

отношение рисков составило менее единицы (в пользу антрациклинов). При сравнении комбинации ХТ и эндокринной терапии с применением только ХТ-препаратов отношение рисков также не превышало единицы

(в пользу комплексного лечения). Данные приведенных выше исследований доказывают необходимость назначения эндокринного лечения после адъювантной ХТ для женщин в пременопаузе.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson W.F., Chatterjee N., Ershler W.B., Brawley O.W. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:27–36.
2. EBCTCG. *Lancet* 1996;348:1189–96.
3. Namer M. et al. New directions in hormone therapy for metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2002;13(Suppl 5):38. Abstr. 135 and poster.
4. Castiglione-Gertsch M., O'Neill A., Gelber R.D. et al. Is the addition of adjuvant chemotherapy always necessary in node negative (N–) pre/perimenopausal breast cancer patients who receive goserelin: first results of IBCSG trial VIII. *Proc ASCO* 2002;21:38a. Abstr. 149.
5. Celio L., Bajetta E., Toffolatti L. et al. Ovarian ablation for premenopausal early-stage breast cancer: an update. *Tumori* 2000;86:191–4.
6. Davidson N.E. et al. Effect of chemohormonal therapy in premenopausal, node-positive, receptor-positive breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Intergroup Trial (E5188, INT-0101). *Breast* 1999;8:232–3. Abstr. 069.
7. Bianco A.R. et al. The Mam-1 GOCSI trial: a randomised trial with factorial design of chemo-endocrine adjuvant treatment in node-positive (N+) early breast cancer (ebs). *Proc ASCO* 2001;20:27a. Abstr. 104.

## ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ИЗ ЭКСТРАКТА ЦИМИЦИФУГИ (КЛИМАДИНОН®) В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Т.Н. Коломойцева, О.А. Орлов, Г.А. Козлова

*ГУЗ Пермский краевой онкологический диспансер*

Несомненные достижения научной и клинической онкологии, усовершенствование хирургического, лучевого и комбинированного лечения рака шейки матки (РШМ) и рака тела матки (РТМ) позволили добиться стабильных и достаточно высоких показателей 5-летней выживаемости у данной категории онкологических больных [1]. Несмотря на общее снижение заболеваемости РШМ, в ряде стран заболеваемость женщин в возрастной группе моложе 50 лет возросла в 1,5 раза. По данным Пермского краевого онкологического диспансера, частота встречаемости данного заболевания у женщин в возрастной группе 25–29 лет возросла за период 1999–2004 гг. в 2,7 раза, а от 30 до 34 лет — в 1,6 раза. Общая заболеваемость РШМ имеет тенденцию к повышению с 8,6 в 1999 г. до 9,2 в 2004 г.

Современные методы лечения злокачественных новообразований в большинстве случаев значительно снижают качество жизни пациенток. В частности, выключение функции яичников вследствие хирургического и/или лучевого лечения, обеспечивающее радикальность терапии, вызывает сложный комплекс сдвигов в нейроэндокринной регуляции организма. Основным проявлением этих нарушений является развитие постовариэктомического синдрома, характеризующегося вегетативно-сосудистыми, психоэмоциональными и обменно-эндокринными нарушениями. Резкое снижение уровня половых стероидов приводит к нарушению секреции нейротрансмиттеров в подкорковых структурах

мозга, обеспечивающих координацию кардиоваскулярных, респираторных, температурных реакций.

Частота посткастрационного синдрома среди оперированных женщин достигает 80%, причем в 5% случаев он протекает тяжело. Клинические симптомы посткастрационного синдрома развиваются уже через 2–3 нед после операции и достигают пика через 2–3 мес.

Дефицит эстрогенов в постменопаузе вызывает угнетение пролиферативных процессов и уменьшение содержания гликогена в эпителии влагалища, вследствие чего снижается число лактобацилл, происходит колонизация вагинального биотопа условно-патогенной микрофлорой и повышается рН влагалищного содержимого. Кроме того, снижается кровообращение в стенке влагалища, уменьшается тонус мышц, сокращается число коллагеновых волокон. Клинически эти изменения проявляются сухостью, зудом и жжением во влагалище. Развивается менопаузальный урогенитальный синдром.

Основная особенность течения хирургической менопаузы у онкологических больных — стремительное развитие всех симптомов. Сочетание хирургического и химиолучевого лечения усугубляет течение посткастрационного синдрома.

В последние годы в онкологии целью терапии является не только сохранение жизни пациенту, но и улучшение ее качества. Отмечается, что онкогинекологические больные после радикального лечения в большин-

стве своем стремятся сохранить прежний образ жизни, социально-экономический статус [2].

