостаточно эффективны, носят рекомендательный характер и не имеют стандартизованного подхода и чёткой протоколизации (Tartari R.F. et al., 2013).

## **СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Утомляемость является наиболее частым из всех симптомов, которые описывают женщины в период терапии рака молочной железы, и является предметом ряда исследований (Montazeri A., 2008; Goedendorp M.M. et al., 2012). Кроме того, многочисленные работы демонстрируют сохранение этого симптома уже после завершения лечения, и при отсутствии рецидивов у выживших пациенток (Curran S.L. et al., 2004; Ahn S.H. et al., 2007; Hung R., 2011; Goedendorp M.M. et al., 2012). Важным наблюдением явилось то, что симптом не ослабевает значительный период времени: от 6 до 42 месяцев и более, поддерживая функциональные ограничения индивида (Goedendorp M.M. et al., 2012).

В одном из метаанализов было показано, что на степень и тяжесть утомляемости не влияют ни тип рака, ни стадия, ни размер опухоли, ни число вовлечённых лимфатических узлов, ни наличие и локализация метастазов, ни время, прошедшее с установления диагноза, ни проводимое лечение (Prue G. et al., 2006). Способы коррекции до сих пор остаются малоэффективными (Goedendorp M.M., 2012).

Точный (единый) механизм развития утомляемости неизвестен, и по данным различных авторов она имеет мультифакториальную природу со значительной вариабельностью клинических проявлений, субъективных ощущений и последствий, при этом часто не диагностируется либо корректируется не оптимально (Mitchell S.A., 2010).

При том, что утомляемость является самым дезорганизирующим и стрессогенным симптомом, который появляется с момента установления диагноза, прослеживается в течение всего периода онкологического заболевания и до конца жизни пациента (Mitchell S.A., 2010), до сих пор имеется терминологическая не-

определённость в правильности обозначения: утомляемость, усталость, астения, слабость. О вероятности того, что все эти определения, по сути, есть одно и то же состояние, и являются самостоятельным синдромом, пока речи не шло (Рязанкина А.А. и соавт., 2015). В англоязычной литературе чаще всего употребляется термин Cancer-Related Fatigue (CRF), то есть «утомляемость, связанная с раком», – очень субъективный симптом, который может в ряде случаев сопровождаться общей слабостью (Mitchell S.A., 2010). В отечественной литературе чаще употребляется термин усталость (астения), который также не имеет инструментального подтверждения, а лишь опирается на ощущения самого пациента (Моисеенко В.М., Волков О.Н., 2000; Mitchell S.A., 2010). Кроме того, и врачи, и сами пациенты не считают утомляемость жизнеугрожающим состоянием, не выясняют его патогенез, относясь к нему, как к неизбежному последствию болезни (Mitchell S.A., 2010), что приводит к недооценке общей ситуации. На наш взгляд, функциональное объединение вышеперечисленных терминов под общим рабочим названием «синдром рак-обусловленной слабости» (СРОС), позволит рассмотреть его с разных сторон с поиском механизма развития, путей объективизации, способов диагностики и патогенетической коррекции (Рязанкина А.А. и соавт., 2015).

Теория хронического системного воспаления, которое может инициировать, поддерживать и усугублять СРОС, как одного из критериев физического и психического неблагополучия пациентов с онкологическим процессом, требует подтверждения инструментальными и лабораторными методами исследования с выявлением числового эквивалента субъективных ощущений и коррелятивных связей между ними (Hashimoto K. et al., 2005; Nagaoka S. et al., 2007; Roxburgh C.S., McMillan D.C., 2010).

Современное состояние проблемы, значимость повышения качества жизни у инкурабельных пациентов, диктует необходимость проведения углублённого анализа роли «синдрома рак-обусловленной слабости» и болевого синдрома и их коррекции на примере рака молочной железы.

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Повышение качества жизни инкурабельных больных РМЖ на основе исследования ведущих механизмов синдрома рак-обусловленной слабости и болевого синдрома и разработки патогенетических методов их коррекции.

## **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Изучить основные факторы, определяющие неблагоприятное течение больных РМЖ и снижающие качество их жизни.
2. Исследовать ведущие патогенетические механизмы синдрома рак-обусловленной слабости и болевого синдрома у больных РМЖ.
3. Оценить роль хронического системного воспаления в снижении качества жизни больных РМЖ.
4. Разработать метод корригирующей терапии синдрома рак-обусловленной слабости и болевого синдрома у больных РМЖ и оценить его эффективность.
5. Предложить оптимальный комплекс диагностических и лечебных процедур для подбора паллиативной терапии с целью повышения качества жизни больных РМЖ.

## **ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА В ИССЛЕДОВАНИЕ**

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы. Автором самостоятельно разработан дизайн и поисково-диагностическая карта исследования, самостоятельно проведён анализ данных о 532 пациентках, из которых было отобрано 184 амбулаторных карт больных РМЖ, 92 карт профилактических осмотров здоровых женщин, 87 историй болезни больных РМЖ, подвергавшихся специализированному лечению. Автор принимала непосредственное участие в анкетировании, в комплексном клиническом обследовании и лечении инкурабельных больных РМЖ. Провела анализ болевого синдрома и синдрома рак-обусловленной слабости, и усовершенствовала методику ведения этой категории пациентов. Индивидуализировала подход к терапии. Автором разработана программа тематиче-



ского усовершенствования «Выявление и коррекция основных патологических синдромов у инкурабельных пациентов на различных этапах системы оказания паллиативной помощи», а также разработаны протоколы оценки адекватности проведённой терапии, апробированные в клинических условиях. Автором самостоятельно выполнена статистическая обработка полученных результатов, на основании чего сформулированы заключение и выводы по материалам исследования.

### **НАУЧНАЯ НОВИЗНА ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Доказано, что хроническое системное воспаление является ведущим механизмом поддержания синдрома рак-обусловленной слабости и тесно связано со степенью выраженности болевого синдрома у инкурабельных больных РМЖ, что позволяет по-новому подойти к разработке методов коррекции этих патологических синдромов.

Дано комплексное представление о патофизиологической взаимосвязи синдрома рак-обусловленной слабости с физическими и психическими компонентами качества жизни у инкурабельных больных РМЖ, отличающееся от предыдущих представлений о синдроме.

Найдены объективные критерии диагностики, коррелирующие со степенью выраженности болевого синдрома и синдрома рак-обусловленной слабости, определяющие необходимость и вектор корригирующей терапии.

### **ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ**

1. Наряду с другими состояниями, болевой синдром и синдром рак-обусловленной слабости значительно изменяют качество жизни инкурабельных больных РМЖ, отягощая их общее состояние.
2. Степень выраженности болевого синдрома и синдром рак-обусловленной слабости зависят от уровня воспалительного ответа, что определяет степень физического и психического неблагополучия, и обуславливает вектор терапии.

3. Поэтапное курсовое применение нестероидных противовоспалительных препаратов и/или моноаминергических препаратов обеспечивает повышение мышечной силы; комбинированная последовательная терапия снижает риск развития побочных эффектов препаратов при удовлетворительных клинических результатах.
4. Индивидуальный подход при обследовании и оптимизация схемы корригирующей терапии повышает качество жизни инкурабельных больных РМЖ.

### **ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ**

Показана необходимость определения степени выраженности хронического системного воспаления для выбора оптимальной схемы терапии.

Подобрана поэтапная схема терапии синдрома рак-обусловленной слабости, как компонента паллиативной помощи, улучшающая качество жизни онкологических пациентов.

На базе полученных результатов создан цикл тематического усовершенствования для врачей-онкологов «Выявление и коррекция основных патологических синдромов у инкурабельных пациентов на различных этапах системы оказания паллиативной помощи», в который введена новая лекция «Коррекция синдрома рак-обусловленной слабости у инкурабельных больных». Комплексная оценка синдрома рак-обусловленной слабости используются в практической работе клинико-диагностического центра ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» и в хосписах г. Санкт-Петербурга.

По результатам исследования разработаны методические рекомендации «Схемы терапии синдрома рак-обусловленной слабости» и написано учебное пособие «Синдром слабости у пациентов с прогрессирующим онкологическим процессом и коррекция в амбулаторных условиях».

## **СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Достоверность полученных результатов определяется большим количеством единиц наблюдения (исследовано 532 пациентки, из которых по критериям включения отобрано 184 пациентки, вошедшие в окончательный анализ данных), использованием метода математического анализа, а также современных методов статистической обработки цифрового материала с использованием компьютерных программ.

Апробация и публикация материалов исследования: Основные положения диссертации доложены на Петербургском онкологическом форуме «Белые ночи Санкт-Петербурга – 2015», на III Всероссийской научно-практической конференции «Паллиативная медицинская помощь в Российской Федерации» в Северо-Западном федеральном округе (Санкт-Петербург, 2015), на заседании «Дискуссионного клуба НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» (Санкт-Петербург, 2015), в рамках программы «Школа пациентов для онкологических больных и их родственников» (Санкт-Петербург, 2015), на Российско-Норвежском семинаре, посвящённом актуальным вопросам паллиативной медицинской помощи пациентам с онкологическими и хроническими неинфекционными заболеваниями (Санкт-Петербург, 2014), на Международном научно-практическом симпозиуме «Эндовидеохирургия в лечении колоректального рака: от аздов к совершенству» в секции II Школы терапии боли и паллиативной помощи: «Современный взгляд на лечение боли и вопросы паллиативной помощи у онкологических пациентов» (Санкт-Петербург, 2013).

Материалы диссертации опубликованы в 13 научных работах, в том числе 4 статьи – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ в качестве изданий для опубликования результатов диссертационных работ.

## **РЕАЛИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Рекомендации, основанные на результатах исследования и протоколы обследования инкурабельных пациентов, разработанные автором, внедрены в прак-

тическую деятельность отделений паллиативной помощи Северо-Запада. Программа тематического усовершенствования «Выявление и коррекция основных патологических синдромов у инкурабельных пациентов на различных этапах системы оказания паллиативной помощи» внедрена в учебный процесс кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург) при подготовке врача-онколога по программе ординатуры. Лекция «Коррекция синдрома ракообусловленной слабости у инкурабельных больных» апробирована на циклах тематического усовершенствования для врачей-онкологов Северо-Запада.

### **ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация изложена на 109 страницах текста и состоит из введения, трёх глав, содержащих обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение, из заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 32 рисунками и 16 таблицами. Список литературы содержит 230 библиографических источников, из них 30 работы отечественных авторов и 200 – зарубежных.

## **ГЛАВА 1. Патологические синдромы и качество жизни у инкурабельных больных. Обзор литературы.**

**1.1 Качество жизни, как критерий эффективности терапии.** В отечественной и зарубежной литературе, в большинстве случаев при упоминании термина «качество жизни в медицине» определяют понятие, релевантное здоровью, которое является интегральной характеристикой функционирования здорового и больного человека, основанной на его субъективном восприятии (*health related quality of life, HRQL*). В более узком смысле, можно определить качество жизни (КЖ), как психологический комфорт (Новик А.А., Ионова Т.И., 2007). Для пациентов с онкологическими заболеваниями – это один из важнейших критериев оценки эффективности лечения, определяющий состояние физического, психического, духовного и социального благополучия, и позволяющий оценить степень удовлетворения человеческих потребностей (Семиглазова Т.Ю., 2013). Применительно к медицине в целом повышение КЖ чаще всего служит дополнительной целью терапии, особенно если заболевание может привести к сокращению жизни. В онкологии, когда заболевание может быть неизлечимым и непременно приводящим к смерти больного, КЖ является основным направлением, поскольку улучшение этого показателя остаётся единственной целью лечения (Новик А.А., Ионова Т.И., 2007). Особенно это касается паллиативной медицины, которая по рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) должна делать основной упор на «лечение болевого синдрома и решение других проблем». Под «другими проблемами» ВОЗ понимает любые физические, психические и духовные стрессовые факторы, без уточнения их природы и методов коррекции. При этом целью паллиативной помощи (также как и хосписной помощи), является максимальное повышение КЖ безнадежного больного (ВОЗ, 2002; Sviden G.A. et al., 2009).

В большинстве случаев КЖ – это субъективный критерий, который оценивают с помощью различных анкет. Следует понимать, что концепция КЖ в онкологии должна включать в себя не только сферы жизни пациента, напрямую связанные с состоянием здоровья, но и те, которые определяют социализацию инку-

рабельных пациентов (Ness K.K. et al., 2006; Рязанкина А.А., 2015). В этой связи необходимо определение совокупности объективных и субъективных характеристик, которые отражают ощущение жизненного комфорта, физического благополучия, и что особенно важно, трудовой активности (Асеев А. В., Васютков В. Я., 1999). Отметим, что в последние годы отмечается неуклонный рост опухолевого процесса у достаточно молодых людей трудоспособного возраста, то есть в тот период жизни, когда необходимость выполнять трудовые функции является одним из жизнеопределяющих моментов (Бит-Сава Е.М., 2014). Некоторым пациентам после радикального лечения удаётся вернуться на работу, если был проведён эффективный курс реабилитационных мероприятий. Однако само заболевание является инвалидизирующим, что иногда делает невозможным полную социальную реабилитацию. Время, которое затрачивается на лечение, обратно пропорционально шансам возврата к прежней жизни и социальной активности (Saarik J., Hartley J., 2010; Рязанкина А.А., 2015).

Более того, многие пациенты обращаются за медицинской помощью, когда стадия процесса не позволяет хирургическим путём удалить опухоль (Исакова М.Е., 2007). В этом случае решение специалистов о нерадикальной «паллиативной» операции также направлено на повышение КЖ, которое в основном связано с устранением болевого синдрома. Однако подобные меры часто способствуют распространению процесса, что в конечном итоге, уменьшает сроки выживания (Ness K.K. et al., 2006; Saarik J., Hartley J., 2010). Остальные методы лечения (лучевая и химиотерапия) также нацелены на продление жизни пациента, на уменьшение размеров опухоли и её агрессивности, при этом после этих видов лечения КЖ не всегда улучшается, а, по субъективным оценкам, в ряде случаев даже ухудшается (Saarik J., Hartley J., 2010). Наблюдаются различные побочные эффекты, которые не позволяют человеку осуществлять привычную деятельность: выраженная утомляемость, постоянная тошнота и рвота, головные боли, выпадение волос (Ness K.K. et al., 2006). Основным десоциализирующим и травмирующим моментом при этом сами пациенты считают невозможность сохранять ежедневную активность и обслуживать себя (Forrest L.M. et al., 2004). Человек, не имею-

щий внешнего физического дефекта, утрачивает способность к передвижению, иногда даже в пределах собственной квартиры (Sviden G.A. et al., 2009).

Выделение основных факторов, определяющих неблагоприятное онкологическое течение болезни и снижающих качество их жизни, позволит сузить диагностический поиск и тем самым повысить потенциал терапевтического воздействия с минимальными затратами.

**1.2 Основные патологические синдромы, снижающие качество жизни у онкологических больных.** При прогрессировании онкологического процесса пациенты чаще всего обращаются за помощью в связи с появлением у них сильной боли. Безусловно, именно болевой синдром в значительной мере снижает КЖ и требует решительных терапевтических или хирургических вмешательств. Наличие болевого синдрома максимально быстро приводит пациента к специалисту, поскольку возникает острая потребность в назначении анальгетиков (Моисеенко В.М., Волков О.Н., 2000; Осипова Н.А. и соавт., 2010). В отсутствие понимания механизма развития болевого синдрома, врач использует симптоматическое лечение, что является лишь временной мерой. Понимание же механизма развития болевого синдрома у конкретного пациента может радикально изменить подход к терапии (Omoigui S., 2007).

Однако как до манифестации болевого синдрома, так и при его купировании, КЖ может быть значимо снижено, в основном из-за наличия усталости и утомления. Эти симптомы не только не оцениваются объективно, но даже воспринимаются врачами как нечто неизбежное, сопровождающее онкологический процесс. По данным ряда исследователей утомляемость у онкологических пациентов наблюдается в 78-96% случаев (Моисеенко В.М., Волков О.Н., 2000). Предположение, что утомляемость является осложнением ракового процесса, до сих пор не получило подтверждения, поскольку работ в этом направлении до настоящего времени велось недостаточно (Моисеенко В.М., Волков О.Н., 2000). Ещё одним препятствием к изучению этого симптома является его неспецифичность и сочетание с другими клиническими характеристиками, включающими астению,

снижение концентрации внимания, бессонницу или сонливость, и эмоциональную реактивность (Mitchell S.A., 2010).

Анемия часто является первичным поводом для обследования пациента, даже в отсутствие других проявлений рака. Влияние анемии на качество жизни во многом зависит от скорости её развития, возраста больного, объёма циркулирующей жидкости и исходного физиологического статуса и компенсаторных возможностей пациента. Так же как и при других патологических синдромах (ПС) на степень анемии влияет и собственно опухоль, и противоопухолевое лечение. Интересно, что есть и взаимообратный эффект, поскольку уровень гемоглобина перед началом химиотерапии влияет на её эффективность, что связано с опухоль-индуцированным неоангиогенезом (Bottini A. et al., 2002). Анемический синдром проявляется целым рядом клинических симптомов, обусловленных развитием тканевой гипоксии в органах и тканях с последующим нарушением их функций, и может быть причиной поддержания утомляемости, и есть вероятность того, что имеется взаимосвязь этих ПС.

Кроме вышеперечисленных ПС, которые имеют наибольший удельный вес в числе жалоб, пациенты с раком могут жаловаться ещё на тошноту и рвоту, при отсутствии аппетита вплоть до анорексии, что в свою очередь приводит к потере веса и кахексии (Deans C., Wigmore S.J., 2005; Fearon K.C. et al., 2006.). Снижение запаса белков в скелетных мышцах вследствие повышенной продукции опухолью эндогенных цитокинов приводит к невозможности совершения привычных действий (Straub R.H. et al., 2010). Этот симптомокомплекс сам по себе усугубляет проявления утомляемости у пациентов и является предметом отдельного изучения. Однако по некоторым данным он имеет такую же природу, что и все остальные ПС в онкологии (Deans D.A. et al., 2009).

Так называемые паранеопластические синдромы, которые обусловлены опосредованным влиянием опухолевого процесса на метаболические процессы, функциональную активность регуляторных систем организма и иммунную систему, не являются предметом нашего изучения, при том, что они могут иметь схо-



жие механизмы возникновения и прогрессирования с изучаемыми нами явлениями (Chrousos G.P., 2010).

Таким образом, в нашем исследовании мы будем рассматривать два самых частых патологических синдрома: боль и утомление, поскольку выявление механизмов их развития может способствовать пониманию функционирования всех остальных (Vui Q.U. et al., 2005).

**1.3 Болевой синдром в онкологии.** Боль стоит на первом месте среди всех патологических синдромов, которые беспокоят онкологических больных (Sviden G.A. et al., 2009). Согласно определению международной ассоциации по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP), боль – это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения (IASP, интернет-ресурс <http://www.iasp-pain.org/>).

Одна из особенностей болевого синдрома в онкологии – он может иметь разный характер, время возникновения и интенсивность. Сложно бывает выделить чисто соматическую, висцеральную или нейропатическую формы, поскольку при генерализации процесса и на поздних стадиях наблюдается комбинация многих взаимовлияющих факторов (Cain D.M. et al., 2001). И, если острая боль при правильно и вовремя подобранной патогенетической терапии в перспективе имеет её «конечность», то сформировавшийся хронический болевой синдром (ХБС), сложен не только в выделении его инициирующих факторов, но и в коррекции (Khasabova I.A. et al., 2007; Joseph E.K. et al., 2013). Отмечено, что острая боль временно ограничивает в основном трудоспособность индивида, в то время как ХБС резко нарушает общее функционирование, значимо снижая качество жизни пациента в целом (Sviden G.A. et al., 2009). Сам по себе ХБС «запускает» комплекс психоорганических и/или психосоматических симптомов (Vanegas H., Schaible H.G., 2004; Basbaum A.I. et al., 2009; Ramirez-Maestre C., Esteve R., 2013). В этом списке снижение иммунитета, повышенная заболеваемость, расстройства сна и аппетита, и, как следствие, нутритивного статуса, зависимость от лекарств,

иногда потеря работы и социального статуса с появлением страха, депрессии и суицидальных настроений, что формирует биопсихосоциальную модель, как результат двустороннего динамического взаимодействия биологических (нейрофизиологических), психологических, социальных, религиозных и других факторов (Решетняк В.К., Кукушкин М.Л., 2001). В связи с этим ХБС в декларации Европейской Федерации членов Международной ассоциации по изучению боли даже отнесён к разряду самостоятельных заболеваний (European Federation of IASP Chapters, [www.efic.org](http://www.efic.org)).

Болевому синдрому, сопровождающего онкологическое заболевание, присущи все характеристики ХБС. Согласно клиническим рекомендациям различают три типа болевого синдрома: в 75% боль связана с прорастанием опухоли, в 20% боль развивается в результате лечения заболевания (влияние лучевой терапии, химиотерапии) и в 5% — боль обусловлена другими заболеваниями (Кузнецова О.Б., Моисеева И.Е., 2013). Несмотря на то, что ХБС в онкологии может иметь черты ноцицептивной и нейропатической (или даже психогенной) боли, функциональные и структурные изменения, затрагивают всю ноцицептивную систему — от тканевых рецепторов до корковых нейронов (Кукушкин М.Л., Хитров Н.К., 2004). Следует отметить, что поскольку боль является результатом одновременной динамической обработки импульсов от ноцицепторов и большого числа других входящих экстероцептивных и интероцептивных сигналов, она всегда субъективна (Решетняк В.К., Кукушкин М.Л., 2001). Это необходимо учитывать при попытке экстраполировать результаты лечения одних групп пациентов на других и при анализе анкет и различных шкал, о чем будет сказано ниже (Singer T. et al., 2004). Появление нейропатической боли свидетельствует о вовлеченности в патологический процесс периферической или центральной нервной системы. Поскольку эти патофизиологические варианты часто сосуществуют, можно заключить, что при наличии ХБС формируется функционально-структурная сенситизация и гипервозбудимость периферических и центральных ноцицептивных нейронов с последующим вовлечением структур центральной нервной системы (Решетняк В.К., Кукушкин М.Л., 2001; Basbaum A.I. et al., 2009; Hans G. et al., 2009). В

свою очередь, повышение активности центральных ноцицептивных структур (патологических локусов и доминант) запускает механизмы нейрогенного воспаления с секрецией провоспалительных нейрокининов (субстанция Р, нейрокинин А и др.) в окружающие ткани. Увеличение проницаемости сосудов и высвобождение из тучных клеток и лейкоцитов биохимических медиаторов воспаления: простагландинов, цитокинов, биогенных аминов, нейропептидов, факторов роста и нейротрансмиттеров опять приводит к возбуждению периферических ноцицепторов, замыкая порочный круг (Hans G. et al., 2009). Длительное воспаление поддерживает устойчивость такого порочного круга и, следовательно, продолжительность боли (Кукушкин М.Л., Хитров Н.К., 2004; Schaible H.G. et al., 2011).

Унифицированная теория боли гласит, что «природа любой боли вне зависимости от типа заключена в самом воспалении или в ответе на него» (Omoigui S., 2007; Schaible H.G. et al., 2011). При этом в поле зрения попадает воспалительный профиль онкологического больного с индивидуальным набором медиаторов, который зависит от многих факторов (Omoigui S., 2007; Schaible H.G. et al., 2011). Например, в одном из исследований в крови преобладали ED-1-клетки (моноциты/макрофаги), натуральные киллеры, Т-лимфоциты, а из цитокинов – TNF-альфа и IL-6. В другой работе спектр цитокинов был иным (Cui J.G. et al., 2000). Ключом к терапии боли в этом случае будет понимание, какой именно воспалительный профиль присутствует в конкретный момент времени у данного человека, а основной целью обезболивания – супрессия или ингибция выброса провоспалительных медиаторов или изменение нейрональной передачи (как афферентной, так и эфферентной). (Omoigui S., 2007). То есть необходимо рассматривать активацию болевых рецепторов, трансмиссию и модуляцию сигналов, а также центральную сенситизацию как части одного воспалительного континуума (Omoigui S., 2007; Schaible H.G. et al., 2011).

В этой связи традиционная тактика, используемая ВОЗ для лечения раковой боли, которая заключается в назначении при слабой боли неопиоидных анальгетиков (в частности нестероидных противовоспалительных средств, направленных на снижение воспаления) на первом этапе абсолютно оправдана (ВОЗ, 1990;

2002). Однако на следующих ступенях вопрос о назначении противовоспалительной терапии чаще всего не ставят, применяя в основном анальгетики, что, вероятно, и обуславливает неэффективность данного подхода в 15-20% случаев, поскольку не учитывается персистирование воспаления (Schaible H.G. et al., 2011). Безусловно, при развитии ХБС подбор препаратов уже бывает затруднительным, но при этом нельзя исключать, что именно противовоспалительные препараты должны быть фоновой терапией для контроля над воспалительным профилем (Рязанкина А.А., и соавт., 2015).

При инкурабельном процессе существует вероятность того, что боль будет прогрессировать, несмотря на снижение уровня воспаления. В этом случае выбор средства обезболивания определяется интенсивностью боли и анальгетическим потенциалом препаратов (Осипова Н.А. и соавт., 2010). Наиболее активными в этом смысле являются анальгетики опиоидного ряда, без которых на определенном этапе, к сожалению, не обходится ни один пациент с раком. Однако в этом случае есть риск снижения качества жизни за счёт появления и/или усугубления утомления, то есть следующего патологического синдрома (Chaudhuri A., O Behan P., 2000; 2004).

**1.4 Эпидемиология и определение «утомления».** По данным литературы пациенты с различными, в том числе и с неонкологическими заболеваниями жалуются на «утомление». Более того, на утомление человек может жаловаться даже в отсутствие патологии (Пизова Н.В., 2012). Здоровый человек может определять утомление, как «ощущение полного энергетического истощения при очень тяжёлом физическом труде, при неполноценном отдыхе или эмоциональном перенапряжении». Острое утомление может развиваться достаточно быстро в результате чрезмерно интенсивной, непосильной работы, при монотонной, статической и сенсорно-обеднённой или сенсорно-насыщенной деятельности, а также в экстремальных условиях среды (DeLuca J., 2005; Cantor F., 2010; Пизова Н.В., 2012). В этом случае – это естественная реакция организма, которая проявляется ухудшением количественных и качественных показателей работы со снижением работо-

способности, дискоординацией физиологических функций, и обычно сопровождается ощущением **усталости** (DeLuca J., 2005). Эту реакцию можно считать нормальным явлением, поскольку она характеризуется быстрым появлением, преходящими симптомами и короткой продолжительностью (Dantzer R. et. al., 2014). Кратковременный отдых обычно приводит к полному восстановлению исходного состояния (В.М. Моисеенко, О.Н. Волков, 2000; DeLuca J., 2005).

Интересен тот факт, что острое утомление не является однородным явлением и зависит от ряда моментов: от исходного состояния здоровья, возраста, типа высшей нервной деятельности, сформированности мотиваций и установок (Dantzer R. et. al., 2014). Неоднородность прослеживается на разных уровнях. На сегодняшний день исследователи выделяют физическое, умственное и сенсорное утомление (DeLuca J., 2005). Физическое утомление развивается в двигательных центрах коры головного мозга и проявляется снижением показателей физической работоспособности и изменениями функционального состояния сердечно-сосудистой, дыхательной и мышечной систем. Умственное утомление обусловлено ослаблением активного внутреннего торможения в ассоциативных зонах коры больших полушарий, в лобных и височных отделах доминантного полушария, связанных с центрами речи (DeLuca J., 2005). При этом отмечено нарушение подвижности нервных процессов со снижением показателей умственной работоспособности, понижением эмоционального тонуса, внимания, интереса к работе, изменениями функционального состояния вегетативной нервной системы. Сенсорное утомление выражается в снижении возбудимости в корковых представлениях сенсорных систем (зрения и слуха) с ухудшением соответствующих функций (DeLuca J., 2005).

Острое утомление обладает, в том числе, и защитными свойствами, поскольку своевременно сигнализирует об изменениях в нервных центрах и защищает их от истощения, а также стимулирует восстановительные процессы, обеспечивая эффект тренировки (DeLuca J., 2005; Cantor F., 2010). Несмотря на то, что в совокупности всех определений острое утомление является физиологическим явлением, оно может возникать и при наличии патологического процесса (DeLuca

J., 2005). Поскольку в отечественной литературе нет чёткого разделения между терминами «утомление» и «утомляемость», вероятно, эти термины эквивалентны друг другу. **Утомляемость** занесена в класс XVIII Международного классификатора болезней 10 пересмотра (МКБ-10; R53. Недомогание и утомляемость) в раздел «симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках», в подрубрику «общие симптомы и признаки», где объединены ещё несколько клинически сопоставимых состояний (в том числе астения и слабость без дополнительных уточнений, МКБ-10; Пизова Н.В., 2012).

Остаётся открытым вопрос: где та грань, при переходе через которую физиологическое состояние становится патологическим (Cullen W. et al., 2002)?

