

А.А. Рязанкина, А.М. Беляев

Определение вектора терапии слабости у инкурабельных больных раком молочной железы на основании уровня воспалительного ответа

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Слабость является одним из наиболее негативных факторов, ухудшающих качество жизни онкологических пациентов. Природа слабости может быть многофакторна, однако среди механизмов развития слабости синдром хронического воспаления играет решающую роль. Цель-терапия, направленная на уменьшение степени воспаления, позволяет корректировать другие рак-связанные симптомы и повышать качество жизни инкурабельных пациентов.

Ключевые слова: слабость, воспаление, инкурабельность

На сегодняшний день в России отмечается неуклонный рост заболеваемости раком молочной железы. Этот показатель составляет более двадцати процентов от общей онкологической заболеваемости и смертности среди женщин трудоспособного возраста [1,5]. В связи с поздней обращаемостью, в ряде случаев провести специальное лечение (хирургическое, лучевую и/или химиотерапию) не представляется возможным, и на этой стадии оказывается только паллиативная помощь [4]. Основным, самым дезорганизирующим и стрессогенным симптомом на этом этапе является слабость [10,13,14]. Она может быть как самостоятельным симптомом, так и сочетаться с другими клиническими характеристиками, включающими снижение концентрации внимания, бессонницу или сонливость и эмоциональную реактивность [13]. Слабость, в сочетании с другими симптомами, определяет функциональную инкурабельность онкологических больных, когда на существующем этапе им невозможно провести специальное лечение, что оказывает негативное влияние на профессиональную деятельность, социальные отношения, настроение, повседневную деятельность, и вызывает значительное ухудшение общего качества жизни [6,8]. Ни специфическая терапия, ни коррекция таких вероятных причин утомляемости, как анемия, электролитные и метаболические нарушения, не приводят к улучшению состояния и повышению качества жизни [9], что для пациентов с онкозаболеваниями является одним из важнейших критериев оценки эффективности лечения [7]. Проведённые исследования в этой области показали, что в ос-

нове возникновения и персистирования раковой слабости может лежать синдром хронического воспаления [12]. Воспаление, обуславливая иммуносупрессию и катаболизм [2], «поддерживает» микроциркуляторные и склеротические изменения в тканях, водно-электролитные нарушения, анорексию с исходом в кахексию, что ещё больше усугубляет слабость [8,15]. Таким образом, согласно этой рабочей гипотезе, назначение противовоспалительной терапии должно снижать уровень слабости и повышать качество жизни инкурабельных больных.

Цель исследования: установить взаимосвязь уровня воспалительного ответа, слабости и качества жизни инкурабельных онкологических больных и оценить возможности противовоспалительной терапии.

Материалы и методы

В исследование включены пациентки, находящиеся на амбулаторном и стационарном лечении в отделениях паллиативной помощи Санкт-Петербурга, с инкурабельным онкологическим процессом (раком молочной железы). Исследование состояло из 4 этапов. На первом этапе была произведена рандомизация по основному заболеванию, с обследованием 184 пациенток в возрасте от 30 до 74 лет с подтверждённым онкологическим процессом, признанных некурабельными, с гистологически верифицированным диагнозом рака молочной железы (на основании биопсии), не получавших комбинированное химио-лучевое лечение, или завершивших его, как минимум, за 1 месяц до включения их в исследование. Им был выполнен стандартный скрининг при первичном обращении к онкологу: объективный осмотр, клинический и биохимический анализы крови. Были определены критерии исключения: лихорадка, средняя и тяжёлая степени анемии, лейкоцитоз/лейкопения. За «критические точки» были приняты следующие числовые значения: лихорадка выше 38°C, уровень гемоглобина ниже 90 г/л, лейкоцитоз выше $12 \times 10^{12}/л$, лейкопения ниже $4,0 \times 10^{12}/л$. На основании первичного скрининга из исследования были исключены 39 человек либо по одному критерию, либо по сочетанию нескольких. Таким образом, в следующий (второй) этап включено 145 пациенток в возрасте от 30 до 70 лет. Средний возраст обследованных составил $47,4 \pm 9,9$ лет (коэффициент f для выскакивающих вариант $=1,96$; ошибка репрезентативности 0,83).

