

Рязанкина

Алла Алексеевна

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

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт – Петербург

2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Беляев Алексей Михайлович**

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН
Бланк Михаил Аркадьевич, руководитель научной группы «Хрономедицина»
ФГБУ «Российский научный центр радиохирургических технологий» Минздрава России

Доктор медицинских наук Манихас Алексей Георгиевич, СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», заведующий хирургическим (маммологическим) отделением

Ведущее учреждение: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «_28_» _06_____2016г. в _14_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская д.68).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и на сайте <http://www.niioncologii.ru/ru/node/284>
Автореферат разослан «___» _____2016г.

Учёный секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Бахидзе Е.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

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). По данным разных авторов первое ранговое место среди других злокачественных новообразований у женщин занимает рак молочной железы (РМЖ), который составляет более двадцати процентов от общей онкологической заболеваемости и смертности среди женщин (Мерабишвили В.М., 2014, Чиссов В.И. и соавт, 2013, Каприн А.Д. и соавт, 2014). В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости РМЖ в России, 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 и с достаточно длительным периодом жизни таких больных, что определяется особенностями клинического течения РМЖ и достижениями в разработке методов комбинированного лечения заболевания. Показано, что адъювантное 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). Болевой синдром имеет разную степень выраженности в зависимости от сочетания множества факторов (Кукушкин М.Л., 2008, 2010), а 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).

Одной из причин повышенной утомляемости можно считать наличие синдрома хронического системного воспаления, который наряду с метаболическим синдромом, характерен для больных раком репродуктивных органов (Дильман В.М., 1976, Бохман Я.В. 1989, Берштейн Л.М., 2000).

В сочетании с другими симптомами именно утомляемость определяет функциональную инкурабельность онкологических пациентов, когда на существующем этапе им невозможно провести специальное лечение (Рязанкина А.А. и соавт., 2015).

Степень разработанности темы исследования

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). Терапия болевого синдрома, также определяющего степень дееспособности инкурабельных больных, в ряде случаев недостаточна, что требует поиска новых путей решения проблемы (Рязанкина А.А. и соавт., 2015).

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). 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 и/или поддержания, путей объективизации, способов диагностики и патогенетической коррекции (Рязанкина А.А. и соавт., 2015).

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.

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.

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 по-

состояние «Синдром слабости у пациентов с прогрессирующим онкологическим процессом и коррекция в амбулаторных условиях».

Методология и методы исследования

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.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Наряду с другими состояниями, болевой синдром и синдром ракообусловленной слабости значительно изменяют качество жизни инкурабельных больных РМЖ, отягощая их общее состояние.
2. Степень выраженности болевого синдрома и синдром ракообусловленной 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.

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 азов 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 практическую деятельность отделений паллиативной помощи Северо-Запада. Программа тематического усовершенствования «Выявление и коррекция основных патологических синдромов у инкурабельных пациентов на различных этапах сис-

темы 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 рак-обусловленной слабости у инкурабельных больных» апробирована на циклах тематического усовершенствования для врачей-онкологов Северо-Запада.

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 тематического 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.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 107 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 15 таблицами. Список литературы содержит 230 библиографических источников, из них 30 работы отечественных авторов и 200 – зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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

С использованием значений коэффициента f для исключения «выскакивающих вариантов» по В.И. Романовскому, было выполнено цензурирование выборки с исключением крайних значений по всем показателям и на 1-м этапе из исследования были исключены 39 больных РМЖ.

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).

Все больные заполнили 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 общесоматическому статусу (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG).

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. 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. Оценка болевого синдрома проводилась по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ, visual analog scale VAS) от 0 до 10 баллов. Опросник SF-36 также содержит пункты, позволяющие определить интенсивность боли, и насколько боль препятствует жизнедеятельности.

Для динамического изучения качества жизни заполнение ПДК проводилось через 1 мес. (после основного курса лечения) и через 3 мес. после окончания терапии.

