

РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ТЕЛА МАТКИ

УДК 618.14-006.6+615.8

¹Солопова А.Г., ¹Идрисова Л.Э., ²Табакман Ю.Ю., ¹Алипов В.И., ¹Чуканова Е.М.

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер номер 1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

PATIENTS REHABILITATION AFTER ENDOMETRIAL CANCER TREATMENT

¹Solopova A.G., ¹Idrisova L.E., ²Tabakman Yu.Yu., ¹Alipov V.I., ¹Chukanova E.M.

¹ «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University», Moscow, Russia

² «Oncological clinical health center №1» of Moscow Department of Health, Moscow, Russia

Введение

Рак тела матки (РТМ) занимает одно из ведущих мест в онкологической заболеваемости женского населения России, уступая лишь раку молочных желез. При этом РТМ является самой частой злокачественной опухолью женской половой сферы. По данным GLOBOCAN, к 2020 году заболеваемость РТМ в РФ вырастет на 5% и достигнет 22012 случаев. В РФ средний возраст пациенток с этой патологией составляет 62 года. При этом отмечается рост заболеваемости у женщин репродуктивного возраста, доля которых за последние 20 лет достигла 14% [1].

Во всем мире РТМ находится на 7-м месте среди причин женской смертности от онкологических заболеваний. Пятилетняя выживаемость зависит от стадии заболевания. Так, для I она достигает 93%, тогда как на IV стадии не превышает 20%. При этом десятилетняя выживаемость на стадиях I и II достигает 77% [2, 3].

Наилучших показателей выживаемости на I и II стадиях удастся достичь при сочетании хирургического вмешательства с сочетанной лучевой (СЛТ) и химиотерапией (ХТ). При этом рекомендуемый минимальный объем хирургического вмешательства включает в себя экстирпацию матки с придатками. При этом органосохраняющие операции возможны лишь в случае начальных стадий заболевания и высокой дифференцировки опухоли. Сохранение яичников допускается у пациенток моложе 45 лет, при инвазии в миометрий менее половины его толщины и отсутствии признаков распространения процесса за пределы матки, а также мутаций гена BRCA. Удаление тазовых и поясничных лимфоузлов (ЛУ) всегда проводится при серозном и светлоклеточном РТМ, а также при карциносаркоме. При эндометриоидном раке лимфодиссекция осуществляется согласно показаниям консенсуса ESGO, ESMO и ESTRO 2015 года [4].

Комбинированное лечение сопряжено с целым рядом серьезных осложнений. Удаление яичников приводит к

развитию посткастрационного синдрома (ПКС), включающего эндокринно-обменные, вегето-сосудистые и нервно-психические нарушения [5]. СЛТ связана с высоким риском развития циститов и других воспалительных заболеваний малого таза, а также мочеполовых свищей [6]. Лимфодиссекция приводит к нарушению лимфатического оттока от нижних конечностей и образованию лимфэдемы почти в 47% случаев [7,8]. Одними из первых осложнений ХТ являются дискомфорт желудочно-кишечного тракта, выпадение волос и нарушение функций костного мозга. Длительное воздействие химиопрепаратов приводит к метаболическим и структурным изменениям в головном мозге, что получило название «ХемоМозг» (ChemoBrain). Пациентки отмечают снижение скорости мышления, концентрации, а также неспособность выполнять многозадачную работу [9, 10]. Кумулятивный риск развития тромбоэмболических осложнений в течение двух лет после постановки диагноза РТМ достигает 10,5%, связан как с опухолевым процессом, так и с проводимым лечением (в первую очередь СЛТ и ХТ), и выше у женщин моложе 50 лет [11]. Кроме того, серьезной проблемой является развитие тревожных расстройств и депрессии, которые связаны как с хроническим неконтролируемым стрессом, так и с прямым токсическим действием химиопрепаратов на мозг. Перечисленные осложнения существенно снижают качество жизни (КЖ), мешают ресоциализации, сексуальной жизни и возвращению к работе пациенток после комбинированного лечения РТМ [12, 13].

Рост заболеваемости РТМ, особенно у женщин в пременопаузе, а также высокая десятилетняя выживаемость делают особенно актуальной разработку и внедрение реабилитационных программ.

Целью данной работы является оценка эффективности одного из таких комплексов, включающего психо- и фармакотерапию, физические упражнения и диагностические мероприятия.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 70 женщин в возрасте от 32 до 56 лет (средний возраст 42 ± 2 лет). Критериями включения были наличие опухоли на стадии I–IIb (FIGO 2009) и перенесенное комбинированное лечение, включавшее экстирпацию матки с придатками, СЛТ и адьювантную ХТ. Критериями исключения были стадии РТМ выше IIb, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, нейродегенеративные заболевания, ХТ менее чем за пять лет до настоящего исследования. Перед включением в исследование участницы были ознакомлены с его деталями и дали добровольное информированное согласие. Пациентки были рандомизированы на две группы: контрольную и экспериментальную (комплексной реабилитации).

Исследование проводилось с июня 2014 по февраль 2018 на базе ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер номер 1 Департамента здравоохранения г. Москвы».

Комплекс реабилитации был разделен на два этапа: предоперационный и постоперационный. Первый этап включал в себя определение базовых уровней интересующих показателей, а также начальную фазу психотерапевтического лечения, направленную на преодоление посттравматического синдрома, связанного с постановкой диагноза.