Одним из ключевых моментов здесь может выступать степень восстановления человека после адекватного отдыха и реабилитационных мероприятий, то есть наличие резервов организма (Cullen W., et al., 2002; Weir J.P., et al., 2006; Light A.R. et al., 2009). Если эти резервы исчерпаны, то имеется риск развития совершенно иного состояния: **хронического утомления**, когда происходит прогрессирующее накопление неблагоприятных функциональных сдвигов, сопровождающихся снижением работоспособности (Lewis G., Wessely S., 1992; LaManca J.J. et al., 1999, Light A.R. et al., 2009; Neu D. et al., 2014). Происходит это вследствие недостаточности периодов отдыха во время и после работы для полного восстановления, нормализации функций организма (Mizuno K. et al., 2014). Хроническое утомление может быть пограничным явлением между здоровьем и патологией (Fisk J.D. et al. 1994; Light A.R. et al., 2009), поскольку в этих условиях организм становится более восприимчивым ко многим болезнетворным влияниям (Hardy S.E., Studenski S.A., 2010). Применительно к онкологическим пациентам, у которых процесс восстановления резко нарушается, хроническое утомление может продолжаться неделями и месяцами, может рецидивировать и не имеет тенденции к исчезновению (Meyers C.A., 2000; Oleske D.M., 2004; Montazeri A., 2008; Mitchell S.A., 2010).

Что касается собственно патологического утомления, то отмечено, что почти в 50% случаев у пациентов в возрасте старше 65 лет, при наличии любого хронического заболевания имеются его признаки (Whiting P. et al., 2001; Hardy S.E., Studenski S.A., 2010; Пизова Н.В., 2012). При этом в зависимости от методов оценки его можно выявить в 10-20% случаев разных нозологических форм с различным патогенезом (Okada T. et al., 2004; Пизова Н.В., 2012).

Как уже указывалось выше, онкологические пациенты в очень большом проценте случаев жалуются на повышенную утомляемость (Моисеенко В.М., Волков О.Н., 2000; Okamura M. et al., 2005; Jacobsen P.B. et al. 2007), поскольку она субъективно снижает качество их жизни. Несмотря на то, что имеется психологическая основа развития утомляемости, учитывая инвазивность и агрессивность опухолевого процесса, нельзя исключить органическую природу этого состояния, что принципиально должно изменять наше представление об этом симптоме (Okamura M. et al., 2005; Kilgour R.D., 2010; Kisiel-Sajewicz K. et al., 2012). Подчеркнём, что клиническая картина утомления носит очень субъективную окраску, инструментов объективизации нет (Krishnasamy M., 2000; Okuyama T., 2000; Wu H.S., McSweeney M., 2004). Неоднозначность трактовки и отсутствие чёткого представления о природе и механизмах развития этого состояния не позволяют своевременно и правильно скорректировать его (Dalakas M.C. et al., 1998; Schagen S.B. et al., 1999; Cullen W. et al., 2002; Mock V., 2004). В этой связи, на наш взгляд, использование термина «утомление/утомляемость» как клинического симптома (и тем более синдрома) в онкологии неправомерно (Wu H.S., McSweeney M., 2007; Miller A.H. et al., 2008). Этот термин может употребляться для описания жалобы пациента, однако требует уточнения и расшифровки в каждом конкретном случае с последующим определением симптома (Cullen W. et al., 2002; Wu H.S., McSweeney M., 2007).

В сочетании с другими симптомами утомляемость/утомление определяет функциональную инкурабельность онкологических пациентов, когда на существующем этапе им невозможно провести специальное лечение (Рязанкина А.А. и соавт., 2015). Методы диагностики утомляемости/утомления основаны на ощуще-

ниях пациента, что зачастую не позволяет достоверно объективизировать этот симптом с определением степени тяжести (Wu H.S., McSweeney M., 2004; Tartari R.F. et al., 2013), что, в свою очередь, лимитирует возможности терапии (Valdini A.F., 1985; Wagner L.I., Cella D., 2004). Такие способы коррекции, как физические упражнения, релаксация, нормализация сна, массаж и акупунктура, витаминотерапия, etc., недостаточно неэффективны, носят рекомендательный характер и не имеют стандартизованного подхода и чёткой протоколизации (Wang X.Sh., 2008; Tartari R.F. et al., 2013).

Также часто в онкологии используют также термин «патологическое утомление» или «астения». Астения при онкологии имеет органическую природу; пациент субъективно ощущает слабость (астения, от греч. *asthenia* – бессилие, слабость), которая также не подтверждается объективными методами исследования (Lewis G., Wessely S., 1992; Krishnasamy M., 2000). Частота встречаемости астении вне зависимости от причин её появления, по данным разных авторов, достигает 60% всех жалоб, с которыми пациенты обращаются к врачу (Chaudhuri A., O Behan P., 2004). «Раздражительная слабость» выражается в повышенной возбудимости и быстрой истощаемости (Fukuda K. et al., 1997; Bruno R.L. et al., 1998). Кроме того, наблюдается утрата способности к длительному умственному и физическому напряжению (Bruno R.L. et al., 1998). В отличие от утомления (для которого нет объективизации) для определения типа и степени астении разработаны различные диагностические оценочные шкалы, которые также носят субъективный характер (Barron J.L. et al., 1985). Кроме того, признаки патологического утомления, как уже указывалось, имеются почти в 50% случаев у пациентов в возрасте старше 65 лет, при наличии любого хронического заболевания, что снижает качество жизни (Anderson J.S., Ferrans C.E., 1997; Hardy S.E., Studenski S.A., 2010; Пизова Н.В., 2012; Bansal A.S. et al., 2012).

В отечественной литературе употребляется термин «синдром усталости», который также не имеет инструментального подтверждения, а лишь опирается на ощущения самого пациента (Моисеенко В.М., Волков О.Н., 2000; Mitchell S.A., 2010). В англоязычных источниках чаще всего встречается термин Cancer-Related



Fatigue (CRF), то есть «утомляемость, связанная с раком», – как описывают его исследователи: очень субъективный симптом, который может в ряде случаев сопровождаться общей слабостью (Curt G.A., 2000; Cella D. et al., 2001; Mitchell S.A., 2010; Cai B. et al., 2014). Пациенты чаще используют такие термины, как «истощение» и «усталость», «тяжесть» и «замедленность», а также «слабость». Врачи в истории болезни указывают на «астению», «слабость», «отсутствие энергии», «непереносимость физических нагрузок» (Cullen W. et al., 2002).

Как видно, при том, что утомляемость (или утомление, усталость, астения, слабость) является самым дезорганизирующим и стрессогенным симптомом, который появляется с момента установления диагноза, прослеживается в течение всего периода онкологического заболевания и до конца жизни пациента (Andrews M.G., Nickok J.T., 2004; Byar K.L. et al., 2006; Mitchell S.A., 2010; Cai B. et al., 2014), до сих пор имеется терминологическая неопределённость в правильности обозначения: утомляемость, усталость, астения, слабость (Lewis G., Wessely S., 1992; Cullen W. et al., 2002). Все эти симптомы по описанию похожи друг на друга, однако о вероятности того, что все эти определения, по сути, есть одно и то же состояние, и являются единым самостоятельным синдромом, пока речи не шло (Рязанкина А.А. и соавт., 2015).

На наш взгляд, **функциональное объединение** вышеперечисленных терминов под общим рабочим названием «синдром рак-обусловленной слабости» (СРОС), позволит рассмотреть его с разных сторон с поиском механизма развития, путей объективизации, способов диагностики и патогенетической коррекции (Рязанкина А.А. и соавт., 2015). В связи с этим при дальнейшем описании этих состояний мы будем пользоваться этим термином.

Поскольку и врачи, и сами пациенты не считают СРОС жизнеугрожающим состоянием, они относятся к нему, как к неизбежному последствию болезни (Mitchell S.A., 2010), что приводит к недооценке общей ситуации. До сих пор не изучена патофизиология его формирования и не определены методы коррекции (Hardy S.E., Studenski S.A., 2010). До того, как начать лечить СРОС, необходима объективизация, которая требует набора инструментов измерения; их можно получить,

исходя из его характеристик (Петров В.И., 2011). Само по себе точное описание СРОС может определить вектор дальнейшего диагностического поиска (Бывальцев В.А. и соавт., 2013). На примере боли: она может быть тянущей, колющей, жгущей и так далее (Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д., 1976; Осипова Н.А. и соавт., 2010). Если боль жгущая или стреляющая, то она, скорее всего, нейропатическая, и может быть вылечена противосудорожными средствами или трициклическими антидепрессантами, тогда как ноющая боль требует стандартных анальгетиков (Осипова Н.А. и соавт., 2010; Hardy S.E., Studenski S.A., 2010). Для СРОС на сегодняшний день таких описанных характеристик нет (Wu H.S., McSweeney M., 2007). В отличие от многих других клинических симптомов, этот является очень субъективным, и при его описании часто возникают трудности (Wu H.S., McSweeney M., 2004). Найти единственную причину СРОС не всегда представляется возможным (Wagner L.I., Cella D., 2004). Если рассматривать СРОС, как осложнение ракового процесса, то лечение основного заболевания должно приводить к регрессу всех симптомов (Valdini A.F., 1985; Goedendorp M.M. et al., 2012). Однако ни специфическая терапия, ни коррекция таких вероятных причин СРОС как анемия, электролитные и метаболические нарушения, не приводит к улучшению состояния и повышению качества жизни (Wagner L.I., Cella D., 2004; Fagundes C.P. et al., 2011), что для пациентов с онкозаболеваниями является одним из важнейших критериев оценки эффективности лечения (Семиглазова Т.Ю., 2012). Может наблюдаться незначительное улучшение состояния, однако жалобы сохраняются в течение длительного промежутка времени: от 2 до 6 месяцев, а иногда и до 42 месяцев, что указывает на вовлечение дополнительных факторов, которые не учитываются (McShane L.M. et al., 2005; Ahn S.H. et al., 2007; Fagundes C.P. et al., 2011).

Справедливости ради надо сказать, что некоторые оценочные шкалы выделяют такие параметры СРОС, как физические (сонливость, снижение энергии, слабость) и психические (апатия, снижение концентрации внимания) (Mendoza T.R. et al., 1999; Curran S.L., et al., 2004; Okamura M. et al., 2005; Mitchell S.A., 2010). Большинству исследователей такое разделение СРОС на компоненты им-

понирует (NCCN Cancer-Related Fatigue, 2007; 2013; Hardy S.E., Studenski S.A., 2010). Однако остаётся открытым вопрос: является ли физический и психический компоненты звеньями одной цепи, или в их основе лежат разные патофизиологические механизмы (Roscoe J.A. et al., 2005; Ryan J.L. et al., 2007; Jacobsen P.B. et al., 2007; Rosedale M., Fu M.R., 2010). Не следует забывать, что проводимое лечение (операция, обезболивание, химио- и лучевая терапия) также может вносить существенный вклад в формирование этого состояния (Salmon P., Hall G.M., 1997; Jacobsen P.B. et al., 1999; Rubin G.J. et al., 2004; Donovan K.A. et al., 2004; Frick E. et al., 2007; Rosedale M., Fu M.R., 2010). Описанные жалобы присутствуют практически у всех онкологических пациентов, однако их «размытость» вследствие субъективности ощущений (Gutstein H.B., 2001; Gallicchio L. et al., 2008) и отсутствие объективных критериев приводят к тому, что клиницисты уделяют им недостаточное внимание (Ganz P.A. et al., 1998; Kumar N. et al., 2004; Glare P.A., Sinclair C.T., 2008).

Одно из последних определений, данное всемирным обществом онкологов для CRF, в полной мере соответствует клиническим проявлениям СРОС. Таким образом, **синдром рак-обусловленной слабости** – это «персистирующее стрессовое состояние, сопровождающееся субъективным чувством физической, эмоциональной и/или когнитивной усталости или истощения, связанное с раком или его лечением, не пропорциональное уровню активности и препятствующее нормальному функционированию» (National Comprehensive Cancer Network, NCCN, 2013). Несмотря на то, что здесь не раскрываются точные этиологические факторы и патофизиологические механизмы, для дальнейшего описания СРОС мы можем отталкиваться от него (Gutstein H.B., 2001; Wagner L.I., Cella D., 2004).

**1.5. Патогенез синдрома рак-обусловленной слабости.** Мультифакториальная природа СРОС затрудняет развитие методологических подходов в его оценке, и, соответственно, в фармакотерапии (Lawrence D.P. et al., 2004), что является препятствием как для исследователей, так и для клиницистов. Более того, работ, изучающих патогенез синдрома и взаимовлияние физиологических эффек-

тов, связанных со слабостью, сравнительно немного (Gutstein H.B., 2001; Wagner L.I., Cella D., 2004). Клинические исследования фокусированы на понимании факторов, ассоциированных с СРОС, включающих собственно болезнь, проводимое лечение, различные физические и психические коморбидные состояния, такие как анемия, депрессия, тревожность, кахексия, нарушения сна и другие (Gutstein H.B., 2001; Wagner L.I., Cella D., 2004). Однако не найдено физиологических маркеров, как объективных критериев измерения СРОС.

Так, в одном из исследований авторы пытались найти потенциальные характерные особенности того или иного вида слабости (без адресации к онкологии), клинические характеристики и лежащую в их основе «собственную» патофизиологию (Hardy S.E., Studenski S.A., 2010). При этом авторы столкнулись всё с теми же проблемами отсутствия единого определения СРОС: в анкетах фигурировали термины «усталость», «слабость» и другие похожие дефиниции (Hardy S.E., Studenski S.A., 2010). В исследовании, в котором приняли участие 495 человек, 70% опрошенных имели как минимум одну характеристику СРОС, самой частой из которых являлась «потеря энергии», а самой редкой – «эмоциональная усталость». Физические характеристики встречались чаще, чем психические. Большой процент усталости/слабости наблюдался у женщин, при этом независимо от возраста. Кроме того, наблюдалась ассоциация между наличием усталости и хроническими заболеваниями, среди которых отмечены сердечно-сосудистая патология, неврологические нарушения, болезни лёгких, заболевания опорно-двигательного аппарата, диабет и рак (Hardy S.E., Studenski S.A., 2010). Авторы не нашли существенных различий между характеристиками усталости/слабости при различных заболеваниях, что косвенно может указывать на единый механизм развития слабости вне зависимости от этиологического фактора. При том, что авторы предположили, что воспаление и нарушения гомеостаза могут служить единым механизмом формирования слабости уровень воспалительных маркеров и других возможных физиологических коррелятов в этом исследовании не изучался (Hardy S.E., Studenski S.A., 2010).

Следует отметить, что СРОС анализировали с точки зрения анатомии, физиологии и психологии (St Clair Gibson A. et al., 2003). Одна из основных гипотез гласит, что СРОС развивается в головном и спинном мозге («центральная слабость»), в отличие от «периферической слабости», зависящей от нейромышечного компонента (Weir J.P. et al., 2006; Ryan J.L. et al., 2007). Центральную слабость можно определить, как трудность инициации или поддержания спонтанной активности, что проявляется, как «неспособность завершить физическую и психическую задачу, требующую самомотивации и внутреннего посыла, при отсутствии внешних причин умственной и моторной слабости» (Chaudhuri A., Behan P.O., 2004; Okada T. et al., 2004). Согласно этому предположению, СРОС является комплексом эмоций, влияющих на мотивацию и первичную двигательную активность (Barsevick A.M. et al., 2006). Таким образом, получается, что нарушения перцепции могут быть первопричиной многих (в том числе и не связанных с онкологией) синдромов, патофизиология которых не очень ясна. С одной стороны, патология в базальных ганглиях может рассматриваться как потенциальный механизм развития центральной слабости, однако провести полноценные исследования с человеческим мозгом пока не получается (Chaudhuri A., Behan P.O., 2000). Все исследования в этом направлении носят доклинический характер (Stasi R. et al., 2003; Tak L.M., 2009).

Установление причины СРОС сопряжено с рядом трудностей и проблем. Во-первых, не все пациенты доживают до развития этого симптомокомплекса. В соответствии с рекомендациями по установлению причин СРОС, туда могут быть отнесены такие иницирующие факторы, как сама опухоль, химиотерапия, пересадка костного мозга, иммунотерапия, лучевая терапия, анемия; немалый вклад вносят болевой синдром и эмоциональный дистресс, нарушения сна и питания, дестабилизация коморбидных заболеваний (Valdini A.F., 1985; Tisdale M.J., 2003; Wagner L.I., Cella D., 2004). Даже при этих условиях, не все пациенты с тяжёлым состоянием описывают слабость (Mendoza T.R. et al., 1999; Mock V., 2004; NCCN, 2007). Вариабельность в прогнозах заболевания и в ответах на симптоматическую и противоопухолевую терапию (включая плацебо), также может способствовать

развитию этого симптома. Наиболее часто исследователи сходятся на том, что СРОС имеет так называемую «паутину причинно-следственных связей», когда несколько этиологических факторов и несколько механизмов развития приводят к единому синдрому (Stasi R. et al., 2003). Таким образом, необходимо рассмотреть все потенциальные причины и их вклад в патогенез СРОС (Proctor M.J. et al., 2006; 2011; Stepanski E.J. et al., 2009).

Все причины возникновения СРОС можно условно разделить на две большие группы: связанные с самим опухолевым процессом и связанные с его лечением (Stepanski E.J. et al., 2009). С одной стороны именно необычная «утомляемость» может быть первым сигналом и заставить пациента обратиться к врачу (Wu H.S., McSweeney M., 2007) При этом значительная слабость может наблюдаться уже в начале установления диагноза, особенно при некоторых видах рака, когда развивается паранеопластический синдром. При дальнейшем прогрессировании процесса пациенты все больше начинают страдать от слабости, поскольку происходит повреждение нескольких органов и систем с нейрофизиологическими изменениями в них и в скелетных мышцах. Патологическая продукция некоторых субстанций (например, провоспалительных цитокинов) может нарушать метаболизм и нормальное функционирование мышц (Kurzrock R., 2001; Yavuzsen T. et al., 2009). Также при этом снижается биодоступность метаболических субстратов. В качестве примера можно привести кахексию, которая присутствует примерно в 50% случаев у онкологических пациентов и сопровождается потерей массы тела и скелетных мышц, что не может быть объяснено только лишь снижением поступления пищи (Zhou X. et al., 2010). Кахексия ассоциирована с повышенными уровнями некоторых воспалительных цитокинов, включающих интерлейкины и фактор некроза опухоли, и может быть связана с патологией энергетического метаболизма (Stasi R. et al., 2003; Tisdale M.J., 2003; Ramos E.J. et al., 2004).

Операция, как один из методов лечения опухолевого процесса, чаще всего приводит к развитию СРОС. Послеоперационная слабость регистрируется сразу после проведения большой операции и может быть обусловлена анестезией, типом анальгезии, снижением вентиляторных возможностей, иммобилизацией, ин-

фекцией или тревожностью (Salmon P., Hall G.M., 1997; Wang X.S., 2008). Этот механизм можно проследить только в раннем послеоперационном периоде. Одним из наблюдений явилось то, что тяжесть послеоперационной слабости напрямую зависела от предоперационного периода, то есть имело место лишь усугубление ситуации, но не её инициация. Однако следует признать, что операция сама по себе инициирует ряд физиологических и патофизиологических сдвигов в организме, что может послужить толчком для развития слабости. Большое внимание в раннем послеоперационном периоде уделяется поведенческим установкам в плане развития психосоматических осложнений, тогда как в позднем послеоперационном периоде больший вес имеют когнитивные и сердечно-сосудистые функциональные резервы (Rubin G.J. et al., 2004).

Такие симптомы, как тошнота, рвота, диарея, которые индуцируются химиотерапией, также вносят вклад в развитие СРОС, поскольку истощают пациента (Gutstein H.B., 2001). Анемия и конечные продукты деградации клеток, выделяемые в кровоток при химиотерапии, по некоторым данным коррелируют со слабостью (Stasi R. et al., 2003). Таким образом, уже имеющаяся слабость в процессе химиотерапевтического лечения часто усугубляется. Одним из предполагаемых механизмов развития центральной слабости является способность препаратов, используемых для химиотерапии, проникать через гематоэнцефалический барьер, провоцируя нейротоксичность (Thomson C.A. et al., 2014).

При проведении лучевой терапии вследствие анемии, потери веса, диареи, анорексии и хронической боли пациенты описывают СРОС, как наиболее тяжёлый симптом (Lewis G., Wessely S., 1992; Gutstein H.B., 2001). При этом пациенты отмечают прогрессивное усугубление СРОС при продолжении лечения. Комбинированная химио-лучевая терапия является изученным фактором постоянной слабости (Curt G.A., 2000; Jereczek-Fossa B.A. et al., 2002). На этом фоне у больных утрачивается аппетит и развивается депрессия, что связывают с одной стороны с влиянием терапии, с другой – с выявлением гиперпродукции цитокинов (Andréasson A. et al., 2007). Даже по окончании терапии симптомы слабости и анорексии сохраняются длительное время (Moldawer L.L., Copeland E.M., 1997;

Andrykowski M.A. et al., 1998). В ряде других исследований также были найдены корреляции между уровнем цитокинов и депрессией (Anisman H., Merali Z., 2002) на фоне терапии. Гормональная терапия, как ещё один способ лечения онкологических пациентов, также среди большого набора нежелательных эффектов включает сонливость и потерю энергии (Wang X.S., 2008). При этом в одном из исследований была показана корреляция между функцией гонадотропина и слабостью, когда гормональная абляция удваивала частоту регистрируемой слабости (Stone P. et al., 2000).

Такой метод терапии, как «модифицированный ответ» с введением провоспалительных цитокинов вызывал такую сильную и непереносимую слабость у 70% пациентов, что это натолкнуло исследователей на мысль о возможной причастности воспаления к формированию СРОС (Stasi R. et al., 2003; Wang X.S., 2008).

### **1.6. Возможные механизмы формирования синдрома ракообусловленной слабости.**

Несмотря на то, что слабость может модулироваться рядом критических факторов, описанных выше, единый механизм, который являлся бы необходимым и достаточным для развития СРОС у пациентов с раком до сих пор не определён (Wang X.S., 2008; Fagundes C.P. et al., 2011).

Одну из ключевых гипотез занимает воспаление с вовлечением провоспалительных цитокинов (проВЦ). Попытка лечения онкологических пациентов проВЦ приводила к такой интенсивной и непереносимой слабости, что эту терапию приходилось отменять. Введение цитокинов провоцировало гриппоподобное состояние: появлялись утомление, лихорадка, озноб, головная боль, миалгии и общее недомогание (Wang X.S., 2008). В исследованиях по введению интерферона- $\alpha$ , слабость наблюдалась в 70% случаев. Кроме того, цитокин в 20% случаев приводил к гипотиреозу, который впоследствии также провоцировал СРОС (Kirkwood J.M. et al., 2002; Wang X.S., 2008). В исследованиях на животных присутствие в центральной нервной системе проВЦ приводило к снижению активности, сексуального и социального поведения, потреблению пищи и воды, патологической



сонливости, повышенной чувствительности к боли и когнитивным нарушениям (Dantzer R., 2001). И наоборот, антагонисты или блокаторы синтеза этих цитокинов, снижали эти эффекты. Применительно к человеку таких исследований меньше, однако при введении цитокинов здоровым добровольцам у них также наблюдались изменения поведения, в частности депрессии (Dantzer R., 2001; Wang X.S., 2008).

Такие проВЦ, как IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  часто обнаруживаются в крови пациентов, получавших тот или иной вид лечения опухоли (Barber F.K., Ross J.A., 1999). При этом они циркулируют достаточно долго после окончания специфической терапии, а также при других хронических состояниях, сопровождающихся ХрСВ (Turnbull A.V., Rivier C.L., 1999; ter Wolbeek M. et al., 2007; Stringer E.A. et al., 2013; Lasselin J., Capuron L., 2014) Все эти находки и определили вектор поиска «воспалительного» механизма СРОС (Bower J.E. et al., 2007). Особенно интересна роль воспаления собственно в канцерогенезе (McMillan D.C. et al., 2003 Macarthur M. et al., 2004; Heikkila K. et al., 2007; Gonda T. et al., 2009; Miaskowski C., 2012).

В ряде исследований персистирующей слабости были выявлены корреляции провоспалительных цитокинов между собой на фоне повышенной экспрессии рецепторов к ним (Cannon J.G. et al, 1997, 1999; Collado-Hidalgo A. et al, 2006; Mihara M. et al., 2012). В других исследованиях находили сочетание гиперцитокинемии с депрессивными состояниями (Liukkonen T. et al., 2006; Dowlati Y. et al., 2010;) и прочими поведенческими реакциями (Haroон E. et al., 2012; Irwin M.R., 2013).

Следует отметить, что связь между повышенными уровнями проВЦ и СРОС прослеживалась не во всех исследованиях (Geinitz H. et al., 2001; Wratten C. et al., 2004), и так называемая «воспалительная слабость» с поведенческими нарушениями была обнаружена и вне онкологического процесса (Gupta S. et al., 1997; Fletcher M.A. et al., 2009; Arnett S.V., Clark I.A., 2012).

Однако эти противоречивые результаты могли быть следствием малых выборок, нестандартизованных методов исследования, динамических изменений и/или исходными уровнями цитокинов, попаданием в зону колебаний цитокинов

(поскольку имеются циркадные изменения), либо индивидуальными отклонениями иммунной системы и многими другими факторами (Bansal A.S. et al., 2012; Stringer E.A. et al., 2013). К тому же, как показало одно исследование, в 41% случаев отсутствия повышения циркулирующих проВЦ пациентки с СРОС имеют повышение CD4+, и в 52% – повышение CD56+ эффекторов Т-лимфоцитов. Воспаления в циркулирующих В-клетках, NK – клетках, гранулоцитах и моноцитах обнаружено при этом не было (Bower J.E. et al., 2007). В других работах показано, что хроническое воспаление «поддерживает» микроциркуляторные и склеротические изменения в тканях, водно-электролитные нарушения, анорексию с исходом в кахексию, усугубляя СРОС (Pepys M.B., Hirschfield G.M., 2003; van Weert E. et al., 2006; Schubert C. et al., 2007).

Кроме того, напомним, что речь идет о синдроме хронического системного воспаления (ХрСВ), который отличается от системной воспалительной реакции (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) и острого воспаления не только отсутствием лихорадки и лейкоцитарных проявлений (Гусев Е.Ю. и соавт., 2008), но и волнообразным течением, обуславливающим различные фазы иммуносупрессии и катаболизма (Гусев Е.Ю. и соавт., 2008; Черешнев В.А. и соавт., 2004). Так, интересным явилось наблюдение, что при психологическом стрессе активируется липополисахарид (ЛПС), который также стимулирует выброс проВЦ (Segerstrom S.C., Miller G.E., 2004). У обследуемых женщин с раком груди в ответ на моделированный стресс, через кратковременное повышение ЛПС на 30 минут повысились уровни IL-1 $\beta$  и IL-6, а уровень TNF не достиг статистически значимого (Bower J.E. et al., 2007).

Это и другие исследования ещё раз доказали зависимость повышения острофазовых белков (цитокинов) от внешних воздействий, и их нестойкость в кровотоке, а также хронический характер воспаления (Black S. et al., 2004; Bautmans I. et al., 2005). Кроме того, неадекватная реакция на стрессовые воздействия с отсутствием иммунного ответа заставляет повреждение иммунных регуляторных систем, в частности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, как вероятного «участника» процесса хронизации воспаления (Bower J.E. et al., 2007). Кон-

троль над проВЦ организм может поддерживать несколькими способами: за счёт продукции глюкокортикоидов и/или за счёт ответа глюкокортикоидных рецепторов в ответ на соединение с гормонами (Raison C.L., Miller A.H., 2003). В одном из исследований авторы нашли, что пациентки с раком груди и СРОС имели сниженный уровень кортизола по утрам, который должен быть пиково повышен перед просыпанием, с постепенным снижением в течение оставшегося дня (Bower J.E. et al., 2002). Эти пациентки не только не имели пика повышения кортизола утром, но и не повышали его значимо в ответ на индуцированный стресс, и при этом показывали значимую продукцию IL-6, что могло обуславливать уровень воспаления, и, следовательно, СРОС, что может объяснить иммунонейроэндокринные взаимодействия цитокинов и гормонов (Besedovsky H.O., Del Rey A., 1996; Black P.H., 2002). В другом исследовании было показано, что низкие концентрации кортизола предвещают развитие посттравматического стрессового синдрома при физиологических и психологических стрессах (Yehuda R., 2002). Это и другие исследования в этой области показали, что повреждение гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы у пациенток с раком груди с неадекватным ответом организма в виде снижения выброса кортизола, может провоцировать или поддерживать воспалительный процесс даже в условиях прекращения специального лечения и при излечении от рака (Bower J.E. et al., 2007). Кроме того, было показано, что полиморфизм некоторых генов цитокинов, которые экспрессируются самой опухолью и/или лечением, может повышать риск развития СРОС (Bower J.E. et al., 2007).

Остродействующий стресс приводит к увеличению продукции кортикотропин-рилизинг фактора с последующим выбросом адренокортикотропного гормона (АКТГ) и повышением уровня кортизола и снижением провоспалительных цитокинов. Таким образом, может реализоваться защитное действие стресса. Однако при несостоятельности этого пути или при продолжающемся стрессе происходит десенситизация  $5HT_{1A}$  рецепторов с замедленным ответом пролактина на  $5HT_{1A}$  агонисты. В этом случае формируется депрессивный синдром с исходом в хроническое утомление (Chaudhuri A., O Behan P., 2004).

