

МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ СИНДРОМ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

С.В. Молчанов¹, Л.А. Коломиец¹, Т.Д. Гриднева²

НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск¹

ФГУ Центр реабилитации ФСС РФ «Ключи», г. Томск²

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5,

e-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru¹

Представлена проблема развития климактерического синдрома у онкогинекологических больных репродуктивного периода после противоопухолевого лечения. Отражен вопрос о коррекции климактерического синдрома с использованием заместительной гормональной терапии и негормональных методов (фитотерапии, фитогормонов, гомеопатических средств, витаминотерапии, поведенческой терапии, физических факторов).

Ключевые слова: злокачественные опухоли женской репродуктивной системы, климактерический синдром, методы коррекции.

MENOPAUSAL SYNDROME AND ITS CORRECTION FOR ONCOGYNECOLOGICAL PATIENTS

S.V. Molchanov, L.A. Kolomiets, T.D. Gridneva

Cancer Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk¹

Klyuchi Rehabilitation Center, Tomsk²

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, e-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru¹

The review presents the problem of climacteric syndrome in reproductive-aged oncogynecological patients after antitumor treatment. A subject about correction of climacteric syndrome using substitutive hormonotherapy and non-hormonal methods (phytotherapy, phytohormones, homeopathy, vitaminotherapy, behavior therapy and physical factors) was opened.

Key words: oncogynecological tumors, climacteric syndrome, correction methods.

В последние годы отмечается не только рост заболеваемости гинекологическим раком, но и наметилась тенденция прироста удельного веса женщин репродуктивного возраста, страдающих этой патологией. Так, рак шейки матки в возрастной группе от 15 до 39 лет занимает I место в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Частота выявления ранних стадий гинекологического рака крайне низкая и не превышает при раке шейки матки (РШМ) 58 %, при раке яичников – 32,6 % [5, 6].

В связи с этим основной массе онкогинекологических больных репродуктивного возраста проводится радикальное оперативное вмешательство в сочетании с агрессивными режимами химиотерапевтического и лучевого методов лечения. Все это приводит к развитию искусственной (индуцированной) менопаузы, которая во многом определяет качество жизни данной категории больных после радикального лечения. Следует отметить, что в настоящее время качество жизни по критериям ВОЗ в оценке лечения онкологических больных за-

нимает второе место после показателей общей выживаемости [10].

Согласно международному определению, индуцированная менопауза – это прекращение менструаций вследствие хирургического удаления обоих яичников (с удалением матки или без него) или ятrogenное снижение функции яичников (например, при проведении лучевой терапии или химиотерапии). Индуцированная менопауза проявляется тяжелыми симптомами дефицита эстрогенов, как правило, более выраженными, чем при естественном снижении функции яичников. Учитывая, что средний возраст наступления естественной менопаузы равняется 50–52 годам, а физиологический «переход» в менопаузу занимает около 10 лет, наиболее выражены проявления искусственной менопаузы, возникшей у женщин в возрасте до 40 лет [10].

В клинической картине климактерического синдрома, развившегося в результате искусственной менопаузы, как и в результате естественной, выделяют ранние, средневременные

и поздние симптомы [11]. К ранним симптомам относятся нейровегетативные (приливы жара, повышенное потоотделение, приступы сердцебиения) и аффективные расстройства (тревога, депрессия, снижение либидо). Средневременными симптомами являются изменения со стороны кожи и ее придатков (истончение и сухость кожи, появление морщин, ломкость ногтей, выпадение волос) и урогенитальные расстройства (атрофический вагинит, гиперактивность мочевого пузыря). К поздним проявлениям – сердечно-сосудистые заболевания (климактерическая миокардиодистрофия, гипертоническая болезнь, ИБС) и обменные нарушения (остеопороз, болезнь Альцгеймера).

Основными ранними проявлениями менопаузы являются «приливы», повышенная ночная потливость, психоэмоциональные нарушения, атрофические изменения слизистой влагалища. «Приливы» являются основными симптомами климактерия, определяющими течение и выраженность менопаузальных нарушений. При этом они влияют на уровень качества жизни [29]. Точные механизмы развития «приливов» неизвестны. Основной теорией их развития является нарушение функции центра терморегуляции в гипоталамусе в результате дисбаланса серотонина и норадреналина на фоне сниженного уровня эстрогенов [30, 31].