Базовый уровень состояния лимфатической системы нижней конечности оценивался путем измерения ее окружности в трех позициях: середина стопы, середина голени и середина бедра. Отдельно рассчитывался объем голени и объем бедра с помощью формулы объема усеченного конуса, которые затем суммировались:

$$V = \frac{1}{3\pi h} * (r_1^2 + r_1r_2 + r_2^2)$$

где V – объем нижней конечности, h – расстояние между сегментами, r_1 – проксимальная окружность (середина голени или бедра при расчете объема голени и бедра соответственно), r_2 – дистальная окружность (середина стопы или голени соответственно).

Кроме того, было проведено измерение биоимпеданса нижних конечностей. Перед проведением исследования пациентки 8 часов воздерживались от физических упражнений и 12 часов от употребления алкоголя. Использовался прибор Биоимпедансный анализатор АВС-01 «МЕДАСС». Для каждой стороны проводилось по два измерения и рассчитывалось среднее значение.

С целью предупреждения развития постоперационной лимфэдемы, проводилось обучение участниц реабилитационной программы технике самомассажа и упражнениям, направленным на повышение подвижности в нижней конечности. Также пациенткам было рекомендовано придерживаться определенной диеты и образа жизни, а именно сокращение содержания жиров, соли и быстрых углеводов в рационе и увеличение потребления овощей и фруктов, а также снижение ИМТ и отказ от вредных привычек.

Базовый уровень когнитивных нарушений (КН) оценивался на основании специальных опросников и шкал. Для получения данных о субъективном восприятии КН использовался опросник FACT-Cog (третья версия), который включает в себя влияние КН на КЖ и мнение окружающих. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Мока-тест) применялась для более детального исследования таких показателей когнитивного функционирования, как скорость мышления, память и концен-

трация внимания. Пациентки посещали психологические тренинги, направленные на улучшение концентрации, внимания и памяти, а также были обучены методам коррекции последней с использованием ежедневников, органайзеров и специальных мобильных приложений.

Базовый уровень тревожности и депрессии оценивался с помощью Госпитальной шкалы тревожных расстройств (HADS).

Согласно протоколу исследования, пациентки обеих групп были стратифицированы в зависимости от того, высокий или низкий риск развития тромботических осложнений они имеют. Для этого использовалась шкала Khorana Risk Score (2009) [14]:

Локализация опухоли (тело матки) – 1

Число тромбоцитов до начала химиотерапии $\geq 350\ 000/\text{мкл}$ – 1

Гемоглобин ≤ 10 г/дл или необходимость использования гемопоэтинов – 1

Число лейкоцитов до начала химиотерапии $> 11\ 000/\text{мкл}$ – 1

Индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м² – 1

Женщины, набравшие более 3 баллов, были отнесены в группу высокого риска. Группа высокого риска получала эноксапарин в дозе 1 Ед/кг подкожно в течение 12 месяцев, а группа низкого риска – в течение 3 месяцев после операции. Кроме того, группе реабилитации проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) глубоких вен нижних конечностей и малого таза каждые 6 месяцев, а также компьютерная томография (КТ) грудной клетки каждые 12 месяцев с целью скрининга. Пациентки контрольной группы получали эноксапарин в дозе 1 Ед/кг подкожно в течение 3 месяцев после операции. Всем участницам проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) глубоких вен нижних конечностей и малого таза каждые 6 месяцев, а также компьютерная томография (КТ) грудной клетки каждые 12 месяцев с целью скрининга тромботических осложнений.

Реабилитация на предоперационном этапе заключалась в так называемой «критической интервенции» и проходила в форме индивидуальных консультаций с психотерапевтом и групповых занятий. Участницы были информированы о рисках и возможностях проводимого противоопухолевого лечения, а также о доступных некоммерческих организациях, осуществляющих поддержку больных РТМ. Также пациентки консультировались со специалистами по поводу методов коррекции имеющихся нарушений сексуальной сферы и их профилактики.

На послеоперационном этапе пациентки экспериментальной группы были стратифицированы на группы высокого и низкого риска развития лимфатического отека нижней конечности (ЛОНК) в соответствии со следующими критериями:

– ИМТ > 25 кг/м²

– Удаление парааортальных ЛУ

– Формирование лимфоцеле после операции

Начиная с первой недели послеоперационного периода в группе высокого риска проводился массаж и пассивная разработка нижней конечности. Контроль объема нижней конечности осуществлялся дважды в неделю, описанным выше способом.

В группе без факторов риска проводился только массаж с контролем объема нижних конечностей раз в неделю. В обеих группах проводился контроль и обучение гигиене кожи нижних конечностей. Спустя две недели

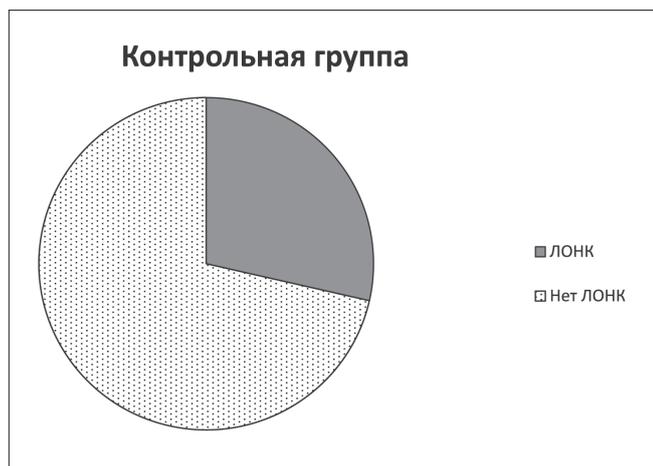


Рис. 1. Доля пациенток с ЛОНК на момент окончания исследования в контрольной группе.

