

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПО ПОВОДУ РАКА ТЕЛА И ШЕЙКИ МАТКИ

Е.А. Ульрих^{1,2}, З.А. Тамбиева¹, О.И. Михеева¹, М.М. Бурнина¹,
Г.И. Михайлюк¹, Л.М. Берштейн³, А.Ф. Урманчеева¹

¹ Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

² Государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург

³ ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Резюме

Благодаря современным методам лечения, достигнуты стабильные и достаточно высокие показатели выживаемости пациенток с локализованными формами злокачественных эпителиальных опухолей матки. Однако в результате обширных радикальных операций, длительного облучения возможны различные осложнения, нередко приводящие к утрате качественных характеристик жизни, с возможной инвалидизацией женщин. Целью исследования явилась оценка качества жизни этих пациенток и поиск путей адаптации больных к лечению и в ходе их последующей реабилитации.

Ключевые слова: качество жизни, рак шейки матки, рак тела матки, заместительная гормональная терапия, ЗГТ

QUALITY OF LIFE IN CERVICAL AND ENDOMETRIAL CANCER PATIENTS AFTER RADICAL TREATMENT. EVALUATION AND IMPROVEMENT

Ulrikh E.A.^{1,2}, Tambieva Z.A.¹, Mikheeva O.N.¹, Burnina M.M.¹,
Berstein L.M.³, Urmanceeva A.F.¹

¹ Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies

² Saint-Petersburg Medical Pediatric Academy

³ Saint-Petersburg N.N. Petrov Research Institute of Oncology

Summary

Due to advanced methods of localized cervical and endometrial cancer management, the stable and high 5-year survival rates are observed. However extensive radical surgery, long irradiation may promote the various complications, resulting loss of the quality of life, with possible incapacity of the women.

The aim of the study was to determine quality of life in cervical and endometrial cancer patients (FIGO stage I, II) after radical treatment and reveal the methods of improvement.

Key words: quality of life, cervical cancer, endometrial cancer, hormone replacement therapy, HRT

Злокачественные эпителиальные опухоли матки представлены двумя группами карцином: плоскоклеточным/аденогенным раком шейки матки и эндометриодным или неэндометриодным раком тела матки. Ежегодно в мире карциномами матки заболевают до 690 000 женщин: 490 000 - раком шейки матки и 198 000 - раком тела матки (D. Parkin, 2005). В России соответствующие показатели достигают при раке шейки матки - 12 700 человек и 16 700 человек при раке тела матки (В.И. Чиссов и соавт., 2007).

Средний возраст больных раком шейки матки - 45 лет. При этом наблюдается рост заболеваемости среди молодых женщин в возрасте до 40 лет. Особенно замет-

но повышение заболеваемости до 29 лет, составляющее, по некоторым данным, до 7% в год (Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., 2006). В структуре заболеваемости соотношение выявляемых стадий рака шейки матки в России следующее: I стадия - 37,9%, II стадия - 32,1%, III стадия - 25,7%, IV стадия - 4,3% (В.И. Чиссов, С.Л. Дарьялова 2006). Общая 5летняя выживаемость больных раком шейки матки достигает в европейских странах 62% (EUROCORE-3, 2003). Наиболее высокие показатели, по данным госпитальных раковых регистров (от 98 до 66%), наблюдаются при локализованных стадиях (I, II), когда возможно выполнение радикального лечения (FIGO, 2006). Основными методами радикального



лечения больных злокачественными опухолями шейки матки являются: хирургический (радикальная гистерэктомия с подвздошной лимфаденэктомией), лучевой (сочетанная лучевая терапия) и комбинированный (хирургический в сочетании с химио- и лучевой терапией).

Средний возраст больных раком тела матки - 60 лет, заболевание диагностируется преимущественно в пери- и постменопаузе, у 25% женщин рак тела матки развивается в пременопаузе. Ведущим компонентом лечения больных раком эндометрия является хирургический метод, включающий экстирпацию матки с придатками с или без тазовой лимфаденэктомии. При инвазии опухоли более чем на 1/2 толщины миометрия радикальное хирургическое лечение комбинируется с лучевым (дистанционным облучением малого таза или сочетанной лучевой терапией). Общая 5-летняя выживаемость больных раком тела матки, по данным раковых регистров Европы, составляет 76% (EUROCARE-3 STUDY), а по данным госпитальных регистров, представленных в Annual report FIGO (2006), достигает 80%. Большинство случаев заболевания диагностируется на стадии локализованного процесса, а именно в I или II стадии - 74,7% (В.И. Чиссов и др., 2006). При этом показатели 5-летней выживаемости существенно выше, чем на всю группу больных: при I стадии они достигают 90% (скорректированная - 98%), при II стадии - 83% (FIGO, 2006).

Таким образом, 5-летняя выживаемость больных с локализованными стадиями заболеваний матки достигает стабильно высоких уровней (при раке шейки матки - 66-98%, при раке тела матки - 74-90%). Тем не менее, в результате обширных радикальных операций, длительного облучения с/без химиотерапии возникают серьезные проблемы, отражающиеся на качестве жизни этих пациенток (E. Lasnik, 1986; D. Cella и D. Cella и соавт., 1992, 1993, 2000, 2002, 2003; S. Krumm, 1993).

Следует отметить, что если основным показателем качества лечения до недавнего времени была продолжительность жизни онкогинекологических больных (R.H. Corneo, 1992, 1993), то в последние годы все чаще делается акцент на качестве их жизни (A. Onnis, M. Marchetti, 1999; B. Miller 2002; D. Cella, 2005; G. Jones, 2006). Соответственно, в настоящее время качество жизни онкологических больных (включая особенности репродуктивной функции и последствия ее выключения) в большинстве цивилизованных стран мира относится к числу приоритетных, наиболее важных и перспективных направлений современной медицины. При этом отмечается, что больные раком после радикального лечения в большинстве своем стремятся сохранить прежний образ жизни, социальный статус, а, следовательно, и трудовую активность (D. Revicki и соавт., 2008).

Цель настоящего исследования - разработка подходов к улучшению результатов лечения больных карциномами матки на основании оценки качества жизни с совершенствованием медико-социальных мероприятий по адаптации к терапии и последующей реабилитации.