Нарушение регуляции центральных рецепторов к кортикотропин-рилизинг фактору на фоне хронического стресса приводит к снижению ответа на выработку АКТГ и снижению кортизола. Это, в свою очередь, как уже было показано, активирует выработку проВЦ и повышает чувствительность  $5HT_{1A}$  рецепторов с чрезмерным ответом пролактина на  $5HT_{1A}$  агонисты, приводя к тревожности и схожим нейropsychологическим симптомам, опять же с последующим исходом в хроническое утомление (Chaudhuri A., O Behan P., 2004).

На фоне стресса и хронического воспаления и изменения чувствительности рецепторов наблюдается потеря массы тела, ранняя менопауза у женщин, что усугубляет течение СРОС (Beral V., 2003; Acharyya S. et al., 2004; Argilés JM. et al., 2009). Это может косвенно указывать на то, что мышечная масса влияет на уровень слабости (Blum D. et al., 2011). Гормональные влияния на возникновение и поддержание СРОС также были изучены (Beral V., 2003).

Таким образом, у ряда исследователей сформировалось представление о том, что слабость может носить периферический характер, обусловленный неспособностью имеющейся мышечной массы обеспечивать двигательную активность человека (Benny Klimek M.E. et al., 2010). При этом было выявлено, что сама по себе потеря мышечной массы является независимым предиктором неблагоприятных исходов даже при курабельном процессе (Andrews M.G., Nickok J.T., 2004). При инкурабельном процессе этот симптом ассоциируется с худшим физическим состоянием, с повышенным психологическим дистрессом и значимым снижением качества жизни (Cai B. et al., 2014).

Интересным явился тот факт, что слабость может носить как периферический, так и центральный характер (Yavuzsen T. et al., 2009). Часть пациентов могла самостоятельно инициировать движения, тогда как для многих среди них характерна неспособность начать и поддерживать произвольную мышечную активность и внутреннюю мотивацию для решения психических задач, которая сочетается с когнитивными расстройствами и моторной слабостью (Saguil A., 2005). Именно эта диссоциация между внутренними побуждениями и неспособностью их реализовать приводит к ощущению, которое можно назвать центральной рако-

вой усталостью (Yavuzsen T. et al., 2009; Lampa J. et al., 2012). И хотя понимание работы всего механизма центральной раковой усталости ещё не достигнуто, отдельные его части стали яснее. Примечательно, что в тех случаях, когда между слабостью и уровнем проВЦ не находили корреляцию, у пациенток отмечались поведенческие нарушения в виде депрессивных состояний и или повышенной тревожности (Kurzrock R., 2001; Bower J.E. et al., 2007; Bower J.E. et al., 2011). При этом депрессия сама по себе ассоциируется с нейроэндокринными и иммунными изменения, что повышает риск развития СРОС (Schrepf A. et al., 2013). Тем не менее, авторы не связывали развитие депрессии исключительно с раком и воспалительным процессом. Однако другое исследование в этой области показало, что такая связь все же вероятна (Chaudhuri A., O Behan P., 2004).

Это и другие исследования показало неоднородность СРОС по этиологии и механизму возникновения. Одна из теорий формирования и/или поддержания СРОС имеет центральное происхождение, то есть не «снизу вверх», а «сверху вниз». При этом одну из ведущих ролей отдают ретикулярной формации (РФ), которая среди множества своих функций, отвечает за управление энергетическими ресурсами организма. Кроме того, РФ вовлечена в контроль координации произвольных движений, обеспечивая физическую активность. При повреждениях допаминергических путей и ретикулярной формации в среднем мозге, стволе мозга, лентиккулярных ядрах, базальных ганглиях, таламусе, гипоталамусе, и в моторных зонах коры пациенты при неонкологических заболеваниях отмечали слабость, сонливость и анорексию – самую распространённую триаду симптомов неврологических нарушений, которая наблюдается при сниженной концентрации противовоспалительных цитокинов, субстанции P, лептинов и простагландинов и связана с нейроэндокринными изменениями (Barron J.L. et al., 1985; Bruno R.L. et al., 1998). При этом у пациентов со сниженной функцией в гипоталамо-гипофизарной и надпочечниковой системе, как мы уже выяснили, слабость может быть обусловлена активацией провоспалительных цитокинов на фоне снижения кортикотропин-рилизинг фактора и низких концентраций кортизола. Экспериментальные данные модуляции иммунных нарушений показали, что острый стресс вызывает

выброс кортикотропного гормона, тем самым уменьшая клеточный ответ Т-хелперов-1. В то же время хронический стресс способствовал дисрегуляции этого процесса, приводя к персистирующей слабости (Harbuz M.S. et al., 1992). При этом введение стероидов не улучшало состояния пациентов, если только эта слабость не была вызвана первичной или вторичной надпочечниковой недостаточностью, или даже усугубляло СРОС (Whiting P. et al., 2001).

Состояние гипокортизолемии может сенсibilизировать глюкокортикоидные рецепторы в ключевых локусах гипотоаламо-гипофизарно-адреналовой системы и стресс-ответ, ускоряя развитие слабости. Таким образом, изменения содержания кортизола на фоне нарушений работы гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы с изменением степени синаптической инактивации норадреналина могут служить важной биологической особенностью, которая может стать предиктором развития слабости (Yehuda R., 2002).

Еще одной вехой в развитии представлений о СРОС явилось экспериментальное наблюдение, что при состояниях, сопровождающихся воспалением, на ранних стадиях наблюдается нейрональный гиперметаболизм и аксональное повреждение с количественным увеличением холина в периферической крови, с одновременным снижением фосфатидилхолина мембранных оболочек головного мозга. Снижение функции мембранных фосфолипидов уменьшало скорость синаптической передачи, пластичность нейрональных мембран, функцию рецепторов, и повышало холинергическую активность, влияя на выделение ацетилхолина. При этом ацетилхолин связывался с макрофагами, снижая экспрессию противовоспалительных цитокинов, и тем самым способствуя прогрессированию и персистированию воспаления (Fagundes C.P. et al., 2011).

Таким образом, вовлечение центральной нервной системы формирует центральную слабость (Chaudhuri A., O Behan P., 2004; Fagundes C.P. et al., 2011). При этом участие симпатической и парасимпатической нервной системы неоднородно. В покое и на фоне стрессогенных факторов у пациенток со слабостью оценивали уровень норадреналина и вариабельность сердечного ритма (BCP). Женщины, которые отмечали более выраженную слабость, имели значимо низкие показатели

ВСП и достоверно более высокие значения норадреналина, как до исследования, так и после провокации стресса. При этом работа показала, что сниженная ВРС на фоне повышенного уровня норадреналина сопряжена с более высоким риском развития фатальных кардиальных осложнений (Fagundes C.P. et al., 2011). Как уже указывалось, ни тип рака, ни размер опухоли, ни проведённое лечение, ни время, прошедшее с момента окончания специального лечения, не определяют, разовьётся ли СРОС, и в какой степени он будет выражен (Prue G. et al., 2006). Ряд исследований показал, что функционирование автономной нервной системы может играть важную роль в развитии слабости, какой бы природы она ни была (Chaudhuri A., O Behan P., 2004). Повышение активности парасимпатической нервной системы способствует «накоплению» энергии, тогда как постоянное стимулирование симпатической активности приводит к неоправданным энергозатратам (Thayer J., Sternberg E., 2006). Сочетание гиперактивации симпатической нервной системы (СНС) и инактивации парасимпатической (ПНС) связывают с рядом неблагоприятных исходов. При этом даже в отсутствие онкологического процесса такое сочетание приводит к развитию повышенной утомляемости/слабости (Tak L.M. et al., 2009). Более того, и у здоровых людей, на фоне сниженной ВСП отмечено снижение толерантности к физическим нагрузкам и даже когнитивная дисфункция. Интересным фактом служит то, что именно активность СНС на фоне подавления ПНС способствует выбросу провоспалительных цитокинов (Bower J.E., 2005; 2007). Низкий вагальный тонус также ассоциирован с повышенным провоспалительным профилем из-за изменения холинергических противовоспалительных механизмов ПНС и влияния ацетилхолина (Tracey K.J., 2009). Значимо более высокие уровни норадреналина, по сравнению с контрольными группами, зарегистрированы у подростков с синдромом хронической усталости и у лиц, работающих на сменной работе (с нарушениями циркадных ритмов). Норадреналин, как основной нейротрансмиттер СНС, при этом индуцирует транскрипцию нуклеарного фактора κВ (NF-κB) – внутриклеточной сигнальной молекулы, регулирующей генную экспрессию провоспалительных цитокинов (Straub R., et al., 2010). Ацетилхолин через взаимодействие с альфа-7 никотиновыми рецепторами мак-

рофагов подавляет продукцию противовоспалительных цитокинов, таким образом, поддерживая хроническое системное воспаление (Tracey K.J., 2009). Примечательно, что в этом исследовании ВРС и уровень норадреналина не были связаны между собой. ВРС, зависящая в основном от парасимпатических влияний, в целом была не связана с уровнем катехоламинов. Из этого был сделан вывод, что СНС и ПНС, независимо друг от друга вносят свой вклад в развитие СРОС (Fagundes C.P. et al., 2011).

Более того, при инициации стресса у животных моноаминергическая система сверхактивируется, но если стресс продолжается, центральные постсинаптические  $\alpha_2$  адренорецепторы подавляются в ответ на продолжающуюся синаптическую циркуляцию повышенных концентраций норадреналина. Это приводит к эффекту, схожему с низкими концентрациями норадреналина в синаптической щели и замедленному ответу к  $\alpha_2$ -агонистам и слабости со сниженной мотивацией за счёт неэффективности работы катехоламинов в синаптической щели. Таким образом, истощенная моноаминергическая система показывает симптомы слабости и депрессии (Fagundes C.P. et al., 2011). В тоже время некоторые пациентки при нарушении регуляции центральных адренорецепторов и снижении центрального автономного тонуса и повышении чувствительности периферических адренорецепторов при этом имеют синдром постуральной тахикардии (Shannon J.R. et al., 2000).

В зависимости от типа стрессора (острый или хронический) ответ может приобретать обратное направление. Изменения синаптической чувствительности кортикотропин-рилизинг фактора, серотонина и  $\alpha_2$ -адренорецепторы определяют природу и тяжесть слабость-ассоциированных симптомов, например мышечной боли, нарушений сна, тревожность. У человеческой особи секреция пролактина при воздействии стресса, тонически подавляется допамином. В условиях стресса пролактин иногда появляется раньше АКТГ (индуцированного кортикотропин-рилизинг фактором). Поэтому в ряде случаев широко назначаемые антидепрессанты могут усугублять слабость и тревожность за счет своих побочных эффектов.



У пациентов с депрессией в ряде случаев помогают препараты, которые ингибируют обратный захват норадреналина и серотонина (Martin S.D. et al., 2001). Несмотря на то, что многие исследователи отмечают сильную корреляцию между СРОС и такими психологическими симптомами, как депрессия (в большей степени) и тревожность (в меньшей степени), на сегодняшний день остаётся неясным, являются ли или они следствием СРОС или наоборот, СРОС возникает в ответ на эти состояния, и каково их взаимовлияние (Brown L.F., Kroenke K., 2009). Кроме того, остаётся вопрос, есть ли единые внешние факторы, которые обуславливают развитие и СРОС и депрессии и/или тревожности? А также зависит ли развитие тревожности и депрессии от типа и стадии рака, метода лечения или особенностей самого организма. Одни авторы указывают, что депрессия является предрасполагающим фактором развития СРОС (Bui Q.U. et al., 2005; Frick E. et al., 2007), другие – что это независимые друг от друга состояния с разными паттернами, которые меняются в течение заболевания (Hann D. et al., 1999; Jacobsen P.V. et al., 2007; Kenne Sarenmalm E. et al., 2008). Пока нет окончательных выводов, но есть данные, что развитие СРОС вовлекает несколько физиологических, биохимических и психологических систем (Morrow G.R. et al., 2003; Okamura M. et al., 2005).

Интересным наблюдением явилось то, что на фоне десинхронизации с циркадными ритмами и недостаточностью дневного света происходит усугубление СРОС вне зависимости от стадии рака и проводимого лечения, однако зависящего от возраста (Goedendorp M.M. et al., 2012; Liu L. et al., 2013). Была получена сильная корреляция СРОС с уменьшением пребывания в условиях естественного дневного освещения, наряду с такими факторами как боль, анемия, нейроэндокринные изменения, нарушенный энергетический метаболизм, воспаление, стресс, депрессия, тревожность, нарушения сна (Rohleder N., 2012; Liu L. et al., 2013).

Ещё раз отметим, что у пациентов, выживших после перенесенного рака, в течение многих лет может сохраняться СРОС даже при условии окончания специфического лечения и полного излечения. При этом уровень слабости может быть таким, что они не могут полноценно функционировать на работе и не в состоянии выполнять ежедневные домашние дела (Ancoli-Israel S. et al., 2006; Byar

K.L. et al., 2006). Это состояние поддерживает депрессивное настроение, о котором уже упоминалось (Roscoe J.A. et al., 2005). Некоторые авторы даже указывали, что СРОС составляет часть депрессии (Byar K.L. et al., 2006), однако при лечении антидепрессантами проявления депрессии уменьшаются, а выраженность раковой усталости не снижается, что заставляет искать дополнительные механизмы (Ancoli-Israel S. et al., 2006).

Несмотря на то, что многие исследователи указывают на присутствие слабости у онкологических больных, независимо от стадии лечения, и после хирургического лечения, и после окончания химиотерапии, возможности терапии достаточно ограничены. Это происходит по ряду причин. Во-первых, СРОС не считают жизнеугрожающим состоянием, несмотря на его ограничивающие жизнедеятельности характеристики (Stepanski E.J. et al., 2009). Будучи зафиксированной клинической проблемой у выживших онкологических больных, понимание патогенеза СРОС является критически важным, поскольку на сегодняшний день предлагают в основном симптоматическое лечение. Так, некоторые авторы предлагают скринингово при появлении средней или тяжёлой степени СРОС оценивать пациентов на наличие депрессии и тревожности (Savard J. et al., 1999; Byar K.L. et al., 2006; Hung R. et al., 2011). При этом в качестве терапевтического лечения предлагают, ссылаясь на других исследователей, психотерапию, и/или введение антидепрессантов с двойным анксиолитическим эффектом (Morrow G.R. et al., 2003; Mayers A.G., Baldwin D.S., 2005). Если же уровень СРОС расценен как слабый, то предлагаются меры релаксации и активизации (Barsevick A.M. et al., 2006; Jacobsen P.V. et al., 2007; Hung R. et al., 2011).

Во-вторых, хотя СРОС часто является единственным симптомом, он также может сочетаться и другими конкурирующими патологическими синдромами, которые клиницисты могут связывать с психологическими, поведенческими и социальными факторами, которые вносят свой вклад в болезнь (Byar K.L. et al., 2006). Это затрудняет изолированную оценку этого синдрома. Кластерный анализ показал, что из множества симптомов при раке, которые конкурируют между собой по степени тяжести, как в процессе лечения, так и после него, слабость, боль, нару-

шение сна могут быть объединены в единый феномен (Byar K.L. et al., 2006). Таким образом, исследователи указывают на то, что механизм формирования физического и психического неблагополучия может быть единым (Ancoli-Israel S. et al., 2006). Это исследование показало, что СРОС действительно является актуальной проблемой, поскольку все новые и новые факторы могут вносить свой вклад в поддержание и усугубление этого состояния.

Одним из способов оценки исходного состояния и качества лечения является интервьюирование пациентов с интерпретацией стандартизированных опросных листов (Hamer M. et al., 2009; Stepanski E.J. et al., 2009). Однако следует учитывать возможности и ограничения применения оценочных шкал и анкет (Saarik J., Hartley J., 2010). Инкурабельные пациенты представляют собой особую группу, для которой нет необходимости выявлять критерии риска чего-либо или прогнозировать осложнения и летальный исход (Sviden G.A. et al., 2009). В этой группе основными сферами жизни, для изучения которых применяются шкалы и опросники являются «качество жизни» и «боль» до и после лечения, поскольку единственными целевыми точками являются повышение качества жизни и снижение интенсивности болевого синдрома (Sviden G.A. et al., 2009). С этой точки зрения анкеты должны быть максимально простыми для заполнения, воспроизводимыми и применимыми для онкологических пациентов. При этом это могут быть как количественные, так и качественные показатели (Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, 2003), единственное условие – они должны быть унифицированы и использовать единые критерии оценивания. Из разработанных в онкологии опросников можно выделить следующие: индекс благополучия (Quality of Well-Being Index, QWB), профиль влияния заболевания (Sickness Impact Profile, SIP), Ноттингемский профиль здоровья (Nottingham Health Profile, NHP) и индекс качества жизни (Quality of Life Index, QLI). В нашей стране одним из общепризнанных и распространённых опросников, характеризующих КЖ онкологических пациентов является «Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Status Survey» (MOS SF-36). Анкета SF-36 русифицирована и прошла валидацию, состоит из 36 вопросов, сформирован-

ных в 8 шкал (Ware J., 1995; Новик А.А. и др., 2001; Калядина С.А. и др., 2004). Более лёгкими и также часто используемыми клиническими методиками оценки уровня повседневной активности являются шкала Карновского (Karnovsky Performance Index, KPI) и её модификация, оценивающая общесоматический статус, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Оба критерия соотносятся между собой по клиническим проявлениям. На основании анализа этих шкал была выявлена корреляция между дееспособностью и прогнозом заболевания в виде средней продолжительности выживания больных неоперабельным раком, что позволяет использовать их не только в диагностических, но и в прогностических целях (Гнездилов А.В., Губачёв Ю.М., 1997).

Что касается шкал оценки боли, то следует иметь в виду, что часть пациентов применяет анальгетики, что является ограничивающим фактором для применения только лишь изолированных визуально-аналоговых шкал сразу после применения, поскольку это искажает результат, и тем самым вносит погрешность в измерение. Здесь важным является и вид анальгетика, и его доза, и кратность применения в сутки, и время, прошедшее после последнего приёма. Об этом необходимо предупреждать как пациентов, так и самих исследователей. Наличие коморбидных состояний также может вносить ошибки, поэтому дополнительно комплексная оценка качества жизни (шкала SF-36) является более предпочтительной. Тем более что «аффект боли» отражает изменённое болью психическое состояние человека и в целом влияет на качество жизни человека. При анкетировании «простыми» (неспецифическими) шкалами невозможно оценить природу и механизм возникновения боли (соматогенная или нейрогенная), однако в случае инкурабельных больных эти факторы не являются столь важными. Более серьёзным является тот компонент, который превалирует на данном этапе (перцептуальный, эмоционально-аффективный, вегетативный, двигательный или когнитивный) (Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д., 1976). В связи с вышесказанным, несмотря на то, что наиболее простой, удобной и широко используемой в повседневной практике шкалой, оценивающей «тяжесть» боли, является визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ, visual analog scale, VAS), в качестве дополнительного аргу-

мента рекомендуется использовать анкету SF-36, в которой два раздела также посвящены боли: тяжесть боли (6 уровней: полное отсутствие, очень слабая, слабая, умеренная, сильная, очень сильная) и «насколько боль препятствует жизнедеятельности» (5 уровней: несколько, немного, умеренно, достаточно, чрезвычайно) (Бывальцев В.А. и соавт., 2013). При этом можно получить как статистически значимые различия, что необходимо для сравнения между группами, так и клинически значимые, что более ценно для индивидуального использования.

Для оценки утомляемости (в нашем случае СРОС) чаще всего используют краткий опросник Brief Fatigue Inventory (BFI), предназначенный для определения выраженности симптомов и степени их влияния на основные стороны жизнедеятельности больного (Cleeland C.S. et al.; Mendoza T. et al., 1999; Калядина С.А. и соавт., 2004); он русифицирован и адаптирован. Шесть цифровых (0-10) шкал, оценивающих различные аспекты жизни пациента за последние 24 часа, где 0 – отсутствие влияния на ту или иную составляющую жизнедеятельности, 10 – полное изменение. Помимо общей активности, настроения, отношения с другими людьми, работы, способности двигаться и радоваться жизни, с помощью этой анкеты сравнивают состояние в динамике: «наличие непривычной утомляемости – обычно – прямо сейчас – худшее состояние за последние сутки». Выделены следующие градации утомляемости: незначительно выраженная – от 1 до 3 баллов; умеренно выраженная – от 4 до 6 баллов; значительно выраженная – от 7 до 10 баллов.

Несмотря на то, что методология исследования СРОС, как одного из показателей КЖ, позволяет точно описать всю гамму ощущений, которые испытывает пациент со злокачественной опухолью, даже многокомпонентные и сложные специализированные опросники несут субъективную окраску (Naughton M.J. et al., 1995; Петров В.И., 2011; Рязанкина А.А., 2015). Поэтому данные, полученные после обработки анкет, должны подтверждаться объективными критериями, приобретёнными в результате обследования пациентов (Новик А.А., Ионова Т.И., 2007). Одним из таких предложенных методов является кистевая динамометрия (КД),

которая по нашей гипотезе может позволить объективизировать степень мышечной слабости, и соотнести показатели с данными опроса.

Таким образом, на сегодняшний день состояние онкологических больных, объединённое нами в единый функциональный диагноз «синдром рак-обусловленной слабости» ещё недостаточно изучено; остаётся неясным точный механизм его развития и поддержания, в том числе взаимоотношения с хроническим системным воспалением, болью и другими патологическими синдромами, что делает тему исследования актуальной для рассмотрения.

## Глава 2. Материалы и методы

Протокол научного исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение методов научного исследования, включающих: аналитический метод (теоретический анализ) – изучение литературы по проблеме исследования; эмпирические методы – наблюдение, сравнение, логический анализ. Использовались клинические, инструментальные и статистические методы обработки полученных материалов. Проспективное когортное исследование пациенток с раком молочной железы.

### 2.1. Общая характеристика групп

Предварительный этап исследования заключался в анализе данных о 532 пациентках, из которых было отобрано 184 пациентки в возрасте от 30 до 74 лет ( $48,5 \pm 10,5$  лет) с гистологически верифицированным диагнозом РМЖ, признанных инкурабельными и находившихся на амбулаторном лечении в отделении паллиативной помощи НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова с 2013 по 2015 гг. Группу сравнения здоровых составили 92 женщины сходной возрастной группы, прошедшие обследование в поликлиниках г. Санкт-Петербурга по программе профилактических осмотров (приказ Минздрава России от 3 февраля 2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определённых групп взрослого населения»), у которых не было обнаружено каких-либо хронических заболеваний. Группу сравнения больных РМЖ составили пациентки сопоставимого возраста (87 женщин), подвергавшиеся специализированному лечению в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и у которых прошло не менее 1 месяца после лечения без признаков прогрессирования заболевания.

Основное исследование состояло из 4-х этапов. На **1-м этапе** была произведена рандомизация по основному заболеванию на основании критериев включения и невключения в исследование. Критериями невключения были:

лихорадка выше 38°C, уровень гемоглобина ниже 90 г/л, лейкоцитоз выше  $12 \times 10^9/\text{л}$ , лейкопения ниже  $4,0 \times 10^9/\text{л}$ , больные с выраженным болевым синдромом, который требовал частого введения наркотических анальгетиков, что могло повлиять на результаты исследования.

При первичном скрининге было выявлено 10 пациенток с лейкоцитозом, из которых 8 имели лихорадочную реакцию. Лейкопения обнаружена у 5 человек, что в 1 случае сопровождалось выраженной анемией. Анемия средней степени выраженности наблюдалась у 14 человек. Кроме того, из исследования были исключены пациентки, имевшие выраженный болевой синдром, который требовал частого введения наркотических анальгетиков, что могло повлиять на результаты – 21 человек (табл. 1). Остальные пациентки также имели болевой синдром разной степени выраженности, который не требовал постоянного ведения сильнодействующих препаратов.

Таблица 1

### Критерии исключения из исследования

№ п/п	Критерий исключения	Количество человек	Примечания
1	Анемия средней степени (90-80)	14	
2	Анемия тяжёлая (гемоглобин ниже 80)	1	
3	Выраженные боли до начала исследования (требующие постоянно-го/непрерывного применения наркотических анальгетиков)	21	есть те же, что и по лейкоцитозу и другим критериям
4	Лейкоцитоз больше 12	10	
5	Лейкопения менее 4	5	есть те же, что и по тяжёлой анемии
6	Лихорадка	8	те же, что и с лейкоцитозом

С использованием значений коэффициента  $f$  для исключения выскакивающих вариант (по В.И. Романовскому) было выполнено цензурирование выборки с исключением крайних значений по всем показателям. На первом этапе из исследования исключено 39 человек либо по одному критерию, либо по сочетанию нескольких.



Во 2-й этап исследования включено 145 пациенток инкурабельным РМЖ в возрасте от 30 до 70 ( $47,4 \pm 9,9$ ) лет (коэффициент  $f$  для выскакивающих вариант =1,96; ошибка репрезентативности 0,83).

## 2.2. Методы и ход проведения исследования

### 2.2.1 Исследование качества жизни

Всем пациенткам было предложено заполнить опросные листы в поисково-диагностической карте (ПДК) с оценкой своего состояния, которые в последующем были проанализированы. В ПДК внесены антропометрические данные для определения дефицита массы тела и вопросы, определяющие показатели качества жизни: русифицированная версия общего опросника «Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Status Survey» (MOS SF-36), уровень активности пациентов по шкале Карновского (Karnovsky Performance Index, KPI, табл. 2) и общесоматический статус (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG, табл. 3). Оба критерия соотносятся между собой по клиническим проявлениям (табл. 4).

Таблица 2

#### Уровень дееспособности

Количественная оценка, в %	Качественная характеристика D.A. Karnof(v)sky et al., 1948
100	Работает, признаков болезни не определяется
90-80	Работоспособность ограничена, самообслуживание, минимальные признаки болезни, возможна нормальная активность с усилием
70	Самообслуживание
60	Частичное самообслуживание, редко требуется посторонняя помощь,
50	Пользуется постоянно посторонней помощью
40	Инвалид, большую часть времени проводит в постели
30	Глубокий инвалид, без позитивной активности
20	Тяжелобольной с плохим прогнозом
10	Умиравший больной

Шкала Карновского и её модификация ECOG признаны наиболее используемыми клиническими методиками оценки уровня повседневной активности. Кроме того, имеются данные о корреляции между дееспособностью и прогнозом заболевания в виде средней продолжительности выживания больных неоперабельным раком (Гнездилов А.В., Губачёв Ю.М., 1997).

Таблица 3

### Определение общесоматического статуса

Количественная оценка, в баллах	Качественная характеристика, модификация ECOG (ВОЗ)
0	Способен к обычной активности, включая работу, выполняемую до заболевания
1	Не способен выполнять тяжёлую работу, может выполнять лёгкую работу (например: работа в офисе, домашние дела)
2	Не способен выполнять никакую работу, однако способен к самообслуживанию
3	Ограниченно способен к самообслуживанию, но более 50% времени проводит в постели
4	Не способен к самообслуживанию, полностью привязан к постели
5	Смерть

Таблица 4

### Шкала соответствия КРІ и ECOG

<b>Индекс Карновского, %</b>	100-90	80-70	60-50	40-30	20-10	1-0
<b>Шкала ECOG, баллы</b>	0	1	2	3	4	5

Опросник SF-36 является наиболее распространённым для оценки качества жизни онкологических пациентов (русифицирован и прошёл валидацию); состоит из 36 вопросов, сформированных в 8 шкал (Ware J.E., 1993, 1994; Новик А.А. и др., 2001; Калядина С.А. и др., 2004). Результаты выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из восьми шкал. Чем выше балл по шкале опросника SF-36, тем лучше показатель качества жизни.

## 2.2.2. Исследование на степень слабости и интенсивность болевого синдрома

Для оценки утомляемости использовали краткий опросник Brief Fatigue Inventory (BFI), предназначенный для оценки выраженности симптомов и степени их влияния на основные стороны жизнедеятельности больного (Cleeland C.S. et al.; Mendoza T. et al., 1999; Калядина С.А. и соавт., 2004); русифицирован и адаптирован. Шесть цифровых (0-10) шкал, оценивающих различные аспекты жизни пациента за последние 24 часа, где 0 – отсутствие влияния на ту или иную составляющую жизнедеятельности, 10 – полное изменение. Помимо общей активности, настроения, отношения с другими людьми, работы, способности двигаться и радоваться жизни, сравнивают состояние в динамике: «наличие непривычной утомляемости-обычно-прямо сейчас-худшее состояние за последние сутки». Выделены следующие градации утомляемости: незначительно выраженная – от 1 до 3 баллов; умеренно выраженная – от 4 до 6 баллов; значительно выраженная – от 7 до 10 баллов.

После клинического интервью была проведена скрининговая кистевая динамометрия (КД) с помощью динамометра медицинского электронного ДМЭР-120 Тулиновского приборостроительного завода. КД позволяет объективизировать степень мышечной слабости, и соотнести показатели с данными опроса. В одной из работ было показано, что при распространенном РМЖ может изменяться электрофизиология мышц, приводя к их слабости (Bruera E., et al., 1988). Измеряемые показатели, в том числе лабораторные данные были внесены в ПДК.