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) и общесоматический статус (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 (C.S. Cleeland et al.; T.Mendoza et al., 1999; С.А. Калядина и соавт., 2004) русифицирован и адаптирован.

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 соотносить показатели с данными опроса. 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.

С целью определения степени (уровня) системного воспалительного ответа и его корреляции с прочими измерениями в эти же периоды оценивали уровень С-реактивного белка (С-РБ) и цитокиновый профиль: фактор некроза опухоли- α , интерлейкины-1 β , -2, -6, -8, -10 с учётом их биологической значимости. Помимо общеклинического анализа и стандартного набора биохимических показателей при низком содержании С-РБ для определения тактики терапии отдельно оценивали уровень кортизола и серотонина. Отдельно (либо при автоматизированном подходе вместе с другими биохимическими показателями) для определения водно-электролитных нарушений производили подсчёт осмолярности.

На третьем этапе (после предварительной обработки полученных данных) был определён интегральный показатель уровня реактивности, по максимальным внутригрупповым колебаниям – С-реактивный белок. Оценка уровня С-РБ послужила основанием для разделения пациенток на три основные группы: 1 группа – значения С-РБ 21-30 мг/л (n=58; 40%); 2 группа С-РБ 15-20,9 мг/л (n=53; 36,6%); 3 группа – С-РБ колебался в пределах 8,3-14,9 мг/л (n=34; 24,4%). Статистических различий по возрасту в группах «высокой», «средней» и «низкой» реактивности не было.

На основании выраженности воспалительного ответа группам были назначены разные схемы лечения согласно их состоянию. 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. При выявлении повышенных значений кортизола (в сочетании с невысокими цифрами С-РБ) и признаками депрессивного состояния пациентки переходили на приём пиразидола (антидепрессанта – обратимого ингибитора моноаминоксидазы типа А) в дозе 50 мг в сутки. Если отмечалось снижение кортизола (в сочетании с повышенными цифрами С-РБ), что сопровождалось ажитацией, гиперрефлексией и появлением болевого синдрома в период лечения, то пациентки начинали приём ондансетрона в дозе от 8 до 16 мг в сутки. 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 пикамилаона (до 40 мг в сутки), ладастена (50 мг в сутки) после окончания гормональной терапии дексаметазоном (4 мг в/м через день). В третьей группе сразу были назначены препараты, влияющие на серотониновый и дофаминовый обмен, в зависимости от имеющихся симптомов (по принципу, указанному для предыдущей группы).

Четвёртый этап исследования состоял из динамического наблюдения за пациентками: по окончании терапии (через месяц) и через 3 месяца все показатели измеряли повторно. Выполнена обработка данных, определены выводы и рекомендации.

Статистическая обработка полученных данных: 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 решётка 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 использованы методы однофакторного дисперсионного анализа.

Результаты и обсуждение

Анализ поисково-диагностических карт показал, что все пациентки имели снижение качества жизни по одному и более признакам по сравнению со здоровыми (проходили скрининговое обследование) (табл. 1).

Таблица 1.
Показатели качества жизни у инкурабельных больных раком молочной железы и здоровых обследуемых по результатам опросника «Short Form Health Status Survey» (SF-36)

№ п/п	Шкалы SF-36	Исследуемая группа до лечения (n=145)	Здоровые* (n=72)
1	Физическое функционирование (Physical Functioning – PF)	29,7 $\pm$ 11,2	82,5 $\pm$ 7,2
2	Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP)	26,7 $\pm$ 9,6	70,7 $\pm$ 5,4
3	Интенсивность боли (Bodily pain – BP)	41,3 $\pm$ 13,2	75,9 $\pm$ 11,3
4	Общее состояние здоровья (General Health – GH)	38,5 $\pm$ 11,2	83,7 $\pm$ 5,6
5	Жизненная активность (Vitality – VT)	31,7 $\pm$ 17,1	79,2 $\pm$ 13,7
6	Социальное функционирование (Social Functioning – SF)	39,6 $\pm$ 16,2	86,5 $\pm$ 8,3
7	Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE)	30,1 $\pm$ 13,2	79,2 $\pm$ 12,2
8	Психическое здоровье (Mental Health – MH)	42,4 $\pm$ 13,4	81,7 $\pm$ 9,5