Рациональное терапевтическое вмешательство на относительно более ранних этапах развивающегося дефицита половых гормонов может оказать благоприятное влияние на качество жизни женщины в последующие годы.

РШМ не является гормонозависимой опухолью, в его этиологии основная роль отводится папилломавирусной инфекции, передающейся половым путем. Больные, подвергшиеся хирургическому вмешательству в объеме радикальных расширенных экстирпаций матки с придатками, являются кандидатами для назначения им заместительной гормонотерапии (ЗГТ) или альтернативных методов (при наличии противопоказаний к ЗГТ) лечения для ликвидации явлений постовариектимического синдрома. В этом плане заслуживает внимания препарат Климадинон® («Бионорика АГ», Германия), содержащий специальный экстракт — BNO 1055 цимицифуги рацемозы (*Cimicifuga racemosa*, ЦР). Полагают, что субстанции экстракта ЦР играют активную терапевтическую роль. К ним относятся: тритерпеновые гликозиды, включая актеин, 27-деоксиактеин и цимицифугозид [1]. В ряде экспериментальных работ доказано эстрогеноподобное воздействие ЦР на гипоталамус, мезолимбическую область, костную ткань и влагалище. Результаты крупного многоцентрового исследования свидетельствуют о позитивном влиянии ЦР BNO 1055 на костный метаболизм, сердечно-сосудистую систему, отсутствии влияния на эндометрий [3]. В последние годы появились исследования, посвященные применению препарата Климадинон® у онкологических больных. В частности, оценивали безопасность и эффективность использования ЦР в сочетании с тамоксифеном у пациенток с раком молочной железы. Выявлено снижение тяжести вегетососудистых и психоэмоциональных симптомов менопаузы, улучшение качества жизни данного контингента больных [2]. В другом исследовании ЦР BNO 1055 использовали у пациенток с РТМ, РШМ и раком яичников для купирования посткастрационного синдрома. В выводах отмечена высокая эффективность и безопасность применения Климадинона® у онкологических больных [4].

#### Материалы и методы

Исследование проводилось в Пермском краевом онкологическом диспансере в период с 2004 по 2007 г. Нами обследованы 60 больных (средний возраст  $33,2 \pm 5,5$  года) с гистологически верифицированной плоскоклеточной формой РШМ. Пациенткам проведены различные виды лечения в зависимости от стадии процесса. Сроки клинической ремиссии составили в среднем 11,6 мес (табл. 1).

Все пациентки предъявляли жалобы на симптомы, свойственные посткастрационному синдрому. Рандомизацию больных осуществляли конвертным методом. Были выделены 2 группы по 30 женщин в каждой: **1-я (основная) группа** — пациентки, получающие реабилита-

ционную терапию препаратом Климадинон® в сочетании с антиоксидантами и гепатопротекторами, **2-я (контрольная) группа** — больные, которым назначена традиционная общеукрепляющая и симптоматическая терапия. Климадинон® был рекомендован к применению по 30 капель (1 таблетка) 2 раза в день. Длительность наблюдения составила 6 мес.

Всем больным до начала лечения, а также через 3 и 6 мес проведены гинекологический осмотр, кольпоскопия, цитологическое исследование влагалищного отделяемого, общеклинические методы обследования: общий и биохимический анализы крови, мочи. По показаниям выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, молочных желез, щитовидной железы. Выраженность проявлений климактерического синдрома и их динамика в процессе лечения оценивались по модифицированному менопаузальному индексу (ММИ, Е.В. Уварова, 1983). Интенсивность проявления симптома подразделяется на слабую (1 балл), среднюю (2 балла) и сильную (3 балла). Подсчет общего числа баллов позволяет оценить тяжесть заболевания в соответствии с ММИ (< 15 баллов — легкая степень, 15—20 — средняя, > 20 — тяжелая степень). Оценка качества жизни пациенток проводилась в соответствии с анкетой MENQOL (1993), которая состоит из 30 вопросов, определяющих качество жизни, связанное с менопаузальным периодом, по 4 основным разделам: 1) вазомоторные симптомы, 2) психоэмоциональная сфера, 3) физическое состояние, 4) сексуальная сфера. Больным предлагалось оценить свое состояние по 6-балльной системе, затем суммировались баллы по основным разделам.

Расчет статистических показателей производился с использованием программ «Биостат», «Microsoft Excel». Для статистического анализа динамики и различия полученных данных рассчитывали параметрические критерии — среднюю арифметическую и ее ошибку ( $M \pm m$ ), критерий t Стьюдента и вероятность различий ( $p$ ).

#### Результаты и обсуждение

Все пациентки жаловались на симптомы, свойственные хирургической менопаузе (табл. 2).

Подсчет ММИ позволил оценить степень тяжести течения климактерического синдрома у обследованных больных (табл. 3).