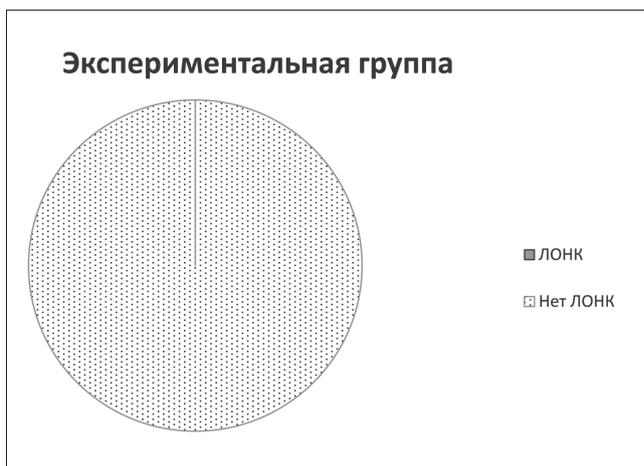


Рис. 2. Доля пациенток с ЛОНК на момент окончания исследования в экспериментальной группе.

после операции все пациентки из экспериментальной группы начинали выполнять комплекс активных упражнений, включавший гимнастические упражнения и аэробику. Комплекс включал обучение правильному дыханию животом, ряд упражнений на повышение диапазона активных движений, выполнявшихся в положении лежа с ногами в воздухе, и комплекс растяжки. Упражнения выполнялись дважды в неделю. В случае появления отека, дополнительно использовался бандаж, состоящий из эластических бинтов. Контроль размеров нижних конечностей проводился каждый месяц в течение первого года и каждые 3 месяца до конца исследования в обеих группах.

В экспериментальной группе продолжалось психотерапевтическое лечение, которое носило индивидуальный и групповой характер. В основном применялись принципы когнитивно-бихевиоральной терапии. Основными направлениями воздействия были тревожные и депрессивные расстройства, нарушения сексуального характера, с обязательным консультированием по поводу методов коррекции диспареунии и гигиены половой сферы (использование увлажняющих кремов, лубриканта), а также восстановление и укрепление социальных связей. Пациентки экспериментальной группы получали седативные препараты на основе валерианы и пустырника.

Каждые шесть месяцев проводилась оценка когнитивных функций. При выявлении КН пациентки экспериментальной группы проходили упражнения и тренинги, направленные на улучшение концентрации и способности справляться со сложными задачами. Группе реабилитации был назначен нейрометаболический стимулятор (модафинил) в субтерапевтической дозе, а также мелатонин в таблетированной форме 3 мг перед сном на весь срок исследования.

В конце исследования была проведена мультифакторная оценка КЖ пациенток обеих групп с помощью опросника EORTC QLQ-C30.

Статистическая обработка данных проводилась на программном обеспечении IBM SPSS Statistics 22.

Результаты

В контрольную и экспериментальную группу вошли по 35 пациенток. Средний ИМТ в первой группе составил $26,3 \pm 2$, а во второй $27,1 \pm 2$.

Предоперационная оценка показала отсутствие ЛОНК у всех участниц. В группе реабилитации высокий риск ЛОНК имело 11 женщин (31,4%), а в контрольной 12 (34,3%). Спустя шесть месяцев после хирургического вмешательства ЛОНК в форме лимфостаза развился у 10 пациенток контрольной (28,6%) и у 4 группы реабилитации (11,4%). На момент окончания исследования в контрольной группе ЛОНК сохранялся во всех случаях, причем в четырех из них ЛОНК перешел в стадию фибредемы. В группе реабилитации клинически выраженный ЛОНК отсутствовал у всех участниц на момент окончания исследования. Различия между группами достоверные ($p < 0,05$) и представлены на рисунке 1 и 2.

На момент предоперационной оценки когнитивных функций средний балл по Мока-тесту в экспериментальной группе составил 27,34 (24 – 30; CI: = 26,84 – 27,85), что соответствует норме. Две пациентки набрали менее 26 баллов (25, 24), что соответствует умеренным КН. В контрольной группе среднее значения Мока-теста составило 27,14 (23 – 30; CI: = 26,66 – 27,63), причем одна из женщин набрала 23 балла, что также соответствует умеренным КН. Средние значения FACT-Cog составили 108,74 (53 – 139; CI: = 102,14 – 115,35) и 106,4 (57–140; CI: = 100,2 – 112,58). По окончании исследования были отмечены значения Мока-теста 26,51 (19 – 28, CI: = 25,8 – 27,22) и 24,8 (18 – 28; CI: = 23,8 – 25,79) для экспериментальной и контрольной групп соответственно. Таким образом, выраженность объективных симптомов КН у пациентов контрольной группы была достоверно выше ($p < 0,05$). Значения по шкале FACT-Cog на момент окончания исследования были 106,69 (53 – 132; CI: = 100,50 – 112,86) и 99,86 (52 – 123; CI: = 94,22 – 105,50) для экспериментальной и контрольной групп соответственно. Субъективные симптомы КН также были достоверно выше в контрольной группе ($p < 0,05$).