Для динамического изучения качества жизни заполнение ПДК проводилось через месяц (после основного курса лечения) и через три месяца после окончания терапии.

Оценка болевого синдрома проводилась по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ, visual analog scale VAS). ВАШ представляет собой прямую линию длиной 10 см (Kahl C., Cleeland J., 2005). Пациентке предлагалось сделать на линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемой ею боли. Начальная точка линии обозначала отсутствие боли – 0, до невыносимой боли – 10. Кро-

ме того, и опросник SF-36, представленный выше, содержит пункты, позволяющие определить интенсивность боли и насколько боль препятствует жизнедеятельности.

### 2.2.3 Исследование на уровень воспаления

С целью определения уровня системного воспалительного ответа и его корреляции с прочими измерениями в эти же периоды оценивали уровень С-реактивного белка (СРБ) и цитокиновый профиль: фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-10 (ИЛ-10) с учётом их биологической значимости.

Кроме того, рассчитывали воспалительный индекс (ВИ, *индекс системного воспаления*) по формуле:

$$\text{ВИ} = \text{ИМТ} \times \text{альбумин} / \text{ОНЛ}, \text{ где}$$

где ИМТ – индекс массы тела, ОНЛ – отношение абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов. При показателях  $\text{ВИ} \leq 2,5$  системное воспаление расценивалось, как слабо выраженное, при  $\text{ВИ} > 2,5$  – как выраженное.

Отдельно (либо при автоматизированном подходе вместе с другими биохимическими показателями) для определения водно-электролитных нарушений производили подсчёт осмолярности по следующей формуле:

$$\text{Осмолярность плазмы (мОсмоль/л)} = 2 \times [\text{Na (мэкв/л)} + \text{K (мэкв/л)}] + \text{глюкоза (ммоль/л)} + \text{мочевина (ммоль/л)} + 0,03 \times \text{общий белок (г/л)}$$

Референсные значения были от 285 до 300 мОсмоль/л.

Уровень осмолярности оценивали, поскольку в литературе имеются указания на длительное поддержание уровня воспаления на фоне гиперосмолярности, поскольку изменяется клеточный ответ и состояние ионных каналов (Burg M.V. et al., 2007)

На 3-м этапе исследования (после предварительной обработки полученных данных) был определён интегральный показатель уровня реактивности, по максимальным внутригрупповым колебаниям – СРБ.

Таблица 5

**Корреляционная решётка исходных показателей уровня воспаления в общей группе исследования (n=145)**

		Корреляции						
		СРБ_исх	ИЛ_1β_исх	ФНО_исх	ИЛ_8_исх	ИЛ_6_исх	ИЛ_2_исх	ИЛ_10_исх
СРБ_исх	Корреляция Пирсона	1						
	N	144						
ИЛ_1β_исх	Корреляция Пирсона	,921	1					
	Значения (двухсторонняя)	,000						
	N	144	144					
ФНО_исх	Корреляция Пирсона	,914	,967	1				
	Значения (двухсторонняя)	,000	,000					
	N	144	144	144				
ИЛ_8_исх	Корреляция Пирсона	,887	,918	,891	1			
	Значения (двухсторонняя)	,000	,000	,000				
	N	144	144	144	144			
ИЛ_6_исх	Корреляция Пирсона	,924	,948	,943	,947	1		
	Значения (двухсторонняя)	,000	,000	,000	,000			
	N	144	144	144	144	144		
ИЛ_2_исх	Корреляция Пирсона	-,895	-,862	-,845	-,804	-,815	1	
	Значения (двухсторонняя)	,000	,000	,000	,000	,000		
	N	144	144	144	144	144	144	
ИЛ_10_исх	Корреляция Пирсона	-,794	-,692	-,685	-,629	-,645	,818	1
	Значения (двухсторонняя)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	144	144	144	144	144	144	144

Примечание: взяты все исходные показатели в общей группе. Условные обозначения: например, СРБ\_исх – уровень С-реактивного белка исходно до начала лечения в общей группе, для остальных показателей аналогично (объяснения в тексте). Представлены значения коэффициентов корреляции Пирсона (r, параметрические исследования)

Корреляционная оценка показателей воспалительного ответа (*табл. 5*) выявила сильные положительные корреляции между уровнем СРБ и провоспалительными цитокинами: ФНО- $\alpha$  ( $r=0,91$ ), ИЛ- $1\beta$  ( $r=0,92$ ), ИЛ-6 ( $r=0,92$ ), ИЛ-8 ( $r=0,89$ ); и сильные отрицательные корреляции между уровнем СРБ и противовоспалительными цитокинами: ИЛ-2 ( $r=-0,89$ ), ИЛ-10 ( $r=-0,79$ ). Между собой цитокины также коррелировали (*табл. 5*).

Наличие сильных корреляционных связей послужило основанием для определения уровня СРБ, как интегрального показателя уровня воспаления, что согласуется с данными литературы (Karadag F. et al., 2008).

На основании уровня СРБ инкурабельные больные РМЖ разделены на 3 основные группы: **1 группа – высокая реактивность:** СРБ 21-30 мг/л ( $n=58$ ; 40%); **2 группа – средняя реактивность:** СРБ 15-20,9 мг/л ( $n=53$ ; 36,6%); **3 группа – низкая реактивность:** СРБ 8,3-14,9 мг/л ( $n=34$ ; 24,4%). Статистических различий по возрасту в группах «высокой», «средней» и «низкой» реактивности не было.

#### **2.2.4 Определение групп лечения и схем терапии**

На основании выраженности воспалительного ответа больным из этих групп были назначены эмпирически подобранные схемы лечения.

Пациенткам 1 группы – на один месяц была назначена противовоспалительная терапия, которая включала в себя нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), гормоны и ингибиторы фосфодиэстеразы: ибупрофен 800 мг в сутки *per os*, дексаметазон 4 мг в/мышечно через день, пентоксифиллин 400 мг в сутки *per os*. С учётом ulcerогенного действия препаратов, пациентки дополнительно получали гастропротекторную терапию: омепразол 40 мг в сутки.

Пациентки 2 группы первые две недели получали идентичную терапию, после чего перешли на приём препаратов, влияющих на серотониновый и дофаминовый обмен, в зависимости от имеющихся симптомов. Поскольку группа была неоднородной по психосоматическому статусу, это учитывалось при выборе пре-

парата. При выявлении признаков депрессивного состояния пациентки переходили на приём пиразидола (антидепрессанта – обратимого ингибитора моноаминоксидазы типа А) в дозе 50 мг в сутки. Если утомляемость часто сопровождалась ажитацией, гиперрефлексией и появлением болевого синдрома в период лечения, то пациентки начинали приём ондансетрона в дозе от 8 до 16 мг в сутки. У 6 из них возникла необходимость в добавлении антиадренергического средства дигидроэрготамина мезилата 5 мг в сутки (или по 10-20 капель до 3 раз в день) в связи с появлением мигренеподобных головных болей.

При наличии социальной изоляции и инертности, снижении удовольствия от жизни, неверной оценки и мотивации с когнитивным замедлением, состояние расценивалось, как недостаточная активность допаминовых рецепторов с соответствующим назначением допаминомиметиков пикамилона (до 80 мг в сутки), ладастена (50 мг в сутки) или бупропиона (150 мг в сутки) после окончания гормональной терапии дексаметазоном (4 мг в/м через день).

В третьей группе сразу были назначены препараты, влияющих на серотониновый и дофаминовый обмен, в зависимости от имеющихся симптомов (по принципу, указанному для предыдущей группы).

Все использованные препараты имеют разрешение на применение в Российской Федерации, прошли необходимые клинические исследования, апробированы и используются в лечебных целях. Дозировки препаратов не превышали рекомендуемые и предельно допустимые суточные дозы.

Перед включением в исследуемые группы и назначением терапии все больные подписывали информированное согласие после получения объективной информации о пользе-риске применяемых препаратов.

**4-й этап исследования** состоял из динамического наблюдения за инкурабельными больными РМЖ, поскольку по окончании терапии (через месяц) все показатели измеряли повторно. Следующий анализ был произведён через 3 мес. после окончания терапии, выполнена статистическая обработка данных, определены выводы и рекомендации.

### 2.3. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в программе Microsoft Excel Inc.(версия 2010) с использованием метода вариационной статистики с вычислением для каждого показателя средней арифметической ( $M$ ), стандартного отклонения ( $m$ ); 145 наблюдений были разбиты на 18 вариационных рядов по формуле Старджеса. Для определения амплитуды ряда рассчитаны классовые интервалы по каждому параметру наблюдений. В целях выявления ошибочных результатов рассчитаны «выскакивающие» варианты с вероятностью  $P=0,05$  (5%). При сравнении массивов данных наблюдений для выявления зависимостей построена корреляционная решетка и рассчитаны коэффициенты корреляций между признаками исследований по методике вычисления критериев согласия Пирсона « $\chi$ -квадрат» ( $r$ , для параметрических данных) и Спирмена ( $\rho$ , для непараметрических данных). Полученные положительные результаты расценены, как прямая зависимость с разной силой связи между признаками, отрицательные результаты – как обратная корреляция также различной силы связи. Соответствие распределения исследуемых признаков нормальному распределению оценивалось с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для установления наличия взаимосвязи изучаемых параметров использованы методы однофакторного дисперсионного анализа. Дисперсионный анализ с повторными измерениями (множественное сравнение показателей измеренных 3 раза) представлен в виде значений F-критерия.

Ряд данных для построения диаграмм рассеяния обрабатывался в программе IBM SPSS Statistics 22. Рисунки со столбчатыми и ящичными диаграммами строились в программе GraphPad Prism 6.



## Глава 3. Собственные данные

### 3.1. Определение качества жизни по критериям

Анализ поисково-диагностических карт (ПДК).

Таблица 6

**Показатели качества жизни у инкурабельных больных раком молочной железы и здоровых женщин, обследованных по результатам опросника «Short Form Health Status Survey» (SF-36)**

№ п/п	Шкалы SF-36	Исследуемая группа до лечения (n=145)	Контрольная группа здоровых, диспансеризация (n=92)
1	Физическое функционирование (Physical Functioning – PF)	29,7±11,2*	82,5±7,2
2	Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP)	26,7±9,6*	70,7±5,4
3	Интенсивность боли (Bodily pain – BP)	41,3±13,2*	75,9±11,3
4	Общее состояние здоровья (General Health – GH)	38,5±11,2*	83,7±5,6
5	Жизненная активность (Vitality – VT)	31,7±17,1*	79,2±13,7
6	Социальное функционирование (Social Functioning – SF)	39,6±16,2*	86,5±8,3
7	Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE)	30,1±13,2*	79,2±12,2
8	Психическое здоровье (Mental Health – MH)	42,4±13,4*	81,7±9,5

Примечание: \* -  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой

При сравнении показателей качества жизни в основной (общей) исследуемой группе (n=145) с группой женщин сходного возраста, проходивших диспансеризацию, у которых не было обнаружено каких-либо хронических заболеваний, отмечено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение по признакам «Физическое

функционирование», «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», «Интенсивность боли», «Общее состояние здоровья», «Жизненная активность», «Социальное функционирование», «Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», «Психическое здоровье» (табл. 6).

Было отмечено значимое снижение исходных показателей качества жизни в исследуемой группе и по сравнению со второй контрольной группой (табл. 7). Группу сравнения больных РМЖ составили пациентки сопоставимого возраста (87 женщин), подвергавшиеся специализированному лечению в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и у которых прошло не менее 1 месяца после лечения без признаков прогрессирования заболевания (табл. 7).

Таблица 7

**Сравнение качества жизни у инкурабельных и прооперированных больных РМЖ по результатам опросника SF-36**

№ п/п	Шкалы SF-36	Исследуемая группа до лечения (n=145)	Оперированные по поводу рака молочной железы* (n=87)
1	Физическое функционирование (Physical Functioning – PF),	29,7±11,2**	53,2 ±10,3
2	Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP)	26,7±9,6**	45,6±11,3
3	Интенсивность боли (Bodily pain – BP)	41,3±13,2**	57,4±9,1
4	Общее состояние здоровья (General Health – GH)	38,5±11,2	45,2±10,0
5	Жизненная активность (Vitality – VT)	31,7±17,1**	51,5±12,5
6	Социальное функционирование (Social Functioning – SF)	39,6±16,2**	62,7±15,4
7	Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE)	30,1±13,2**	44,1±10,0
8	Психическое здоровье (Mental Health –MH)	42,4±13,4**	57,4 ±10,8

Примечание: \* Операция мастэктомии по поводу рака молочной железы (средний возраст – 44,9 года); \*\* - p<0,001 по сравнению с контрольной группой

По сравнению с контрольной группой у инкурабельных больных РМЖ отмечено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение по признакам «Физическое функционирование», «Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», «Интенсивность боли», «Жизненная активность», «Социальное функционирование», «Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», «Психическое здоровье» (табл.6).

Схожие данные были получены в других исследованиях (Зайнуллина Д.Р., 2015).

Уровень активности основной группы по шкалам Карновского и ECOG до начала терапии были также снижены ( $68,55 \pm 8,19$  и  $1,54 \pm 0,49$ , соответственно). Эти шкалы являются эквивалентами физического неблагополучия, основанными на оценке уровня повседневной активности и возможности самообслуживания. Опросник SF-36 отражает качество жизни в целом по совокупности критериев, отражая как психическое, так и физическое функционирование пациента в социуме.

Таким образом, получены данные о значимом снижении качества жизни у инкурабельных больных РМЖ по сравнению с двумя группами контроля, что указывает на физическое и психическое неблагополучие исследуемой группы с отсутствием строгой закономерности снижения по каком-либо дискретному признаку. С учётом того, что основными жалобами пациентов при этом являлись слабость и боль, необходимо было оценить эти патологические синдромы и их корреляцию между собой и с показателями качества жизни.

### **3.2. Оценка уровня слабости и болевого синдрома**

При анализе ответов инкурабельных больных РМЖ по краткому опроснику Brief Fatigue Inventory (BFI) степень утомляемости у них была на уровне «значительно выраженная» в 42% случаев, у остальных (58%) – «умеренно выраженная». Уровень болевого синдрома в группе по шкале ВАШ составил  $4,4 \pm 1,7$  балла (что требовало коррекции согласно «лестнице обезболивания ВОЗ»).

Корреляционный анализ до начала лечения в общей группе больных выявил среднюю ( $\rho=0,561$ ) значимую ( $p<0,0001$ ) положительную линейную зависимость между показателями ВФИ и уровнем болевого синдрома (рис.1).

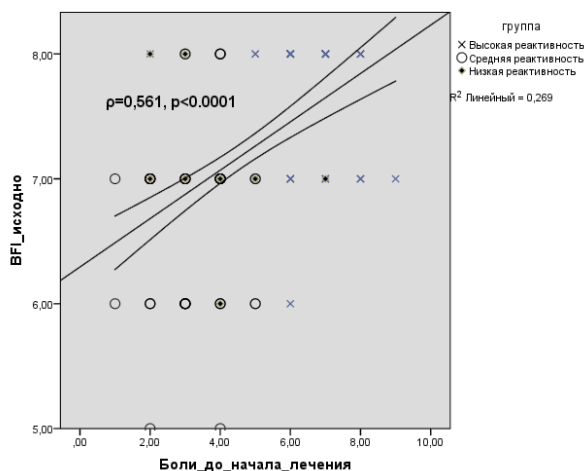


Рисунок 1. Диаграмма рассеяния для использованных показателей уровня утомляемости и болевого синдрома в исследуемой группе до начала лечения, исходные данные (использован критерий Спирмена для непараметрических данных, коэффициент  $\rho$  и степень статистической достоверности  $p$  указаны на рисунке)

Между индексом Карновского и уровнем боли до начала лечения отмечена сильная ( $\rho=-0,742$ ) значимая ( $p<0,0001$ ) отрицательная линейная зависимость (рис.2).

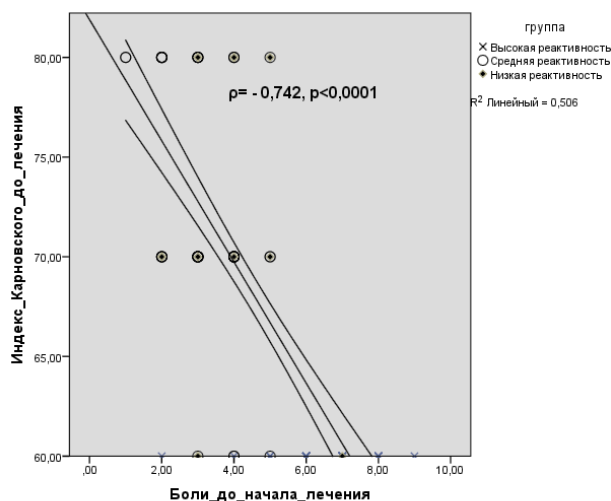


Рисунок 2. Диаграмма рассеяния для использованных показателей уровня активности по шкале Карновского и болевого синдрома в исследуемой группе до начала лечения, исходные данные (использован критерий Спирмена для непараметрических данных, коэффициент  $\rho$  и степень статистической достоверности  $p$  указаны на рисунке)

Сравнение болевого синдрома и шкалы ECOG также показало среднюю ( $\rho=0,616$ ) значимую ( $p<0,0001$ ) положительную линейную зависимость (рис.3).

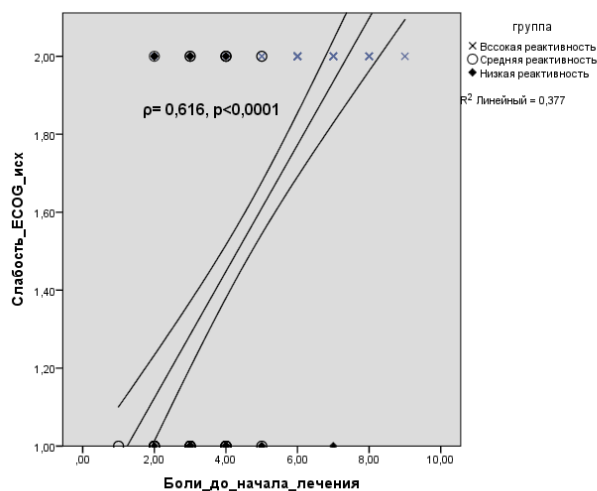


Рисунок 3. Диаграмма рассеяния для использованных показателей уровня дееспособности по шкале ECOG и болевого синдрома в исследуемой группе до начала лечения, исходные данные (использован критерий Спирмена для непараметрических данных, коэффициент  $\rho$  и степень статистической достоверности  $p$  указаны на рисунке)

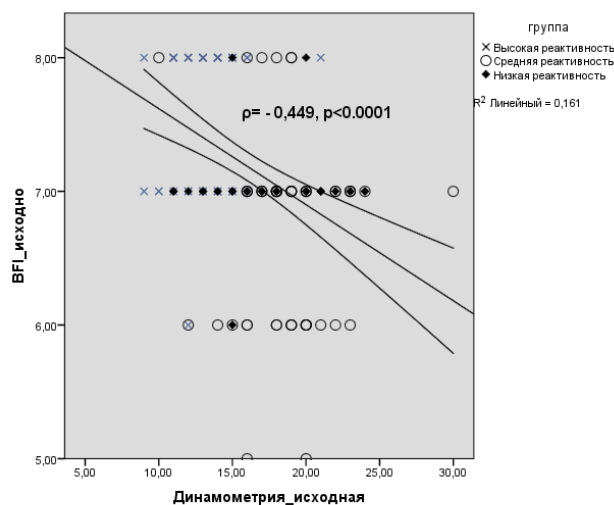


Рисунок 4. Диаграмма рассеяния для использованных показателей уровня утомляемости по шкале BFI и динамометрии в исследуемой группе до начала лечения, исходные данные (использован критерий Спирмена для непараметрических данных, коэффициент  $\rho$  и степень статистической достоверности  $p$  указаны на рисунке).

Результаты динамометрии в исследуемой группе показали значимое снижение мышечной силы по сравнению со средневозрастными показателями:  $16,1 \pm 3,9$  даН при норме для женщин  $30 \pm 5$  даН ( $p<0,001$ ). При этом не было отмечено зна-

чимого снижения мышечной массы: при индексе массы тела  $18,9 \pm 1,7$  (нормальные значения  $18,5 - 24,9$  кг/м<sup>2</sup>) индекс скелетной мышечной массы не снижался.

Между BFI и мышечной силой (показатели динамометрии, снятой с доминирующей руки) была отмечена средняя значимая отрицательная корреляция ( $\rho = -0,45$ ;  $p < 0,0001$ ; *рис. 4*), что согласуется с данными литературы (Kilgour R.D., 2010).

Между уровнем болевых ощущений и данными динамометрии также была выявлена средняя отрицательная корреляция ( $\rho = -0,55$ ; двухсторонняя, Спирмена значима на уровне 0,01).

Корреляция между утомлением (по шкале BFI) и физическим компонентом слабости, полученным с помощью кистевой динамометрии, позволяет судить о возможности объективизации показателей клинического интервью. Таким образом, получен инструмент верификации слабости, кистевая динамометрия, которая может служить скрининговым критерием определения уровня СРОС у инкурабельных больных РМЖ. С учетом принятой «нулевой гипотезы» о роли воспаления в поддержании СРОС и болевого синдрома необходима оценка степени воспалительного ответа у инкурабельных больных РМЖ.

### **3.3 Выявление воспаления**

В общей группе в начале исследования было отмечено наличие синдрома воспаления, который протекал без лихорадочной реакции и лейкоцитарного ответа (они служили критериями исключения на первом этапе). Так, уровень С-реактивного белка в группе был повышен до  $20,7 \pm 7,6$  мг/л. ФНО- $\alpha$  колебался в пределах  $10,47 \pm 3,24$  пг/мл при норме до 8,2 пг/мл. Между исходным уровнем СРБ и уровнем ФНО- $\alpha$ , а также между уровнем лейкоцитов и ФНО- $\alpha$  установлены сильные положительные корреляционные связи ( $r = 0,91$  и  $r = 0,92$ , соответственно), также как и между другими цитокинами (*рис. 5, на примере ИЛ-1 $\beta$* ).

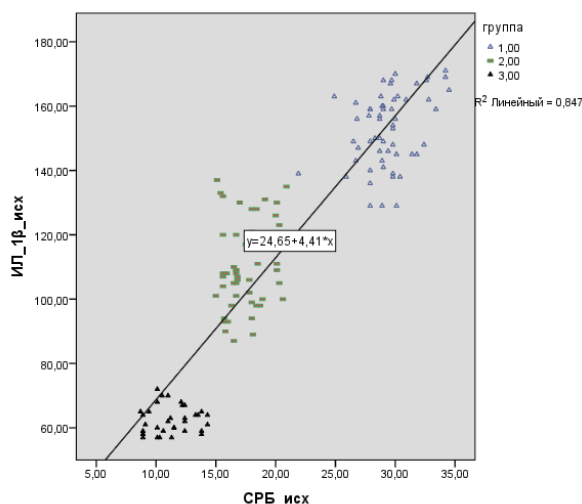


Рисунок 5. Корреляция между исходными уровнями СРБ и ИЛ-1 $\beta$  в общей группе (использован критерий Пирсона для параметрических данных)

С учётом данных литературы (Karadag F. et al., 2008) и на основании более выраженного внутригруппового различия уровень СРБ был принят за интегральный показатель воспалительного ответа (который коррелировал с воспалительным индексом и провоспалительным цитокинами по совокупности признаков). Сильная значимая положительная корреляция представлена на *рис.6*:  $r=0,72$ ,  $p<0,0001$ .

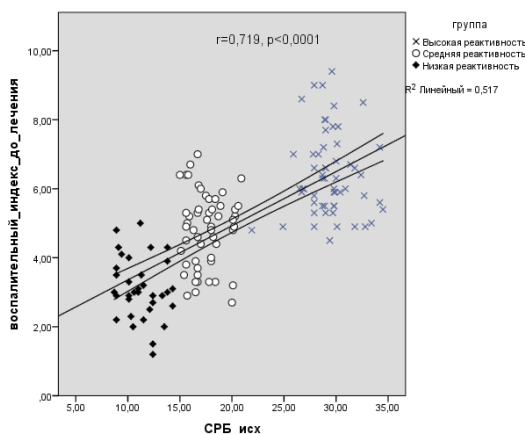


Рисунок 6. Корреляция между исходным уровнем СРБ и воспалительным индексом в общей группе (использован критерий Пирсона для параметрических данных, значения представлены на рисунке, объяснения в тексте)

Степень противовоспалительной активности по ИЛ-10 (норма  $<9,1$  пг/мл) и противоопухолевой защиты по ИЛ-2 была относительно снижена (норма до 10 пг/мл) в одинаковой степени: по  $4,0 \pm 0,7$  пг/мл. Между уровнем СРБ и противо-

воспалительными цитокинами были выявлены сильные отрицательные корреляции (табл. 5): для ИЛ-2 ( $r=-0,89$ ), для ИЛ-10 ( $r=-0,79$ ).

Таким образом, показано, что у инкурабельных больных РМЖ имеются признаки воспалительного ответа при отсутствии острой лихорадочной реакции и без активации противовоспалительной активности и противоопухолевого иммунитета, что указывает на хронический специфический характер процесса. Для определения взаимовлияния имеющихся патологических синдромов необходимо оценить уровень их взаимосвязей между собой.

### 3.4 Взаимовлияние патологических синдромов

Для оценки взаимодействия слабости, боли и воспаления была построена корреляционная решётка уровня СРБ и данными шкал VFI, ECOG, Карновского и ВАШ, а также с показателями динамометрии.

Выявлена средняя ( $\rho=0,67$ ) положительная значимая ( $p<0,0001$ ) корреляция между уровнем слабости по шкале ECOG и цифрами СРБ (рис. 7).

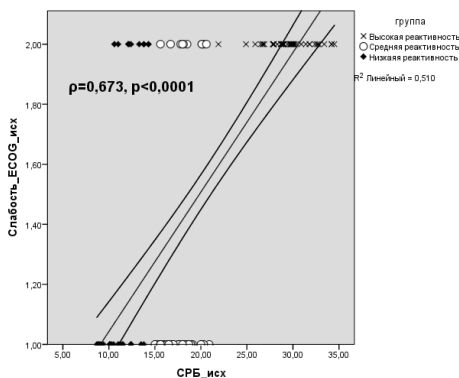


Рисунок 7. Диаграмма рассеяния для использованных показателей уровня дееспособности по шкале ECOG и уровнем воспаления (по СРБ) в исследуемой группе до начала лечения, исходные данные (использован критерий Спирмена для непараметрических данных, коэффициент  $\rho$  и степень статистической достоверности  $p$  указаны на рисунке).

В тоже время между индексом Карновского и СРБ была выявлена сильная отрицательная корреляция ( $\rho=-0,77$ ,  $p<0,0001$ , рис. 8)



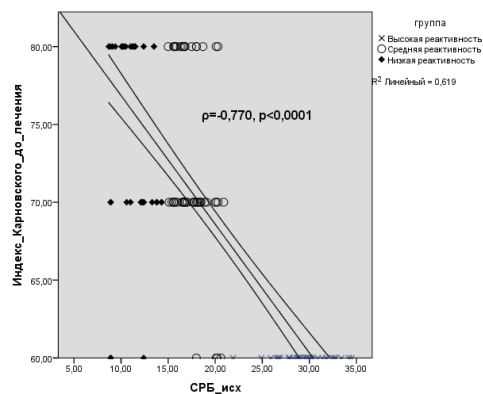


Рисунок 8. Диаграмма рассеяния для использованных показателей уровня ежедневной активности по шкале Карновского и уровнем воспаления (по СРБ) в исследуемой группе до начала лечения, исходные данные (использован критерий Спирмена для непараметрических данных, коэффициент  $\rho$  и степень статистической достоверности  $p$  указаны на рисунке).

Между уровнем утомляемости (по VFI) и СРБ также показана корреляция средней степени ( $\rho=0,45$ ,  $p<0,0001$ , *рис.9*)

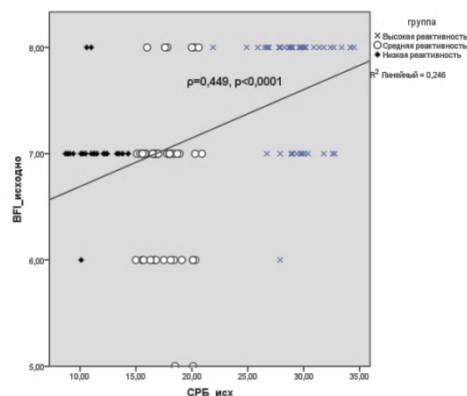


Рисунок 9. Диаграмма рассеяния для использованных показателей уровня утомляемости по шкале VFI и уровнем воспаления (по СРБ) в исследуемой группе до начала лечения, исходные данные (использован критерий Спирмена для непараметрических данных, коэффициент  $\rho$  и степень статистической достоверности  $p$  указаны на рисунке).

Эти данные показывают, что наличие воспаления влияет на уровень ежедневной активности, дееспособности и утомляемости, снижая качество жизни инкурабельных больных РМЖ.

