

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Современные методы лечения злокачественных новообразований не обеспечивают качественных характеристик жизни. В частности, у больных РШМ выключение функции яичников вследствие хирургического лечения вызывает развитие постовариэктомического синдрома (ПОЭС). Учитывая генез расстройств у женщин с ПОЭС, можно утверждать, что единственным патогенетически обоснованным методом коррекции является заместительная гормонотерапия (ЗГТ). Наблюдалось 85 больных РШМ с проявлениями ПОЭС. Изучена возможность применения и эффективность ЗГТ в качестве гормональной реабилитации после радикального лечения у 59 пациенток. Отмечена высокая эффективность ЗГТ в коррекции проявлений ПОЭС. Препараты ЗГТ обладают способностью благоприятно влиять на липидный спектр крови, гормональный гомеостаз и являются безопасными средствами в коррекции ПОЭС у больных РШМ.

Больные раком шейки матки (РШМ) занимают особое место среди онкологических больных. Несмотря на клиническое впечатление, что в последнее десятилетие имеет место снижение уровня заболеваемости РШМ, в ряде стран заболеваемость женщин в возрастной группе моложе 50 лет возросла к 1,5 раза. В России ежегодно выявляется около 12000 новых случаев инвазивных форм РШМ. В Санкт-Петербурге 36,5% заболевших РШМ моложе 50 лет, а 4,7% – моложе 30 лет. В группе больных до 29 лет прирост показателей заболеваемости составил 51,6% [2].

Несомненные достижения в изучении этиологии этой опухоли, стратегии и тактике цитологического скрининга, усовершенствование хирургического, лучевого и комбинированного лечения позволили добиться стабильных и достаточно высоких показателей пятилетней выживаемости, которые составляют среди больных моложе 50 лет 64,6%. Однако современные методы лечения злокачественных новообразований не обеспечивают качественных характеристик жизни. В частности, у больных РШМ выключение функции яичников вследствие хирургического и/или лучевого лечения, обеспечивающее радикальность терапии, вызывает сложный комплекс сдвигов в нейроэндокринной регуляции функции организма. Основным проявлением этих нарушений является постовариэктомический синдром (ПОЭС), характеризующийся вегетативно-сосудистыми, психо-эмоциональными и обменно-эндокринными нарушениями, следствием чего являются закономерные иволютивные процессы в женском организме.

В последние годы все чаще делается акцент на появлении «новой философии» в лечении гинекологического рака: целью терапии сегодня является не только сохранение жизни, но также и качества жизни пациента [7]. Отмечается, что больные РШМ после радикального лечения в большинстве своем стремятся сохранить прежний образ жизни, социально-экономический статус, а следовательно, и трудовую активность [6]. Все большее внимание привлекает серьезность постовариэктомических расстройств у излеченных онкологических больных.

Рациональное терапевтическое вмешательство на относительно ранних этапах развивающегося дефицита половых гормонов может оказать благоприятное влияние на качество жизни женщины в последующие годы. Учитывая, что средний возраст больных РШМ – $44,6 \pm 0,59$ лет – является возрастом наибольшей социальной активности женщин, накопивших определенный жизненный и творческий опыт, то правомочно поставить вопрос не только о том, сколько они прожили, но как.

Учитывая генез расстройств у женщин с ПОЭС, единственным патогенетически обоснованным методом в настоящее время является заместительная гормонотерапия (ЗГТ), о чем свидетельствуют результаты научных исследований последних лет.

Все более широкий интерес проявляется к изучению роли ЗГТ в лечении онкологических больных. Взгляд на эту проблему неоднозначен. Как правило, лечение данной группы пациенток, особенно назначение гормональных препаратов, вызывает настороженность не только у гинекологов, но и у

Таблица 1

Клиническая характеристика больных РШМ

Группы обследования	Средний возраст (лет)	Средняя длительность послеоперационного периода (мес.)
ЭЗГТ (n=35)	41,46±1,12	11,06±3,35
КЗГТ (n=24)	43,63±1,05	7,46±1,52
Группа сравнения (n=26)	40,96±1,46	13,72±4,42
Всего (n=85)	41,91±0,71	10,68±2,01

ЭЗГТ – эстрогензаместительная гормонотерапия (заместительная монотерапия эстрогенами)