Уровень тревожности в предоперационный период составил в среднем 8,65 (3 – 12; CI: = 7,92 – 9,4) и 8,69 (2 – 13; CI: = 7,89 – 9,48) для экспериментальной и контрольной групп соответственно, что говорит о наличии субклинической и клинической форм тревожности. К концу исследования были получены следующие значения для экспериментальной – 7,83 (2 – 14; CI: = 7,1 – 8,54) и контрольной – 10,14 (5 – 19; CI: = 9,18 – 11,11). Уровень тревожных расстройств в экспериментальной группе достоверно ниже, чем в контрольной ($p < 0,05$). Кроме того,

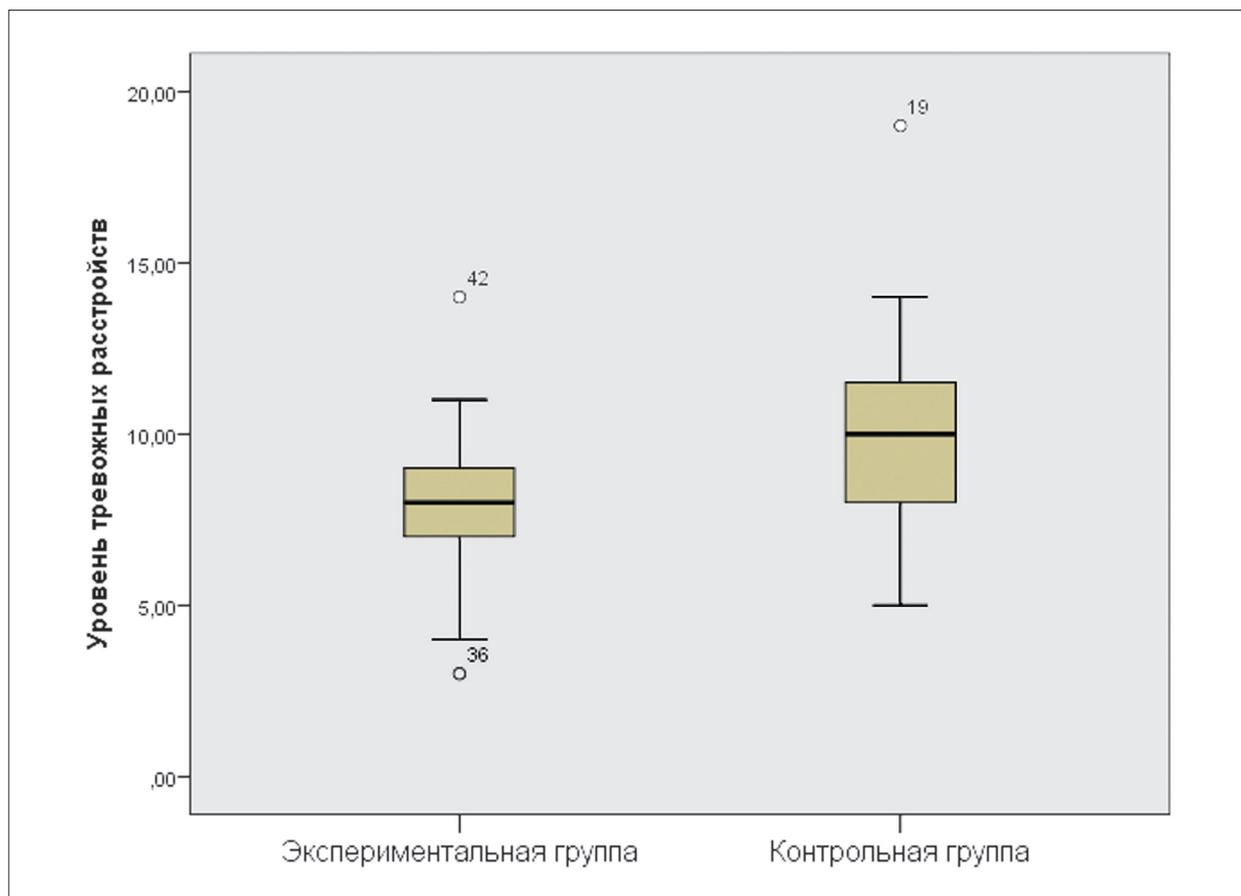


Рис. 3. Уровень тревожных расстройств на момент окончания исследования по шкале HADS.