По данным ряда авторов, симптомы индуцированной менопаузы после оперативного лечения возникают уже на 2–3-и сут после операции у 91,7 % женщин. При этом у 91 % женщин «приливы» сопровождались выраженной потливостью, особенно в ночное время, в 47,9 % вегето-сосудистые расстройства носили тяжелый характер [1, 7].

Коррекция климактерического синдрома у онкогинекологических больных после радиального лечения

Для терапии климактерического синдрома применяется заместительная гормонотерапия (ЗГТ) и негормональные методы коррекции. К сожалению, в доступной литературе имеется лишь небольшое количество публикаций, касающихся терапии климактерических расстройств у онкогинекологических больных после проведенного лечения.

Заместительная гормонотерапия

Если 10 лет назад опухоли любой локализации являлись противопоказанием для назначения ЗГТ, то в последнее время отмечается эволюция показаний и противопоказаний для применения ЗГТ. Так, абсолютным противопоказанием для ЗГТ в настоящий момент является рак молочной железы и рак гениталий, диагностированный, но не леченый, в то время как рак молочной железы, яичников и тела матки в анамнезе относится к группе относительных противопоказаний.

M.L. Hopkins et al. [18], проводя метаанализ данных мировой литературы, указывают, что имеется лишь 1 рандомизированное исследование и 2 ретроспективных когортных исследования, относительно использования ЗГТ эстрогенами у пациенток, перенесших лечение по поводу рака яичников. В рандомизированном исследовании, проведенном в 1999 г., включавшем 130 больных раком яичников, не выявлено достоверного различия в общей и безрецидивной выживаемости между группой больных, получавших после завершения противоопухолевого лечения ЗГТ эстрогенами, и группой, гормональная терапия которой не проводилась [16]. В ретроспективном когортном исследовании [35], проведенном в 2001 г., также не получено достоверных данных об увеличении риска рецидива заболевания и снижении уровня общей выживаемости у пациенток, получавших ЗГТ эстрогенами после завершения противоопухолевого лечения по поводу рака яичников. В то же время показано увеличение уровня качества жизни за счет снижения проявлений климактерических расстройств.

К сожалению, большинство исследований не были рандомизированными [28]. В исследовании (2001), включавшем 249 женщин, больных раком тела матки I, II и III стадий, пациентки были разделены на 2 группы. Основную составили 130 женщин, которым проводилась ЗГТ (в 51 % случаев эстрогенами, в 49 % – комбинацией эстрогенов и прогестагенов), контрольную – 119 женщин, которые не получали ЗГТ. Исследователями не было получено достоверных данных о различии уровня общей выживаемости и частоты рецидивирования. Однако при анализе случаев рецидива заболевания у пациенток

основной группы безрецидивный интервал был достоверно больше, чем в контрольной [32].

В проспективное рандомизированное исследование, проведенное в США в 1997–2003 гг., были включены 1240 пациенток, получивших радикальное противоопухолевое лечение по поводу рака тела матки I–II стадий [12]. Пациентки были разделены на 2 группы: пациентки основной группы в течение 3 лет после завершения лечения получали ЗГТ эстрогенами, контрольной – плацебо. По результатам исследования в контрольной группе отмечается несколько большая частота возврата заболевания – 2 %, по сравнению с основной – 1,6 %, однако эти данные не были статистически значимыми. Также не получено достоверных различий в уровне общей выживаемости между исследуемыми группами.

Рак шейки матки не является гормонозависимым. В связи с этим использование ЗГТ у пациенток, получивших лечение по поводу РШМ, видится перспективным. При применении ЗГТ после завершения противоопухолевого лечения по поводу РШМ Ia–IIb стадий не отмечено ни одного рецидива заболевания в течение 1–7 лет с момента начала ЗГТ. При этом практически полностью купировались климактерические симптомы, отмечалось повышение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) [1, 26]. Отмечено, что у пациенток с сохраненной маткой при выборе вида ЗГТ рекомендуется комбинированная терапия эстрогенами и прогестагенами, в то время как у пациенток после гистерэктомии рекомендуется использование ЗГТ эстрогенами [28].