КЗГТ – комбинированная заместительная терапия (эстрогены + гестагены)

Таблица 2

Распределение больных РШМ по стадиям заболевания

Группы обследования	Стадия заболевания			
	0	I	II	III
ЭЗГТ (n=35)	4	15	8	8
КЗГТ (n=24)	4	13	4	3
Группа сравнения (n=26)	1	8	11	6
Всего (n=85)	9	36	23	17

онкологов. В связи с этим следует отметить, что в этиологии и патогенезе РШМ доминирующая роль принадлежит вирусной инфекции, передаваемой половым путем (6, 11, 16, 18, 31 генотипы вируса папилломы человека в синергизме с вирусом простого герпеса 2 серотипа). Международное агентство по исследованию рака официально объявило HPV 16-го и 18-го типов канцерогенными факторами, а 31-го, 33-го и 35-го типов возможными канцерогенами.

Совокупность эпидемиологических, клинко-морфологических и молекулярно-биологических данных указывает на отсутствие гормональной зависимости возникновения плоскоклеточных форм РШМ. До настоящего времени исследования взаимосвязи между ЗГТ в анамнезе и риском РШМ единичны. Ряд авторов отмечают снижение риска развития РШМ на фоне эстрогензаместительной терапии. Кроме того, снижение риска сохраняется в течение 10 лет и более после проведения ЗГТ [3, 4, 5, 8, 9].

С этих позиций представляет интерес исследование распространенности ПОЭС у больных РШМ в различные сроки после радикального лечения и оценка возможности применения и эффективности ЗГТ у данной категории больных, что и явилось целью настоящей работы.

Материалы и методы

Обследовано 85 больных с гистологически верифицированной плоскоклеточной формой РШМ в различные сроки после хирургического и/или комбинированного лечения, находящихся в состоянии клинической ремиссии и предъявляющих жалобы, свойственные ПОЭС. В исследование были включены больные, получившие лечение в онкогинекологических отделениях Городского онкологического диспансера и НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова. Пациентки разделены на 2 группы: 1 группа – больные, получающие ЗГТ (59 человек), 2 группа – группа сравнения (26 человек), которые

ЗГТ не получали. 59 пациенток с целью коррекции ПОЭС получали ЗГТ в двух основных вариантах: 35 пациенток – ЭЗГТ-препаратами, в состав которых входят только эстрогены (Эстрофем (n=14), Дивигель (n=7), Климара (n=9), Прогинова (n=5)) и 24 пациентки – КЗГТ-препаратами, содержащими комбинацию эстрогенов и гестагенов в различных дозных соотношениях (Фемостон (n=11), Дивитрен (n=10), Цикло-Прогинова (n=3)). Длительность лечения в среднем составила 8 месяцев (с колебаниями от 6 до 18 месяцев) (табл. 1).

Рандомизация с целью включения пациенток в отдельные группы осуществлялась конвертным методом с учетом экстрагениальной патологии, являющейся противопоказанием к ЗГТ. До начала исследования, а также через 3 и 6 месяцев проводились следующие клинко-лабораторные исследования: гинекологический осмотр, цитологический контроль, обследование молочных желез,

Таблица 3

Оценка степени выраженности ПОЭС у больных РШМ (n=85, начало исследования)

Степень выраженности	ПОЭС	Симптомы ПОЭС		
		Психоэмоциональные	Нейровегетативные	Метаболические
Слабая (n, % случаев)	50 (59%)	40 (47%)	53 (62%)	45 (53%)
Умеренная (n, % случаев)	30 (35%)	40 (47%)	29 (34%)	32 (38%)
Тяжелая (n, % случаев)	5 (6%)	5 (6%)	3 (4%)	8 (9%)

Таблица 4

Оценка выраженности ПОЭС у больных РШМ по модифицированному менопаузальному индексу (ММИ)