Примечание: * - здоровые женщины, проходили скрининговое обследование (диспансерное наблюдение) по поводу рака молочной железы (диагноз не подтвердился)

Было отмечено значимое снижение исходных показателей качества жизни в исследуемой группе и по сравнению с пациентками сходного возраста, прооперированными по поводу рака молочной железы (табл. 2, Зайнуллина Д.Р., 2015).

Уровень активности пациенток по шкалам Карновского и ECOG до начала терапии были также снижены ($68,55 \pm 8,19$ и $1,54 \pm 0,49$, соответственно).

Таблица 2.
Сравнение качества жизни у инкурабельных и прооперированных больных по результатам опросника SF-36

№ п/п	Шкалы SF-36	Исследуемая группа до лечения (n=145)	Оперированные по поводу рака молочной железы *(n=76)
1	Физическое функционирование (Physical Functioning – PF)	$29,7 \pm 11,2$	54,211
2	Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP)	$26,7 \pm 9,6$	45,658
3	Интенсивность боли (Bodily pain – BP)	$41,3 \pm 13,2$	57,474
4	Общее состояние здоровья (General Health – GH)	$38,5 \pm 11,2$	45,289
5	Жизненная активность (Vitality – VT)	$31,7 \pm 17,1$	50,526
6	Социальное функционирование (Social Functioning – SF)	$39,6 \pm 16,2$	63,763
7	Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE)	$30,1 \pm 13,2$	43,101
8	Психическое здоровье (Mental Health – MH)	$42,4 \pm 13,4$	58,842

Примечание: *Данные Зайнуллиной Д.Р., 2015. Операция мастэктомии по поводу рака молочной железы (средний возраст – 44,9 года)

Степень утомляемости по краткому опроснику Brief Fatigue Inventory (BFI) была на уровне «значительно выраженная» в 42% случаев, у остальных (58%) – «умеренно выраженная».

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.

Между BFI и мышечной силой была отмечена средняя отрицательная корреляция ($r = -0,41$), что согласуется с данными литературы (R.D. Kilgour, 2010).

Таким образом, результаты клинического интервью, 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 С-реактивного белка 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 С-РБ 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 $11,61 \pm 3,66$ пг/мл (при референсных значениях менее 5 пг/мл). ИЛ-6 $12,62 \pm 5,30$ пг/мл (референсные значения менее 5,9 пг/мл). ИЛ-8 также превышал нормальные значения: $12,83 \pm 3,85$ 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 $4,0 \pm 0,7$ пг/мл.

Таким образом, была показана сильная отрицательная корреляция уровня воспалительного ответа (цитокинового профиля) и показателей качества жизни ($r = 0,78$) с объективизированной степенью утомляемости и мышечной слабостью у всех обследуемых ($r = 0,73$), при отсутствии активации противовоспалительных цитокинов и противоопухолевой защиты.

С учётом данных литературы [2] и на основании более выраженного внутригруппового различия уровень С-РБ был принят за интегральный показатель воспалительного ответа. Кроме того, была отмечена сильная корреляционная связь между уровнем исходного С-РБ и общесоматическим статусом по ECOG ($r = 0,71$), и сильная отрицательная корреляция с индексом Карновского ($r = -0,86$).

В зависимости от исходного уровня С-РБ в дальнейшем все показатели оценивались в трёх выделенных группах, исходная характеристика которых представлена в табл. 3.