Материал и методы

Материалом исследования послужили данные 494 больных карциномами матки, получавших лечение в гинекологических отделениях НИИ онкологии им.

Н.Н. Петрова, Санкт-Петербургском городском клиническом онкологическом диспансере и Ленинградском областном онкологическом диспансере с 1998 по 2007г.

Инструментами исследования были: шкала уровня тревожности Ч.Д. Спилбергера - Ю.Л. Ханина, шкала оценки депрессии по методике В.Зунга, модифицированный Е.В.Уваровой менопаузальный индекс Купермана (ММИ) (Вихляева Е.М., 1998), а также опросник качества жизни FACT-G, (с согласия FACIT Committee и лично D. Cella, B. Arnolds, H. Morrow, 2006). Инструмент FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy) состоит из общих 27 вопросов, оценивающих 4 основные сферы жизнедеятельности пациентов: сфера физического благополучия (Physical well-being, PWB); сфера социально-семейного благополучия (Social/Family well-being, SWB); сфера эмоционального благополучия (Emotional well-being, EWB); сфера функционального благополучия (Functional well-being, FWB), т.е. адаптация к повседневной жизни.

Для оценки качества жизни больных раком шейки матки обследованы 180 больных I и II стадиями, из которых 100 получали радикальное лечение в период с 2004 по 2006г., и 80 пациенток в состоянии клинической ремиссии после завершения лечения в 2000-2003гг. Возраст больных варьировал от 20 до 55 лет, в среднем составляя 40,5 года.

Для оценки выраженности симптомов хирургической менопаузы среди больных раком шейки матки и их коррекции в период с 1998 по 2001гг. проведено клиничко-лабораторное обследование 85 пациенток с гистологически верифицированной плоскоклеточной формой заболевания в различные сроки после его хирургического и/или комбинированного лечения и находящихся в состоянии клинической ремиссии. Возраст больных варьировал от 21 до 51 года. Средний возраст составил 41,9±0,7 года.

Для оценки качества жизни больных раком тела матки обследованы 149 больных I и II стадиями, из которых 99 получали радикальное лечение в период с 2004 по 2007г. (1-я группа), и 50 пациенток в состоянии клинической ремиссии (3-5 лет) после завершения лечения в 2000-2003 г. (2-я группа). Возраст больных в 1-й группе варьировал от 39 до 80 лет, средний возраст составил 59,7±1,7 года, во 2-й - 46-79 лет, средний возраст 62,4±2,3 года.

Для оценки выраженности проявлений хирургической менопаузы среди больных раком тела матки и их коррекции в период с 2002 по 2004г. проведено клиничко-лабораторное обследование 80 пациенток с гистологически верифицированным раком тела матки в различные сроки после радикального хирургического или комбинированного лечения и находящихся в состоянии клинической ремиссии. Возраст больных варьировал от 31 до 55 лет, средний возраст составил 46,2±0,7 года. Все пациентки до проведения хирургического лечения имели сохраненную менструальную функцию.

Результаты и обсуждение

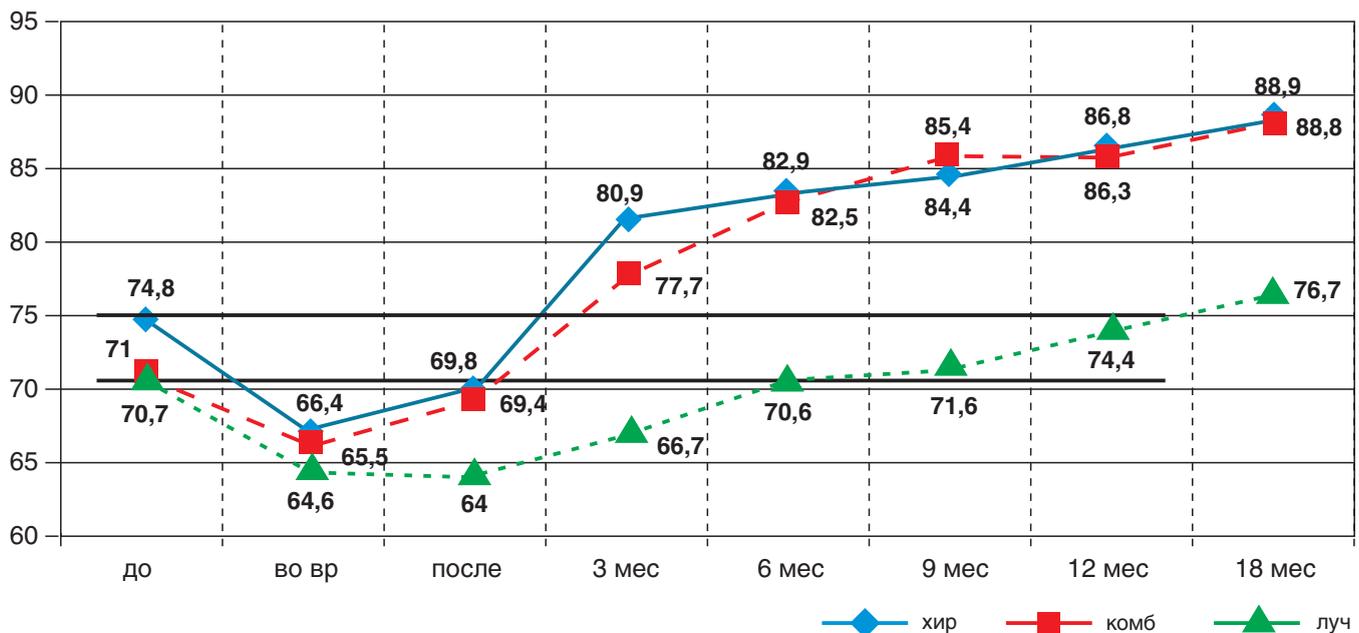
Качество жизни больных раком шейки матки

Исходный уровень качества жизни (по FACT-G) больных раком шейки матки I и II стадий в среднем составил 72,2±8,7 балла, что соответствует общим показателям данного опросника для онкогинекологических больных. В процессе лечения зарегистрирована отрицательная

динамика общих показателей FACT-G по всем шкалам, за исключением «эмоциональной», что связано с появившейся надеждой у больных на выздоровление. К окончанию хирургического и комбинированного методов лечения отмечена тенденция к улучшению общих показателей FACT-G ($69,8 \pm 8,9$ и $69,4 \pm 12,8$ балла, соответственно) в отличие от больных после лучевой тера-

пии ($64,0 \pm 10,7$ балла). После хирургического и комбинированного методов лечения показатели достигали исходных цифр спустя 3 мес ($p < 0,05$) с дальнейшей тенденцией к увеличению; после сочетанной лучевой терапии возвращение к исходным значениям отмечалось только к 6-му месяцу $p < 0,05$ (рис. 1).