Группа больных	Симптомы (ММИ, баллы)							
	Психоэмоциональные		Нейровегетативные		Метаболические		Суммарная величина ММИ	
	Начало исследования	Через 6 месяцев	Начало исследования	Через 6 месяцев	Начало исследования	Через 6 месяцев	Начало исследования	Через 6 месяцев
ЭЗГТ (n=35)	7,6±0,7	3,1±0,3*	14,0±0,7	8,5±0,9*	7,4±1,1	4,1±0,6*	29,0±1,6	15,75±0,9*
КЗГТ (n=24)	7,1±0,5	3,5±0,4*	14,5±1,9	7,17±1,1*	6,6±0,9	5,3±0,5 #	28,3±1,6	15,9±1,5*
ЗГТ (n=59)	7,42±0,4	3,2±0,3*	14,2±11,1	7,9±1,0*	7,1±1,0	3,7±0,5*	28,7±1,3	15,0±1,0*
Группа сравнения, (n=26)	8,0±1,4	9,4±1,2#	12,5±1,5	12,9±1,7#	9,5±1,8	9,13±1,1#	29,6±1,3	31,43±1,9#

* – $p < 0,05$, # – $p > 0,05$

УЗИ органов брюшной полости и малого таза, определение гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) и эстрадиола радиоиммунологическим методом, определение липидного спектра крови энзимоколориметрическим методом, коагулограмма по показаниям. Выраженность проявлений ПОЭС и степени их устранения в процессе лечения оценивалась по модифицированному менопаузальному индексу (ММИ) при осмотре и опросе с помощью специально разработанных анкет.

Результаты исследования и их обсуждение

Как следует из вышеизложенного, под наблюдением находилось 85 больных РШМ в возрасте от 22 до 31 года. Средний возраст составил $41,91 \pm 0,71$ г. Длительность послеоперационного периода в среднем равнялась $10,96 \pm 2,01$ месяцев (от 2 недель до 7 лет). Распределение больных по стадиям заболевания было следующим. 0 стадия – 9 пациенток, I стадия – 36 пациенток, II стадия – 23 и

III стадия – 17 больных (к III стадии относились все наблюдения ($T_{1,2}$) метастазами в регионарных лимфатических узлах) (табл. 2). Хирургическое печение в качестве самостоятельного метода проведено у 57 пациенток (67%).

На момент включения в исследование все 85 пациенток отмечали проявления ПОЭС различной степени выраженности (табл. 3). В структуре расстройств у больных РШМ с ПОЭС доминировали вегетососудистые нарушения. 55 пациенток (65%) отмечали появление симптомов ПОЭС уже в первые 2 недели послеоперационного периода: приливы жара, потливость, головные боли, сердцебиения.

Изменения нейровегетативного характера, несмотря на их раннее появление и выраженность, эффективно устранялись на фоне проведения ЗГТ (табл. 4). Отмеченная динамика ММИ с $14,2 \pm 1,1$ до $7,9 \pm 1,0$ баллов свидетельствует об уменьшении нейровегетативных симптомов на 44% на фоне ЗГТ. В группе сравнения вегето-сосуди-

стые нарушения оставались стойко выраженными в течение всего периода наблюдения, что согласуется с данными литературы о том, что спонтанное обратное движение синдрома происходит лишь у 16-18% больных ПОЭС.

Известно, что нейровегетативные изменения преобладают в первые два года после овариоэктомии у 70-100% женщин [1, 6]. Изменение функционального состояния как центральных регуляторных систем, так и периферических механизмов при остром прогрессирующем дефиците эстрогенов служит основой наблюдаемых у больных РШМ с ПОЭС эмоционально-психических расстройств. На момент включения больных в исследование психоэмоциональные расстройства были наиболее выраженными. Тяжелая и умеренная степень выраженности этих нарушений отмечались в 53% случаев (45 больных) (табл. 3). Психо-вегетативные нарушения в обследуемой группе больных проявлялись раздражительностью, потерей сна, снижением памяти, внима-

Динамика липидного спектра крови у больных РШМ

Показатели	Группы больных			
	ЗГТ		Группа сравнения	
	Начало исследования, n=57	Через 6 месяцев, n=57	Начало исследования, n=26	Через 6 месяцев, n=13
Холестерин, ммоль/л	5,2±0,16	4,93±0,11#	5,79±0,29	5,54±0,29#
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,95±0,03	1,3±0,03*	1,23±0,06	1,35±0,08#
Триглицериды, ммоль/л	1,34±0,13	1,08±0,07**	0,75±0,06	1,55±0,15**
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,89±0,08	3,14±0,05*	4,22±0,12	3,89±0,14#
Индекс атерогенности	4,64±0,12	3,08±0,08*	4,29±0,18	3,71±0,21#

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,1$, # – $p > 0,05$. Величина p характеризует различия между значениями показателей до начала лечения и после его завершения, а у больных группы сравнения – через 6 месяцев от начала наблюдения

ния, мнительностью, эмоциональной неустойчивостью, депрессией.