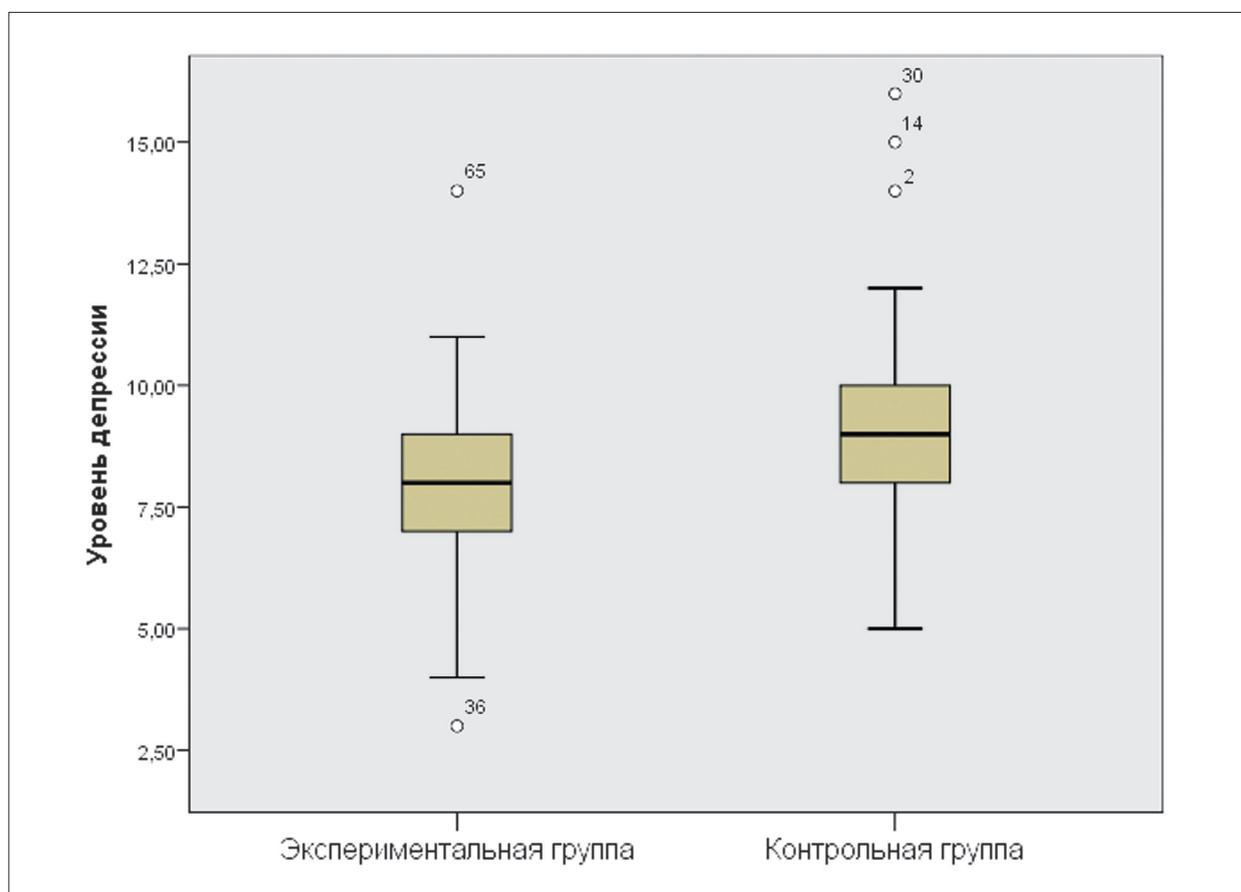


Рис. 4. Уровень депрессии на момент окончания исследования в контрольной и экспериментальной группах по опроснику HADS.

Таблица 1. Данные по контрольной и экспериментальной группам согласно опроснику EORTC QLQ-C30. Достоверные различия отмечены значком «*».

	Контрольная группа	Группа реабилитации
GHS/QI Глобальный статус здоровья	74,2	72,0
*PF2 Физическое функционирование	69,35	82,3
*RF2 Ролевое функционирование	53,1	70,3
*EF Эмоциональное функционирование	72,05	88,6
*CF Когнитивное функционирование	82,6	95,02
*SF Социальное функционирование	50,3	79,6
*FA Усталость	56,21	69,6
NV Тошнота и рвота	41,8	41,2
PA Боль	48,55	48,8
*DY Одышка	57,2	73,0
*SL Бессонница	75,2	80,25
*AP Снижение аппетита	50,4	68,0
CO Запор	86,9	84,7
DI Диарея	90,25	94,1
FI Финансовые трудности	51,34	52,5

отмечается статистически достоверное снижение уровня тревожности в экспериментальной группе ($p < 0,05$). Значения уровня тревожных расстройств представлены на рисунке 3.

Были получены следующие средние уровни предоперационной депрессии по шкале HADS для контрольной и экспериментальной групп соответственно: 7,85 (2 – 16; CI: = 7,04 – 8,67) и 7,71 (3 – 16; CI: = 6,95 – 8,47). Полученные результаты свидетельствуют о субклиническом уровне депрессии у большинства пациенток. На момент окончания исследования были получены следующие значения 9,4 (5 – 16; CI: = 8,54 – 10,26) и 7,71 (3 – 14; CI: = 6,99 – 8,43) для контрольной и экспериментальной групп соответственно. В экспериментальной группе значительно выше уровень депрессии ($p < 0,05$). Данные представлены на рисунке 4.

Что касается тромботических осложнений, в группу высокого риска, в соответствии с критериями, изложенными в предыдущем разделе, попало 6 пациенток из группы реабилитации [17,14] и 5 из контрольной группы. На момент окончания исследования тромбоз глубоких вен нижних конечностей был выявлен только у одной участницы из экспериментальной группы. В контрольной у 4 участниц был выявлен тромбоз глубоких вен нижних конечностей. Различия между группами достоверные ($p < 0,05$), относительный риск составляет 4,00.

Значения отдельных показателей КЖ по данным EORTC QLQ-C30 представлены в таблице 1.

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают эффективность использования предложенного комплекса реабилитационных мероприятий для улучшения качества жизни пациенток после комбинированного лечения РТМ.

По данным различных авторов, ЛОНК значительно снижает КЖ [7,8]. Снижение подвижности нижней конечности приводит к снижению работоспособности и ограничивает повседневную активность, а лимфостаз подкожной клетчатки повышает риск инфекционных поражений кожи. Кроме того, формируется серьезный косметический дефект, который мешает ресоциализации и приводит к нарушениям сексуального характера. Критерии отбора в группы риска ЛОНК были разработаны коллективом Kuroda K [15]. Подобное разделение оправдано, поскольку позволяет определить индивидуальный

подход к каждой пациентке, фокусируясь на проблеме в случае высокого риска и снимая лишнюю нагрузку в послеоперационном периоде в случае низкого риска. Как показало наше исследование, предложенный комплекс профилактики ЛОНК, включающий физические упражнения, модификацию образа жизни и местное воздействие в виде биндажа и массажа позволяет эффективно снизить частоту развития этого грозного осложнения.