Негормональные методы коррекции

Фитотерапия

Цимицифуга – растение, произрастающее в восточной части Северной Америки. Механизм ее действия до конца не изучен, при этом отмечается фитогормональное действие данного растения. Большинство исследователей отмечают, что цимицифуга не имеет эстрогенной активности и является безопасным средством для терапии климактерия [14, 19, 23]. Данные об эффективности применения цимицифуги для коррекции менопаузальных расстройств противоречивы. Ряд исследователей отмечают снижение частоты и интенсивности «приливов» при приеме цимицифуги [17, 25]. Другие

рандомизированные исследования не показали положительного влияния приема препаратов цимицифуги на тяжесть климактерических расстройств [15, 21].

Фитоэстрогены

Фитоэстрогены – вещества растительного происхождения, имеющие сходство химического строения с натуральными эстрогенами и сродство с эстрогеновыми рецепторами. Они обладают как эстрогенными, так и антиэстрогенными эффектами [11]. К растениям, содержащим фитоэстрогены, относятся соя, красный клевер, виноград, хмель и др. Данные об эффективности использования фитоэстрогенов для коррекции менопаузальных расстройств противоречивы. Некоторые клинические исследования показали положительное влияние данной категории фармакологических средств для купирования симптомов климактерия [34]. При этом другие исследования не показали достоверного снижения уровня менопаузальных расстройств по сравнению с плацебо [27, 36].

Гомеопатические средства

Имеется лишь небольшое количество клинических исследований об эффективности гомеопатических средств для коррекции менопаузальных расстройств. Так, в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании (применение гомеопатической комбинации трех средств – крахмала в разведении 1:1000, Sanguinaria Canadensis в разведении 1:1000 и Lachesis в разведении 1:100000000000) не показано положительного влияния гомеопатических средств на частоту, интенсивность и продолжительность «приливов» по сравнению с плацебо [20].

Витамин Е

Витамин Е традиционно применялся для купирования менопаузальных расстройств. Однако рандомизированные исследования не доказали достоверного различия эффективности витамина Е по сравнению с плацебо [13].

Поведенческая терапия

Поведенческая терапия включает обучение релаксации, глубокому, медленному, диафрагмальному дыханию. Опубликованные данные

рандомизированных исследований показали эффективность данного вида терапии в отношении ранних проявлений менопаузы [22, 33]. Отмечалось снижение выраженности вазомоторных симптомов на 28 % по сравнению с исходными данными.

Физические факторы

Физиотерапия – важное направление в лечении климактерического синдрома и прежде всего в воздействии на центральные звенья регуляции [3]. Курортные лечебные факторы оказывают мощное биологическое действие практически на все системы и органы человека. Поэтому традиционно считалось, что при онкологических заболеваниях абсолютно противопоказано применение физических факторов, так как многие из них – лечебные грязи, озокерит, горячие ванны и души, минеральные ванны, гелиотерапия, а также общие физиотерапевтические процедуры – могут стимулировать рост злокачественных опухолей и способствовать прогрессированию или рецидивированию онкологического заболевания.

Однако такие санаторно-курортные факторы, как климатотерапия, питьевое лечение минеральными водами, индифферентные изотермические ванны, занятия в водоемах и бассейнах, способствуют улучшению общего состояния больных, восстановлению нарушенных функциональных показателей, повышению работоспособности и, соответственно, повышению качества жизни данной группы больных [2]. Санаторно-курортное лечение оказывает большое влияние и на психо-эмоциональное состояние онкологических больных: пациенты, попадая в обстановку санаторно-курортного учреждения, перестают фиксировать свои соматические ощущения, и, вовлекаясь в ритм курортного распорядка, выходят из тяжелой стрессовой ситуации, связанной как с самим онкологическим заболеванием, так и с последствиями его радикального лечения [4].

В литературе имеются данные о благоприятном воздействии санаторно-курортного лечения на психическое состояние онкологических больных [2, 7]. По-видимому, в механизме лечебного действия природных и преформированных физических факторов существенную роль играют ряд

факторов: улучшение регулирующих механизмов ЦНС и эндокринной системы, выраженный седативный эффект, влияние на возбудимость и проводимость периферических нервов, изменение рецепторной чувствительности, снижение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, сосудорасширяющее, иммуномодулирующее действие, улучшение гемодинамики, микроциркуляции, что способствует не только улучшению общего состояния, восстановлению нарушенных показателей, но и психологической адаптации больных.