Рисунок 1. Динамика показателей шкалы FACT-G больных раком шейки матки I,II стадии в зависимости от метода лечения (баллы)



Общие показатели FACT-G коррелировали с возрастом. Среди молодых пациенток, до 40 лет, показатели статистически выше, чем в старшей возрастной группе ($75,1 \pm 9,3$ и $69,5 \pm 6,0$ балла соответственно), $p < 0,05$. С увеличением возраста ухудшалось качество жизни пациенток по всем шкалам, за исключением психоэмоциональной сферы.

Образовательный уровень влиял на психоэмоциональную адаптацию больных. Так, личностная тревожность (по опроснику Спилберга-Ханина) была выше у больных с высшим образованием, как до лечения, так и через 12 мес после его завершения ($46,8 \pm 5,5$ и $30,7 \pm 5,9$ балла), $p < 0,05$.

Учитывая выявленные нарушения в психоэмоциональной и социально-семейной сфере, для оценки влияния специфических последствий радикального лечения рака шейки матки и для детализации качества жизни нами была модифицирована и апробирована шкала FACT-Cx (Functional Assessment of Cancer Therapy of cervix). Данный инструмент наиболее близок по чувствительности к исследованию качества жизни больных раком шейки матки. Получено согласие на использование FACIT Committee и лично D.Cella, B.Arnolds, H. Morrow (2007). Выдержаны все психометрические свойства опросника: надежность, валидность, чувствительность (Ульрих Е.А. с соавт, 2008).

В течение первых 3 мес после лечения во всех клинических группах при оценке с помощью этой шкалы отмечены относительно низкие показатели качества жизни, объясняемые ранними осложнениями радикального

лечения: дисфункцией мочевого пузыря (21%), кишечника (7%), вагинальными нарушениями (43%). В дальнейшем, к 6-9-му месяцу наблюдали повышение показателей качества жизни во всех клинических группах, причем, примерно до одного уровня в группе хирургического и комбинированного лечения и менее выражено – после лучевой терапии.

Расстройства сексуальной сферы после радикального лечения были свойственны в большей степени больным, получившим сочетанную лучевую терапию (снижение на 50%), в отличие от пациенток после хирургического (снижение на 14,8%) и комбинированного (снижение на 17,6%) методов лечения. В нашем исследовании в группе сочетанной лучевой терапии на начало мониторинга полового партнера не имели 7 (35%) пациенток, после лечения отказались от половой жизни еще 7 (50%) пациенток, в силу выраженности диспареунии, тогда как в группе комбинированного лечения – 6 (17,6%), а в хирургической группе – 4 (14,8%). Более 50% пациенток сообщали о сексуальном неудовлетворении в первые 6 - 12 мес после завершения лечения, и им в этом отношении требовался восстановительный период длительностью до 12-24 мес.

Снижение либидо либо отказ от половой жизни через 3-5 лет после радикального хирургического лечения зарегистрированы у 10 (33,3%) пациенток, в группе комбинированного метода лечения - у 14 (46,7%) и в группе сочетанной лучевой терапии - у 15 (75%) пациенток. Среди 80 пациенток, находящихся в состоянии клинической ремиссии в течение 3-5 лет, после ради-



кального лечения зафиксировано сохранение таких осложнений лечения, как дисфункция мочевого пузыря - в 8,8%, вагинальные нарушения - в 63,8%, постовариэктомиический синдром (ПОЭС) - в 61,3% случаев. Так, выраженные симптомы ПОЭС по модифицированной шкале FACT-Sx зафиксированы в хирургической группе у 17 (48,6%) пациенток, в группе комбинированной терапии – у 26 (57,8%), в группе сочетанной лучевой терапии – у 8 (40%) пациенток.

В группе больных раком шейки матки (n=85), обследованных для оценки выраженности симптомов хирургической менопаузы, психовегетативные нарушения проявлялись раздражительностью, потерей сна, снижением памяти, внимания, мнительностью, эмоциональной неустойчивостью. На момент включения больных в исследование данные расстройства по степени тяжести были ведущими. Более половины обследуемых (53%) отмечали тяжелую и умеренную степень выраженности психоэмоциональных нарушений, причем, наиболее часто это наблюдалось среди больных раком шейки матки в возрасте 45 лет и старше.

Наибольшая выраженность симптомов хирургической менопаузы у больных раком шейки матки отмечает-

ся в течение первого года после выключения функции яичников. В структуре синдрома преобладают проявления нейровегетативного характера, а психоэмоциональные и обменно-трофические расстройства практически равны по частоте и значимости. Однако через год и более после овариэктомии выраженность нейровегетативных симптомов снижается, психоэмоциональные изменения длительное время носят стойкий характер и их частота меняется мало, а степень выраженности обменно-трофических расстройств постепенно прогрессирует.

Выраженность ПОЭС на момент включения составила $29,3 \pm 1,5$ балла по ММИ. В группе негормональной коррекции симптомов хирургической менопаузы через 6 мес наблюдали даже небольшое ухудшение качества жизни (ММИ: $33,1 \pm 1,9$ балла), тогда как в группе эстрогензаместительной гормональной терапии (ЭЗГТ) улучшение было достоверно и величина ММИ достигала $15,8 \pm 0,9$ балла. При этом изменения нейровегетативного характера, несмотря на их раннее появление и выраженность, были эффективно устранены проведением ЭЗГТ (эстрофем, прогинова, дивигель) на 44% (табл. 1).