Снижение мускульной силы доминирующей руки подтверждено отрицательной значимой корреляцией средней силы ( $r=-0,62$ ,  $p<0,0001$ ) между показателями динамометрии и уровнем СРБ (*рис.10*)

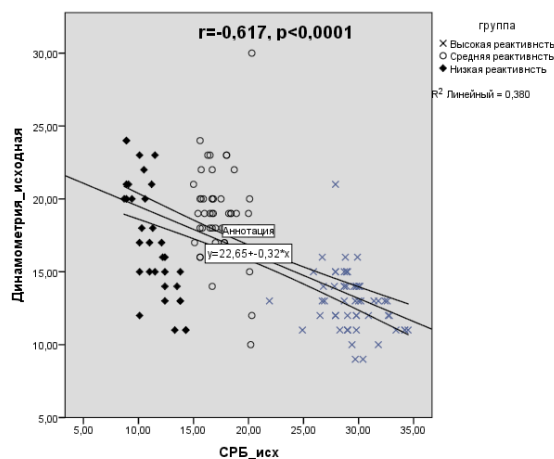


Рисунок 10. Диаграмма рассеяния для использованных показателей динамометрии и уровнем воспаления (по СРБ) в исследуемой группе до начала лечения, исходные данные (использован критерий Пирсона для параметрических данных, коэффициент  $r$  и степень статистической достоверности  $p$  указаны на рисунке).

Взаимовлияние уровня воспаления и болевого синдрома подтверждено положительной значимой корреляцией средней силы ( $\rho=0,66$ ,  $p<0,0001$ , *рис.11*).

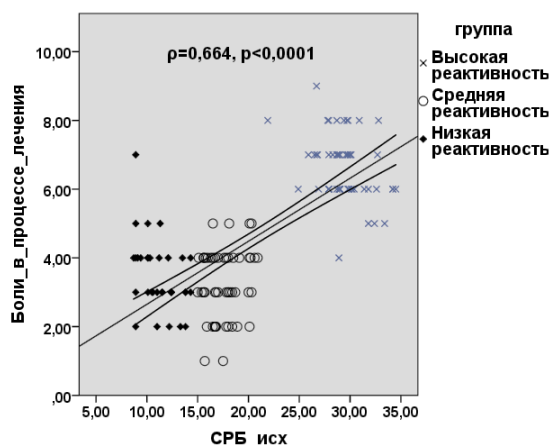


Рисунок 11. Диаграмма рассеяния для использованных показателей динамометрии и уровнем воспаления (по СРБ) в исследуемой группе до начала лечения, исходные данные (использован критерий Спирмена для непараметрических данных, коэффициент  $\rho$  и степень статистической достоверности  $p$  указаны на рисунке).

Таким образом, показано влияние воспаления на физический компонент качества жизни: физическое функционирование (в эквиваленте динамометрии) и интенсивность боли (в эквиваленте баллов по шкале ВАШ).

Выявление значимого влияния воспалительного ответа на показатели качества жизни при неоднородной клинической картине у инкурабельных больных РМЖ определило необходимость разделения общей группы на подгруппы.

### 3.5 Влияние уровней воспаления на показатели качества жизни

Все пациентки были разделены на три основные группы: 1 группа – значения СРБ 21-30 мг/л (n=58; 40%); 2 группа СРБ 15-20,9 мг/л (n=53; 36,6%); 3 группа – СРБ колебался в пределах 8,3-14,9 мг/л (n=34; 24,4%). В дальнейшем все показатели оценивались в трёх выделенных группах, исходная характеристика которых представлена в *табл. 8*.

Таблица 8

#### Сравнительная внутригрупповая характеристика инкурабельных пациенток до начала терапии (M±m)

№ п/п	Показатели	1 группа «высокая реактивность» n=58	2 группа «средняя реактивность» n=53	3 группа «низкая реактивность» n=34
1	Возраст, года	46,9±10,3	47,5±9,8	48,3±9,0
2	Лейкоциты, тыс.×10 <sup>9</sup> /л	9,6±1,2	6,8±1,1	4,9±0,6
3	Гемоглобин, г/л	109,0±8,3	110,1±7,6	108,0±7,4
4	СРБ, мг/мл	29,4±2,3	17,5±1,6	11,2±1,7
5	ФНО-α, пг/мл	13,7±1,1	9,8±1,3	5,9±0,5
6	ИЛ-1β, пг/мл	15,3±1,1	11,1±1,3	6,2±0,4
7	ИЛ-2, пг/мл	3,2±0,2	4,5±1,2	4,7±0,4
8	ИЛ-6, пг/мл	17,9±0,6*	12,4±1,2	4,2±0,5
9	ИЛ-8, пг/мл	16,5±0,6*	12,6±1,1	6,9±1,6
10	ИЛ-10, пг/мл	3,3±0,2	4,6±0,3	4,4±0,4
11	Осмолярность, мОсм/л	304,6±3,1	291,0±5,2	287,2±5,2
12	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	17,9±0,5	19,6±1,8	19,3±2,1
13	KPI, %	60,2±1,3	72,6±5,8	74,1±6,3
14	ЕСОG, баллы	2,0±0	1,2±0,4	1,3±0,4
15	VFI, баллы	7,7±0,5	6,7±0,7	7,0±0,3
16	Динамометрия, даН	13,0±2,0*	18,8±3,1	17,2±3,8
17	ВАШ, баллы	6,6±0,9*	3,2±1,0	3,5±1,0

Примечание: \* - p<0,001 по сравнению с группой «низкой реактивности»

В группе «высокой реактивности» была отмечена наиболее выраженная усталость (шкалы KPI, ЕСОG, VFI, *табл. 2*). Максимальное снижение показателей динамометрии также наблюдалось в этой группе: 13,0±2,0 даН (при нормальных значениях 30±5 даН) – в 2,5 раза. В этой же группе зафиксирована гиперосмолярность 304,6±3,1 мОсм/л при расчётном ВИ более 2,5, что в совокупности с «реактивным» цитокиновым профилем (ФНОα, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-

8) указывает на взаимосвязь системного воспаления, нарушений водно-электролитного баланса и слабостью. Болевой синдром в этой группе также имел максимальные значения ( $6,6 \pm 0,9$  по шкале ВАШ), по сравнению с двумя другими группами (табл. 8).

При распределении показателей качества жизни по группам реактивности, значимое снижение по признакам «физическое функционирование» (24,7 балла) и «жизненная активность» (21,7 балла) выявлены 1-й группе (рис. 12). Физический компонент здоровья в целом (Physical health – PH) был значимо ниже в группе с высокими значениями СРБ и реактивным цитокиновым профилем, что указывает на значимую роль уровня воспаления (рис. 12).

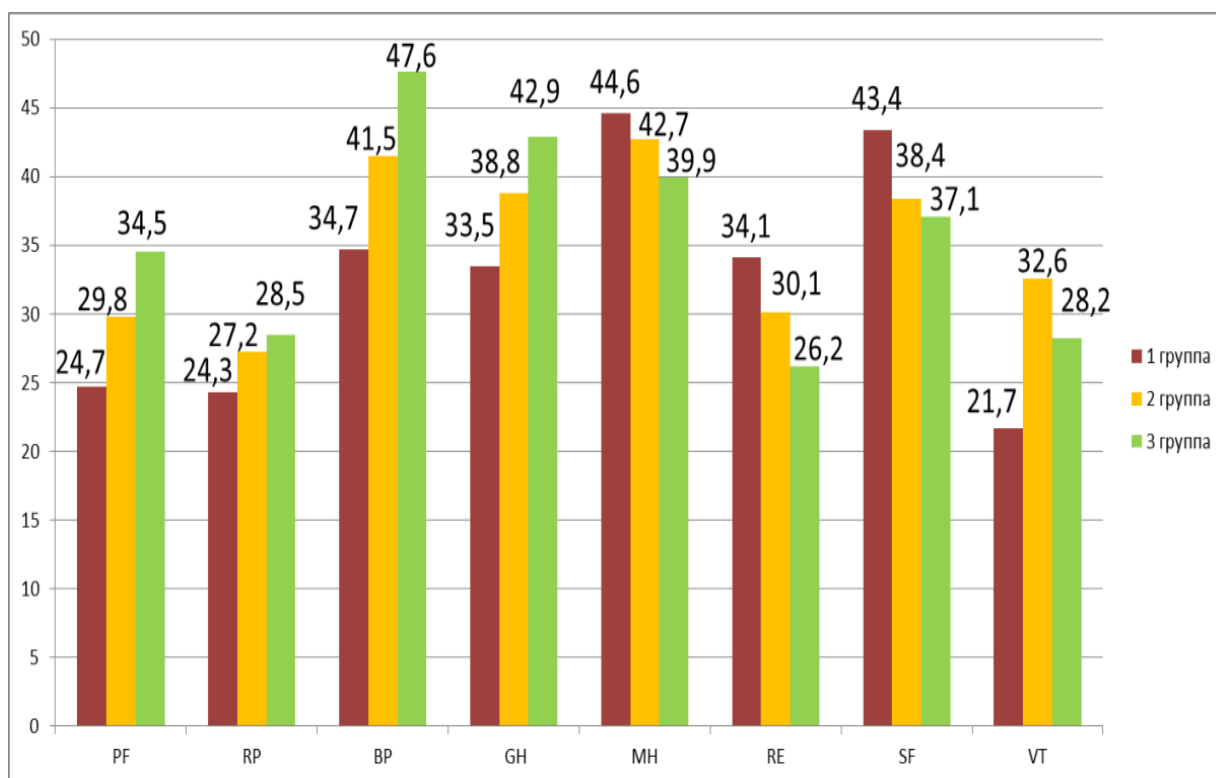


Рисунок 12. Показатели качества жизни по данным опросника MOS-SF-36 в исследуемых группах до начала терапии, где показатели физического компонента здоровья: PF – Физическое функционирование; RP – Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – Интенсивность боли; GH – Общее состояние здоровья. Показатели психологического компонента здоровья: MH – Психическое здоровье; RE – Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; SF – Социальное функционирование; VT – Жизненная активность. 1 группа – СРБ 21-30 мг/л (n=58); 2 группа – СРБ 15-20,9 мг/л (n=53); 3 группа – СРБ 8,3-14,9 мг/л (n=34).

В то же время психологический компонент здоровья (Mental Health – МН) был существенно снижен в группе с низкими значениями СРБ (рис.12), что указывает на наличие дополнительных механизмов формирования неблагополучия у инкурабельных больных РМЖ, например, центрального характера.

С учётом изначального разделения групп по уровню СРБ и из-за меньшего предела вариации признака, и сложности выявления корреляции, корреляционный анализ по группам не проводился. Вместо этого проводился дисперсионный анализ: F-критерий с повторными измерениями (множественное сравнение показателей измеренных 3 раза, табл.9).

Степень утомляемости (BFI) была на уровне «значительно выраженная» в группе с высокими значениями СРБ и реактивным цитокиновым профилем, и на уровне «умеренно выраженная» в группах со средними и низкими значениями СРБ (табл.8). Сравнимые результаты наблюдались при определении мышечной силы, что подтвердило корреляцию уровня воспалительного ответа и степени утомляемости и слабости (табл.8, рис.13).

Таблица 9

#### Дисперсионный анализ значения критериев внутри групп

Группа	1 группа		2 группа		3 группа	
	F=	p=	F=	p=	F=	p=
ФНО	240,46	<0,0001	175,82	<0,0001	46,27	<0,0001
ИЛ-1β	638,76	<0,0001	107,29	<0,0001	10,47	<0,0001
ИЛ-2	139,97	<0,0001	90,45	<0,0001	27,2	<0,0001
ИЛ-6	919,37	<0,0001	245,89	<0,0001	0,91	0,414
ИЛ-8	1319,40	<0,0001	776,32	<0,0001	7,80	0,002
ИЛ-10	1098,45	<0,0001	0,643	0,530	2,06	0,114
СРБ	1264,5	<0,0001	145,2	<0,0001	1,05	0,360
Осмолярность	95,5	<0,0001	54,9	<0,0001	4,09	0,013
Динамометрия	813,74	<0,0001	306,54	<0,0001	79,65	<0,0001

В группах «средней» и «низкой» реактивности также было отмечено снижение жизненных показателей и мускульной силы доминирующей кисти, однако в меньшей степени (табл.8, рис.13).

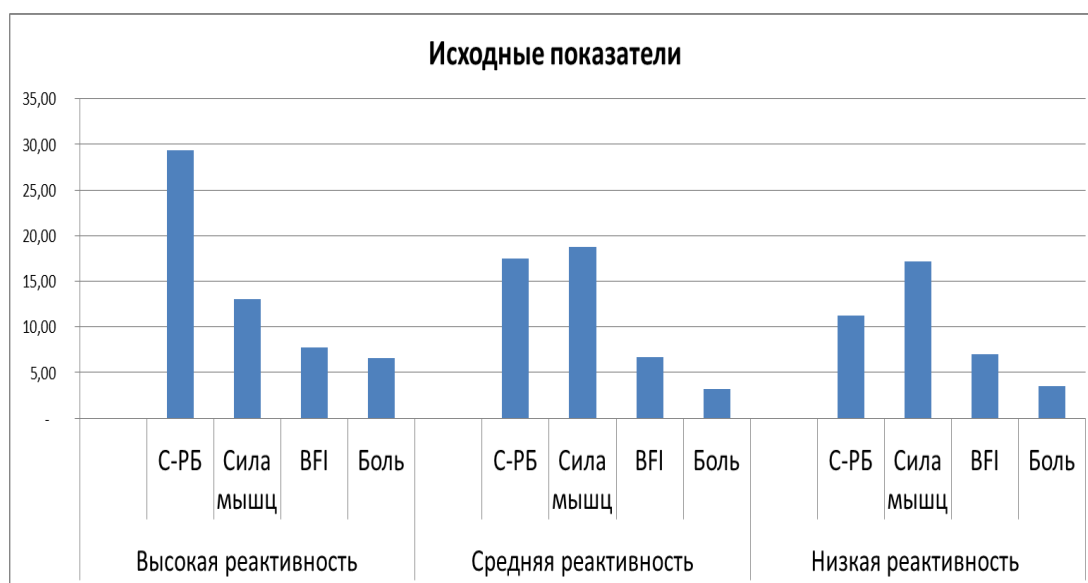


Рисунок 13. Сопоставление данных внутри групп по уровню воспаления, динамометрии, уровню утомляемости и болевому синдрому. Полученные данные показывают, что при повышении уровня С-РБ, выбранного нами, как интегральный показатель уровня воспаления, значительно уменьшена сила мышц, и больший уровень боли, по сравнению с другими группами.

Таким образом, было показано, что воспаление вносит свой вклад в поддержание слабости и боли, а на качество жизни влияет как воспаление само по себе, так и его уровень. В этом случае эмпирически подобранная терапия, основанная на уровне воспалительного ответа, должна приводить к улучшению качества жизни.

### 3.6 Оценка эффективности терапии

С учётом «нулевой гипотезы», что воспаление выступает ведущим механизмом поддержания слабости и болевого синдрома в 1 группе, пациенткам была назначена противовоспалительная терапия сроком на один месяц с последующей проверкой показателей в двух контрольных точках: сразу после окончания лечения и через 3 месяца (*табл.10*).

Одним из серьёзных наблюдений явилось снижение уровня СРБ на 51% от исходных значений с параллельным нарастанием показателя мышечной силы на 96,2% (с  $13,0 \pm 2,0$  даН до  $25,5 \pm 2,6$  даН) и повышением активности. Также по окончании терапии было отмечено снижение осмолярности и незначительные ко-

лебания значений цитокинового ряда с последующим их постепенным нарастанием к 3 месяцу, что указывает на недостаточную устойчивость состояния после однократного курсового лечения (табл.10).

Таблица 10

**Результаты терапии противовоспалительными препаратами в 1 группе**

№ п/п	Показатели	1 группа «высокая реактивность» n=58 (M±m)		
		До начала терапии	Сразу после окончания терапии	Через 3 месяца после окончания терапии
1	СРБ, мг/мл	29,4±2,3	14,5±1,2	16,9±1,7
2	ФНО-α, пг/мл	13,7±1,1	12,3±0,9	13,2±1,1
3	ИЛ-1β, пг/мл	15,3±1,1	14,0±1,0	14,2±1,0
4	ИЛ-2, пг/мл	3,2±0,2	3,5±0,2	3,4±0,2
5	ИЛ-6, пг/мл	17,9±0,6	15,9±0,7	16,2±0,7
6	ИЛ-8, пг/мл	16,5±0,6	9,3±0,8	9,6±0,8
7	ИЛ-10, пг/мл	3,3±0,2	4,4±0,2	4,6±0,2
8	Осмолярность, мОсм/л	304,6±3,1	299,0±2,8	300,9±1,4
9	KPI,%	60,2±1,3	72,6±4,3	69,5±2,9
10	ЕСОГ, баллы	2,0±0	1,0±0,1	1,2±0,4
11	ВFI, баллы	7,7±0,5	6,7±0,5	6,9±0,7
12	Динамометрия, даН	13,0±2,0	25,5±2,6	23,3±2,6
13	ВАШ, баллы	6,6±0,9	3,2±1,1	2,5±0,9

Другим возможным механизмом развития слабости (центрального генеза) считается нарушение в моноаминэргической системе, которое может сопровождать воспаление или протекать без него (Chaudhuri A., O Behan P., 2004). В этом случае мышечная слабость может быть обусловлена увеличением количества серотонина в моторных нервных волокнах (Chaudhuri A., O Behan P., 2000). Данные литературы указывают, что терапия ингибиторами обратного захвата серотонина в этом случае уменьшает проявления слабости (Brown L.F., Kroenke K., 2009). При этом уровни серотонина и дофамина в периферической крови не отражают степень их содержания в нейронах. Таким образом, пациенткам третьей группы (с наименьшими значениями СРБ и ВИ) была назначена монотерапия ингибиторами обратного захвата серотонина или допаминомиметиками, а пациентки второй группы первые две недели принимали противовоспалительную терапию (для кор-

рекции воспалительного ответа), с последующим переходом на моноаминергическую терапию. Результаты терапии в обеих группах представлены в *табл. 10*.

Во второй группе, получавшей последовательную комбинированную терапию противовоспалительными препаратами (2 недели) и нормализующими моноаминергическую систему (2 недели), также было отмечено снижение СРБ, но лишь на 25% (по сравнению с показателями 1 группы). На этом фоне также улучшились показатели динамометрии с  $18,8 \pm 3,1$  даН до  $28,4 \pm 2,5$  даН (+51,1%; *табл. 11*).

Таблица 11

### Результаты терапии во 2 и 3 группах

№ п/п	Показатели	2 группа «средняя реактивность» n=53 (M±m)			3 группа «низкая реактивность» n=34 (M±m)		
		До начала терапии	Сразу после окончания терапии	Через 3 месяца после окончания терапии	До начала терапии	Сразу после окончания терапии	Через 3 месяца после окончания терапии
1	СРБ, мг/мл	17,5±1,6	13,2±1,8	14,0±1,8	11,2±1,7	11,2±1,8	11,3±1,7
2	ФНОα, пг/мл	9,8±1,3	8,9±1,3	9,5±1,4	5,9±0,5	5,7±0,5	6,0±0,6
3	ИЛ-1β, пг/мл	11,1±1,3	11,6±1,3	10,7±1,2	6,2±0,4	6,2±0,4	6,4±0,6
4	ИЛ-2, пг/мл	4,5±1,2	4,7±0,2	4,6±0,2	4,7±0,4	4,9±0,4	4,8±0,4
5	ИЛ-6, пг/мл	12,4±1,2	11,3±1,1	11,7±1,1	4,2±0,5	4,3±0,5	4,2±0,4
6	ИЛ-8, пг/мл	12,6±1,1	7,2±0,6	7,5±0,6	6,9±1,6	6,8±1,6	6,8±1,6
7	ИЛ-10, пг/мл	4,6±0,3	4,7±0,1	4,6±0,1	4,4±0,4	4,5±0,3	4,5±0,3
8	Осмолярность, мОсм/л	291,0±5,2	287,7±4,7	289,3±4,8	287,2±5,2	287,0±4,5	288,4±4,7
9	КРІ,%	72,6±5,8	81,9±5,1	78,5±5,6	74,1±6,3	82,6±6,0	81,2±5,2
10	ЕСОГ, баллы	1,2±0,4	0,8±0,4	1,0±0	1,3±0,4	0,5±0,5	0,7±0,4
11	ВFI, баллы	6,7±0,7	5,5±0,6	6,1±0,6	7,0±0,3	5,9±0,2	6,5±0,5
12	Динамометрия, даН	18,8±3,1	28,4±2,5	26,5±2,4	17,2±3,8	24,5±3,8	22,5±3,0
13	ВАШ, баллы	3,2±1,0	2,5±0,8	1,8±0,6	3,5±1,0	2,4±0,9	2,0±0,8



В третьей группе, не имевшей выраженной воспалительной реакции и получавшей монотерапию препаратами, нормализующими серотониновый/дофаминовый обмен, была отмечена положительная динамика в уровне активности (с повышением индекса Карновского на 10% и снижением баллов ECOG и ВFI до 0,5 и 4,0, соответственно) с подтверждением субъективных ощущений показателями кистевой динамометрии и с улучшением их на 42,4% (табл.11).

Таблица 12

**Внутригрупповые колебания цитокинов после окончания терапии  
в общей группе**

		СРБ_ после	ИЛ_1 $\beta$ _ после	ФНО_ после	ИЛ_6_ после	ИЛ_8_ после	ИЛ_10_ после	ИЛ_2_ после
СРБ_ после	Корреляция Пирсона	1	,580					
	Знач. (двух- сторонняя)		,000					
	N	144	144					
ИЛ_1 $\beta$ _ после	Корреляция Пирсона	<b>,580</b>	1					
	Знач. (двух- сторонняя)	<b>,000</b>						
	N	<b>144</b>	144					
ФНО_ после	Корреляция Пирсона	<b>,589</b>	,949	1				
	Знач. (двух- сторонняя)	<b>,000</b>	,000					
	N	<b>144</b>	144	144				
ИЛ_6_ после	Корреляция Пирсона	<b>,660</b>	,938	,932	1			
	Знач. (двух- сторонняя)	<b>,000</b>	,000	,000				
	N	<b>144</b>	144	144	144			
ИЛ_8_ после	Корреляция Пирсона	<b>,316</b>	,700	,706	,623	1		
	Знач. (двух- сторонняя)	<b>,000</b>	,000	,000	,000			
	N	<b>144</b>	144	144	144	144		
ИЛ_10_ после	Корреляция Пирсона	<b>-,286</b>	-,264	-,285	-,212	-,350	1	
	Знач. (двух- сторонняя)	<b>,001</b>	,001	,001	,011	,000		
	N	<b>144</b>	144	144	144	144	144	
ИЛ_2_ после	Корреляция Пирсона	<b>-,495</b>	-,816	-,789	-,768	-,721	,392	1
	Знач. (двух- сторонняя)	<b>,000</b>	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	<b>144</b>	144	144	144	144	144	144

Интересным наблюдением явилось то, что после окончания терапии уровень болевых ощущений продолжал снижаться во всех группах, при неизменной дозе и кратности введения анальгетиков.

По окончании терапии значимых корреляций по цитокиновому профилю внутри каждой группы выявить не удалось, однако в общей группе были отмечены колебания разной степени силы по отношению к интегральному показателю СРБ и между собой, *табл.12*. Интересно, что уровень противовоспалительной активности имел самую слабую корреляцию с СРБ и провоспалительными цитокинами ( $r=-0,29$ , *табл.12*).

Динамическое исследование ПДК в общей группе показало изменение качества жизни в сторону улучшения по одному и более признакам, по сравнению с исходными значениями по окончании терапии (*табл.13*).

Таблица 13

**Динамика показателей качества жизни у инкурабельных больных раком молочной железы на различных этапах исследования по результатам опросника «Short Form Health Status Survey» (SF-36)**

№ п/п	Шкалы SF-36	Группа в целом (n=145) (M±m)		
		До лечения	Сразу после окончания терапии*	Через 3 месяца после окончания терапии
1	Физическое функционирование (Physical Functioning – PF)	29,7±11,2	42,8±17,4	34,8±13,4
2	Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP)	26,7±9,6	31,7±18,0	21,2±8,5
3	Интенсивность боли (Bodily pain – BP)	41,3±13,2	50,0±17,4	48,3±18,4
4	Общее состояние здоровья (General Health – GH)	38,5±11,2	42,2±11,5	40,7±11,9
5	Жизненная активность (Vitality – VT)	31,7±17,1	39,0±18,2	37,3±19,6
6	Социальное функционирование (Social Functioning – SF)	39,6±16,2	49,6±17,8	43,7±16,7
7	Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE)	30,1±13,2	47,8±17,9	41,0±14,5
8	Психическое здоровье (Mental Health – MH)	42,4±13,4	53,5±14,3	49,5±13,6

Примечание: \*- достоверные различия в показателях до и после лечения ( $p<0,01$ )

Если до терапии физический компонент здоровья (Physical health – PH) был значимо ниже в группах с высокими и средними значениями СРБ и реактивным цитокиновым профилем, а психологический компонент здоровья (Mental Health – MH) был существенно снижен в группе с низкими значениями С-РБ (рис.12), то после проведения терапии эти показатели в группах статистически не различались (табл.14).

Таблица 14

**Динамика некоторых показателей качества жизни в группах на различных этапах исследования по результатам опросника «Short Form Health Status Survey» (SF-36)**

Группы и этапы исследования		Физическое функционирование (Physical Functioning – PF)	Жизненная активность (Vitality – VT)	Социальное функционирование (Social Functioning – SF)	Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE)
1 группа (n=58)	До лечения	24,7±4,2	21,7±3,1	43,4±6,2	34,1±3,2
	Сразу после окончания терапии	32,8±7,4	37,0±10,2	49,4±7,8	47,8±7,9
	Через 3 месяца после окончания терапии	30,8±3,4	34,0±9,6	42,5±6,7	43,0±4,5
2 группа (n=53)	До лечения	29,8±8,2	32,6±7,2	38,4±8,2	30,1±5,7
	Сразу после окончания терапии	40,5±7,4	39,0±8,1	48,8±5,8	43,8±4,5
	Через 3 месяца после окончания терапии	38,8±10,4	37,3±9,6	44,7±7,9	41,0±6,5
3 группа (n=34)	До лечения	34,5±5,2	28,2±7,1	37,1±6,1	26,2±3,2
	Сразу после окончания терапии	42,8±9,4	39,0±8,2	49,1±9,8	47,4±7,1
	Через 3 месяца после окончания терапии	41,3±10,4	38,2±7,5	43,7±9,7	42,2±8,5

Примечание: \* Внутригрупповые колебания статистически значимые (p<0,01).

Динамическое наблюдение за показателями качества жизни в группе высокой реактивности показало изменение качества жизни с повышением физического

(с  $24,7 \pm 4,2$  до  $32,8 \pm 7,4$  баллов), социального (с  $43,4 \pm 6,2$  до  $49,4 \pm 7,8$  баллов) и ролевого функционирования (с  $34,1 \pm 3,2$  до  $47,8 \pm 7,9$  баллов), а также жизненной активности (с  $21,7 \pm 3,1$  до  $37,0 \pm 10,2$  баллов, *табл. 14*).

В этой же группе на фоне противовоспалительной терапии наблюдалось максимальное улучшение признака «Общее состояние здоровья» с  $33,5 \pm 3,2$  до  $52,2 \pm 7,5$ , что может указывать на значимое влияние системного воспаления на качество жизни (*рис. 14*).

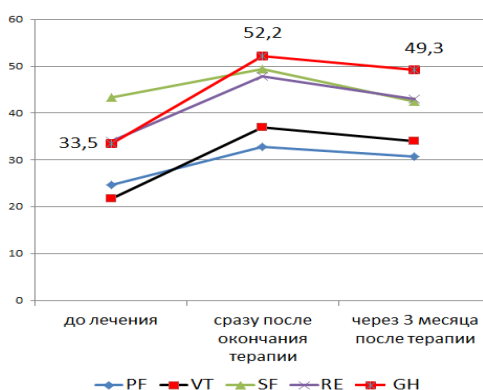


Рисунок 14. Динамика показателей качества жизни в группе с реактивным цитокиновым профилем до начала терапии, сразу после и через 3 месяца после окончания лечения, PF – Физическое функционирование; VT – Жизненная активность; SF – Социальное функционирование; RP – Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; GH – Общее состояние здоровья.

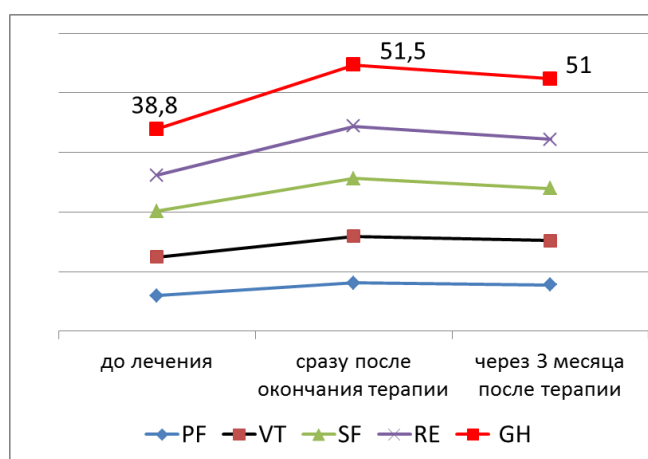


Рисунок 15. Динамика показателей качества жизни в группе «средней реактивности» до начала терапии, сразу после и через 3 месяца после окончания лечения, PF – Физическое функционирование; VT – Жизненная активность; SF – Социальное функционирование; RP – Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; GH – Общее состояние здоровья.