Хорошо известно, что у женщин со злокачественными опухолями гинекологической сферы более чем в половине случаев развивается усталость и нарушения в работе сердечно-сосудистой системы, снижается выносливость [16]. Физические упражнения, включенные в комплекс реабилитации, в данном случае выполняют многопрофильную функцию. Кроме упомянутого воздействия на ЛОНК, они нормализуют и укрепляют сердечно-сосудистую систему, способствуют стабилизации гормонального фона, а также нормализуют психоэмоциональную сферу пациенток как за счет выработки эндогенных опиатов, так и за счет вовлеченности в спортивный процесс и переключения внимания с основного заболевания [17]. С целью формирования конструктивного отношения к болезни и облегчения ресоциализации, в реабилитационный комплекс были включены эстафетные соревнования и триатлон.

Психотерапевтическое воздействие доказано способствует нормализации психоэмоциональной сферы за счет опосредованного воздействия на работу системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники, и, как следствие, снижению продукции кортизола. Известно, что увеличение уровня кортизола негативно сказывается на функционировании пациентки, поскольку связан с повышением риска рецидива злокачественных заболеваний и развитием хронической усталости. Снижение уровня кортизола в сочетании с целенаправленным снижением ИМТ и сбалансированной диетой приводит не только к психоэмоциональной стабилизации, но и способствует нормализации обмена глюкозы и повышению иммунитета, что также является профилактикой рецидивов РТМ и сердечно-сосудистых заболеваний [18–20].

Согласно имеющимся данным, пациентки онкогинекологического профиля имеют высокий риск тромботических осложнений (в т.ч. ТЭЛА) как в раннем, так и в позднем послеоперационном периоде. Благодаря кри-

териям, разработанными Khorana и соавторами, пациенток можно разделить на группы риска, что позволяет проводить профилактическую антикоагулянтную терапию обоснованно, согласно имеющимся данным [14], а подбор препарата, дозировки и срока приема низкомолекулярных гепаринов возможно осуществить, руководствуясь рядом проспективных рандомизированных исследований [21,22].

Назначение препаратов мелатонина связано с целым рядом его положительных эффектов. В первую очередь, мелатонин нормализует циркадные ритмы, которые нарушаются у пациенток вследствие когнитивных нарушений, тревожных расстройств и соматических патологий [23]. Полноценный сон способствует восстановлению гормонального фона, повышению иммунитета и общей сопротивляемости организма. Однако, важнейшим эффектом мелатонина, определяющим его выбор в качестве фармакологической поддержки пациенток из группы реабилитации, является его доказанное противоопухолевое действие и снижение риска рецидива заболевания [24].

Поскольку КН, развивающиеся в результате ХТ и психоэмоционального стресса, оказывают значительное негативное воздействие на трудоспособность и КЖ пациенток, а также коррелируют с развитием тревожных и депрессивных расстройств [25], их профилактика и коррекция являются важной задачей реабилитации. С этой целью нами был использован комплекс мероприятий, включающий в себя психотерапевтические методы воздействия, изменение образа жизни и коррекция рациона, что является патогенетически обоснованным [26, 27]. Результаты, демонстрирующие снижение выраженности КН, тревожных расстройств и депрессии в группе реабилитации свидетельствуют об эффективности данного подхода.