Таблица 1. Динамика выраженности проявлений хирургической менопаузы у больных раком шейки матки по величине ММИ

Группа больных	ММИ, баллы		p
	начало исследования	через 6 мес	
ЭЗГТ (n=35)	$29,0 \pm 1,6$	$15,8 \pm 0,9$	<0,05
Сравнения (n=26)	$29,6 \pm 1,3$	$33,1 \pm 1,9$	>0,05

Нормализация нейровегетативных реакций на фоне ЭЗГТ у больных раком шейки матки частично предопределила положительную динамику психоэмоционального состояния данной группы пациенток. Значимая динамика этих проявлений ПОЭС отмечена через 4-6 нед, т.е. после регресса на фоне ЭЗГТ части нейровегетативных симптомов. В итоге, несмотря на то что психоэмоциональные проявления у больных раком шейки матки на момент включения в исследование были наиболее выраженными и носили стойкий характер в течение первых 4-6 нед терапии, затем была достигнута наиболее значимая динамика именно в эмоционально-психическом состоянии данной группы пациенток. На фоне ЭЗГТ выраженность указанных симптомов у больных раком шейки матки с хирургической менопаузы уменьшилась на 57-60%, о чем свидетельствует снижение этого подраздела ММИ с $7,4 \pm 0,6$ до $3,2 \pm 0,3$ балла.

В группе больных, принимающих препараты ЭЗГТ, наряду с нормализацией вегетососудистых реакций и улучшением психоэмоционального состояния, отмечена положительная динамика в снижении степени выраженности урогенитальных расстройств за счет исчезновения дизурических явлений, сухости влагалища, недержания мочи, никтурии. Снижение соответствующих показателей ММИ с $7,1 \pm 1,0$ до $3,7 \pm 0,5$ на фоне

ЭЗГТ свидетельствовало об уменьшении обменно-трофических изменений в среднем на 48%. Кроме того, уменьшение нейровегетативных проявлений ПОЭС и стабилизация эмоционально-психического состояния, регресс уродинамических расстройств и явления атрофического вагинита на фоне ЭЗГТ способствовали восстановлению либидо, коитальной, а затем и сексуальной активности, что тесно связано с восстановлением социальной адаптации женщины.

При исследовании показателей липидного спектра крови у больных раком шейки матки с ПОЭС отмечена благоприятная динамика изменений уровня общего холестерина (ХС) и атерогенных фракций липопротеидов на фоне ЭЗГТ (табл. 2).

Уровень общего ХС в крови, значительно повышенный на момент включения больных раком шейки матки с ПОЭС в исследование, достоверно снижался на фоне ЭЗГТ на 10-11% ($p < 0,001$). Вместе с тем, отмеченное повышение ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 30-35% сопровождалось снижением уровней ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на 20% ($p < 0,001$). В группе сравнения за период наблюдения не выявлено достоверных изменений показателей липидограммы.

Таблица 2. Динамика показателей липидного спектра крови у больных раком шейки матки с ПОЭС

Показатель	ЭЗГТ		p	Группа сравнения		p
	начало исследования	через 6 мес		начало исследования	через 6 мес	
ХС, ммоль/л	5,5±0,16	4,93±0,11	<0,001	5,79±0,29	5,54±0,29	>0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,95±0,03	1,3±0,03	<0,001	1,23±0,06	1,35±0,08	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,34±0,13	1,08±0,07	<0,1	0,75±0,06	1,55±0,15	<0,1
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,89±0,08	3,14±0,05	<0,001	4,22±0,12	3,89±0,14	<0,1
ИА	4,64±0,12	2,76±0,08	<0,001	4,29±0,18	3,71±0,21	>0,05

В оценке атерогенного потенциала крови большое значение отводится не столько абсолютным концентрациям фракций липопротеидов, сколько их соотношению. Этот показатель, индекс атерогенности (ИА), позволяет судить о риске развития атеросклероза, который считается минимальным при ИА, равном <3,5. Проведение ЭЗГТ больным раком шейки матки с ПОЭС выявило положительную динамику в спектре липопротеидов, следствием чего стало достоверное снижение ИА, исходно значительно повышенного, с 4,64±0,12 до 2,76±0,08 (на 40%) в данной группе пациенток. Таким образом, изучение показателей липидного спектра крови у больных раком шейки матки с ПОЭС на фоне ЭЗГТ свидетельствует о снижении атерогенного потенциала крови за счет уменьшения содержания общего ХС, ХСЛПНП и повышения ХСЛПВП. Достигнутый в процессе проведения ЭЗГТ уровень ИА <3,5 является благоприятным прогностическим признаком в плане профилактики развития сердечно-сосудистой патологии у данной категории пациенток.

Заслуживает внимания факт, что атерогенные фракции липопротеидов и, следовательно, величина ИА в

группе сравнения оставались повышенными в течение всего периода наблюдения. Кроме того, в данной группе больных отмечена отрицательная динамика показателей индекса массы тела (ИМТ), выражающаяся в увеличении числа больных с избыточной массой тела и ожирением. В группе больных раком шейки матки, получающих ЭЗГТ, отрицательной динамики показателей ИМТ не выявлено.

Анализ изменений гормонального спектра крови на момент включения больных раком шейки матки в исследование выявил, что выключение функции яичников у данной категории пациенток привело к резкому возрастанию содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) до уровней, типичных для физиологического постменопаузального состояния, на фоне относительно низкой концентрации эстрадиола в крови (табл. 3). Следует отметить значительные индивидуальные колебания указанных показателей, которые не зависели от длительности постовариэктомического периода и возраста больных.

Таблица 3. Динамика показателей гормонального спектра крови у больных раком шейки матки с признаками ПОЭС

Показатель		ЭЗГТ (n=35)	Группа сравнения (n=26)
ФСГ, МЕ/л	до лечения	88,0±5,1	88,7±6,8
	через 6 мес	51,2±4,8	122,7±5,2
ЛГ, МЕ/л	до лечения	51,1±3,8	52,3±4,0
	через 6 мес	35,8±3,7	61,9±3,9
ЛГ/ФСГ	до лечения	0,58	0,59
	через 6 мес	0,7	0,55
Эстрадиол, пмоль/л	до лечения	124,8±10,2	131,1±10,0
	через 6 мес	1002,3±21,7	120,5±11,3

Острый дефицит эстрогенов способствует возникновению, высокой скорости развития и большей степени выраженности не только ранних, но и поздних постовариэктомических расстройств. Вследствие повышения уровня гонадотропинов соотношение ЛГ/ФСГ, близкое в репродуктивном периоде 1,0, а при физиологической менопаузе 0,7, по нашим данным, снижается до 0,58-0,6 и может служить признаком высокой степени выраженности постовариэктомических расстройств.