В группе «средней реактивности» также была получена положительная динамика по всем признакам (рис.15) с сохранением показателей к 3 месяцу после окончания терапии.

Признак «социальное функционирование» и «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» до лечения был значимо снижен в группе «низкой реактивности» (рис. 16). По окончании терапии препаратами, нормализующими обмен серотонина и дофамина, было отмечено значимое улучшение (табл.14, рис.16). Признак «Общее состояние здоровья» также улучшился с  $42,9 \pm 3,6$  до  $57,7 \pm 4,5$ , что может указывать на значимое влияние моноаминергической системы на качество жизни (рис.16). По окончании терапии и через 3 месяца между группами статистически достоверные отличия ни по одному из признаков не выявлены.

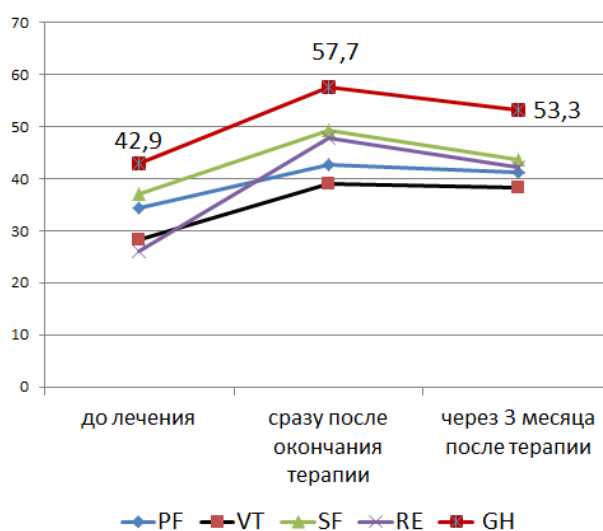


Рисунок 16. Динамика показателей качества жизни в группе с низкими значениями СРБ до начала терапии, сразу после и через 3 месяца после окончания лечения, PF – Физическое функционирование; VT – Жизненная активность; SF – Социальное функционирование; RP – Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; GH – Общее состояние здоровья.

Для каждой группы отдельно проверяли достоверность различий по времени анализа (дисперсионный анализ с повторными измерениями) и применяли апостериорные критерии с учётом поправки Бонферони для попарных сравнений. Для балльных показателей значения представлены в виде межквартильного раз-

маха («коробочки») и минимума-максимума («усики»); использован критерий Фридмана.

Учитывая «нулевую гипотезу» значения воспаления в поддержании патологических синдромов, в группах была оценена динамика интегрального показателя воспалительного ответа на различных этапах исследования. В первой и второй группах получены статистически значимые колебания уровня СРБ с регрессионной динамикой на фоне противовоспалительной терапии (рис.17). В группе «низкой реактивности» колебаний СРБ не отмечено.

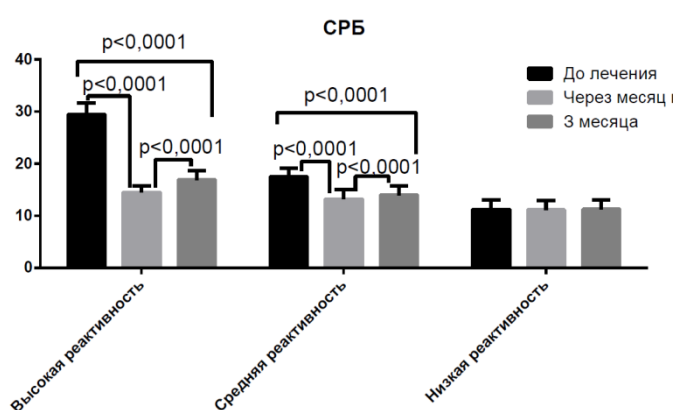


Рисунок 17. Внутригрупповое распределение значений СРБ в начале исследования и после окончания терапии

Кроме того, на фоне противовоспалительной терапии в 1-й и 2-й группах отмечено снижение осмолярности, что также является критерием эффективности проводимой терапии (рис.18).

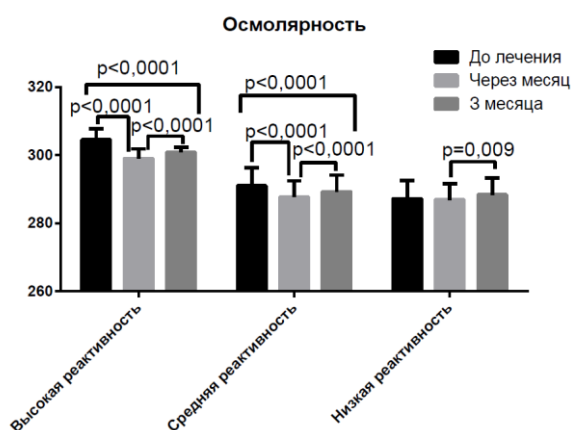


Рисунок 18. Изменение осмолярности, как критерия нарушений водно-электролитного обмена.

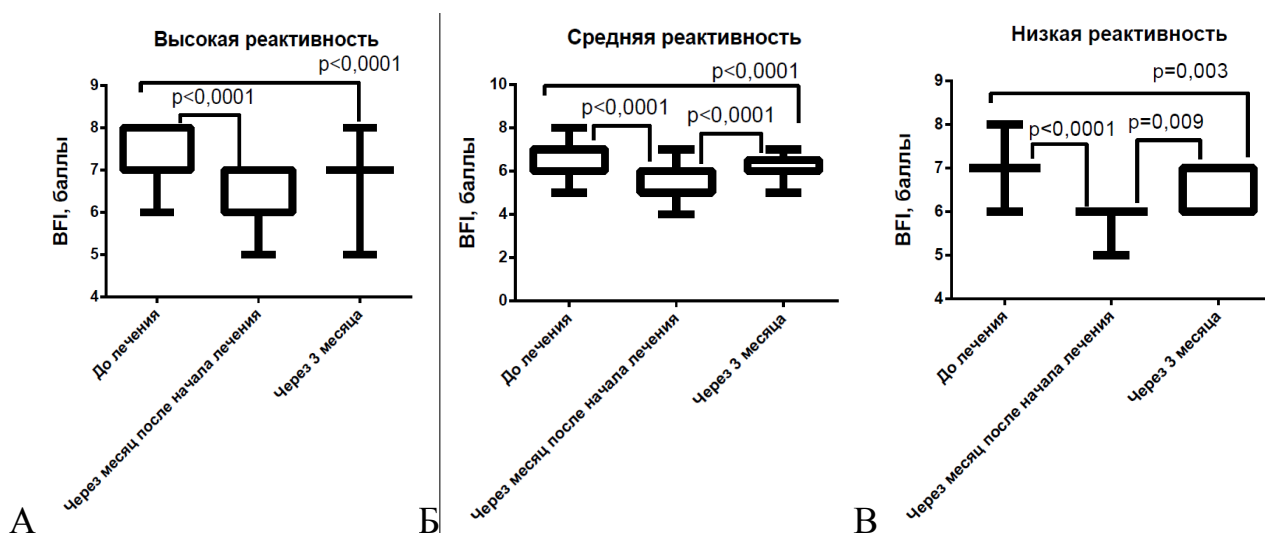


Рисунок 19. Динамика степени утомляемости в группах высокой (А), средней (Б) и низкой (В) реактивности.

На фоне проводимой терапии во всех группах отмечена положительная динамика уровня утомляемости, что внесло свой вклад в повышение качества жизни (рис.19). Напомним, что в 1-й и 2-й группах пациентки принимали противовоспалительную терапию, на фоне которой снижался уровень СРБ и осмолярность. В 3-й группе противовоспалительной терапии не было, и СРБ и осмолярность практически не менялись, однако также наблюдалось уменьшение утомляемости. Это может указывать на другие (центральные) механизмы формирования и/или поддержания СРОС, что требует дальнейшего изучения.

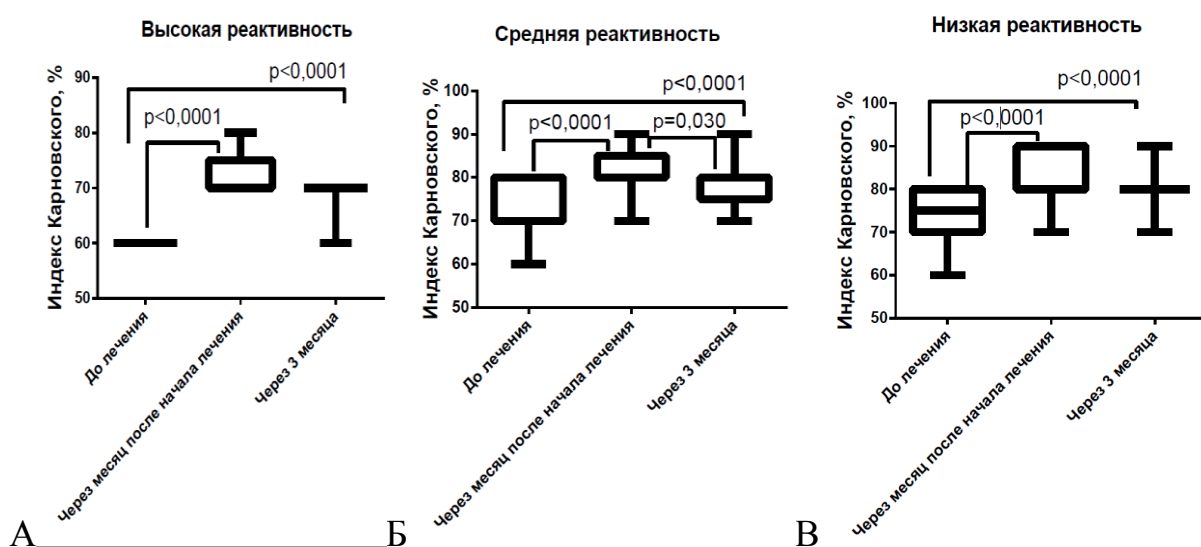


Рисунок 20. Динамика ежедневной активности в группах высокой (А), средней (Б) и низкой (В) реактивности.

Показатели уровня ежедневной активности и дееспособности инкурабельных больных РМЖ после окончания эмпирически подобранно терапии показал значимые изменения с повышением качества жизни (рис. 20, 21)

Противовоспалительная терапия приводила к улучшению качества жизни, значимо повышая уровень ежедневной активности у больных 1-й и 2-й групп (рис.20, А,Б). Как видно из рис. 20 (В) на фоне улучшения деятельности моноаминергической системы инкурабельные больные РМЖ также становились более активными, что может указывать на наличие центральных механизмов поддержания СРОС.



Рисунок 21. Динамика уровня дееспособности в группах высокой (А), средней (Б) и низкой (В) реактивности.

Наличие взаимосвязи между степенью воспаления и уровнем дееспособности (по шкале ECOG) показано повышением качества жизни на фоне противовоспалительной терапии (рис. 21, А,Б). При этом и в 3-й группе также отмечена положительная динамика, что указывает на то, что моноаминергическая система принимает активное участие в поддержании качества жизни (рис. 21, В).

При внутригрупповом анализе динамометрии было отмечено нарастание мускульной силы доминирующей руки во всех трёх группах, при этом через три месяца после окончания терапии была отмечена отрицательная тенденция с нарастанием слабости (рис.22).



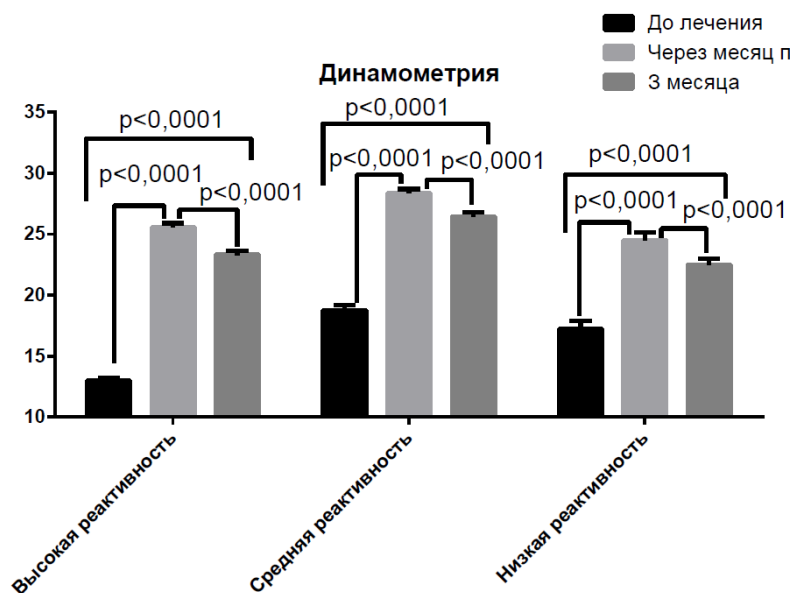


Рисунок 22. Динамометрия в группах в разные периоды исследования.

В первой группе сниженные показатели динамометрии сочетались со снижением индекса массы тела (ИМТ) (табл. 8,9,10). На фоне терапии у 39 из них (67,2% внутри группы) сохранялся дефицит массы тела как к концу 1 месяца исследования, так и через 3 месяца, однако при этом уровень силы возрастал (рис. 23). Это указывает на независимость мускульной силы руки от ИМТ, но показывает зависимость динамометрии от уровня воспаления.

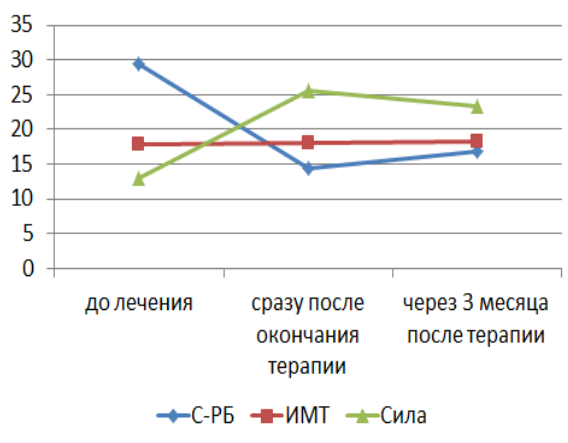


Рисунок 23. Взаимоотношения между уровнем воспаления (СРБ), индексом массы тела (ИМТ) и силой мышц (сила) на фоне противовоспалительной терапии.

Во время терапии в 1 группе у 15 пациенток (25,9%) наблюдалось усиление болевого синдрома по сравнению с временем включения в исследование, потре-

бывавшее дополнительное назначения анальгетиков. К окончанию терапии уровень болевого синдрома значительно снизился (до  $3,2 \pm 1,1$  баллов).

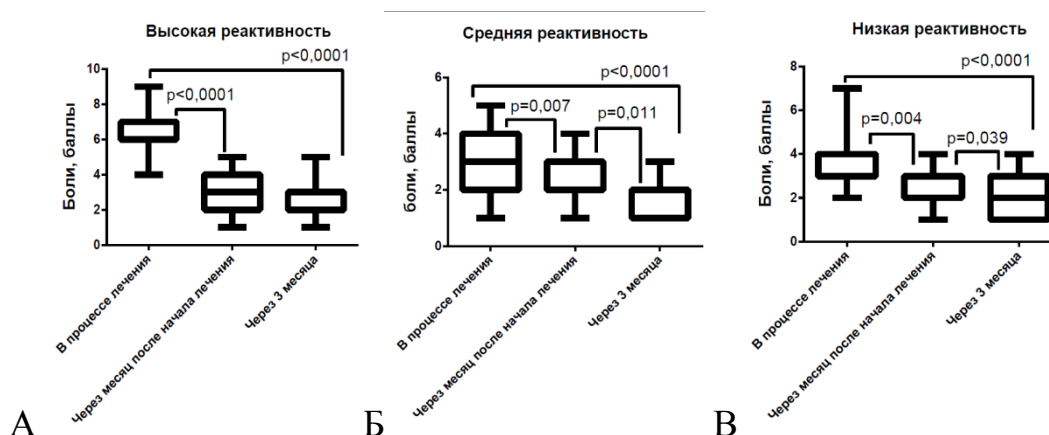


Рисунок 24. Динамика болевого синдрома в группах в разные периоды исследования.

Во второй и третьей группах усиления боли зарегистрировано не было, к концу периода терапии имевшийся болевой синдром уменьшал свою интенсивность (рис. 24).

В общей группе в период лечения отмечалась средняя положительная ( $\rho=0,66$ ) значимая ( $p<0,0001$ ) корреляция между исходным уровнем СРБ и интенсивностью боли (рис. 25).

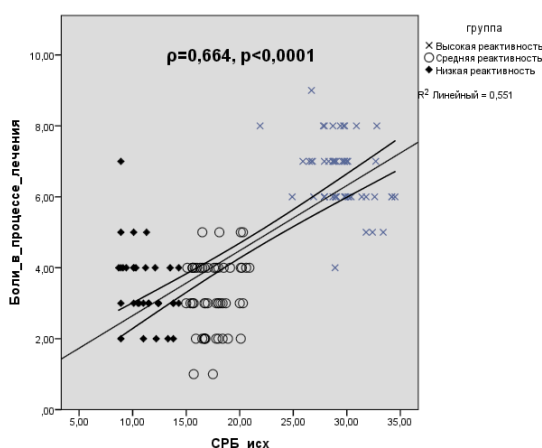


Рисунок 25. Диаграмма рассеяния уровня болевого синдрома в зависимости от исходного СРБ.

С учётом значимого снижения СРБ через месяц терапии и параллельном снижении уровня болевого синдрома можно сделать предположение, что уровень

воспалительного ответа напрямую влияет на болевой порог и/или поддержание интенсивности боли.

Таким образом, применение дифференцированных схем лечения инкурабельным больным РМЖ с назначением в их составе противовоспалительной терапии (в 1-й и 2-й группах) приводит к повышению качества жизни на фоне снижения СРБ, как интегрального показателя воспалительного ответа. Это выражается в уменьшении показателей СРОС и снижении интенсивности болевого синдрома. В 3-й группе нормализация уровня серотонина и дофамина также приводила к повышению уровня дееспособности и ежедневной активности с уменьшением уровня слабости и интенсивности болевого синдрома, что указывает на роль деятельности моноаминергической системы в центральных механизмах поддержания/формирования СРОС.

### **3.7 Побочные эффекты препаратов и осложнения терапии**

На фоне длительного приёма препаратов был отмечен ряд побочных эффектов и осложнений, преимущественно 1-2 степени, которые не влияли на общую активность больных и не нарушали жизнедеятельность. Максимальное число осложнений – у 30 пациенток (51,7% от всех пациенток 1 группы) также зафиксировано в 1 группе (*рис.2б*). По характеру осложнений чаще всего наблюдались боли в желудке – у 10 из 30 пациенток и периодические диспепсические явления у 12 (осложнения 1 степени, не потребовавшие отмены препаратов); желудочно-кишечное кровотечение в 5 случаях, не потребовавшие хирургического вмешательства (осложнение 3 степени, потребовавшее прекращения терапии); стенокардитические боли на фоне развившейся тахикардии у 3 пациенток, без чёткой связи с принимаемыми препаратами (осложнение 2 степени, потребовавшие коррекции дозы).

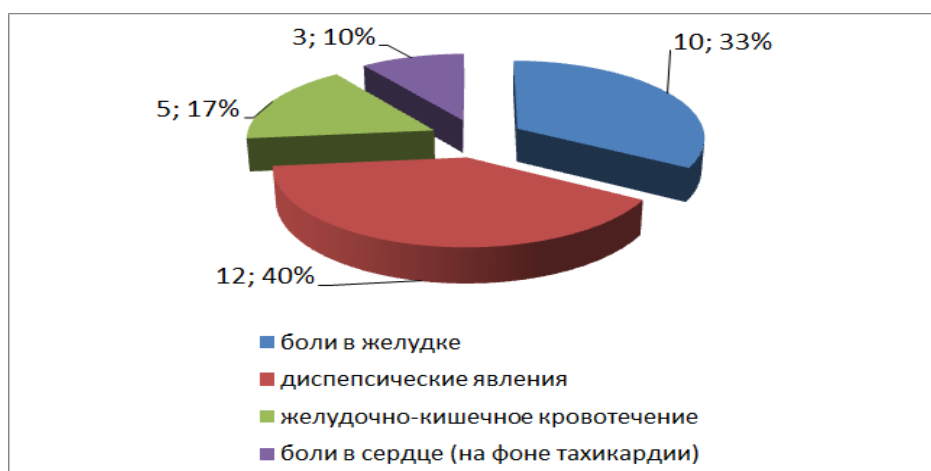


Рисунок 26. Распределение побочных эффектов и осложнений на фоне противовоспалительной терапии у пациенток 1 группы.

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались в основном на третьей и четвертой неделях приёма препаратов, классифицированы как осложнения 2-3 степени.

Во второй группе (рис.27) побочные эффекты 1 и 2 степени приёма препаратов встречались в 19 случаях, что составило 35,5% от числа пациенток этой группы.. Среди них: боли в желудке – у 2-х периодические диспепсические явления – у 13-ти эпизоды тахикардии у 2-х пациенток без чёткой связи с принимаемыми препаратами –\*\*; неврологические нарушения в виде преходящего нарушения мозгового кровообращения (без чёткой связи с терапией) – у 2-х

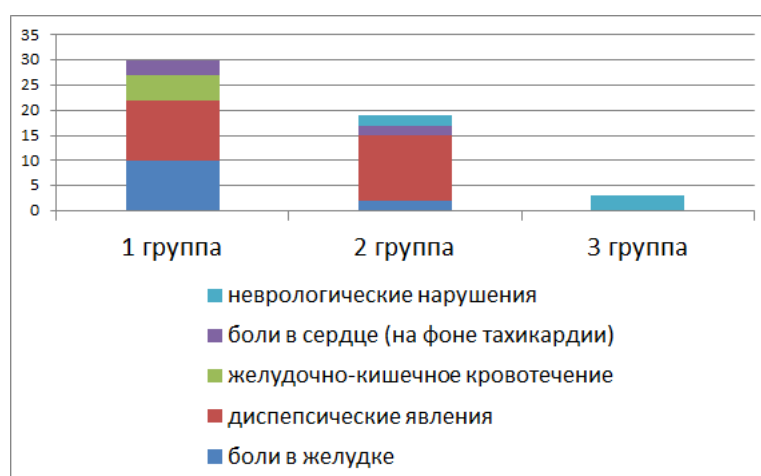


Рисунок 27. Распределение осложнений и побочных эффектов терапии 1-2 степени в группах.

В третьей группе наблюдались только неврозоподобные состояния в 3 случаях (8,8% внутри группы) с необходимостью коррекции терапии и/или дозы принимаемых препаратов после консультации с психотерапевтом (рис. 28).

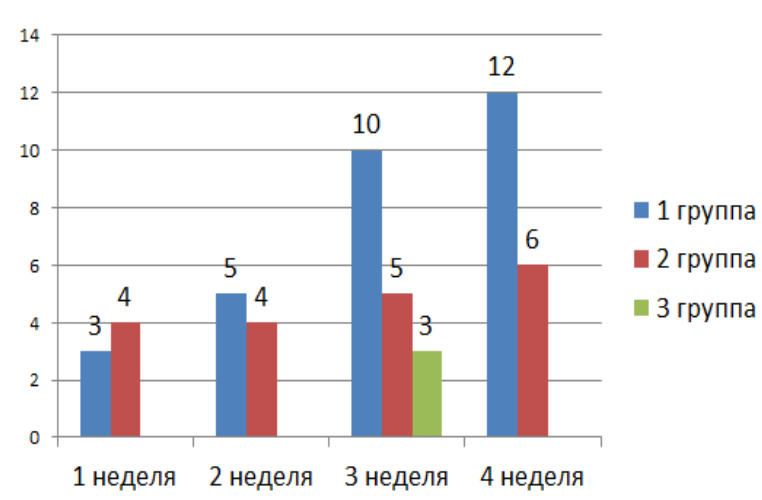


Рисунок 28. Понедельное распределение осложнений и побочных эффектов препаратов в группах. *Примечание:* желудочно-кишечные кровотечения в 1 группе возникли на 3 и 4 неделе противовоспалительной терапии.

Как видно из рис.28 и 29 максимальное число осложнений наблюдалось в 1-й и 2-й группах на 3 и 4 неделях терапии. На рис.30 представлены данные по тем пациенткам 1 группы, у которых имелись осложнения. У этой категории пациенток определяли уровень СРБ каждую неделю с момента появления дополнительных жалоб.

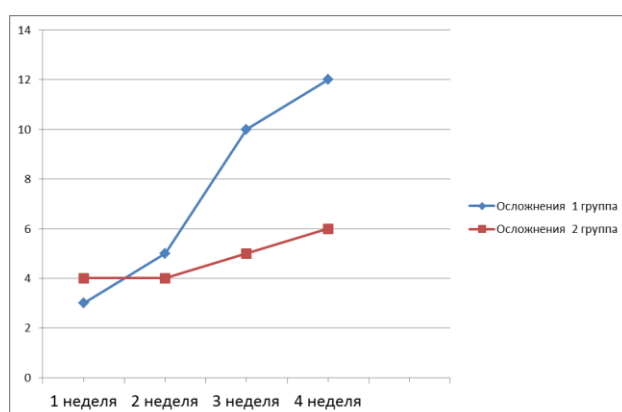


Рисунок 29. Сравнение частоты осложнений в группах

В первые 14 дней уровень СРБ снизился практически в 2 раза, далее процесс снижения резко замедлился и оставался на одном уровне достаточно долго. При этом был оценён критерий: польза-риск. К концу 2 недели терапии появлялись

осложнения в виде диспепсических явлений, а остальные эффекты проявились на 3 и 4 неделях.

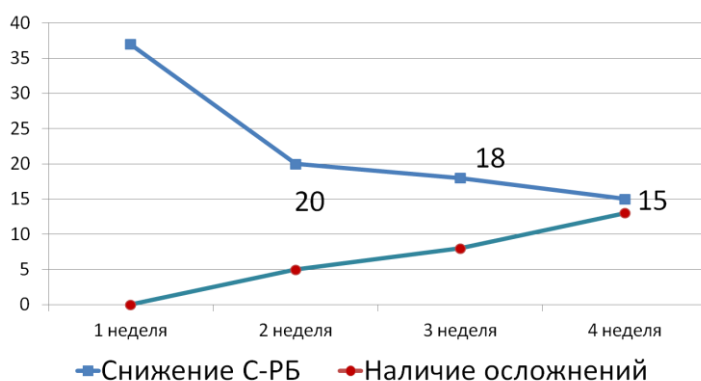


Рисунок 30. Зависимость осложнений и сроков терапии в 1 группе.

Таким образом, уменьшение сроков противовоспалительной терапии (по данным 2-й группы со средними значениями СРБ) снижает риск серьёзных осложнений (рис.28) при сохранении положительных эффектов. Лечение препаратами, нормализующими моноаминергическую систему, даёт малое число побочных эффектов при длительном приёме, что позволяет проводить курсовую терапию. Для различных групп инкурабельных больных РМЖ требуется дифференцированный подход, что определяет необходимость индивидуального и вместе с тем упрощённого подбора лечебной тактики.

### 3.8 Организация паллиативной помощи инкурабельным пациентам с подбором схемы терапии

Поскольку как в общей группе, так и в отдельных подгруппах была получена корреляция между шкалами SF-36 и BFI, KPI, ECOG, а также с показателями динамометрии (рис. 31, 32), то можно соотносить слабость с качеством жизни, что упрощает определение вектора терапии.