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- α (ФНО- α), интерлейкин- 1β (ИЛ- 1β), 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:

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

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 или при автоматизированном подходе вместе с другими биохимическими показателями производилась оценка осмолярности для определения водно-электролитных нарушений по следующей формуле:

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.

На 3-м этапе исследования (после предварительной обработки полученных данных) был определён интегральный показатель уровня реактивности, по максимальным внутригрупповым колебаниям – СРБ. Оценка уровня СРБ послужила основанием для разделения инкурабельных больных РМЖ на 3 основные группы: **1 гр. – высокая реактивность:** СРБ 21-30 мг/л (n=58; 40%); **2 гр. – средняя реактивность:** СРБ 15-20,9 мг/л (n=53; 36,6%); **3 гр. – низкая реактивность:** СРБ 8,3-14,9 мг/л (n=34; 24,4%). На основании выраженности воспалительного ответа больным из этих групп были назначены эмпирически подобранные схемы лечения.

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.

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 « χ -квадрат». 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 использовались методы однофакторного дисперсионного анализа.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ поисково-диагностических карт (ПДК) показал, что все пациентки имели снижение качества жизни по одному и более признакам по сравнению со здоровыми (табл.1). Степень утомляемости по краткому опроснику Brief Fatigue Inventory (BFI) была на уровне «значительно выраженная» в 42% случаев, у остальных (58%) – «умеренно выраженная».

В общей группе до начала лечения уровень болевого синдрома по шкале ВАШ составил $4,4 \pm 1,7$ (что требовало коррекции согласно «лестнице обезболивания ВОЗ»).

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 ± 5 даН. При этом не было отмечено значимого снижения мышечной массы: при индексе массы тела $18,9 \pm 1,7$ (нормальные значения $18,5 - 24,9$ кг/м²) индекс скелетной мышечной массы не снижался.

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 (n=92)
1	Физическое функционирование (Physical Functioning – PF)	29,7±11,2*	82,5±7,2
2	Рольное 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	Рольное 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

Между BFI и мышечной силой была отмечена средняя отрицательная корреляция ($r = -0,45$), что согласуется с данными литературы (Kilgour R.D., 2010).

Таким образом, клинические данные, показавшие снижение качества жизни (субъективная оценка по результатам опроса) у инкурабельных пациенток были подтверждены объективным критерием: снижением мускульной силы доминирующей руки.

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 СРБ в группе был повышен до $20,7 \pm 7,6$ мг/л. ФНО- α колебался в пределах $10,47 \pm 3,24$ пг/мл при норме до 8,2 пг/мл. Между исходным уровнем СРБ и уровнем ФНО- α , а также между уровнем лейкоцитов и ФНО- α установлены сильные положительные корреляционные связи ($r = 0,91$ и $r = 0,92$, соответственно). ИЛ-1 β составил

11,61±3,66 пг/мл (при референсных значениях менее 5 пг/мл). ИЛ-6 12,62±5,30 пг/мл (референсные значения менее 5,9 пг/мл). ИЛ-8 также превышал нормальные значения: 12,83±3,85 пг/мл (норма для здоровых до 10 пг/мл). Все провоспалительные цитокины также коррелировали между собой.

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±0,7 пг/мл.

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 по совокупности признаков). Кроме того, была отмечена средняя корреляционная связь между уровнем исходного СРБ и общесоматическим статусом по ECOG ($\rho=0,67$), и сильная отрицательная корреляция с индексом Карновского ($\rho=-0,77$), как критериев качества жизни.

Также была показана средняя корреляция с болевым синдромом ($\rho=0,66$), с объективизированной степенью утомляемости ($\rho=0,45$) и мышечной слабостью ($r=-0,62$) у всех обследуемых со значимостью $p<0,0001$, при отсутствии активации противовоспалительных цитокинов и противоопухолевой защиты.

В группе «высокой реактивности» была отмечена наиболее выраженная усталость (шкалы KPI, ECOG, 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 (ФНО α , ИЛ-1 β , 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±0,9 по шкале ВАШ), по сравнению с двумя другими группами.