В целом спектр жалоб, связанных с психо-эмоциональными нарушениями у больных РШМ с ПОЭС, очень широк. Он зависит от индивидуального, экономического, профессионального и особенно социального статуса пациентки. Сообщение об онкологическом заболевании является пусковым механизмом возникновения психологического кризиса у больной. Возникновение и развитие эмоционального дистресса происходит уже в процессе лечения основного заболевания. Тем не менее, на фоне ЗГТ выраженность психо-эмоциональных проявлений у больных РШМ с ПОЭС уменьшилась на 57% (ММИ снизился с $7,42 \pm 0,6$ до $3,2 \pm 0,3$ баллов) (табл. 4). В группе сравнения спектр жалоб эмоционально-психического характера постепенно расширялся и выраженность проявлений увеличилась на 17,5%.

Одномоментное тотальное выключение функции яичников, сопровождающееся острым дефицитом эстрогенов, приводит к раннему возникновению обменно-трофических изменений. Тяжесть нарушений у подавляющего большинства больных обуславливалась урогенитальными расстройствами, выражающимися в явлениях атрофического вагинита, уродинамических нарушениях. Одним из факторов, влияющих на степень выраженности дан-

ных проявлений, следует считать характер лечения больных РШМ, которое включает в себя радикальную гистерэктомию по методике Вертгейма-Мейгса и пред- и/или послеоперационную лучевую терапию. Последствия лечения нередко приводят к выраженным атрофическим процессам и индуцируют хроническое течение воспалительных процессов в нижних отделах мочеполовой системы, что обуславливает различные сексуальные нарушения вплоть до невозможности половой близости. Развивающиеся сексуальные расстройства у больных РШМ с ПОЭС усугубляют течение эмоционально-психических нарушений. На фоне ЗГТ отмечалась положительная динамика в снижении степени выраженности урогенитальных расстройств за счет исчезновения дизурических явлений, сухости влагалища, недержания мочи, никтурии. ММИ в этом случае снизился с $7,1 \pm 1,0$ до $3,7 \pm 0,5$ баллов после проведения ЗГТ.

Частью обменно-метаболических изменений при ПОЭС является повышение атерогенной фракции липопротеинов в крови, что вносит значительный вклад в развитие сердечно-сосудистой патологии, являющейся одним из наиболее частых и тяжелых последствий одномоментного тотального выключения функции яичников. Представляет интерес тот факт, что у

женщин после овариэктомии в 7 раз увеличивается риск развития инфаркта миокарда и в 2 раза повышается уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Изучение показателей липидного спектра крови у больных РШМ с ПОЭС выявило повышенный уровень общего холестерина и атерогенных фракций липопротеинов на момент включения в исследование (табл. 5).

На фоне проведения ЗГТ отмечалась благоприятная динамика изменений в спектре липопротеинов. Тенденция к снижению концентрации общего холестерина сопровождалась повышением уровня ХС-ЛПВП на 36,8% и снижением уровня ХС-ЛПНП на 19,3%. Для оценки атерогенности крови рассчитывался атерогенный индекс, позволяющий судить о риске развития атеросклероза. При индексе атерогенности < 5 риск развития ИБС считается минимальным. Нами отмечено снижение этого показателя на фоне ЗГТ с $4,64 \pm 0,12$ до $3,08 \pm 0,08$ (33,6%). Установленное снижение уровня триглицеридов в сыворотке крови на фоне ЗГТ является благоприятным прогностическим признаком и указывает на безопасность используемых препаратов.