Назначение ЭЗГТ позволило достигнуть уровней эстрадиола в крови, достоверно превышающих его концентрацию до лечения. При этом не отмечено достоверных корреляций между степенью повышения содержания эстрадиола в крови и характером используемых препаратов ЭЗГТ. На фоне ЭЗГТ наблюдалось значительное снижение концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке крови, не достигающее, однако, базальных показателей. Снижение уровня гонадотропинов приводило к



повышению индекса ЛГ/ФСГ до 0,74, что сопровождалось благоприятной динамикой степени выраженности симптомов ПОЭС.

На фоне проведения ЭЗГТ и далее, в течение последующих 12-30 мес наблюдения, ни у одной больной не отмечено изменений в состоянии молочных желез. За время проведения ЭЗГТ и в течение последующего периода наблюдения в группе обследуемых больных раком шейки матки не отмечено также рецидивов основного заболевания (0/59), тогда как в группе сравнения - у 2 (2/26) (А.Ф. Урманчеева и соавт., 2006).

Качество жизни больных раком тела матки

Исходный, т.е. в момент выявления заболевания, уровень качества жизни (по FACT-G) больных раком

тела матки оказался ниже, чем у больных раком шейки матки – 66,2±1,48 и 72,2±8,7 балла соответственно (табл. 4). С одной стороны, это можно было бы связать с возрастом пациенток. Действительно, больные раком тела матки были в среднем на 20 лет старше и отягощены сопутствующей патологией. Однако статистических различий в уровне «физического благополучия» между больными раком тела и шейки матки не выявлено (21,8±0,47 и 21,3±3,3 балла соответственно). В то же время качество жизни больных раком тела матки страдало за счет социально-семейной, функциональной и эмоциональной сфер, как при сравнении с больными раком шейки матки, так и с данными некоторых зарубежных исследований (D. Demetri с соавт., 1998; Brucker с соавт. 2005; K. Gil с соавт., 2007; Е.А. Ульрих, 2008).

Таблица 4. Динамика показателей качества жизни при оценке по FACT-G больных раком тела матки I и II стадий

Шкала	Этапы исследования				p
	при установлении диагноза	через 3 мес после лечения	через 6 мес после лечения	через 12 мес после лечения	
	1	2	3	4	
Физическое благополучие	21,8±0,9	22,5±0,5	23,1±0,8	22,1±0,6	
Социально-семейное благополучие	17,2±0,6	15,6±0,7	15,9±0,5	14,7±0,6	$p_{1,4}<0,05$
Эмоциональное благополучие	13,4±0,6	17,8±0,6	18,1±0,6	18,0±0,6	$p_{1,2}<0,01$ $p_{1,3}<0,01$ $p_{1,4}<0,01$
Функциональное благополучие	13,7±0,7	13,9±0,6	14,7±0,5	15,9±0,5	$p_{1,4}<0,05$
FACT-G	66,2±1,5	69,2±1,4	71,2±1,3	70,6±1,3	$p_{1,3}<0,05$ $p_{1,4}<0,05$

Возможным объяснением этому факту является, во-первых, нередкое отсутствие в лечебных учреждениях психологической поддержки психотерапевтами и волонтерами из бывших пациентов, а также малая информированность населения средствами массовой информации об «излечимости рака», в особенности на ранних стадиях заболевания. Во-вторых, следует иметь в виду - при возможном прогрессировании заболевания - страх пациенток быть оставленными как медицинским персоналом, так и близкими людьми (социальная незащищенность).

На этапе установления диагноза пациентки одинаково страдали в указанном отношении вне зависимости от семейного положения, уровня образования и социального статуса. Изначально качество жизни не зависело и от возраста, однако в динамике лучше восстанавливались пациентки моложе 50 лет - к 12 мес достоверно лучшие показатели были в этой группе (79,4±4,1 балла) в отличие от старшего контингента, отягощенного сопутствующими заболеваниями (69,3±1,8 балла).

Из всего спектра соматической патологии наиболее существенное влияние на качество жизни оказывало

наличие у больных сахарного диабета (СД). Степень снижения качества жизни по FACT-G у этой группы больных определяется снижением уровня показателей качества жизни в большей степени по шкале «Физическое благополучие» и в меньшей степени по шкале «Функциональное благополучие». Показатели качества жизни по шкале «Физическое благополучие» у пациенток, имеющих СД, были более чем на 3 балла ниже, чем у пациенток, имеющих ишемическую болезнь сердца (ИБС) или гипертоническую болезнь (ГБ), и на 4 балла ниже, чем у больных раком тела матки без сопутствующей патологии. Важность этого наблюдения подтверждается тем, что у пациенток, имевших СД в сочетании с ГБ или ИБС, показатели качества жизни по шкале «Физическое благополучие» оказались на 4 балла ниже, чем у пациенток, страдавших ГБ и ИБС без сахарного диабета (табл. 5). Важный вопрос о роли терапии СД и степени компенсации углеводного обмена при оценке качества жизни онкогинекологических больных анализу не подвергался и заслуживает внимания в дальнейших исследованиях.