Таблица 3.
Сравнительная внутригрупповая характеристика
инкурабельных пациенток до начала терапии (M±m)

№ п/п	Показатели	1 группа «высокая ре- активность» n=58	2 группа «средняя ре- активность» n=53	3 группа «низкая ре- активность» 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	С-РБ, 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	Осмоляр- ность, 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	KPI, %	60,2±1,3	72,6±5,8	74,1±6,3
14	ECOG, баллы	2,0±0	1,2±0,4	1,3±0,4
15	BFI, баллы	7,7±0,5	6,7±0,7	7,0±0,3
16	Динамоме- трия, даН	13,0±2,0	18,8±3,1	17,2±3,8

В группе «высокой реактивности» была отмечена наиболее выраженная усталость (шкалы KPI, ECOG, BFI) при максимальном снижении ИМТ до 17,9±0,5 кг/м², что указывает на влияние воспаления на снижение массы тела (за счёт анорексии). 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, что в совокупности с «реактивным» цитокиновым профилем (ФНОα, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8) указывает на взаимосвязь воспаления, нарушений водно-электролитного баланса и слабостью на фоне нарастающего дефицита массы тела, даже в условиях отсутствия снижения мышечного компонента (табл. 3).

В других группах также было отмечено снижение жизненных показателей и мускульной силы доминирующей кисти, однако эти изменения наблюдались в отсутствие гиперосмолярности и дефицита массы тела, что может свидетельствовать о наличии других механизмов развития слабости.

В связи с возникшим предположением, что воспаление выступает ведущим механизмом развития слабости в 1 группе, пациенткам была назначена противовоспалительная терапия сроком на один месяц с последующим контролем показателей в двух контрольных точках: сразу после окончания лечения и через 3 месяца (табл. 4). Одним из серьёзных наблюдений явилось сни-

жение уровня С-РБ 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. Также по окончании терапии было отмечено снижение осмолярности и незначительные колебания значений цитокинового ряда (статистически недостоверное), с последующим их постепенным нарастанием к 3 месяцу, что указывает на недостаточную устойчивость состояния после однократного курсового лечения (табл. 4).

Таблица 4.
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	С-РБ, 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	ECOG, баллы	2,0±0	1,0±0,1	1,2±0,4
11	BFI, баллы	7,7±0,5	6,7±0,5	6,9±0,7
12	Динамоме- трия, даН	13,0±2,0	25,5±2,6	23,3±2,6

Другим возможным механизмом развития слабости (центрального генеза) считается нарушение в моноаминэргической системе, которое может сопровождать воспаление или протекать без него [16]. В этом случае мышечная слабость может быть обусловлена увеличением количества серотонина в моторных нервных волокнах [16]. Данные литературы указывают, что терапия ингибиторами обратного захвата серотонина в этом случае уменьшает проявления слабости/утомляемости [16]. При этом уровни серотонина и дофамина в периферической крови не отражают степень их содержания в нейронах. При назначении терапии был оценен уровень кортизола, который по совокупности клинико-лабораторных признаков отражает дефицит или избыток моноаминов. Таким образом, пациенткам третьей группы (с наименьшими значениями С-РБ) была назначена монотерапия блокаторами серотониновых рецепторов или допаминомиметиками, а пациентки второй группы первые две недели принимали противовоспалительную терапию (для коррекции воспалительного ответа), с последующим переходом на моноаминэргическую терапию. Результаты терапии в обеих группах представлены в табл. 5.

Таблица 5.
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	С-РБ, 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	KPI, %	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	ECOG, 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	BFI, 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

Таблица 6.
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

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

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 BFI до 0,5 и 4,0, соответственно) с подтверждением субъективных ощущений показателями кистевой динамометрии и с улучшением их на 42,4% (табл. 5).

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, но с последующим снижением (табл. 6).

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

Максимальное снижение по признакам «физическое функционирование» и «жизненная активность» было отмечено в 1 группе (табл. 7, рис.1). После проведения терапии эти показатели в группах не различались.