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 ⁹ /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 ²	17,9±0,5	19,6±1,8	19,3±2,1
13	КРІ, %	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	ВFІ, 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 1-й группе, получавшей активную противовоспалительную терапию в течение одного месяца, наблюдались самые значительные результаты. Так, интересным оказалось снижение уровня СРБ на 51% от исходных значений с параллельным нарастанием показателя мышечной силы на 96,2% (с 13,0±2,0 даН до 25,5±2,6 даН) и повышением активности у пациентов этой группы. Также по окончании терапии было отмечено снижение осмолярности и незначительные колебания значений цитокинового ряда, с последующим их постепенным нарастанием к 3 мес., что указывает на недостаточную устойчивость состояния после однократного курсового лечения.

Другим возможным механизмом развития слабости (центрального генеза) считается нарушение в моноаминергической 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. В связи с этим, пациенткам третьей группы (с наименьшими значениями СРБ и ВИ) эмпирически была назначена монотерапия ингибиторами обратного захвата серотонина и допаминомиметиками, а пациентки второй группы первые две недели принимали противовоспалительную терапию (для коррекции воспалительного ответа), с последующим переходом на моноаминергическую терапию.

Во 2-й гр., 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 пациентов 1-й гр.).

В 3-й гр., 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 VFI до 0,5 и 4,0, соответственно) с подтверждением субъективных ощущений показателями кистевой динамометрии и с улучшением их на 42,4%.

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

До терапии физический компонент здоровья (Physical health – PH) был значимо ниже в группах с высокими и средними значениями СРБ и реактивным цитокиновым профилем. Психологический компонент здоровья (Mental Health – MH) был существенно снижен в группе с низкими значениями СРБ (рис.1).

Максимальное снижение по признакам «физическое функционирование» и «жизненная активность» было отмечено в 1-й гр. (рис.1).

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

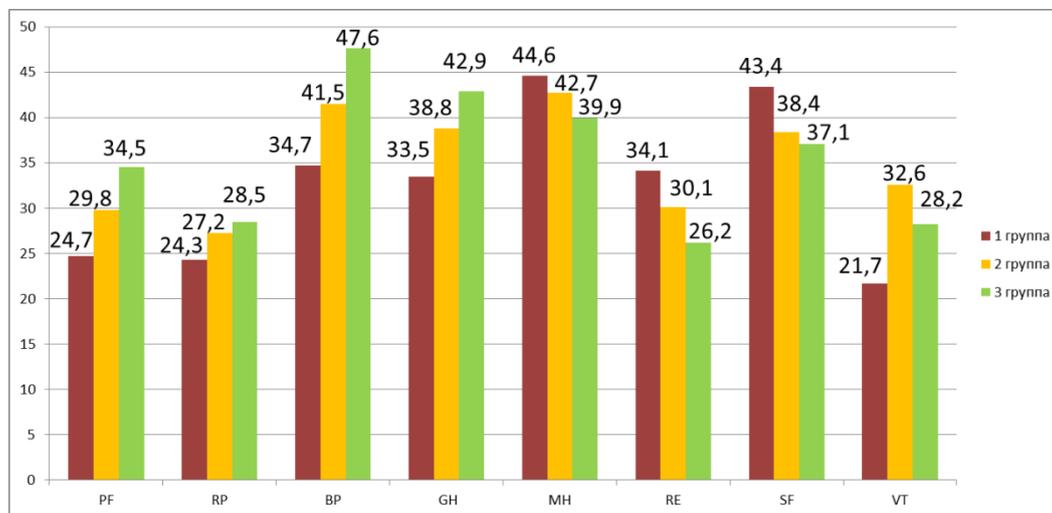


Рисунок 1. Показатели качества жизни по данным опросника MOS-SF-36 в исследуемых группах до начала терапии, где показатели физического компонента здоровья: PF – Физическое функционирование; RP – Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – Интенсивность боли; GH – Общее состояние 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).