Заключение

Комплексная реабилитация с индивидуализированным подходом и стратификацией рисков позволяет значительно улучшить КЖ пациенток после комбинированного лечения РТМ. При этом в большинстве случаев удается достичь долгосрочного результата, сравнимого с предоперационным уровнем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015. March 1;136(5):359–86.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):5–29.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. // М.: Издательская группа ПОНЦ; 2014. 226с.
4. Ballester M, Bendifallah S, Daraï E. Nouvelles recommandations EMSO, ESGO, ESTRO sur la prise en charge des cancers de l'endomètre. *Bull Cancer*. 2017;104(12):1032–8.
5. Marino JL, Saunders CM, Emery LI, Green H, Doherty DA, Hickey M. Nature and severity of menopausal symptoms and their impact on quality of life and sexual function in cancer survivors compared with women without a cancer history. *Menopause*. 2014;21(3):267–74.
6. Филоненко Е.В., Демидова Л.В., Бойко А.В., Урлова А.Н., Иванова-Радкевич В.И. Реабилитация онкогинекологических больных на этапах комбинированного лечения. *Вестник восстановительной медицины* 2016; 5(75):1–5.
7. Biglia N, Zanfagnin V, Daniele A, Robba E, Bounous VE. Lower Body Lymphedema in Patients with Gynecologic Cancer. *Anticancer Res*. 2017;37(8):4005–15.
8. Brown JC, John GM, Segal S, Chu CS, Schmitz KH. Physical activity and lower limb lymphedema among uterine cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(11):2091–7.
9. Janelsins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA, Morrow GR. An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. *Semin Oncol*. 2011;38(3):431–8.
10. Zeng Y, Cheng ASK, Song T, Sheng X, Zhang Y, Liu X, Chan CCH. Subjective cognitive impairment and brain structural networks in Chinese gynaecological cancer survivors compared with age-matched controls: a cross-sectional study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):796.
11. Machida H, Hom MS, Maeda M, Yeo JJ, Ghattas CS, Grubbs BH, Matsuo K. Signs and Symptoms of Venous Thromboembolism and Survival Outcome of Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(5):924–32.
12. Sekse RJ, Hufthammer KO, Vika ME. Fatigue and quality of life in women treated for various types of gynaecological cancers: a cross-sectional study. *J Clin Nurs*. 2015;24(3–4):546–55.
13. Guntupalli SR, Sheeder J, Ioffe Y, Tergas A, Wright JD, Davidson SA, Behbakht K, Flink DM. Sexual and marital dysfunction in women with gynecologic cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(3):603–7.
14. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005;104(12):2822–9.
15. Kuroda K, Yamamoto Y, Yanagisawa M, Kawata A, Akiba N, Suzuki K, Naritaka K. Risk factors and a prediction model for lower limb lymphedema following lymphadenectomy in gynecologic cancer: a hospital-based retrospective cohort study. *BMC Womens Health*. 2017;17(1):50.
16. Al-kindi SG, Oliveira GH. Incidence and trends of cardiovascular mortality after common cancers in young adults: Analysis of surveillance, epidemiology and end-results program. *World J Cardiol*. 2016;8(6):368–74.
17. Brown JC, John GM, Segal S, Chu CS, Schmitz KH. Physical activity and lower limb lymphedema among uterine cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(11):2091–7.
18. Horowitz MA, Zunszain PA. Neuroimmune and neuroendocrine abnormalities in depression: two sides of the same coin. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1351:68–79.
19. Fabre B, Grosman H, Gonzalez D, Machulsky NF, Repetto EM, Mesch V, Lopez MA, Mazza O, Berg G. Prostate Cancer, High Cortisol Levels and Complex Hormonal Interaction. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(7):3167–71.
20. Wolkow A, Aisbett B, Reynolds J, Ferguson SA, Main LC. Relationships between inflammatory cytokine and cortisol responses in firefighters exposed to simulated wildfire suppression work and sleep restriction. *Physiol Rep*. 2015;3(11)
21. Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AY. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):81–91.
22. Qureshi W, Ali Z, Amjad W, Alirhayim Z, Farooq H, Qadir S, Khalid F, Al-Mallah MH. Venous Thromboembolism in Cancer: An Update of Treatment and Prevention in the Era of Newer Anticoagulants. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3:24.
23. Gandhi AV, Mosser E, Oikonomou G, Prober DA. Melatonin is required for the circadian regulation of sleep. *Neuron*. 2015;85(6):1193–1199.
24. Li Y, Li S, Zhou Y, et al. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget*. 2017;8(24):39896–921.
25. Janelsins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(1):102–13.
26. Smith HR. Depression in cancer patients: Pathogenesis, implications and treatment (Review). *Oncol Lett*. 2015;9(4):1509–14.
27. Hermelink K, Voigt V, Kaste J, Neufeld F, Wuerstlein R, Bühner M, Münzel K, Rjosk-Dendorfer D, Grandl S, Braun M, von Koch FE, Härtl K, Hasmüller S, Bauerfeind I, Debus G, Herschbach P, Harbeck N. Elucidating pretreatment cognitive impairment in breast cancer patients: the impact of cancer-related post-traumatic stress. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(7):99–111.

REFERENCES

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015. March 1;136(5):359–86.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):5–29.
3. Davydov MI, Aksel EM. Statistika zlokachestvennyh novoobrazovanij v Rossii i stranah SNG v 2012 g. [Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2012]. Moscow: Izdatelskaja gruppa RONC [RONTS Publishing Group]; 2014. 226p.
4. Ballester M, Bendifallah S, Daraï E. Nouvelles recommandations EMSO, ESGO, ESTRO sur la prise en charge des cancers de l'endomètre [European guidelines (ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference) for the management of endometrial cancer]. *Bull Cancer*. 2017;104(12):1032–8.
5. Marino JL, Saunders CM, Emery LI, Green H, Doherty DA, Hickey M. Nature and severity of menopausal symptoms and their impact on quality of life and sexual function in cancer survivors compared with women without a cancer history. *Menopause*. 2014;21(3):267–74.
6. Filonenko EV, Demidova LV, Bojko AV, Urlova AN, Ivanova-Radkevich VI. Rehabilitation of gynecological cancer patients in the course of combined modality treatment. *Journal of restorative medicine & rehabilitation* 2016; 5(75):1–5
7. Biglia N, Zanfagnin V, Daniele A, Robba E, Bounous VE. Lower Body Lymphedema in Patients with Gynecologic Cancer. *Anticancer Res*. 2017;37(8):4005–15.
8. Brown JC, John GM, Segal S, Chu CS, Schmitz KH. Physical activity and lower limb lymphedema among uterine cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(11):2091–7.
9. Janelains MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA, Morrow GR. An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. *Semin Oncol*. 2011;38(3):431–8.
10. Zeng Y, Cheng ASK, Song T, Sheng X, Zhang Y, Liu X, Chan CCH. Subjective cognitive impairment and brain structural networks in Chinese gynaecological cancer survivors compared with age-matched controls: a cross-sectional study. *BMC Cancer*. 2017;17(1):796.
11. Machida H, Hom MS, Maeda M, Yeo JJ, Ghattas CS, Grubbs BH, Matsuo K. Signs and Symptoms of Venous Thromboembolism and Survival Outcome of Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(5):924–32.
12. Sekse RJ, Hufthammer KO, Vika ME. Fatigue and quality of life in women treated for various types of gynaecological cancers: a cross-sectional study. *J Clin Nurs*. 2015;24(3–4):546–55.
13. Guntupalli SR, Sheeder J, Ioffe Y, Tergas A, Wright JD, Davidson SA, Behbakht K, Flink DM. Sexual and marital dysfunction in women with gynecologic cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(3):603–7.
14. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer*. 2005;104(12):2822–9.
15. Kuroda K, Yamamoto Y, Yanagisawa M, Kawata A, Akiba N, Suzuki K, Naritaka K. Risk factors and a prediction model for lower limb lymphedema following lymphadenectomy in gynecologic cancer: a hospital-based retrospective cohort study. *BMC Womens Health*. 2017;17(1):50.
16. Al-kindi SG, Oliveira GH. Incidence and trends of cardiovascular mortality after common cancers in young adults: Analysis of surveillance, epidemiology and end-results program. *World J Cardiol*. 2016;8(6):368–74.
17. Brown JC, John GM, Segal S, Chu CS, Schmitz KH. Physical activity and lower limb lymphedema among uterine cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(11):2091–7.
18. Horowitz MA, Zunsain PA. Neuroimmune and neuroendocrine abnormalities in depression: two sides of the same coin. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1351:68–79.
19. Fabre B, Grosman H, Gonzalez D, Machulsky NF, Repetto EM, Mesch V, Lopez MA, Mazza O, Berg G. Prostate Cancer, High Cortisol Levels and Complex Hormonal Interaction. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(7):3167–71.
20. Wolkow A, Aisbett B, Reynolds J, Ferguson SA, Main LC. Relationships between inflammatory cytokine and cortisol responses in firefighters exposed to simulated wildfire suppression work and sleep restriction. *Physiol Rep*. 2015;3(11).
21. Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AY. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):81–91.
22. Qureshi W, Ali Z, Amjad W, Alirhayim Z, Farooq H, Qadir S, Khalid F, Al-Mallah MH. Venous Thromboembolism in Cancer: An Update of Treatment and Prevention in the Era of Newer Anticoagulants. *Front Cardiovasc Med*. 2016;3:24.
23. Gandhi AV, Mosser E, Oikonomou G, Prober DA. Melatonin is required for the circadian regulation of sleep. *Neuron*. 2015;85(6):1193–9.
24. Li Y, Li S, Zhou Y, et al. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget*. 2017;8(24):39896–921.
25. Janelains MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(1):102–13.
26. Smith HR. Depression in cancer patients: Pathogenesis, implications and treatment (Review). *Oncol Lett*. 2015;9(4):1509–14.
27. Hermelink K, Voigt V, Kaste J, Neufeld F, Wuerstlein R, Bühner M, Münzel K, Rjosk-Dendorfer D, Grandl S, Braun M, von Koch FE, Härtl K, Hasmüller S, Bauerfeind I, Debus G, Herschbach P, Harbeck N. Elucidating pretreatment cognitive impairment in breast cancer patients: the impact of cancer-related post-traumatic stress. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(7):99–111.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: Оценить эффективность комплекса реабилитационных мероприятий с индивидуальным подходом к стратификации рисков в повышении качества жизни пациенток, прошедших лечение по поводу рака тела матки (РТМ), и профилактике жизнеугрожающих осложнений.