При изучении гормонального спектра крови у больных РШМ с ПОЭС до начала ЗГТ характерным явилось резкое повышение концентрации ФСГ и ЛГ и сни-

Динамика гормонального спектра крови у больных РШМ

Показатели	Группы больных			
	ЗГТ		Группа сравнения	
	Начало исследования, n=51	Через 6 месяцев, n=51	Начало исследования, n=7	Через 6 месяцев, n=7
ФСГ, мЕ/мл	87,63±4,34	60,85±4,53*	82,05±12,4	93,8±11,97#
ЛГ, мЕ/мл	53,05±4,7	44,85±4,8**	50,0±9,4	53,8±11,2#
Эстрадиол, пМ/л	144,3±13,3	1158,8±69,4*	173,58±26,7	207,25±28,1#

* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,1$, # – $p > 0,05$

жение уровня эстрадиола, что соответствовало универсальной характеристике постовариэктомиического состояния. Снижение индекса ЛГ/ФСГ до 0,6 отражало тяжесть проявлений ПОЭС. ЗГТ эстрогенсодержащими препаратами приводила к значительному росту содержания в сыворотке крови эстрадиола. Концентрация ЛГ и ФСГ значительно снижалась, но не достигала базального уровня (табл. 6).

За период наблюдения отмечалось повышение упомянутого индекса до 0,74 на фоне ЗГТ и его снижение до 0,57 в группе сравнения, что отражалось изменением состояния пациенток с ПОЭС.

Рецидива заболевания не отмечено ни у одной больной за время проведения ЗГТ и далее в течение последующих 6-12 месяцев наблюдения. На фоне проведения ЗГТ и в течение последующего периода наблюдения не отмечено изменений в состоянии молочных желез.

Заключение

Результаты исследования показали, что своей сложностью проблема постовариэктомических расстройств у больных РШМ обязана большому количеству факторов, ее обуславливающих. Сочетание различных аспектов ПОЭС: психосоматических нарушений, нейрогуморальных изменений, факторов психологического стресса – выражается в особенностях клинического течения синдрома. Более широкий взгляд на данную проблему необходим с учетом не только уже

появившихся симптомов, но факторов риска развития других системных нарушений, таких как сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, болезнь Альцгеймера. Полученные нами данные позволяют заключить, что ЗГТ высокоэффективна в коррекции ПОЭС у исследуемой категории больных. Учитывая раннее появление и выраженность не только нейровегетативных, психозомональных, но и обменно-трофических нарушений у больных РШМ после выключения функции яичников, целесообразно назначать ЗГТ уже в раннем послеоперационном периоде. Из приведенных результатов следует, что препараты ЗГТ обладают способностью благоприятно влиять на липидный спектр крови, гормональный гомеостаз и являться безопасными средствами в коррекции ПОЭС у больных РШМ.

Таким образом, патогенетически ориентированное применение ЗГТ в коррекции последствий выключения функции яичников у больных РШМ может обеспечить повышение качества жизни, улучшая результаты комплексного лечения исследуемой категории пациенток. Данное направление в реабилитации онкогинекологических больных представляет собой развивающуюся и перспективную область клинической онкологии.

Литература

1. Алиханова З.М. Патофизиология системных изменений у женщин репродуктивного возраста после тотальной овариэктомии //

Акушерство и гинекология. – 1996. – №1. – С. 111-14.

2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н., Мерабишвили В.М., Петрова Г.В., Александрова Л.М., Харченко Н.В., Филиппова Е.Р. Злокачественные опухоли в России: статистика, научные достижения, проблемы // Казанский медицинский журнал. – 2000. – №4. – С. 241-249.

3. Adami H.O., Persson I., Hoover R. et al. Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy // Int. J. Cancer. – 1989: 44: 833-839.

4. Burger C.W., Koomen I., Peters N.A.Y.B., van Leewen F.E., Kenemans P. Postmenopausal hormone replacement and cancer of the female genital tract and the breast // Eur. Menopause J. 1997: 4(1): 23-36.

5. Burger C.W., van Leewen F.E., Scheele F. et. al. Hormone replacement therapy in women treated for gynaecologic malignancy // Maturitas. 1999: 32: 69-76.

6. Li C. et al. Quality of life in long-term survivors of cervical cancer // Maturitas. 1999. 32(2): 95-102.

7. Onnis A., Marchetti M. Hormonal replacement therapy and gynecological cancer // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 1999: 26(1): 5-8.

8. Parazzini F. et al. Case-control study of oestrogen replacement therapy and risk of cervical cancer // Br. Med. J. 1997: 315: 85-88.

9. Ploch E. Hormone replacement therapy in patients after cervical cancer treatment // Gynecol. Oncol. 1987: 26: 169-177.