Таблица 5. Показатели качества жизни больных раком тела матки I и II стадий на этапе установления диагноза в зависимости от сопутствующей патологии

Клиническая характеристика	Показатели качества жизни					
	ФБ	ССБ	ЭБ	БПЖ	FACT-G	
Нет болезней (n=17)	1	23,1±0,8	18,5±0,8	14,9±0,7	15,2±0,9	71,6±2,8
ГБ (n=22)	2	22,7±1,1	16,9±1,0	13,2±1,0	14,5±1,2	67,3±2,9
ИБС (n=10)	3	22,4±0,9	17,2±0,9	13,4±1,0	14,9±0,8	67,9±2,3
СД (n=3)	4	19,2±1,6	17,0±1,9	13,7±1,1	13,2±1,2	62,6±3,1
ГБ, СД (n=5)	5	18,5±0,9	16,3±1,5	13,1±1,2	13,8±1,3	61,7±4,1
ГБ, ИБС (n=35)	6	22,6±0,7	16,9±1,2	14,3±0,9	13,7±0,9	65,5±1,8
ГБ, ИБС, СД (n=7)	7	16,5±1,8	14,6±1,3	11,8±1,7	12,0±1,6	54,9±2,9
		$p_{1-4}<0,05$				
		$p_{1-5}<0,01$				$p_{1-4}<0,05$
		$p_{1-7}<0,01$				$p_{1-5}<0,05$
		$p_{2-7}<0,01$	$p_{1-7}<0,05$			$p_{1-7}<0,01$
		$p_{2-5}<0,01$				$p_{2-7}<0,01$
		$p_{3-7}<0,01$				$p_{3-7}<0,01$
		$p_{3-5}<0,01$				

Примечание

ФБ - физическое благополучие, ССБ - социально-семейное благополучие, ЭБ - эмоциональное благополучие, БПЖ - благополучие в повседневной жизни

Данные, полученные в результате исследования, позволяют говорить также о выраженном увеличении массы тела у больных в отдаленные сроки после проведенного лечения, на что обращалось внимание и ранее (Л.М. Берштейн, 2004). В проведенном нами исследовании получены результаты, свидетельствующие о корреляционной связи между показателями качества жизни и ИМТ. Так, отмечена обратная умеренная статистически значимая корреляционная связь между показателями качества жизни по FACT-G и ИМТ. Также выявлены инверсная умеренная статистически значимая зависимость между показателями качества жизни по шкале «Физическое благополучие» и ИМТ и обратная слабая статистически значимая корреляционная связь между показателями качества жизни по шкале «Социально-семейные взаимоотношения» и ИМТ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что с ожирением у онкологических больных ассоциируется ухудшение показателей качества жизни, причем в первую очередь по шкале физического благополучия,

несколько меньше по шкале социально-семейных взаимоотношений. Следует отметить, что обследование группы больных, получивших лечение – 3-5 лет назад, позволило установить дальнейшее увеличение массы тела, прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний и хуже контролируемое течение СД после лечения, что отражалось на качестве жизни.

Таким образом, избыточная масса тела отрицательным образом влияет не только на продолжительность жизни больных, но и на ее качество. Это положение вновь ставит вопрос о необходимости эффективного контроля массы тела у больных раком тела матки, что позволит улучшить как их физическое, так и психологическое состояние.

Несмотря на то, что комбинированный метод лечения преимущественно (93%) включал лишь внутриволостную лучевую терапию, качество жизни в большей степени страдало именно у таких пациенток, в отличие от больных, подлежащих только хирургическому лечению (табл.6).

Таблица 6. Динамика показателей качества жизни больных раком тела матки I и II стадий по шкале FACT-G в зависимости от метода лечения

Шкала	Этапы исследования				p
	на момент установления диагноза	через 3 мес после лечения	через 6 мес после лечения	через 12 мес после лечения	
	1	2	3	4	
Хирургический	67,4±1,8	70,8±1,7	71,7±1,5	71,7±1,8	
Комбинированный	63,2±2,4	65,8±1,8	70,3±2,8	69,4±1,9	$p_{1-4}<0,05$



У 90,9% больных раком эндометрия вскоре после установления диагноза был отмечен высокий уровень тревожности по шкале Спилберга-Ханина. После проведения лечения и выписки из стационара больные обычно чувствуют облегчение, появление надежды на излечение. На этом этапе большое значение имеет поддержка семьи и общества. Во всех группах больных через 3 мес после лечения отмечается снижение показателей качества жизни по шкале «социально-семейные взаимоотношения».

Отмеченные расстройства данной категории усугубляются проявлениями хирургической менопаузы среди молодых пациенток. Применительно к этому следует сказать, что в течение длительного времени вопрос о возможности назначения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) больным раком эндометрия после радикального лечения оставался дискуссионным. На 10-м Международном конгрессе по менопаузе (Берлин, 2002 г.) были представлены сведения о возможности применения ЗГТ у больных раком эндометрия I и II стадий после радикального лечения без увеличения риска рецидивирования, хотя в более современной литературе можно найти мнения, высказывавшиеся и за, и против такого подхода (R. Michaelson-Cohen, U. Beller 2009; L Hinds, J. Price 2010).

В настоящей работе среди 80 больных периода перименопаузы, обследованных по поводу проявлений

хирургической менопаузы, у всех были выявлены проявления ПОЭС различной степени выраженности. Умеренная и тяжелая степень выраженности была у 50% женщин, что нуждалось в коррекции. Метаболические (обменно-трофические) расстройства умеренной и тяжелой степени отмечали подавляющее большинство обследуемых пациенток - 90%, психоэмоциональные - 60%, нейровегетативные - 35%.

Использованная негормональная терапия не оказала положительного эффекта, тогда как назначение комбинированной заместительной гормональной терапии - КЗГТ (климодиен, индивина), или ливиала снизило проявления хирургической менопаузы на 64%, а применение гестагенов (мегейса) - на 52%. Следует отметить значительную положительную динамику степени выраженности уродинамических расстройств и явлений атрофического кольпита на фоне применения препаратов КЗГТ в отличие от гестагенов. В подгруппе приема гестагенов отмечено уменьшение нейровегетативных проявлений хирургической менопаузы с 13,8 балла до 5,7 (на 60%), в то время как психоэмоциональные и метаболические расстройства снижались в меньшей степени - с 9,1 балла до 4,7 (на 48%) и с 10,5 балла до 5,8 (на 45%) соответственно (табл.7).

Таблица 7. Динамика выраженности хирургической менопаузы у больных раком тела матки по величине ММИ

Шкала	ММИ, баллы		p
	начало мсследования	через 6 мес	
КЗГТ	33,1±2,9	12,1±1,6	<0,001
Гестагены	33,4±4,1	16,2±2,7	<0,001
Контроль	29,2±3,2	29,6±4,9	<0,05

Следует отметить, что в целом применяемые режимы, а также отдельные препараты КЗГТ оказались в исследованной группе пациенток равнозначно эффективны в лечении клинических проявлений ПОЭС ($p>0,05$). Чистые гестагены снижали выраженность вегето-сосудистых проявлений ПОЭС, но были мало эффективны при психо-эмоциональных и обменно-трофических нарушениях.