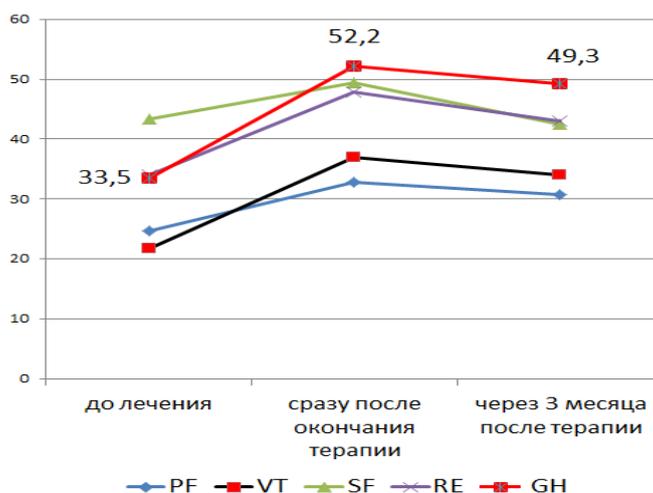


Рисунок 2. Динамика показателей качества жизни в группе с реактивным цитокиновым профилем до начала терапии, сразу после и через 3 месяца после окончания лечения, PF – Физическое функционирование; VT – Жизненная активность; SF – Социальное функционирование; RP – Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием; GH – Общее состояние здоровья.

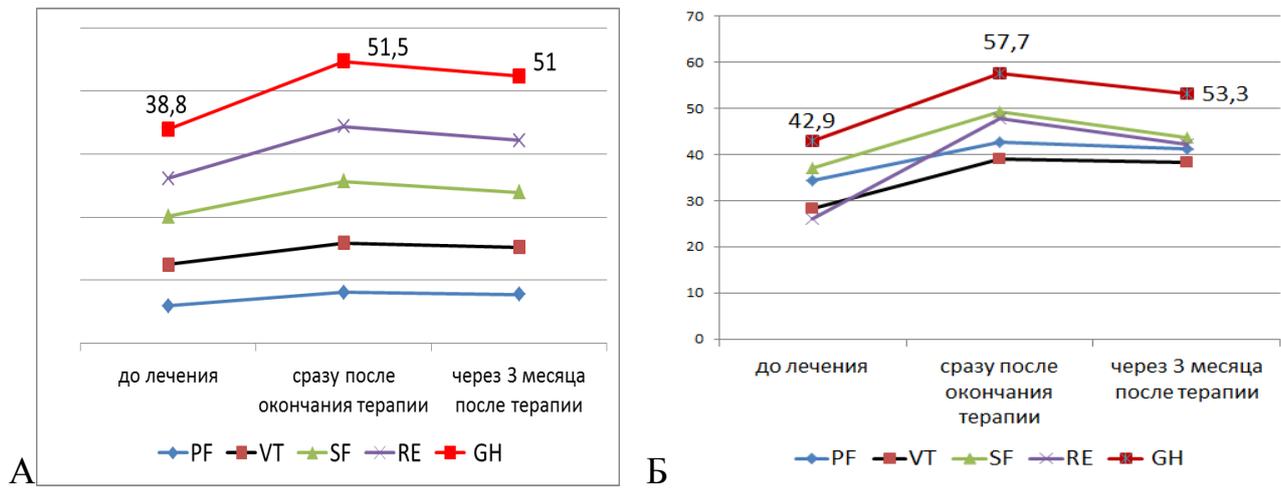


Рисунок 3. Динамика показателей качества жизни в группе со средними (А) и низкими (Б) значениями СРБ до начала терапии, сразу после и через 3 месяца после окончания лечения, PF – Физическое функционирование; VT – Жизненная активность; SF – Социальное функционирование; RP – Ролевое функционирование, обусловленное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

По окончании терапии во второй и третьей группах препаратами, нормализующими обмен серотонина и дофамина, было отмечено значимое улучшение. Признак «Общее состояние здоровья» также улучшился с $38,8 \pm 5,4$ до $51,5 \pm 4,2$ балла и с $42,9 \pm 3,6$ до $57,7 \pm 4,5$ баллов, во 2-й и 3-й гр., соответственно, что может указывать на значимое влияние моноаминергической системы на качество жизни (рис.3). По окончании терапии и через 3 мес. между группами статистически достоверные отличия ни по одному из признаков не выявлены.