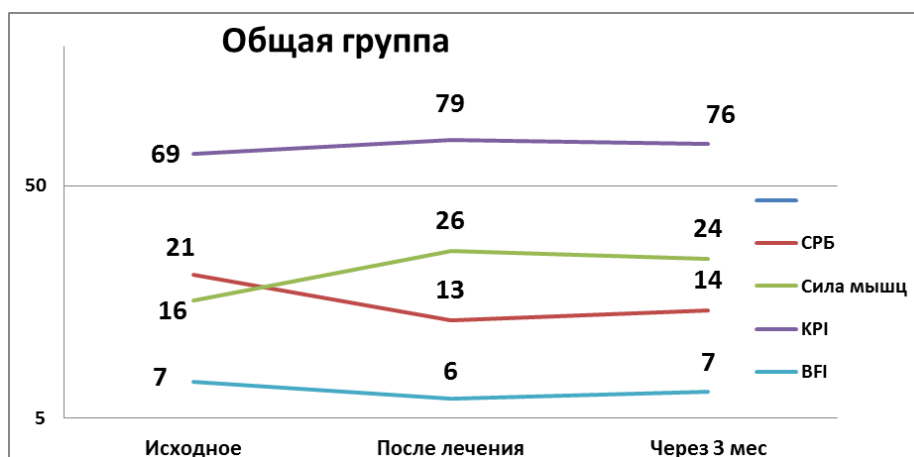


Рисунок 31. Соотнесение показателей качества жизни между собой в общей группе за весь период исследования

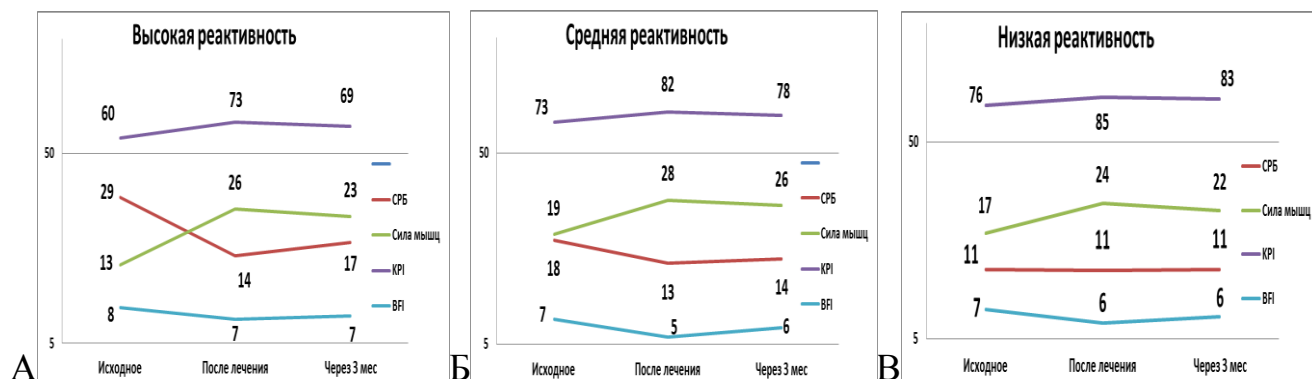


Рисунок 32. Соотнесение показателей качества жизни между собой в группах высокой (А), средней (Б) и низкой (В) реактивности за весь период исследования

С учётом того, что была выявлена роль воспалительного ответа в поддержании болевого синдрома и СРОС с ухудшением показателей качества жизни на фоне высоких цифр СРБ и с отчётливыми положительными тенденциями после противовоспалительной терапии, нами были разработаны схемы подбора терапии, основанные на ряде исследованных показателей.

Более расширенным вариантом, основанном на анализе ПДК, является схема, представленная в *табл. 15*.

Таблица 15

**Схема принятия решения о подборе терапии инкурабельным больным РМЖ на основании суммарной балльной оценки показателей**

№ п/п	Показатели	3 балла	2 балла	1 балл	Присвоенный балл (по каждому показателю)
1	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<i>Значимо снижен</i> (16 и менее)	<i>Снижен</i> (16,0-18,4)	<i>В нормальных пределах или повышен</i> (более 18,5)	
2	СРБ, мг/мл	<i>Значимо повышен</i> (более 21)	<i>Повышен</i> (8,3-20,9)	<i>В нормальных пределах</i> (менее 8,2)	
3	Осмолярность, мОсм/л	<i>Значимо повышена</i> (более 310)	<i>Повышена</i> (300-310)	<i>В нормальных пределах или снижена</i> (менее 300)	
4	KPI, %	<i>Значимо снижен</i> (менее 60)	<i>Снижен</i> (80-60)	<i>В нормальных пределах</i> (90-100)	
5	ECOG, баллы	<i>Значимо повышен</i> (2 и более)	<i>Повышен</i> (1)	<i>В нормальных пределах</i> (0)	
6	VFI, баллы	<i>Значимо повышен</i> (7-10)	<i>Повышен</i> (4-6)	<i>В нормальных пределах</i> (менее 3)	
7	Динамометрия, даН	<i>Значимо снижен</i> (менее 18)	<i>Снижен</i> (18-24)	<i>В нормальных пределах</i> (более 25 для женщин)	
Итого (сумма баллов)					

*Примечание:* каждому показателю присваивается отдельный балл, потом баллы суммируются; в скобках представлены значения, на которые следует ориентироваться; уровень болевого синдрома не включен в схему принятия решения по терапии, поскольку имеются рекомендации ВОЗ.

**Интерпретация:**

14 – 21 баллов – рекомендовано назначение противовоспалительной терапии;

8 – 13 баллов – рекомендован поиск центральных механизмов слабости: определение психического компонента качества жизни; решение вопроса о назначении препаратов, нормализующих моноаминергическую систему;

7 баллов – расширенное обследование либо поиск других причин жалоб на слабость и утомляемость: оценка уровня анемии, обзор принимаемых препаратов, эндокринологическое обследование, консультация психотерапевта



Упрощённая схема выбора терапии ориентирована только на 4 показателя: ИМТ, СРБ, динамометрию и КРІ, которые включены в поисково-диагностическую карту, как ориентир для специалиста (*табл. 16*).

Таблица 16

**Упрощённая схема подбора терапии у инкурабельных пациенток  
на основании поисково-диагностической карты**

№ п/п	Показатель	Диагностический порог	Буквенное обозначение	Диагностически незначимый критерий
1	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<i>Снижен</i> (менее 18,4)	А*/-**	Нормальный (более 18,4)
2	СРБ, мг/мл	<i>Повышен</i> (более 10)	Б*/-**	Нормальный или умеренно повышен (менее 10)
3	Динамометрия, даН	<i>Снижена</i> (менее 20)	В*/-**	Нормальная или умеренно пониженная (более 20)
4	КРІ,%	Снижен (менее 80)	Г*/-**	Нормальная умеренно пониженная (более 80)

*Примечание:* \*Буквенное обозначение – достижение диагностического порога. \*\* Отсутствие диагностически значимого критерия. В скобках указаны числовые ориентиры.

**Интерпретация:**

«А+Б+В+Г» – начало противовоспалительной терапии с учётом противопоказаний на 1 месяц с повторной оценкой по окончании терапии

«Б+В+Г» – начало противовоспалительной терапии с учётом противопоказаний на 2 недели/1 месяц с повторной оценкой по окончании терапии

«В+Г» – начало терапии антидепрессантами с учётом противопоказаний на 1 месяц с повторной оценкой по окончании терапии

«Г» или нет буквенных обозначений – нет объективных данных синдрома рак-обусловленной слабости; есть необходимость консультации смежных специалистов; консультация психотерапевта.

## ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование показало роль воспаления в поддержании патологических синдромов, которые наблюдаются у всех инкурабельных больных РМЖ. В исследуемой общей группе инкурабельных больных РМЖ на фоне хронического системного воспаления было отмечено значимое снижение показателей качества жизни по всем признакам. Степень выраженности синдрома рак-обусловленной слабости и болевого синдрома зависела от уровня С-реактивного белка, который служил интегральным показателем воспалительного ответа. Выделение групп реактивности по интегральному показателю позволило дифференцированно подойти к подбору терапии. В нашем исследовании пациентки с высокими цифрами С-реактивного белка имели наиболее выраженную слабость по результатам динамометрии и оценочным шкалам. Как и в некоторых других работах, в нашем исследовании уровень СРБ лучше всего коррелировал с тяжестью воспаления, электролитными нарушениями, весовыми потерями и уровнем слабости. Назначение противовоспалительной терапии показало эффективность данной стратегии, что выразилось в повышении всех качественных показателей.

Верификация уровня воспаления может служить серьёзным диагностическим критерием для начала противовоспалительной терапии, однако необходимо учитывать совокупность показателей и их вклад в развитие слабости. Так, даже при низких значениях С-реактивного белка, у больных наблюдалась мышечная слабость и снижение психического компонента качества жизни, что может служить объяснением центрального механизма слабости и оправдывает изменение вектора терапии.

Несмотря на то, что воспаление может являться пусковым механизмом для развития клинического синдрома рак-обусловленной слабости у онкологических пациентов, имеются дополнительные причинные факторы, формирующие его. Одним из таких факторов можно считать дисбаланс уровня моноаминов в центральной нервной системе с повышением порога возбудимости моторных нейронов (Черешнев В.А. и соавт., 2004). В связи с этим при отсутствии признаков вос-

паления, но при наличии субъективной и/или объективной слабости, есть необходимость проводить терапию, нормализующую этот критерий (либо после дополнительного обследования, либо *ex juvantibus*). Наше исследование показало эффективность применения антисеротониновых препаратов для коррекции уровня слабости, что нашло объективное подтверждение в виде увеличения мышечной силы. Не исключено, однако, что механизм СРОС является единым и опосредуется через воспаление, обусловленное наличием онкологического процесса, приводя к гиперосмолярности, нарушению тканевых барьеров, сдвигам электролитных компонентов с последующим исходом в анорексию и потерю массы тела, и усугублением мышечной слабости. Нарушение гематоэнцефалического барьера на фоне хронического воспаления приводит к присоединению центрального механизма с формированием замкнутого круга, что обуславливает необходимость видоизменения привычных схем терапии, однако это является предметом более глубоких исследований.

Полученные нами результаты дифференцированного подхода к назначению терапии слабости показали эффективность данной стратегии на примере общей группы.

## ВЫВОДЫ

1. Основными факторами, определяющим неблагополучие инкурабельных больных РМЖ и снижающими качество их жизни по результатам опросника «Short Form Health Status Survey» (SF-36) являются: снижение физического функционирования ( $29,7 \pm 11,2$ , баллов), снижение ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием ( $26,7 \pm 9,6$  баллов), интенсивность боли ( $41,3 \pm 13,2$  баллов), снижение общего состояния здоровья ( $38,5 \pm 11,2$  баллов) и жизненной активности ( $31,7 \pm 17,1$  баллов), социальное функционирование ( $39,6 \pm 16,2$  баллов), ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием ( $30,1 \pm 13,2$  баллов) и психическое здоровье ( $42,4 \pm 13,4$  баллов).
2. Синдром рак-обусловленной слабости выявлен у всех обследованных пациенток с инкурабельным РМЖ. Степень утомляемости по краткому опроснику Brief Fatigue Inventory (BFI) была на уровне «значительно выраженная» в 42% случаев, у остальных (58%) – «умеренно выраженная».
3. Ведущим механизмом поддержания синдрома рак-обусловленной слабости и болевого синдрома у больных РМЖ является хроническое системное воспаление. Установлена сильная отрицательная корреляция уровня воспалительного ответа (цитокинового профиля) и показателей качества жизни ( $r = -0,78$ ) с болевым синдромом, с объективизированной степенью утомляемости и мышечной слабостью у всех обследуемых ( $r = -0,73$ ). В группе «высокой реактивности» была отмечена наиболее выраженная слабость (шкалы KPI, ECOG, BFI) и самые низкие показатели динамометрии ( $13,0 \pm 2,0$  даН,  $p < 0,001$ ). Противовоспалительная терапия значимо влияет на мышечную силу с ростом показателя в первой группе (до  $25,5 \pm 2,6$  даН,  $p < 0,001$ ) после 1 месяца лечения.
4. Поэтапное курсовое применение противовоспалительной терапии и/или препаратов, нормализующих деятельность моноаминергической системы, обеспечивает повышение мышечной силы: в 1 группе на 96,2%, во второй группе – на 51,1%, в третьей группе – на 42,4% от исходных значений. Сокращение периода

противовоспалительной терапии до 2 недель (при умеренно повышенных значениях С-реактивного белка) снижает риск развития осложнений.

5. Применение разработанных схем обследования и корригирующей терапии с обеспечением индивидуального подхода к паллиативному лечению инкурабельных больных РМЖ позволило на 44,1% повысить физическое функционирование и на 58,8% ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием в общей группе: с  $29,7 \pm 11,2$  до  $42,8 \pm 17,4$  баллов и с  $30,1 \pm 13,2$  до  $47,8 \pm 17,9$  баллов, соответственно.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Оценку синдрома рак-обусловленной слабости у инкурабельных онкологических больных рекомендуется проводить по уровню С-реактивного белка, который может служить индикатором степени реактивности в сочетании с показателями качества жизни.

2. Использование упрощённой схемы определения вектора терапии, основанной на уровне воспалительного ответа и показателях кистевой динамометрии, позволяет облегчить диагностический поиск для специалиста паллиативной медицины и ускорить начало лечения.

3. С целью повышения качества жизни инкурабельных онкологических пациентов рекомендуется поэтапная последовательная индивидуальная схема коррекции синдрома рак-обусловленной слабости и болевого синдрома

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асеев А.В., Васютков В.Я. Качество жизни больных раком молочной железы // Монография. – Тверь, 1999. – 94 с.
2. Асеев А.В., Васютков В.Я., Мурашева Э.М. и др. Опыт изучения качества жизни больных раком молочной железы (в условиях областного онкологического диспансера) // Маммология. – 1995. – № 3. – С. 40-45.
3. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. – СПб.: Наука, 2000.
4. Бит-Сава Е.М. Генетические аспекты хирургического лечения больных с наследственным раком молочной железы // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2014. – № 5. – С.27-30.
5. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии – Л.: Медицина, 1989.
6. Бывальцев В.А., Белых Е.Г., Алексеева Н.В., Сороковиков В.А. Применение шкал и анкет в обследовании пациентов с дегенеративным поражением поясничного отдела позвоночника // Методические рекомендации. – Иркутск: ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, 2013. – 32 с.
7. Вальдман А.В., Игнатов Ю.Д. Центральные механизмы боли. – Л.: Наука, 1976. – 191 с.
8. Гнездилов А.В., Губачев Ю.М. Терминальные состояния и паллиативная терапия // Школа семейного врача. – СПб: ТОО изд-во «Гиппократ», 1997 г. – 52с.
9. Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Черешнев В.А. и др. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7. – № 4. – С. 3-10.
10. Дильман В.М. Мутационно-метаболическая модель развития рака и развитие опухолевого процесса // Вопр. онкологии. – 1976. – № 8. – С. 3-16.
11. Зайнуллина Д.Р. Качество жизни пациентов с раком молочной железы после кожасохранных мастэктомий в сочетании с одномоментной реконструкцией молочной железы // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – Приложение № 1. – Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии. – С. 35.
12. Исакова М.Е. Алгоритм лечения онкологической боли // Русский Медицинский Журнал (РМЖ) / – 2007. – т. 15. – №6 (287). – С. 481-485.
13. Калядина С.А., Иванова М.О., Успенская О.С. и др. Валидация русских версий опросников для оценки симптомов у онкологических больных: краткого опросника оценки боли (BPI-R), краткого опросника оценки слабости (BFI-R) и опросника оценки основных симптомов (MDASI-R) // Вестн. межнац. центра исслед. качества жизни. – 2004. – 3-4. – С. 37-44.
14. Каприн А.Д. (ред.), Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. – 236 с.
15. Кузнецова О.Б., Моисеева И.Е. Ведение больных с болевым синдромом в общей врачебной практике // Клинические рекомендации, 2013. – 30с.

16. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. // Общая патология боли. – М.: Медицина, 2004. – 144 с.
17. Мерабишвили В.М., Эпидемиология и выживаемость больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. – 2013. – № 3. – С.314-319.
18. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. – 1997.
19. Моисеенко В.М., Волков О.Н. Симптоматическая терапия больных распространенным раком ободочной кишки // Практическая онкология. – 2000. – №1 (март). – С. 70-72.
20. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание / Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко.— М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007.— 320с.
21. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы применения анальгетических средств при острой и хронической боли. – М., 2010. – 67с.
22. Петров В.И. Базисные принципы и методология доказательной медицины // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – Т. 38. – №2. – С. 3-9.
23. Пизова Н.В. Утомляемость, астения и хроническая усталость. Что это такое? // Consilium Medicum. – Т. 14. – № 2. – С.15-18.
24. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л. // Боль: физиологические и патофизиологические аспекты. В кн.: Актуальные проблемы патофизиологии. Избранные лекции. – М.: Медицина, 2001. – С. 354-389.
25. Рязанкина А.А., Розенгард С.А., Квашнин А.В. Синдром слабости у пациентов с прогрессирующим онкологическим процессом и коррекция в амбулаторных условиях // Учебное пособие. – СПб.: Издательство ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. – 32 с.
26. Рязанкина А.А. и соавт. Оптимизация фармакологической терапии синдрома слабости у инкурабельных пациентов // Вопросы онкологии: Научно-практический журнал. – 2015. – т. 61. – № 2. – С. 270-273
27. Семиглазова Т.Ю. Новый подход к преодолению резистентности к гормонотерапии рака молочной железы // Фарматека. – 2012. – № 18. – С.50-55.
28. Семиглазова Т.Ю. Качество жизни – один из важнейших критериев оценки эффективности лечения онкологических больных // Материалы Школы терапии боли и паллиативной помощи на Международном научно-практическом симпозиуме «Эндовидеохирургия в лечении колоректального рака: от азов к совершенству». – СПб. – 2013. – С. 15-16.
29. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. Системное воспаление – миф или реальность? // Вестник российской академии наук. – 2004. – том 74. – №3. – С. 219-227.
30. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) // М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2013 – С. 289.

31. Всемирная организация здравоохранения. Определение паллиативной помощи (англ.). 2002г. <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
32. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья // <http://www.un.org/ru/publications/>
33. МКБ-10 электронный ресурс <http://www.medicalib.ru/>
34. IASP, интернет-ресурс <http://www.iasp-pain.org/>
35. Acharyya S., Ladner K.J., Nelsen L.L., Damrauer J., Reiser P.J., Swoap S., Guttridge D.C. Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products // *J Clin Invest.* – 2004. – 114. – P. 370-378 [PMID: 15286803]
36. Ahn S.H., Park B.W., Noh D.Y., Nam S.J., Lee E.S., Lee M.K., Kim S.H., Lee K.M., Park S.M., Yun Y.H. Health-related quality of life in disease-free survivors of breast cancer with the general population // *Ann Oncol.* – 2007. – 18(1). – P. 173-82.
37. Ancoli-Israel S., Liu L., Marler M.R., et al. Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer // *Support Care Cancer.* – 2006. – 14. – P. 201–9. [PubMed: 16010529]
38. Anderson J.S., Ferrans C.E. The quality of life of persons with chronic fatigue syndrome // *Journal of Nervous and Mental Disease.* – 1997. – 185. – P. 359–367. [PubMed: 9205421]
39. Andréasson A., Arborelius L., Erlanson-Albertsson C., Lekander M. A putative role for cytokines in the impaired appetite in depression // *Brain, Behavior, and Immunity.* – 2007. – 21. – P. 147-152.
40. Andrews M.G., Hickok J.T. Mechanisms and models of fatigue associated with cancer and its treatment: Evidence of pre-clinical and clinical studies. *Fatigue in Cancer* // Oxford: Oxford University Press. – 2004. – P. 51-87.
41. Andrykowski M.A., Curran S.L., Lightner R. Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: a controlled comparison // *J Behav Med.* – 1998. – 21(1). – P.1-18. [PubMed: 9547419]
42. Anisman H., Merali Z. Cytokines, stress, and depressive illness // *Brain, Behavior, and Immunity.* – 2002. – 16. – P. 513-524.
43. Argilés J.M., Busquets S., Toledo M., López-Soriano F.J. The role of cytokines in cancer cachexia // *Curr Opin Support Palliat Care.* – 2009. – 3. –P. 263-268 [PMID: 19713854]
44. Arnett S.V., Clark I.A: Inflammatory fatigue and sickness behaviour - Lessons for the diagnosis and management of chronic fatigue syndrome // *J Affect Disord.* – 2012. – 141. – P. 131-142.
45. Bansal A.S., Bradley A.S., Bishop K.N., Kiani-Alikhan S., Ford B. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. *Brain Behav Immun.* – 2012. – 26. – P. 24-31.
46. Barber F.K., Ross J.A. Relationship of serum levels of interleukin-6, soluble interleukin-6 receptor and tumor necrosis factor receptors to the acute-phase protein response in advanced pancreatic cancer // *Clin Sci (Lond).* – 1999. – 96. – P. 83-7.



47. Barron J.L., Noakes T.D., Levy W., Smith C. Hypothalamic dysfunction in over-trained athletes // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1985. – 60. – P. 803-06.
48. Barsevick A.M., Dudley W.N., Beck S.L. Cancer-related fatigue, depressive symptoms, and functional status: a mediation model // *Nurs Res.* – 2006. – 55. – P. 366-372.
49. Basbaum A.I., Bautista D.M., Scherrer G., Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain // *Cell.* – 2009. – 139. – P. 267-284.
50. Bautmans I., Njemini R., Lambert M., Demanet C., Mets T. Circulating acute phase mediators and skeletal muscle performance in hospitalized geriatric patients // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2005. – 60. – P. 361-367. [PubMed: 15860475]
51. Benny Klimek M.E., Aydogdu T., Link M.J., Pons M., Koniaris L.G., Zimmers T.A. Acute inhibition of myostatin-family proteins preserves skeletal muscle in mouse models of cancer cachexia // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2010. – 391. – P. 1548-1554.
52. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study // *Lancet.* – 2003. – 362(9382). – P. 419-427. [PubMed: 12927427]
53. Besedovsky H.O., Del Rey A: Immune-neuro-endocrine interactions // *Endocr Rev.* – 1996. – 17. – P. 64-102.
54. Black P.H. Stress and the inflammatory response: A review of neurogenic inflammation // *Brain, Behavior, and Immunity.* – 2002. – 16. – P. 622-653.
55. Black S., Kushner I., Samols D. C-reactive Protein // *J Biol Chem.* – 2004. – Nov. – 279(47). – P. 48487-90. [PMID: 15337754]
56. Blum D. et al. Retinoic acid signaling controls the formation, proliferation and survival of the blastema during adult zebrafish fin regeneration // *Development.* 2011. – 139(1). P. 107-16.
57. Bottini A., Berruti A., Brizz M.P. et al. // *ASCO.* – 2002. – P.47.
58. Bower J.E., Ganz P.A., Aziz N. Altered cortisol response to psychologic stress in breast cancer survivors with persistent fatigue // *Psychosom Med.* – 2005. – 67. – P. 277-280.
59. Bower J.E. Cancer-related fatigue: Links with inflammation in cancer patients and survivors // *Brain, Behavior, and Immunity.* – 2007. – 21. – P. 863-871.
60. Bower J.E., Ganz P.A., Aziz N., Olmstead R., Irwin M.R., Cole S. Inflammatory responses to psychological stress in fatigued breast cancer survivors: Relationship to glucocorticoids // *Brain, Behavior and Immunity.* – 2007. – 21. – P. 251-258.
61. Bower J.E., Ganz P.A., Irwin M.R., Arevalo J.M., Cole S.W. Fatigue and gene expression in human leukocytes: Increased NF- $\kappa$ B and decreased glucocorticoid signaling in breast cancer survivors with persistent fatigue // *Brain, Behavior, and Immunity.* – 2011. – 25. – P. 147-150.
62. Brown L.F., Kroenke K. Cancer-Related Fatigue and Its Associations with Depression and Anxiety: A Systematic Review // *Psychosomatics.* – 2009. – 50(5). – P. 440-447.

63. Bruera E., Brenneis C., Michaud M., Jackson P.I., MacDonald R.N. Muscle electrophysiology in patients with advanced breast cancer // *J Natl Cancer Inst.* – 1988. – 80. – P. 282-285.
64. Bruno R.L., Crenage S.J., Fick N.M. Parallels between post-polio fatigue and chronic fatigue syndrome: a common pathophysiology? // *Am J Med.* – 1998. – 105. – P. 66-73.
65. Bui Q.U., Ostir G.V., Kuo Y.F., Freeman J., Goodwin J.S. Relationship of depression to patient satisfaction: Findings from the barriers to breast cancer study // *Breast Cancer Res Treat.* – 2005. – 89. – P. 23-28. [PubMed: 15666193]
66. Burg M.B., Ferraris J.D., Dmitrieva N.I. Cellular response to hyperosmotic stresses // *Physiol Rev.* – 2007. – 87. – P. 1441-74. [PubMed: 17928589]
67. Byar K.L., Berger A.M., Bakken S.L., Cetak M.A. Impact of adjuvant breast cancer chemotherapy on fatigue, other symptoms, and quality of life // *Oncol Nurs Forum.* – 2006. – 33. – P. 18–26. [PubMed: 16470230]
68. Cai B., Allexandre D., Rajagopalan V., Jiang Z., Siemionow V., Ranganathan V.K., Davis M.P., Walsh D., Dai K., Yue G.H. Evidence of significant central fatigue in patients with cancer-related fatigue during repetitive elbow flexions till perceived exhaustion // *PLoS One.* – 2014. – 9(12). – P. e115370.
69. Cain D.M., Wacnik P.W., Turner M., Wendelschafer-Crabb G., Kennedy W.R., Wilcox G.L., et al. Functional interactions between tumor and peripheral nerve: changes in excitability and morphology of primary afferent fibers in a murine model of cancer pain // *J Neurosci.* – 2001. – 21. – P. 9367-76. [PubMed: 11717370]
70. Cannon J.G., Angel J.B., Abad L.W., Vannier E., Mileno M.D., Fagioli L., Wolff S.M., Komaroff A.L. Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-1 Receptor Antagonist, and Soluble Interleukin-1 Receptor Type II Secretion in Chronic Fatigue Syndrome // *Journal of Clinical Immunology.* – 1997. – 17. – P. 253-261. [PubMed: 9168406]
71. Cannon J.G., Angel J.B., Ball R.W., Abad L.W., Fagioli L., Komaroff A.L. Acute Phase Responses and Cytokine Secretion in Chronic Fatigue Syndrome // *Journal of Clinical Immunology.* – 1999. – 19. – P. 414- 421. [PubMed: 10634215]
72. Cantor F. Central and peripheral fatigue: Exemplified by multiple sclerosis and myasthenia gravis // *PM R.* – 2010. – 2. – P. 399-405. [PubMed: 20656621]
73. Cella D., Davis K., Breitbart W., Curt G., the Fatigue Coalition. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors // *J Clin Oncol.* – 2001. – 19(14). – P. 3385-3391. [PubMed: 11454886]
74. Chaudhuri A., O Behan P. Fatigue and basal ganglia // *Journal of the Neurological Sciences.* – 2000. – 179(S 1–2). – P. 34–42.
75. Chaudhuri A., O Behan P. Fatigue in neurological disorders // *Lancet.* – 2004. – 363. – P. 978-988.
76. Chrousos G.P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation // *N Engl J Med.* – 2010. – 332. – P. 1351-62.