Данные литературы о возможном использовании физических факторов для коррекции климактерических расстройств у онкогинекологических больных крайне малочисленны. Есть единичные данные о возможном использовании электросна в комплексной терапии климактерического синдрома у онкогинекологических больных репродуктивного периода после проведенного лечения [2]. Лечение электросном проведено 75 больным раком тела и шейки матки. Климактерический синдром I степени наблюдался у 46,7 %, II степени – у 45,3 %, III степени – у 8 % больных. У всех больных под влиянием электросна был достигнут седативный эффект, уменьшились астено-невротические явления, нормализовался сон, отмечалась положительная динамика данных ЭЭГ. Полное исчезновение приливов при использовании электросна наблюдалось у 22 больных (29,3 %), из них до назначения электросна 18 женщин страдали климактерическим синдромом I степени и 4 женщины – II степени. Уменьшение частоты приливов наблюдалось у 48 (64 %) больных. Из 5 больных этой группы климактерический синдром III степени у 2 человек снизился до II, у 3 – до I степени. У 27 больных II степень климактерического синдрома после использования электросна понизилась до I степени. У 5 (6,7 %) больных частота «приливов» не изменилась [2].

Таким образом, рост заболеваемости гинекологическим раком и повышение удельного веса женщин репродуктивного возраста, страдающих данной патологией, приводят к высокой частоте развития у них менопаузального синдрома, который определяет качество жизни, социальную и психологическую адаптацию. В то же время вопрос коррекции менопаузальных расстройств