До лечения ММИ в обеих группах составил  $22,5 \pm 5,6$  и  $21,8 \pm 5,5$  соответственно, что характерно для тяжелой степени климактерического синдрома. Появление первых симптомов хирургической менопаузы 73% пациенток отмечали в первые недели послеоперационного периода: приливы жара, потливость, головные боли, нарушение сна, сердцебиение. Данное состояние сопровождалось резким снижением качественных характеристик жизни. По результатам анкеты MENQOL (табл. 4) в разделе «Вазомоторные симптомы» средний показатель в основной группе был равен  $9,25 \pm 2,3$  балла, в контрольной —  $8,92 \pm 2,2$ .

# Климадинон® / Климадинон® Уно



Не сдавайся  
в плен годам!



Рег. уд. П № 014246/01 от 30.07.2007, П № 014246/02 от 03.04.2007,  
ЛС - 001972 от 08.09.2006

- натуральное негормональное лечение климактерических расстройств
- хорошая переносимость
- простота и удобство в применении



**BIONORICA®**

The **phytoneering** company

ООО "БИОНОРИКА"



Через 3 мес после проведенного лечения у пациенток основной группы суммарный балл ММИ составил  $14,8 \pm 3,7$ , снизившись относительно показателя до лечения в 1,5 раза, но достоверной разницы с контрольной группой выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Больные, получающие лечение препаратом Климадинон®, уже через 1 мес отмечали улучшение общего состояния, значительное уменьшение числа приливов жара,

нормализацию сна, что отразилось в показателях качества жизни.

До лечения в соответствии с опросником MEN-QOL степень выраженности вегетососудистых расстройств в основной группе составила  $9,25 \pm 2,3$  балла (в контрольной  $8,92 \pm 2,2$ ). Через 3 мес терапии этот показатель снизился до  $3,33 \pm 0,8$  балла, что достоверно ( $p < 0,05$ ) отличается от аналогичного показателя в контрольной группе. Оценивая психоэмоциональное и физическое состояние пациенток основной группы через 3 мес лечения необходимо отметить достоверное улучшение показателей. Так, до лечения суммарные баллы, характеризующие психоэмоциональное и физическое состояние, составляли  $24,51 \pm 6,1$  и  $28,91 \pm 7,2$  соответственно, а через 3 мес —  $9,11 \pm 2,3$  и  $11,32 \pm 2,8$  балла. Больные отмечали уменьшение тревожности, улучшение памяти, внимания, повышение работоспособности.

В обеих группах пациентки предъявляли жалобы на сухость во влагалище, невозможность половых контактов, болезненное мочеиспускание. Гинекологический осмотр и цитологическое исследование влагалищного отделяемого позволили поставить диагноз «радиоэпителиит» 26 ( $86,67 \pm 6,7\%$ ) больным основной группы и 25 ( $83,33 \pm 7,45\%$ ) пациенткам контрольной (см. рисунок). Известно, что программа лечения РШМ включает в зависимости от стадии заболевания оперативное лечение и/или сочетанную ЛТ, а также химиотерапевтическое воздействие [5]. При лучевом лечении возникает повреждение не только злокачественных клеток, но и неповрежденных тканей. При цитологическом исследовании влагалищного отде-

Таблица 1. Виды проводимого лечения у обследованных больных

Вид лечения	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)
Расширенная экстирпация матки с придатками	2 (6,7)	4 (13,3)
Комбинированное лечение (хирургическое и лучевое)	13 (43,3)	18 (60)
Сочетанная ЛТ (внутриполостная и дистанционная $\gamma$ -терапия)	10 (33,3)	6 (20)
Химиолучевое лечение	5 (16,7)	2 (6,7)

**Примечание.** Здесь и в табл. 2 в скобках представлен процент больных. ЛТ — лучевая терапия.

Таблица 2. Основные жалобы обследованных больных

Симптом	Основная группа	Контрольная группа
Приливы жара	30 (100)	30 (100)
Потливость	28 (93,3)	27 (90)
Нарушение сна	25 (83,3)	27 (90)
Сексуальная дисфункция	21 (70)	19 (63,3)
Боли в костях	16 (53,3)	13 (43,3)
Увеличение массы тела, подъемы артериального давления	11 (36,7)	12 (40)

Таблица 3. Оценка выраженности хирургической менопаузы у обследованных пациенток по ММИ в динамике лечения (суммарный балл,  $M \pm m$ )

Группа	До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес
Основная	$22,5 \pm 5,6$	$14,8 \pm 3,7^*$	$7,2 \pm 1,8^*$
Контрольная	$21,8 \pm 5,5$	$19,2 \pm 4,8$	$22,3 \pm 5,6$

\*  $p < 0,05$  — при сравнении с данными контрольной группы.