На фоне длительного приёма препаратов был отмечен ряд осложнений 1 и 2 степени, максимальное число которых (30 случаев) также зафиксировано в 1 группе (рис.4). Среди них: боли в желудке у 10 пациенток периодические диспепсические явления у 12 желудочно-кишечное кровотечение в 5 случаях, не потребовавшие хирургического вмешательства; стенокардитические боли на фоне развившейся тахикардии у 3 пациенток, без чёткой связи с принимаемыми препаратами.

Осложнения 1-2 степени со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались в основном на 3-й и 4-й неделях приёма препаратов.

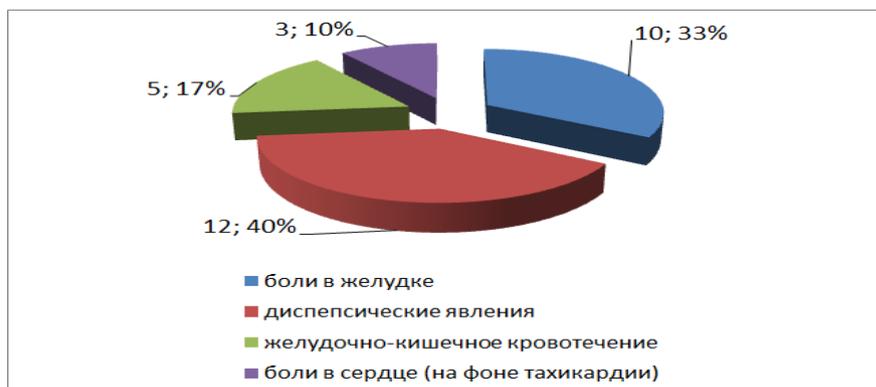


Рисунок 4. Распределение побочных эффектов и осложнений на фоне противовоспалительной терапии у пациенток 1 группы).

Поскольку была получена сильная корреляция между шкалами SF-36 и BFI, KPI, ECOG, то можно соотносить слабость с качеством жизни (отрицательная корреляция), что упрощает определение вектора терапии.

Одним из вариантов принятия решения может служить разработанная нами схема (табл. 3)

Таблица 3

Схема принятия решения на основании суммарной балльной оценки показателей

№ п/п	Показатели	3 балла	2 балла	1 балл	Присвоенный балл (по каждому показателю)
1	ИМТ, кг/м ²	<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	BFI, 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. 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.

Таким образом, результаты исследования показали, что воспаление играет существенную роль в поддержании синдрома «рак-обусловленной слабости» и в усилении болевого синдрома. Верификация уровня воспаления может служить серьёзным диагностическим критерием для начала противовоспалительной терапии, однако для оптимизации терапии необходимо учитывать совокупность показателей и их вклад в развитие СРОС. Полученные нами результаты дифференцированного подхода к назначению терапии слабости показали эффективность данной стратегии на примере инкурабельных больных РМЖ.

ВЫВОДЫ

1. Основными факторами, определяющим неблагоприятное течение 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 отме-