В этой же группе на фоне противовоспалительной терапии наблюдалось максимальное

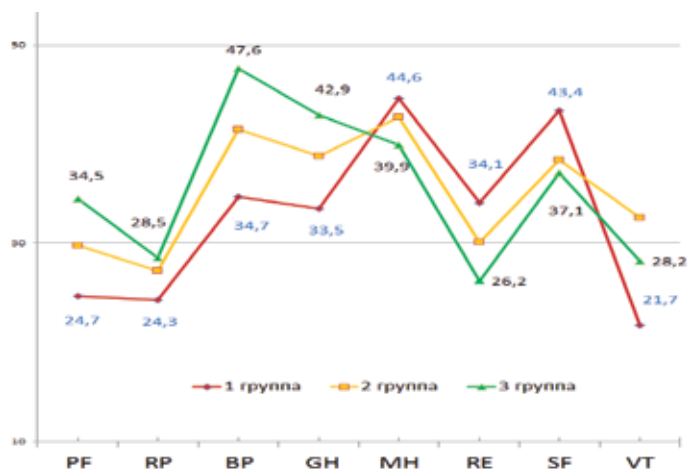


Рисунок 1. Показатели качества жизни по данным опросника MOS-SF-36 в исследуемых группах до начала терапии, где показатели физического компонента здоровья: PF – Физическое функционирование; RP – Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – Интенсивность боли; GH – Общее состояние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

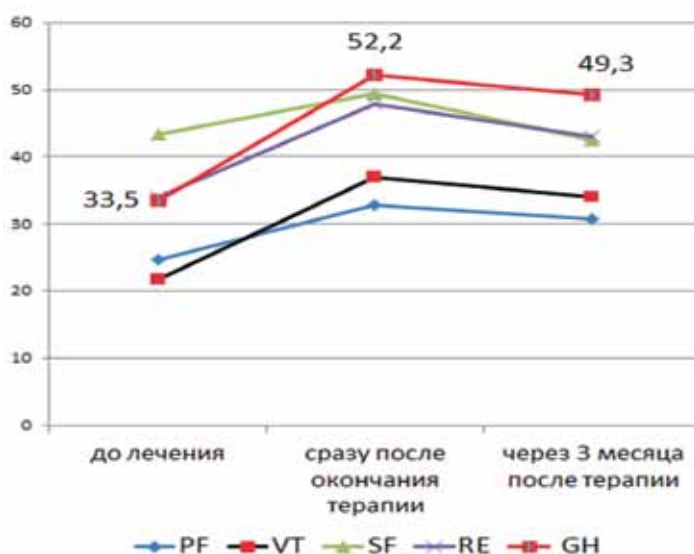


Рисунок 2. Динамика показателей качества жизни в группе с реактивным цитокиновым профилем до начала терапии, сразу после и через 3 месяца после окончания лечения, PF – Физическое функционирование; VT – Жизненная активность; SF – Социальное функционирование; RP – Ролевое функционирование, обусловленное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

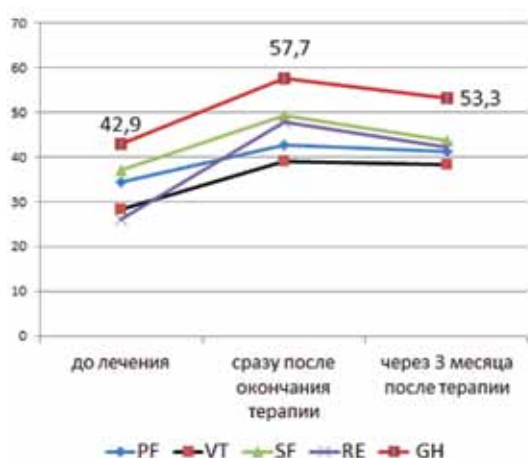


Рисунок 3. Динамика показателей качества жизни в группе с низкими значениями С-РБ до начала терапии, сразу после и через 3 месяца после окончания лечения, PF – Физическое функционирование; VT – Жизненная активность; SF – Социальное функционирование; RP – Ролевое функционирование, обусловленное физическим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

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. 2).

Признак «социальное функционирование» и «ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием» до лечения был значимо снижен в группе «низкой реактивности» (рис. 1). По окончании терапии препаратами, нормализующими обмен серотонина и дофамина, было отмечено значимое улучшение (табл. 7, рис. 3). Признак «Общее состояние здоровья» также улучшился с $42,9 \pm 3,6$ до $57,7 \pm 4,5$, что может указывать на значимое влияние моноаминэргической системы на качество жизни (рис. 3). По окончании терапии и через 3 месяца между группами статистически достоверные отличия ни по одному из признаков не выявлены.