Исследование особенностей липидного обмена при ПОЭС у больных раком эндометрия выявило, что на момент включения в исследование у 60% больных были клинические проявления нарушений жирового обмена в виде превышения массы тела ($ИМТ>25\text{кг}/\text{м}^2$), в частности, имелось ожирение II-III степени, что свидетельствует о повышенном риске развития сердечно-сосудистой патологии в данной группе пациенток. Изучение показателей липидного спектра крови у больных раком эндометрия с ПОЭС позволило выявить различные формы дислипидемии, преимущественно IIa и IIb типов, у 93% пациенток и лишь у 7% - нормолипидемии. Таким образом, повышение атерогенного потен-

циала крови отмечено у подавляющего большинства больных, при этом у 2/3 пациенток в сочетании с избыточной массой тела и ожирением.

На основании полученных данных больные раком эндометрия с ПОЭС могут расцениваться как группа высокого риска возникновения и развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а назначение им КЗГТ является не только лечением уже развившегося симптомокомплекса ПОЭС, но и, не исключено, профилактикой поздних обменно-трофических нарушений, что нуждается в дальнейшем анализе.

На фоне КЗГТ длительностью 6 мес у данной категории больных отмечены снижение уровня общего ХС, триглицеридов, атерогенных фракций липопротеидов, а также тенденция к снижению атерогенного индекса, что указывает на возможность благоприятного влияния КЗГТ (особенно в сравнении с группой контроля, табл. 8) в случае оправданности ее более длительного применения. В этом отношении заслуживает внимания и факт отсутствия неблагоприятного влияния на свертывающую систему крови (табл.9).

Таблица 8. Изменение липидного спектра крови больных раком тела матки на фоне КЗГТ

Показатель (ммоль/л)	До лечения	Через 6 мес	
		КЗГТ	контроль
ХС	5,8±0,22	5,1±0,23	6,1±0,12
Триглицериды	1,52±0,17	1,15±0,1	1,68±0,14
ХСЛПВП	1,47±0,07	1,54±0,16	1,34±0,11
ХСЛПНП	3,57±0,52	3,56±0,1	5,26±0,36
ИА	3,41±0,45	2,8±0,13	4,35±0,32

Таблица 9. Влияние КЗГТ на свертывающую систему крови больных раком тела матки

Показатель	Вариации нормы	До лечения	Через 6 мес		
			КЗГТ	гестагены	контроль
Протромбин, %	92-109	98,8±0,9	99,9±1,4	101,5±1,5	103,5±6,5
Фибриноген, г/л	2-4	3,02±0,17	2,68±0,1	3,1±0,7	4,1±0,5
АПТВ, с	28-38	35,1±1,5	33,53±0,6	40,15±0,35	36,05±2,3
Тромбиновое время, с	14-17	15,3±0,3	14,6±0,2	16,7±0,1	15,8±1,7

Следует еще раз отметить, что атерогенные фракции липопротеидов и, следовательно, ИА в группе контроля оставались повышенными в течение всего периода наблюдения. Кроме того, в данной группе больных отмечена отрицательная динамика показателей ИМТ, выражающаяся в увеличении числа больных с избыточной массой тела и ожирением. В группе больных раком эндометрия, получающих КЗГТ, не отмечено отрицательной динамики показателей ИМТ, что в совокупности свидетельствует о перспективности апробации сочетания КЗГТ со средствами метаболической реабилитации онкологических больных, включая бигуаниды и гиполипидемические препараты (В.М. Дильман, 1983; L.M. Verstein с соавт., 2004).

При изучении гормонального спектра крови у больных раком эндометрия с ПОЭС характерным явилось

резкое повышение концентрации ФСГ и ЛГ и снижение концентрации эстрадиола, что соответствует известной характеристике ПОЭС. Следует отметить значительные индивидуальные колебания указанных показателей, которые не зависели от длительности постовариоэктомического периода и возраста больных.

Назначение КЗГТ позволило достигнуть уровней эстрадиола в крови, достоверно превышающих его концентрацию до лечения. Не отмечено достоверных корреляций между степенью повышения содержания эстрадиола в крови и характером используемых препаратов КЗГТ. На фоне КЗГТ, как и следовало ожидать, наблюдалось значительное снижение концентрации ЛГ и ФСГ в сыворотке крови (табл. 10).

Таблица 10. Изменения гормонального спектра крови больных раком тела матки на фоне КЗГТ

Показатель	До лечения	Через 6 мес	
		КЗГТ	контроль
ФСГ, МЕ/л	155,5±0,1	56,6±15,6	200,0±6,1
ЛГ, МЕ/л	31,2±1,1	19,2±1,9	38,8±5,3
Эстрадиол, пмоль/л	11,3±0,5	34,9±3,5	10,2±4,8
Прогестерон, нмоль/л	0,2±0,1	0,3±1,05	0,4±0,2

Примечание

В данной группе уровень эстрадиола в крови определяли более специфическим (для менопаузы) методом, чем в ранее проводившемся обследовании больных раком шейки матки.

Побочные эффекты при проведении КЗГТ если и наблюдались, то были недлительными, купировались самостоятельно в течение 2-4 нед применения и не требовали отмены препаратов. На фоне 6-месячного

приема стероидсодержащих препаратов у больных раком эндометрия не было зарегистрировано, как уже отмечалось (см. табл. 9), отрицательной динамики и в показателях свертывающей системы крови.



На фоне проведения КЗГТ ни у одной пациентки не обнаружено возникновения патологических изменений в молочных железах. В группе КЗГТ зарегистрировано незначительное увеличение маммографической плотности молочных желез по сравнению с группой больных, получавших негормональную терапию ПОЭС ($p > 0,05$).

За время проведения исследования и в течение последующего периода наблюдения (более 3 лет) не отмечено ни одного случая рецидива рака эндометрия среди пациенток, принимавших КЗГТ.