77. Cleeland C.S., Mendoza T.R., Wang X.S. et al. Assessing symptom distress in cancer patients: The M.D. Anderson Symptom Inventory // *Cancer*. – 2000. – 89. – P. 1634–46.
78. Collado-Hidalgo A., Bower J.E., Ganz P.A., Cole S.W., Irwin M.R. Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors // *Clinical Cancer Research*. – 2006. – 12. – P. 2759-2766. [PubMed: 16675568]
79. Cui J.G., Holmin S., Mathiesen T., Meyerson B.A., Linderoth B. Possible role of inflammatory mediators in tactile hypersensitivity in rat models of mononeuropathy // *Pain*. – 2000. – 88(3). – P.239-48.
80. Cullen W., Kearney Y., Bury G. Prevalence of fatigue in general practice // *Ir J Med Sci*. – 2002. – 171. – P. 10-12.
81. Curran S.L., Beacham A.O., Andrykowski A.M. Ecological momentary assessment of fatigue following breast cancer treatment // *J Behav Med*. – 2004. – 27. – P. 425-444.
82. Curt G.A. The impact of fatigue on patients with cancer: overview of FATIGUE 1 and 2 // *The Oncologist*. – 2000. – 5(Suppl 2). – P. 9-12.
83. Dalakas M.C., Mock V., Hawkins M.J. Fatigue: definitions, mechanisms, and paradigms for study // *Semin Oncol*. – 1998. – 25(1 Suppl 1). – P.48-53.
84. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications // *Ann N Y Acad Sci*. – 2001. – 933. – P. 222-234.
85. Dantzer R., Heijnen C.J., Kavelaars A., Laye S., Capuron L. The neuroimmune basis of fatigue // *Trends Neurosci*. – 2014. – 37. – P. 39-46.
86. Deans C., Wigmore S.J. Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. – 2005. – 8. – P. 265-269 [PMID: 15809528]
87. Deans D.A., Tan B.H., Wigmore S.J., Ross J.A., de Beaux A.C., Paterson Brown S., Fearon K.C. The influence of systemic inflammation, dietary intake and stage of disease on rate of weight loss in patients with gastro-oesophageal cancer // *Br J Cancer*. – 2009. – 100. – P. 63-69.
88. DeLuca J., editor. Fatigue as a window to the brain // Cambridge, Massachusetts 02142: The MIT Press Massachusetts Institute of Technology, 2005.
89. Donovan K.A., et al. Course of fatigue in women receiving chemotherapy and/or radiotherapy for early stage breast cancer // *J Pain Symptom Manage*. – 2004. – 28. – P. 373-380. [PubMed: 15471655]
90. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K., et al. A metaanalysis of cytokines in major depression // *Biol Psychiatry*. – 2010. – 67. – P. 46-57.
91. European Federation of IASP Chapters, EFICs declaration on pain as a major health care problem, a disease in its own right ([www.efic.org](http://www.efic.org)).
92. Fagundes C.P. et al. Relationships and Inflammation across the Lifespan: Social Developmental Pathways to Disease // *Soc Personal Psychol Compass*. – 2011. – Nov. – 5(11). – P. 891-903
93. Fagundes C.P., Murray D.M., Seuk Hwang B., Gouin J.-Ph., Thayer J.F., Sollers III J.J., Shapiro Ch.L., Malarkey W.B., Kiecolt-Glaser J.K. Sympathetic and Par-

- asympathetic Activity in Cancer-Related Fatigue: More Evidence for a Physiological Substrate // *Cancer Survivors Psychoneuroendocrinology*. – 2011. – 36(8): P. 1137-1147.
94. Fearon K.C., Voss A.C., Hustead D.S. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis // *Am J Clin Nutr*. – 2006. – Jun. – 83(6). – P. 1345-50. [PMID: 16762946]
  95. Fisk J.D., Ritvo P.G., Ross L., Haase D.A., Marrie T.J., Schlech W.F. Measuring the functional impact of fatigue: Initial validation of the fatigue impact scale // *Clin Infect Dis*. – 1994. – 18(Suppl 1). – P. 79–83. [PubMed: 8148458]
  96. Fletcher M.A., Zeng X.R., Barnes Z., Levis S., Klimas N.G: Plasma cytokines in women with chronic fatigue syndrome // *J Transl Med*. – 2009. – 7. – P. 96.
  97. Forrest L.M., McMillan D.C., McArdle C.S., et al. Comparison of an inflammation-based prognostic score (GPS) with performance status (ECOG) in patients receiving platinum-based chemotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer // *Br J Cancer*. – 2004. – 90. – P. 1704-1706.
  98. Frick E., Tyroller M., Panzer M. Anxiety, depression and quality of life of cancer patients undergoing radiation therapy: A cross-sectional study in a community hospital outpatient centre // *Eur J Cancer Care (Engl)*. – 2007. – 16. – P. 130-136. [PubMed: 17371421]
  99. Fukuda K., Dobbins J.G., Wilson L.J., Dunn R.A., Wilcox K., Smallwood D. An epidemiologic study of fatigue with relevance for the chronic fatigue syndrome // *J Psychiatr Res*. – 1997. – 31. – P. 9-29.
  100. Gallicchio L., Kalesan B., Hoffman S.C., Helzlsouer K.J. Non-cancer adverse health conditions and perceived health and function among cancer survivors participating in a community-based cohort study in Washington County, Maryland // *J Cancer Surviv*. – 2008. – 2(1). – P. 12-19.
  101. Ganz P.A., Rowland J.H., Desmond K., et al. Life after breast cancer: understanding women's health-related quality of life and sexual functioning // *J Clin Oncol*. – 1998. – 16(2). – P. 501-14. [PubMed: 9469334]
  102. Geinitz H., Zimmermann F.B., Stoll P., Thamm R., Kaffenberger W., Ansorg K., et al. Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. – 2001. – 51. – P. 691-698.
  103. Glare P.A., Sinclair C.T. Palliative medicine review: prognostication // *J Palliat Med*. – 2008. – Jan-Feb. – 11(1). – P. 84-103. [PMID: 18370898]
  104. Goedendorp M.M. et al. Prolonged impact of chemotherapy on fatigue in breast cancer survivors: a longitudinal comparison with radiotherapy-treated breast cancer survivors and noncancer controls // *Cancer*. – 2012. – Aug. – 1. – 118(15). – P. 3833-41.
  105. Gonda T., Tu S., Wang T. Chronic Inflammation, the tumor microenvironment and carcinogenesis // *Cell Cycle*. – 2009. – 8. – P. 2005-2013. [PubMed: 19550141]

106. Gupta S., Aggarwal S., See D., Starr A. Cytokine production by adherent and non-adherent mononuclear cells in chronic fatigue syndrome // *Journal of Psychiatric Research*. – 1997. – 31. – P. 149-156. [PubMed: 9201656]
107. Gutstein H.B. The biologic basis of fatigue // *Cancer*. – 2001. – 92(6 Suppl). – P. 1678-1683.
108. Hamer M., Molloy G.J., de Oliveira C., Demakakos P. Persistent depressive symptomatology and inflammation: To what extent do health behaviours and weight control mediate this relationship? // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2009. – 23. – P. 413-418.
109. Hann D., Winter K., Jacobsen P. Measurement of depressive symptoms in cancer patients: Evaluation of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) // *J Psychosom Res*. – 1999. – 46. – P. 437-443. [PubMed: 10404478]
110. Hans G., Schmidt B.L., Strichartz G. Nociceptive sensitization by endothelin-1 // *Brain Res Rev*. – 2009. – 60. – P. 36-42. [PubMed: 19150466]
111. Harbuz MS, Rees RG, Ecland D, et al. Paradoxical responses of hypothalamic CRF mRNA and CRF-41 peptide and adenohipophyseal POMC mRNA during chronic inflammatory stress // *Endocrinology* – 1992. – 130. – P. 1394-400.
112. Hardy S.E., Studenski S.A. Qualities of Fatigue and Associated Chronic Conditions Among Older Adults // *J Pain Symptom Manage*. – 2010. – June. – 39(6). – P. 1033–1042.
113. Haroon E., Raison C.L., Miller A.H. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior // *Neuropsychopharmacology*. – 2012. – 37. – P. 137-162. [PubMed: 21918508]
114. Hashimoto K., Ikeda Y., Korenaga D., et al. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma // *Cancer*. – 2005. – 103. – P. 1856-1864.
115. Heikkila K., Ebrahim S., Lawlor D.A. A systematic review of the association between circulating concentrations of C reactive protein and cancer // *J Epidemiol Community Health*. – 2007. – Sep. – 61(9). – P. 824-33. [PMID: 17699539]
116. Hung R., Krebs P., Coups E.J., Feinstein M.B., Park B.J., Burkhalter J., Ostroff J.S. Fatigue and Functional Impairment in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Survivors // *J Pain Symptom Manage*. – 2011. – Feb. – 41(2). – P. 426-435.
117. Irwin M.R. Inflammation at the intersection of behavior and somatic symptoms // *Psychiatr Clin North Am*. – 2013. – 34. – P. 605-20.
118. Jacobsen P.B., et al. Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: characteristics, course, and correlates // *J Pain Symptom Manage*. – 1999. – 18. – P. 233–242. [PubMed: 10534963]

119. Jacobsen P.B., Donovan K.A., Vadaparampil S.T., Small B.J. Systemic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue // *Health Psychol.* – 2007. – 26. – P. 660-667.
120. Jacobsen P.B., Donovan K.A., Small B.J., et al. Fatigue after treatment for early stage breast cancer: A controlled comparison // *Cancer.* – 2007. – 110. – P. 1851-1859. [PubMed: 17847016]
121. Jereczek-Fossa B.A., Marsiglia H.R., Orecchia R. Radiotherapy-related fatigue. *Critical Reviews in Oncology // Hematology.* – 2002. – 41. – P. 317-325. [PubMed: 11880207]
122. Joseph E.K., Green P.G., Bogen O., Alvarez P., Levine J.D. Vascular endothelial cells mediate mechanical stimulation-induced enhancement of endothelin hyperalgesia via activation of P2X2/3 receptors on nociceptors // *J Neurosci.* – 2013. – 33. – P. 2849-59. [PubMed: 23407944]
123. Kahl C., Cleland J. Visual analogue scale, numeric rating scale and the McGill pain questionnaire: An overview of psychometric properties // *Phys Ther.* – 2005. – 10. – P. 123.
124. Karadag F., Kirdar S., Karul A.B., Ceylan E. The value of C-reactive protein as a marker of systemic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. – *Eur J Intern Med.* – 2008. – 19(2). P. 104-8.
125. Kelly C.M., Juurlink D.N., Gomes T., et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study // *BMJ.* – 2010. – 340. P. 693. [PubMed: 20142325]
126. Kenne Sarenmalm E., Ohlen J., Oden A., Gaston-Johansson F. Experience and predictors of symptoms, distress and health-related quality of life over time in postmenopausal women with recurrent breast cancer // *Psychooncology.* – 2008. – 17. – P. 497-505. [PubMed: 17886259]
127. Khasabova I.A., Stucky C.L., Harding-Rose C., Eikmeier L., Beitz A.J., Coicou L.G., et al. Chemical interactions between fibrosarcoma cancer cells and sensory neurons contribute to cancer pain // *J Neurosci.* – 2007. – 27. – P. 10289-98. [PubMed: 17881535]
128. Kilgour R.D. Cancer-related fatigue: the impact of skeletal muscle mass and strength in patients with advanced cancer // *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2010. – Dec. –1(2). – P. 177-185.
129. Kinoshita A., Onoda H., Imai N., et al. The Glasgow Prognostic Score, an inflammation based prognostic score, predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma // *BMC Cancer.* – 2013. – 13. – P. 52.
130. Kirkwood J.M., Bender C., Agarwala S., Tarhini A., Shipe-Spotloe J., Smelko B., et al. Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy // *Journal of Clinical Oncology.* – 2002. – 20. – P. 3703-3718. [PubMed: 12202672]
131. Kisiel-Sajewicz K., Davis M.P., Siemionow V., Seyidova-Khoshknabi D., Wyant A., et al. Lack of muscle contractile property changes at the time of perceived physical exhaustion suggests central mechanisms contributing to early mo-

- tor task failure in patients with cancer-related fatigue // *J Pain Symptom Manage.* – 2012. – 44. – P. 351-361.
132. Krishnasamy M. Fatigue in advanced cancer – meaning before measurement? // *Int J Nurs Stud.* – 2000. – 37(5). – P. 401-414.
  133. Kumar N., Allen K.A., Riccardi D., Bercu B.B., Cantor A., Minton S., Balducci L., Jacobsen P.B. Fatigue, weight gain, lethargy and amenorrhea in breast cancer patients on chemotherapy: is subclinical hypothyroidism the culprit? // *Breast Cancer Res Treat.* – 2004. – 83(2). – P. 149-159.
  134. Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue // *Cancer.* – 2001. – 92(6 Suppl). – P. 1684-1688. [PubMed: 11598887]
  135. LaManca J.J., Sisto S.A., Zhou X., Ottenweller J.E., Cook S., Peckerman A., Zhang Q., Denny T.N., Gause W.C., Natelson B.H. Immunological Response in Chronic Fatigue Syndrome Following a Graded Exercise Test to Exhaustion // *Journal of Clinical Immunology.* – 1999. – 19. – P. 135-142. [PubMed: 10226888]
  136. Lampa J., Westman M., Kadetoff D., Agreus A.N., Le Maitre E., Gillis-Haegerstrand C., et al. Peripheral inflammatory disease associated with centrally activated IL-1 system in humans and mice // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2012. – 109. – P. 2728-33.
  137. Lasselin J., Capuron L. Chronic low-grade inflammation in metabolic disorders: relevance for behavioral symptoms // *Neuroimmunomodulation.* – 2014. – 21. – P. 95-101.
  138. Lawrence D.P., Kupelnick B., Miller K., Devine D., Lau J. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients // *J Natl Cancer Inst Monogr.* – 2004. – (32). – P. 40-50.
  139. Lewis G., Wessely S. The epidemiology of fatigue: more questions than answers // *J Epidemiol Community Health.* – 1992. – 46. – P. 92-97.
  140. Light A.R., White A.T., Hughen R.W., Light K.C. Moderate exercise increases expression for sensory, adrenergic, and immune genes in chronic fatigue syndrome patients but not in normal subjects // *J Pain.* – 2009. – 10. – P. 1099-112. [PubMed: 19647494]
  141. Liu L., Rissling M., Neikrug A., Fiorentino L., Natarajan L., Faierman M., Sadler G.R., Dimsdale J.E., Mills P.J., Parker B.A., Ancoli-Israel S. Fatigue and Circadian Activity Rhythms in Breast Cancer Patients Before and After Chemotherapy: A Controlled Study // *Fatigue.* – 2013. – 1(1-2). – P. 12-26.
  142. Liukkonen T., Silvennoinen-Kassinen S., Jokelainen J., Rasanen P., Leinonen M., Meyer-Rochow V.B., Timonen M. The association between C-reactive protein levels and depression: Results from the northern Finland 1966 birth cohort study // *Biological Psychiatry.* – 2006. – 60. – P. 825-830. [PubMed: 16616729]
  143. Lowe S.S., Tan M., Faily J., Watanabe S.M., Courneya K.S. Physical activity in advanced cancer patients: a systematic review protocol // *Syst Rev.* – 2016. – 5(1). – P. 43.

144. Macarthur M., Hold G.L., El-Omar E.M. Inflammation and Cancer II. Role of chronic inflammation and cytokine gene polymorphisms in the pathogenesis of gastrointestinal malignancy // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2004. – 286. – P. 515-520. [PubMed: 15010360]
145. Martin S.D., Martin E., Rai S.S., Richardson M.A., Royall R. Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride: preliminary findings // *Arch Gen Psychiatry.* – 2001. – 58. – P. 641-48.
146. Mayers A.G., Baldwin D.S. Antidepressants and their effect on sleep // *Hum Psychopharmacol.* – 2005. – 20. – P. 533-59. [PubMed: 16229049]
147. McMillan D.C., Canna K., McArdle C.S. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer // *Br J Surg.* – 2003. – Feb. – 90(2). – P. 215-9. [PMID: 12555298].
148. McShane L.M., Altman D.G., Sauerbrei W. Identification of clinically useful cancer prognostic factors: what are we missing? // *J Natl Cancer Inst.* – 2005. – Jul. – 97(14). – P. 1023-5. [PMID: 16030294]
149. Mendoza T.R., Wang X.S., Cleeland C.S., Morrissey M., Johnson B.A., Wendt J.K., et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory // *Cancer.* – 1999. – 85. – P. 1186-1196.
150. Meyers C.A. Neurocognitive dysfunction in cancer patients // *Oncology (Wiliston Park).* – 2000. – 14(1). – P. 75-79.
151. Miaskowski C., Cooper B.A., Dhruva A., Dunn L.B., Langford D.J., Cataldo J.K., et al. Evidence of associations between cytokine genes and subjective reports of sleep disturbance in oncology patients and their family caregivers // *PLoS One.* – 2012. – 7 – P (e) 40560.
152. Mihara M., Hashizume M., Yoshida H., Suzuki M., Shiina M. IL-6/ IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions // *Clin Sci (Lond).* – 2012. – 122. – P. 143-159 [PMID: 22029668]
153. Miller A.H., Ancoli-Israel S., Bower J.E., Capuron L., Irwin M.R. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer // *J Clin Oncol.* – 2008. – 26. – P. 971-982. [PubMed: 18281672]
154. Mitchell S.A. Cancer-related fatigue: state of the science // *Physical Medicine and Rehabilitation.* – 2010. – May. – 2(5). – P. 364-83.
155. Mizuno K., Tajima K., Watanabe Y., Kuratsune H. Fatigue correlates with the decrease in parasympathetic sinus modulation induced by a cognitive challenge. *Behav Brain Funct.* – 2014. – 10. – P. 25.
156. Mock V. Evidence-based treatment for cancer-related fatigue // *Journal of the National Cancer Institute Monographs.* – 2004. – P. 112–118.
157. Moldawer L.L., Copeland E.M. Proinflammatory cytokines, nutritional support, and the cachexia syndrome: interactions and therapeutic options // *Cancer.* – 1997. – 79. – P. 1828-1839 [PMID: 9129003]
158. Montazeri A. Quality of life in patients with breast cancer before and after diagnosis: an eighteen months follow-up study // *BMC. – Cancer.* – 2008. – 8. – P. 330.



159. Morrow G.R., Hickok J.T., Roscoe J.A., et al. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: A randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program // *J Clin Oncol.* – 2003. – 21. – P. 4635-41. [PubMed: 14673053]
160. Nagaoka S., Yoshida T., Akiyoshi J., et al. Serum C-reactive protein levels predict survival in hepatocellular carcinoma // *Liver Int.* – 2007. – 27. – P. 1091-1097.
161. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Cancer-Related Fatigue Panel. NCCN Practice // Guidelines in Oncology. Cancer-related fatigue. – 2007. – Dec. – [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/fatigue.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/fatigue.pdf)
162. National Comprehensive Cancer Network // Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer Related Fatigue version. – 2013. – Feb. – <http://www.nccn.org>.
163. Naughton M.J., Wiklund I., Shumakers A. et al. A critical review of six dimension-specific measures of health-related quality of life used in cross-cultural research // *Quality of life.* – Oxford. – 1995. – P. 39–74.
164. Ness K.K., Wall M.M., Oakes J.M., Robison L.L., Gurney J.G. Physical performance limitations and participation restrictions among cancer survivors: a population-based study // *Ann Epidemiol.* – 2006. – 16(3). – P. 197-205.
165. Neu D., Mairesse O., Montana X., Gilson M., Corazza F., Lefevre N., et al. Dimensions of pure chronic fatigue: psychophysical, cognitive and biological correlates in the chronic fatigue syndrome // *Eur J Appl Physiol.* – 2014. – 114. – P. 1841-51.
166. Okada T., Tanaka M., Kuratsune H., Sadato N. Mechanisms underlying fatigue: a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome // *BMC Neurology.* – 2004. – 4. – P. 14.
167. Okamura M., Yamawaki S., Akechi T., Taniguchi K., Uchitomi Y. Psychiatric disorders following first breast cancer recurrence: Prevalence, associated factors and relationship to quality of life // *Jpn J Clin Oncol.* – 2005. – 35. – P. 302-309. [PubMed: 15961434]
168. Okuyama T., Akechi T., Kugaya A., et al. Development and validation of the cancer fatigue scale: a brief, three-dimensional, self-rating scale for assessment of fatigue in cancer patients // *J Pain Symptom Manage.* – 2000. – 19(1). – P. 5-14.
169. Oleske D.M., Cobleigh M.A., Phillips M., Nachman K.L. Determination of factors associated with hospitalization in breast cancer survivors // *Oncol Nurs Forum.* – 2004. – 31. – P. 1081-1088. [PubMed: 15547631]
170. Omoigui S. The biochemical origin of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory Response // *Medical Hypotheses.* – 2007. – 69. – P. 1169-1178.
171. Pepys M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update // *J Clin Invest.* – 2003. – Jun. – 111 (12). – P. 1805-12. [PMID: 12813013]
172. Proctor M.J., Talwar D., Balmer S.M., et al. The relationship between the presence and site of cancer, an inflammation-based prognostic score and bio-

- chemical parameters. Initial results of the Glasgow Inflammation Outcome Study // *Br J Cancer*. – 2006. – 103. –P. 870-876.
173. Proctor M.J., Morrison D.S., Talwar D., Balmer S.M., O'Reilly D.S., Foulis A.K., et al. An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study // *Br J Cancer*. – 2011. – Feb. – 104(4). – P. 726-34. [PMID: 21266974].
  174. Prue G., Rankin J., Allen J., Gracey J., Cramp F. Cancer-related fatigue: A critical appraisal // *European Journal of Cancer*. – 2006. – 42. – P. 846-863.
  175. Ramirez-Maestre C., Esteve R. Disposition and adjustment to chronic pain // *Current Pain and Headache Reports*. – 2013. – 17. – A. 312.
  176. Ramos E.J., Suzuki S., Marks D., Inui A., Asakawa A., Meguid M.M. Cancer anorexia-cachexia syndrome: cytokines and neuropeptides // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. – 2004. – 7. – P. 427-434 [PMID: 15192446]
  177. Reid J., Hughes C.M., Murray L.J., Parsons C., Cantwell M.M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of cancer cachexia: a systematic review // *Palliat Med*. – 2013. – 27. – P. 295-303 [PMID: 22450159]
  178. Raison C.L., Miller A.H. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders // *Am J Psychiatry*. – 2003. – 160(9). – P. 1554-65.
  179. Rohleder N., Aringer M., Boentert M. Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue // *Ann N Y Acad Sci*. – 2012. – 1261. – P. 88-9.
  180. Roscoe J.A., Morrow G.R., Hickok J.T., et al. Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil(R)) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy // *Breast Cancer Res Treat*. – 2005. – 89. – P. 243-9. [PubMed: 15754122]
  181. Rosedale M., Fu M.R. Confronting the unexpected: temporal, situational, and attributive dimensions of distressing symptom experience for breast cancer survivors // *Oncol Nurs Forum*. – 2010. – 37(1). P (e)28-33.
  182. Roxburgh C.S., McMillan D.C. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer // *Future Oncol*. – 2010. – 6. –P. 149-163.
  183. Rubin G.J., Cleare A., Hotopf M. Psychological factors in postoperative fatigue // *Psychosomatic Medicine*. – 2004. – 66. – P. 959-964. [PubMed: 15564365]
  184. Ryan J.L., Carroll J.K., Ryan E.P., Mustian K.M., Fiscella K., Morrow G.R. Mechanisms of cancer-related fatigue // *The Oncologist*. – 2007. – 12 (Suppl 1). – P. 22–34.
  185. Saarik J., Hartley J. Living with cancer-related fatigue: developing an effective management programme // *Int J Palliat Nurs*. – 2010. – 16(1). – P. 8-12.
  186. Saguil A. Evaluation of the Patient with Muscle Weakness // *Am Fam Physician*. – 2005. – 71. – P. 1327-36.

187. Salmon P., Hall G.M. A theory of postoperative fatigue: an interaction of biological, psychological, and social processes // *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. – 1997. – 56. – P. 623-628.
188. Savard J., Miller S.M., Mills M., et al. Association between subjective sleep quality and depression on immunocompetence in low-income women at risk for cervical cancer // *Psychosom Med*. – 1999. – 61. – P. 496-507. [PubMed: 10443758]
189. Schagen S.B., van Dam F.S., Muller M.J., Boogerd W., Lindeboom J., Bruning P.F. Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma // *Cancer*. – 1999. – 85(3). – P. 640-650.
190. Schaible H.G., Ebersberger A., Natura G. Update on peripheral mechanisms of pain: beyond prostaglandins and cytokines // *Arthritis Res Ther*. – 2011. – 13. – P. 210.
191. Schrepf A., Clevenger L., Christensen D., DeGeest K., Bender D., Ahmed A., et al. Cortisol and inflammatory processes in ovarian cancer patients following primary treatment: relationships with depression, fatigue, and disability. *Brain Behav Immun*. – 2013. – 30. – P. 126–34.
192. Schubert C., Hong S., Natarajan L., Mills P.J., Dimsdale J.E. The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: A quantitative review // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2007. – 21. – P. 413-427.
193. Segerstrom S.C., Miller G.E. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry // *Psychol Bull*. – 2004. – 130(4). – P. 601-30.
194. Shannon J.R., Flatter N.L., Jordan J. et al. Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrinetransporter deficiency // *N Engl J Med* 2000. – 342. – P. 541-9.
195. Singer T., Seymour B., O'Doherty J., Kaube H., Dolan R.J., Frith C.D.: Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain // *Science*. – 2004. – 303. – P. 1157-1162
196. Slavich G.M., Irwin M.R. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression // *Psychol Bull*. – 2014. – 140. – P. 774-815.
197. Sluka K.A., Rasmussen L.A. Fatiguing exercise enhances hyperalgesia to muscle inflammation // *Pain*. – 2010. – 148. – P. 188-97. [PubMed: 19632780]
198. Soga N. The impact of preoperative serum albumin level and postoperative C-reactive protein nadir on the survival of patients with non-metastatic renal cell carcinoma with vessel thrombus after nephrectomy // *Curr Urol*. – 2011. – 5. – P 190-5.
199. St Clair Gibson A., Baden D.A., Lambert M.I., Lambert E.V., Harley Y.X., Hampson D., et al. The conscious perception of the sensation of fatigue // *Sports Medicine*. – 2003. – 33. – P. 167-176.

200. Stasi R., Abriani L., Beccaglia P., Terzoli E., Amadori S. Cancer-related fatigue: evolving concepts in evaluation and treatment // *Cancer*. – 2003. – 98. – P. 1786-1801.
201. Stepanski E.J., Walker M.S., Schwartzberg L.S., Blakely L.J., Ong J.C., Houts A.C. The relation of trouble sleeping, depressed mood, pain, and fatigue in patients with cancer // *J Clin Sleep Med*. – 2009. – 5(2). – P. 132–6. [PubMed: 19968046]
202. Stone P., Hardy J., Huddart R., A'Hern R., Richards M. Fatigue in patients with prostate cancer receiving hormone therapy // *European Journal of Cancer*. – 2000. – 36. – P.1134-1141. [PubMed:10854947]
203. Straub R.H., Cutolo M., Buttgereit F., Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases // *J Intern Med*. – 2010. – 267. – P. 543-560 [PMID: 20210843]
204. Stringer E.A., Baker K.S., Carroll I.R, Montoya J.G, Chu L., Maecker H.T., Younger J.W. Daily cytokine fluctuations, driven by leptin, are associated with fatigue severity in chronic fatigue syndrome: evidence of inflammatory pathology // *Journal of Translational Medicine*. – 2013. – 11. – P. 93.
205. Sviden G.A., Furst C.J., von Koch L., Borell L. Palliative day care – a study of well-being and health-related quality of life // *Palliat Med*. – 2009. – 23(5). – P. 441-447.
206. ter Wolbeek M., van Doornen L.J.P., Kavelaars A., van de Putte E.M., Schedlowski M., Heijnen C.J. Longitudinal analysis of pro- and anti-inflammatory cytokine production in severely fatigued adolescents. *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2007. – 21. – P. 1063-1074.
207. Tak L.M., Riese H., de Bock G.H., Manoharan A., Kok I.C., Rosmalen J.G. As good as it gets? A metaanalysis and systematic review of methodological quality of heart rate variability studies in functional somatic disorders // *Biological Psychology*. – 2009. – 82. – P. 101-110.
208. Tartari R.F., Ulbrich-Kulczynski J.M., Filho A. F. Ferreira. Measurement of mid-arm muscle circumference and prognosis in stage IV non-small cell lung cancer patients // *Oncol Lett*. – 2013. – 5. – P. 1063-1067.
209. Thayer J., Sternberg E. Beyond heart rate variability // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2006. – 1088. – P. 361-372.
210. Tisdale M.J. Pathogenesis of cancer cachexia // *The Journal of Supportive Oncology*. – 2003. – 1. – P. 159-168. [PubMed: 15334872]
211. Thomson C.A., McColl A., Cavanagh J., Graham G.J. Peripheral inflammation is associated with remote global gene expression changes in the brain // *J Neuroinflammation*. – 2014. – 11. – P. 73.
212. Tracey K.J. Reflex control of immunity // *Nat Rev Immunol*. – 2009. –9(6). – P. 418-28.
213. Turnbull A.V., Rivier C.L. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action // *Physiol Rev*. – 1999. – 79. – P. 1-71

214. Valdini A.F. Fatigue of Unknown Aetiology –Review // Family Practice. – 1985. – 2. – P. 48-53. [PubMed: 3886470]
215. van Weert E. et al. Cancer-related fatigue: predictors and effects of rehabilitation. // Oncologist. – 2006. –Feb. – 11(2). – P.184-96.
216. Vanegas H., Schaible H.G.: Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? // Brain Res. – 2004. – 46. – P. 295-309.
217. Wagner L.I., Cella D. Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches // British Journal of Cancer. – 2004. – 91. – P. 822-828.
218. Wall and Melzack's Textbook of Pain // 5 th Edition. – Elsevier Churchill Livingstone. – 2005. – 1239 p.
219. Wang X.Sh. Pathophysiology of Cancer-Related Fatigue // Clin J Oncol Nurs. – 2008. – Oct. – 12(5 Suppl). – P. 11-20.
220. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide // Boston: The Health Institute, 1993.
221. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual // Boston: The Health Institute, 1994.
222. Weir J.P., Beck T.W., Cramer J.T., Housh T.J. Is fatigue all in your head? A critical review of the central governor model // British Journal of Sports Medicine. – 2006. – 40. – P. 573-586.
223. Whiting P., Bagnall A.M., Sowden A.J., Cornell J.E., Mulrow C.D. Intervention for the treatment and management of chronic fatigue syndrome // JAMA. – 2001. – 284. – P. 1360-68.
224. Wise R.A. Dopamine, learning and motivation // Nat Rev Neurosci. – 2004. – Jun. – 5(6). – P. 483-494. [PubMed: 15152198]
225. Wratten C., Kilmurray J., Nash S., Seldon M., Hamilton C.S., O'Brien P.C., et al. Fatigue during breast radiotherapy and its relationship to biological factors // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 2004. – 59. – P. 160-167.
226. Wu H.S., McSweeney M. Assessing fatigue in persons with cancer: an instrument development and testing study // Cancer. – 2004. – 101(7). – P. 1685-1695.
227. Wu H.S., McSweeney M. Cancer-related fatigue: «It's so much more than just being tired» // Eur J Oncol Nurs. – 2007. – 11(2). – P. 117-125.
228. Yavuzsen T., Davis M.P., Ranganathan V.K., Walsh D., Siemionow V., Kirkova J., Khoshknabi D., Lagman R., LeGrand S., Yue G.H. Cancer-related fatigue: Central or peripheral? // J Pain Symptom Manage. – 2009. – 38. – P. 587-596.
229. Yehuda R. Post-traumatic stress disorder // New England Journal of Medicine. – 2002. – 346 (2). – P. 108-114
230. Zhou X., Wang J.L., Lu J., Song Y., Kwak K.S., Jiao Q., Rosenfeld R., Chen Q., Boone T., Simonet W.S., Lacey D.L., Goldberg A.L., Han H.Q. Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival // Cell. – 2010. – 142. – P. 531-543 [PMID: 20723755]