у онкогинекологических больных на данный момент является нерешенным. Нет крупных рандомизированных исследований о применении ЗГТ у онкогинекологических больных. Использование негормональных средств для коррекции ранних проявлений менопаузы не показало высокой эффективности, вопросы санаторно-курортного лечения остаются практически не разработанными. Поэтому дальнейшие научные исследования по внедрению комплексной программы восстановительного лечения больных гинекологическим раком после противоопухолевого лечения с целью повышения качества жизни этой категории больных являются актуальным и с научной и с практической точки зрения, так как имеют не только медицинское, но и социальное значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л. А. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М., 2007. 210 с.
2. Грушана Т.И. Реабилитация в онкологии: физиотерапия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 240 с.
3. Грушана Т.И. Рекомендации по направлению онкологических больных на санаторно-курортное лечение // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2003. С. 49–51.
4. Грушана Т.И., Миронова Е.Е. Санаторно-курортное лечение в комплексе реабилитационных мероприятий у больных раком молочной железы // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2003. № 4. С. 34–38.
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2003 г. М., 2005. 265 с.
6. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2008. 248 с.
7. Зырянов Б.Н., Артюшенко Ю.В. Санаторно-курортное лечение онкологических больных после радикальных операций. Томск, 1992. 124 с.
8. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Аскольская С.И. Гистерэктомия и здоровье женщин. М.: Медицина, 1999. 310 с.
9. Лактионова О.Е., Бреусенко В.Г., Голова Ю.А. и др. Применение коньюгированных эстрогенов для лечения климактерических расстройств после гистерэктомии у пациенток в перименопаузе // Режим доступа: http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology/01_04/116.shtml.
10. Серов В.Н. Климактерический период: нормальное состояние или патология // Русский медицинский журнал. 2002. Т. 10, № 18. С. 791–795.
11. Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по климактерио. М.: МИА, 2001. 685 с.
12. Barakat R.R., Bundy B.N., Spiro N.M. et al. A prospective randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in women with stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study // <http://www.sgo.org/meetings/abstracts.2004>.
13. Barton D.L., Loprinzi C.L., Quella S.K. et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors // J. Clin. Oncol. 1998. Vol. 16. P. 495–500.
14. Bodinet C., Freudenstein J. Influence of marketed herbal menopause preparations on MCF-7 cell proliferation // Menopause. 2004. Vol. 11. P. 281–289.
15. Borrelli F., Ernst E. *Cimicifuga racemosa*: a systematic review of its clinical efficacy // Eur. J. Clin. Pharmacology. 2002. Vol. 58. P. 235–241.
16. Guidozzi F., Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: a randomized controlled trial // Cancer. 1999. Vol. 86, № 6. P. 1013–1018.
17. Hernandez Munoz G., Pluchino S. *Cimicifuga racemosa* for the treatment of hot flashes in women surviving breast cancer // Materials. 2003. Vol. 44. Supl. 1. S. 59–65.
18. Hopkins M.L., Fung Kee Fung M., Le T., Shorr R. Ovarian cancer patients and hormone replacement therapy: a systematic review // Gynecol. Oncol. 2004. Vol. 92. P. 827–832.
19. Huntley A., Ernst E. A systematic review of the safety of black cohosh // Menopause. 2003. Vol. 10. P. 58–64.
20. Jacobs J., Herman P., Heron K. et al. Homeopathy for menopausal symptoms in breast cancer survivors: a preliminary randomized controlled trial // J. Altern. Complement Med. 2005. Vol. 11. P. 21–27.
21. Jacobson J.S., Troxel A.B., Evans J. et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer // J. Clin. Oncol. 2001. Vol. 19. P. 2739–2745.
22. Lindh-Astrand L., Nedstrand E., Wyón Y. et al. Vasomotor symptoms and quality of life previously sedentary postmenopausal women randomized to physical activity or estrogen therapy // Maturitas. 2004. Vol. 48. P. 97–105.
23. Lupu R., Mehmi I., Atlas E. et al. Black cohosh, a menopausal remedy, does not have estrogenic activity and does not promote breast cancer cell growth // Intern. J. Oncol. 2003. Vol. 23. P. 1407–1412.
24. Nedstrand E., Wijma K., Wyón Y. et al. Vasomotor symptoms decrease in women with breast cancer randomized to treatment with applied relaxation or electro-acupuncture: a preliminary study // Climacteric. 2005. Vol. 8. P. 243–250.
25. Pockaj B.A., Loprinzi C.L., Sloan J.A. et al. Pilot evaluation of black cohosh for the treatment of hot flashes in women // Cancer Invest. 2004. Vol. 22. P. 515–521.
26. Pothuri B., Ramodetta L., Marino M. et al. Development of endometrial cancer after radiation treatment for cervical carcinoma // Obst. Gynecol. 2003. Vol. 101. P. 941–945.
27. Quella S.K., Loprinzi C.L., Barton D.L. et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a North Central Cancer Group trial // J. Clin. Oncol. 2000. Vol. 18. P. 1068–1074.
28. Rees M. Gynaecological oncology perspective on management of the menopause // J. Cancer Surg. 2006. Vol. 32. P. 892–897.
29. Savard J., Davidson J.R., Ivers H. et al. The association between nocturnal hot flashes and sleep in breast cancer survivors // J. Pain Symptom Manage. 2004. Vol. 27. P. 513–522.
30. Shanafelt T.D., Barton D.L., Adjei A.A. et al. Pathophysiology and treatment of hot flashes // Mayo Clin. Proc. 2002. Vol. 77. P. 1207–1218.
31. Stearns V., Ullmer L., Loepez J.F. Hot flashes // Lancet. 2002. Vol. 360. P. 1851–1861.
32. Suriano K.A., McHale M., McLaren C.E. et al. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study // Obst. Gynecol. 2001. Vol. 97. P. 955–960.
33. Ueda M. A 12-week structured education and exercise program improved climacteric symptoms in middle-aged women // J. Physiol. Anthropol. Appl. Human Sci. 2004. Vol. 23. P. 143–148.
34. Upmalis D.H., Lobo R., Bradley L. et al. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study // Menopause. 2000. Vol. 7. P. 236–242.
35. Ursic-Vrscaj M., Bebar S., Zakelj M.P. Hormone replacement therapy after invasive ovarian serous cystadenocarcinoma treatment: the effect on survival // Menopause. 2001. Vol. 8. P. 70–75.
36. Van Patten C.L., Olivotto I.A., Chambers G.K. et al. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. P. 1449–1455.

Поступила 9.12.08