чена 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рязанкина А.А., Резванова И.Ю., Квашнин А.В. Паллиативная помощь при злокачественных образованиях // Справочник по онкологии под ред. Моисеенко В.М. – СПб. – 2009. – С. 29-36.
2. Рязанкина А.А., Портнягин И.В., Квашнин А.В. Симптоматическая терапия при раке предстательной железы // **Практическая онкология.** – СПб. – 2009. – №2. – С. 117-123.
3. Рязанкина А.А., Карелов А.Е. Пути выявления механизмов боли у онкологических пациентов // **Материалы Школы терапии боли и паллиативной помощи на Международном научно-практическом симпозиуме «Эндовидеохирургия в лечении колоректального рака: от азов к совершенству».** – СПб. – 2013. – С. 34-35.
4. Рязанкина А.А., Квашнин А.В. Подходы к диагностике синдрома слабости у онкологических пациентов // **Материалы Школы терапии боли и паллиативной помощи на Международном научно-практическом симпозиуме «Эндовидеохирургия в лечении колоректального рака: от азов к совершенству».** – СПб. – 2013. – С. 36-37.
5. 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.
6. Рязанкина А.А., Розенгард С.А., Семиглазова Т.Ю., Квашнин А.В. Огородников В.В. Нарушения водно-электролитного баланса у пациентов с прогрессирующим онкологическим процессом и коррекция в амбулаторных условиях: учебное пособие. – СПб.: Издательство ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. – 27 с.
7. Рязанкина А.А., Квашнин А.В., Розенгард С.А., Карицкий А.П., Рогачев М.В., Моталкина М.С. Коррекция синдрома слабости у онкологических больных // **Ежегодный Петербургский онкологический форум – «Белые ночи»**, СПб. – 2015. – С. 286-287.
8. Рязанкина А.А., Розенгард С.А., Глущенко В.А. и соавт. **Оптимизация фармакологической терапии синдрома слабости у инкурабельных пациентов // Вопросы онкологии.** – 2015. – Т. 61. – № 2. – С. 270-273.
9. Рязанкина А.А., Розенгард С.А., Квашнин А.В. и соавт. НПВС: анальгетические противовоспалительные свойства: учебное пособие. – СПб.: Издательство ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2015. – 60 с.
10. Рязанкина А.А., Моталкина М.С., Кулева С.А., Алексеев С.М., Зюзгин И.С., Филатова Л.В., Жабина А.С., Зверькова А.А., Ишматова И.В., Артемьева А.С., Семиглазова Т.Ю. **Мобилизация гемопозитических стволовых клеток: прошлое, настоящее и будущее // Педиатр.** – 2016. – №2. – С. 101-104

11. Рязанкина А.А., Розенгард С.А., Квашнин А.В. Схемы терапии синдрома рако-обусловленной слабости: методические рекомендации. – СПб: Издательство ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2016. – 20 с.
12. Рязанкина А.А., **Беляев А.М.** **Определение вектора терапии слабости у инкурабельных больных раком молочной железы на основании уровня воспалительного ответа // Вопросы онкологии. – 2016. – №1. – С. 72-75.**
13. Рязанкина А.А., Розенгард С.А., Квашнин А.В., Беляев А.М. Синдром «рако-обусловленной слабости»: функциональный диагноз и вектор терапии у инкурабельных больных раком молочной железы// Ежегодный Петербургский онкологический форум – «Белые ночи», СПб. – 2016., с.215.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВИ – воспалительный индекс
 ИМТ – индекс массы тела
 ИЛ-1 β – интерлейкин -1 β
 ИЛ-2 – интерлейкин -2
 ИЛ-6 – интерлейкин -6
 ИЛ-8 – интерлейкин -8 (хемокин)
 ИЛ-10 – интерлейкин -10
 КД – кистевая динамометрия
 ОНЛ – отношение нейтрофилы (абсолютное число) к лимфоцитам (*индекс системного воспаления*)
 ПДК – поисково-диагностическая карта
 СРБ – С-реактивный белок
 СРОС – синдром рако-обусловленной слабости
 РМЖ – рак молочной железы
 ФНО- α – фактор некроза опухоли- α
 BFI – Brief Fatigue Inventory (краткий опросник оценки утомляемости)
 CRF – Cancer-related fatigue (рако-обусловленная усталость)
 ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (оценка общесоматического статуса)
 KPI – Karnovsky Performance Index (уровень активности пациентов по шкале Карновского)

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю искреннюю признательность научному руководителю, а также моему наставнику и учителю – доктору медицинских наук, профессору Беляеву А.М.

Выражаю глубокую благодарность за помощь в работе и ценные рекомендации доктору медицинских наук, профессору Кулевой С.А., доктору медицинских наук, профессору Балдуевой И.А., доктору медицинских наук, ведущему научному сотруднику Бахидзе Е.В.

Благодарю за содействие в проделанной работе сотрудников всех отделений ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.