Таким образом, у больных карциномами матки для оценки показателей качества жизни (физического, психоэмоционального, сексуального и социально-семейного) информативны шкалы FACT-G, модифицированные опросники FACT-Sx и FACT-Ep и опросник Спилбергер-Ханина. В реабилитации больных раком матки необходимы мероприятия по профессиональной

психологической поддержке с учетом личностных особенностей пациенток, как на догоспитальном и госпитальном, так и на диспансерных (отсроченных) этапах наблюдения. Больным раком шейки матки ввиду возникающих урогенитальных расстройств после радикального лечения необходимы профилактика и лечение урологических заболеваний. Учитывая пожилой возраст пациенток раком тела матки и наличие у них сопутствующей патологии, показаны мероприятия по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний, коррекции нарушений жирового и углеводного обмена с нормализацией ИМТ. Молодым больным карциномами матки с проявлениями хирургической менопаузы возможно (с учетом имеющихся противопоказаний) недрительное назначение ЗГТ (эстрогенной - больным раком шейки матки и эстроген/гестагенной - больным раком тела матки).

Литература

1. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология (традиции, современность и перспективы). СПб.: Наука, 2004.
2. Вихляева Е.М. Климактерический синдром. Руководство по эндокринной гинекологии. - М.: МИА, 1998.
3. Дильман В.М., Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Бобров Ю.Ф., Ковалева И.Г., Васильева И.А., Крылова Н.В. О коррекции эндокринно-обменных нарушений у онкологических больных. Эффект бигуанидов (фенформина и адебита), мисклерона и дифенина. *Вопр. онкол.* 1975; 21(11): 33-39.
4. Ульрих Е.А. Качество жизни больных злокачественными эпителиальными опухолями матки после радикального лечения. дис. докт. мед. наук. СПб, 2008.
5. Ульрих Е.А., Урманчеева А.Ф., Тамбиева З.А. Способ модифицированной функциональной оценки качества жизни больных раком шейки матки/патент на изобретение №232421, зарегистрировано в Гос. Реестре изобретений РФ 27 июня 2008г.
6. Урманчеева А.Ф., Михайлюк Г.И., Бурнина М.М., Ульрих Е.А. Взгляд онколога на заместительную гормонотерапию. Клиническая онкология (избранные лекции) Под ред. Моисеенко В.М., Урманчевой А.Ф. Изд. дом СПбМАПО, 2006; 144-159.
7. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2005 году. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А.Герцена Росздрава, 2007.
9. Berstein LM, Kvatchevskaya JO, Poroshina TE, Kovalenko IG, Tsyrlina EV, Zimarina TS, Ourmantcheeva AF, Ashrafian L, Thijssen JH. Insulin resistance, its consequences for the clinical course of the disease, and possibilities of correction in endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130(11): 687-93.
10. Cella D.F. Manual: Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT). NY.: Scales., 1992.
11. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT). Scale: development and validation of the general version. *J Clin Oncol* 1993; 11: 570-579.
12. Cella D, Calhoun B, Roland Ph. Quality of Life Among Women with Gynecologic Malignancies. *Gyn Oncol* 2000; 21: 571-585.
13. Cella D, Hahn E, Dineen K. Meaningful change in cancer - specific quality of life scores: Differences between improvement and worsening. *Qual Life Res* 2002; 11: 207 - 221.
14. Cella D. What do global quality - of - life questions really measure? Insights from Hobday et al and the «Do Something» rule. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3178 - 3179.
15. Cella D, Brucker P Introduction to the issue; including a model of health-related quality of life. *Evaluation & the Health Profession.* 2005; 28 (2): 117-121.
16. Corneo RH, Everett H, Howells A, et al. The car of patients undergoing surgery for gynecological cancer: The need for information, emotional support and counseling. *J Adv Nurs* 1992; 17: 667 - 671.
17. Corneo RH, Crowther ME, Everett H et al. Psychosexual dysfunction in women with gynecological cancer following radical pelvic surgery. *Br J Obst. Gyn* 1993; 100: 73 - 78.
18. EURO CARE Working Group. EURO CARE-3: Survival of cancer patients' cases diagnosed in 1990-94. *Ann Oncol* 2003; 14 (Suppl 5): 61-118
19. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *International J Gyn Obst* 2006; 95 (Suppl 1): 262.
20. Hinds L, Price J. Menopause, hormone replacement and gynaecological cancers. *Menopause Int.* - 2010; 16(2): 89-93.
21. Jones GL, Ledger W, Bonnett TJ et al. The impact of treatment for gynecological cancer on health-related quality of life (HRQoL): a systematic review. *Am J Obstet Gyn* 2006; 194: 26-42.
22. Krumm S, Lamberti J Changes in sexual behavior following radiation therapy for cervical cancer. *J Psychosom Obst Gyn* 1993; 14: 51 - 63.
23. Lasnik E, Tatra G. Sex behaviour following primary radiotherapy of cervix cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkunde* 1986; 46: 813 - 816.
24. Michaelson-Cohen R, Beller U. Managing menopausal symptoms after gynecological cancer. *Curr Opin Oncol* 2009; 21(5): 407-411.
25. Miller BE, Pittman B, Case D. et al. Quality of life after treatment for gynecologic malignancies: a pilot study in an outpatient clinic. *Gyn Oncol* 2002; 87: 178-184.

26. Onnis A, Marchetti M. Hormonal replacement therapy and gynecological cancer. Clin Exp Obst Gyn 1999; 26 (1): 5-8.

27. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global Cancer Statistics. Ca Cancer Clin 2005; 55: 74 - 108.

28. Revicki D, Hays RD, Cella D et al. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes. J Clin Epidemiol 2008; 61 (2): 102-109.

Поступила 27.09.2010.

Сведения об авторах:

1. Е.А.Ульрих - д.м.н., доцент кафедры онкологии СПб МАПО, профессор кафедры детской гинекологии и репродуктологии СПб ГПМА
E-mail: elenaulrikh@yahoo.com
2. Л.М.Берштейн - д.м.н., профессор; руководитель лаборатории онкоэндокринологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова
E-mail: levmb@endocrin.spb.ru
3. А.Ф.Урманчеева - д.м.н., профессор кафедры онкологии с курсом клинической радиологии СПб МАПО
E-mail: adaurm@mail.ru