Таблица 7.
Динамика некоторых показателей качества жизни у больных раком молочной железы 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)	Рольное 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

В нашем исследовании пациентки с высокими цифрами С-реактивного белка имели наиболее выраженную слабость по результатам динамометрии и оценочным шкалам. Таким образом, есть основание полагать, что воспаление играет существенную роль в возникновении слабости, что в свою очередь отражает снижение физического функционирования и ухудшение качества жизни. 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.

ЛИТЕРАТУРА

- Бит-Сава Е.М. Генетические аспекты хирургического лечения больных с наследственным раком молочной железы // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2014. – N 5. – С. 27-30.
- 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.
- Зайнуллина Д.Р. Качество жизни пациентов с раком молочной железы после кожасохранных мастэктомий в сочетании с одномоментной реконструкцией молочной железы // Сиб. онкол. – 2015. – Приложение № 1. – Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии. – С. 35.
- Исакова М.Е. Алгоритм лечения онкологической боли // Русск. мед. журнал (PMЖ) – 2007. – Т. 15. – № 6 (287). – С. 481 – 485.
- Мерабишвили В.М. Эпидемиология и выживаемость больных раком молочной железы // Вопр. онкол. – 2013. – Т. 59. – N 3. – С. 314-319.
- Рязанкина А.А., Розенгард С.А., Глущенко В.А. и др. Оптимизация фармакологической терапии синдрома слабости у инкурабельных пациентов // Вопр. онкол. – 2015. – Т. 61. – № 2. – С. 270-273.
- Семиглазова Т.Ю. Новый подход к преодолению резистентности к гормонотерапии рака молочной железы // Фарматека. – 2012. – N 18. – С. 50-55.
- Andrykowski MA, Curran SL, Lightner R. Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: a controlled comparison // J Behav Med. – 1998. – Vol. 21 (1). – P. 1-18.
- Fagundes C.P., Bennett J.M., Derry H.M., Kiecolt-Glaser J.K. Relationships and Inflammation across the Lifespan: Social Developmental Pathways to Disease // Soc Personal Psychol Compass. – 2011. – Vol. 5 (11). – P. 891-903.
- Goedendorp M.M., Andrykowski M.A., Donovan K.A. 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. – Vol. 118 (15). – P. 3833-3841.
- Kilgour R.D. Cancer-related fatigue: the impact of skeletal muscle mass and strength in patients with advanced cancer // J Cachexia Sarcopenia Muscle. – 2010. – Vol. 1 (2). – P. 177-185.
- Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K. et al. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients // J Natl Cancer Inst Monogr. – 2004. – Vol. 32. – P. 40-50.
- Mitchell S.A. Cancer-related fatigue: state of the science // Physical Medicine and Rehabilitation. – 2010. – Vol. 2 (5). – P. 364-383.

14. Montazeri A., Quality of life in patients with breast cancer before and after diagnosis: an eighteen months follow-up study // BMC. – Cancer. – 2008. – Vol. 8. –P. 330.
15. van Weert E., May A.M., Korstjens I. et al. Cancer-related fatigue: predictors and effects of rehabilitation // Oncologist. – 2006. – Vol. 11 (2). –P. 184-196.
16. Yavuzsen T. Davis MP. Ranganathan VK. et al. Cancer-related fatigue: Central or peripheral? // J Pain Symptom Manage. – 2009. – Vol. 38. – P. 587–596.

A.A.Ryazankina, A.M.Belyaev

Determination of vector of therapy for weakness in incurable breast cancer patients based on the level of inflammatory response

N.N.Petrov Research Institute of Oncology
St. Petersburg

The weakness is one of the negative factors that degrade cancer patients' quality of life. The nature of weakness may be multifactorial but among mechanisms of development of weakness a syndrome of chronic inflammation plays a crucial role. Therapy aimed at reducing of inflammation degree allows correcting other cancer-related symptoms and improving the quality of life of incurable patients.

Key words: weakness, inflammation, incurability