Материалы и методы: Исследование проводилось с июня 2014 по февраль 2018, в нем приняли участие 70 пациенток с начальными стадиями РТМ, прошедшие комплексное лечение. Одной половине участниц проводился комплекс реабилитационных мероприятий, а другая половина выступала в качестве контроля. В начале и в конце исследования были определены следующие показатели: уровень лимфатического отека нижней конечности, когнитивных нарушений, тревожности, депрессии, тромботических осложнений и качества жизни. Проводилась индивидуальная стратификация рисков развития лимфатического отека и тромботических осложнений.

Результаты: На момент окончания исследования, лимфостаз развился у 10 пациенток контрольной группы, в то время как в группе реабилитации подобных случаев отмечено не было. Уровень когнитивных нарушений, тревожности и депрессии был достоверно ниже в группе реабилитации ($p < 0,05$), при этом наблюдалось снижение тревожности по сравнению с базовым уровнем. Относительный риск развития тромботических осложнений между двумя группами составил 4,00. Пациентки из экспериментальной группы имели достоверно более высокие значения показателей качества жизни согласно опроснику EORTC QLQ-C30.

Заключение: Комплексная реабилитация с индивидуализированным подходом и стратификацией рисков позволяет значительно увеличить качество жизни (КЖ) пациенток после комбинированного лечения РТМ. При этом в боль-

шинстве случаев удается достичь долгосрочного результата и приблизить уровень КЖ к таковому, до установления диагноза РШМ.

Ключевые слова: реабилитация; рак тела матки; когнитивные нарушения; психотерапия; качество жизни.

ABSTRACT

Objective: To assess therapeutic and preventive effects of comprehensive medical rehabilitation program with individual risk stratification for patients after uterine cancer treatment and impact on their quality of life.

Material and Methods: The study was conducted from June 2015 to February 2018 and included 70 patients with early stages of the uterine cancer. Half of the participants underwent the complex of medical rehabilitation and the other formed the control group. At the beginning and in the end of the study following indicators were measured: levels of lower limb lymphedema, cognitive impairment, anxiety, and depression, frequency of thrombotic events, and the quality of life. Individual assessment of the lymphedema and thrombotic event risks was performed.

Results: Only in the control group patients developed the lower limb lymphedema (10 cases). Levels of cognitive impairment, anxiety, and depression were significantly lower in the experimental group (anxiety level was even lower than the basic one). Relative risk of thrombotic events was 4.00. Patients from rehabilitation group had significantly higher quality of life according to the EORTC QLQ-C30 questionnaire.

Conclusion: Comprehensive medical rehabilitation program with individual risk stratification can significantly improve patient quality of life after uterine cancer treatment. Long-term results can be achieved and maintained in most cases. QOL after rehabilitation interventions can be compared to the one before cancer. In most cases it is possible to achieve and maintain, comparable to the preoperative levels.

Keywords: rehabilitation; uterine cancer; cognitive impairment; psychotherapy; quality of life.

Контакты:

Солопова Антонина Григорьевна. E-mail: antoninasolopova@yandex.ru