Таблица 4. Оценка качества жизни в соответствии с анкетой MENQOL (суммарный балл,  $M \pm m$ )

Показатель	До лечения		Через 3 мес		Через 6 мес	
	I	II	I	II	I	II
Вазомоторные симптомы	$9,25 \pm 2,3$	$8,92 \pm 2,2$	$3,33 \pm 0,8^*$	$9,12 \pm 2,3$	$2,50 \pm 0,6^*$	$9,81 \pm 2,4$
Психоэмоциональное состояние	$24,51 \pm 6,1$	$25,14 \pm 6,3$	$9,11 \pm 2,3^*$	$27,32 \pm 6,8$	$6,42 \pm 1,6^*$	$28,15 \pm 7,03$
Физическое состояние	$28,91 \pm 7,2$	$26,83 \pm 6,7$	$11,32 \pm 2,8^*$	$28,35 \pm 7,1$	$10,18 \pm 2,5^*$	$28,93 \pm 7,2$
Сексуальная сфера	$8,42 \pm 2,1$	$8,17 \pm 2,01$	$4,15 \pm 1,02$	$8,82 \pm 2,2$	$3,55 \pm 0,9^*$	$9,16 \pm 2,3$

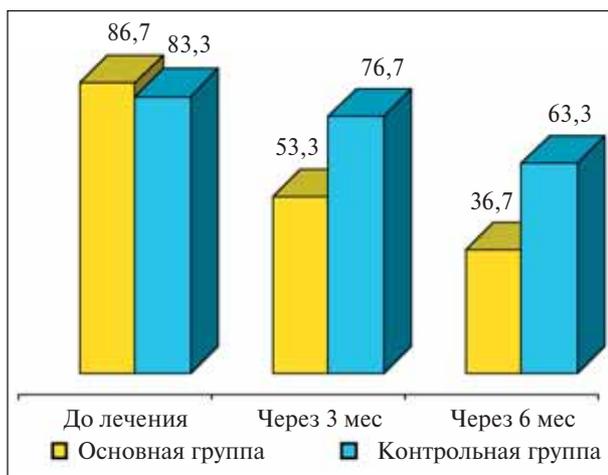
**Примечание.** I — основная группа, II — контрольная группа. \*  $p < 0,05$  — при сравнении с данными контрольной группы.

ляемого определяется большое количество лейкоцитов, эритроциты; признаки лучевого патоморфоза — 2- и многоядерные клетки, признаки псевдопаракератоза. В отличие от изменений в клетках при папилломавирусной инфекции вакуоли мелкие распределены в цитоплазме беспорядочно, отсутствует четкая околоядерная зона просветления.

Через 3 мес лечения только половина пациентов из основной группы предъявляли жалобы на диспареюнию, сухость во влагалище. При цитологическом исследовании влагалищного отделяемого выявлен лучевой патоморфоз у 16 ( $53,3 \pm 12,5\%$ ) больных основной группы и 23 ( $76,67 \pm 8,8\%$ ) пациенток контрольной группы ( $p > 0,05$ ). Остальные больные отмечали уменьшение сухости и дискомфорта во влагалище, при осмотре слизистая влагалища бледно-розовая с незначительным количеством петехиальных кровоизлияний.

Через 6 мес радиоэпителиит обнаружен только у 11 ( $36,67 \pm 14,5\%$ ) пациенток основной группы и 19 ( $63,33 \pm 11,06\%$ ) — контрольной ( $p > 0,05$ ). Хотя достоверной разницы между показателями обеих групп не обнаружено, частота встречаемости радиоэпителиита у пациенток основной группы снизилась на фоне проводимого лечения в 2,4 раза. Уменьшение случаев развития радиоэпителиита у пациенток основной группы может быть связано с усилением регенерирующей способности слизистой оболочки влагалища. Данный эффект, возможно, обусловлен эстрогеноподобным действием ЦР ВНО 1055.

В задачи исследования входило также определение переносимости препарата Климадинон®. Во время каждого визита больные заполняли анкету, где предлагалось указать нежелательные явления, имевшие место в течение истекшего периода наблюдения, и оценить переносимость препарата. Через 3 мес лечения 5 (16,7%) больных из основной группы отметили тошноту после приема препарата, 1 (3,3%) пациентка — нагрубание молочных желез в первый месяц лечения. Данные побочные эффекты не требовали отмены препарата. Через 6 мес терапии только 2 (6,7%) больные предъявляли жалобы на незначительный дискомфорт в эпигастральной области, что также не послужило поводом для отмены



Частота обнаружения радиоэпителиита у обследованных больных, %

препарата. За весь период наблюдения (6 мес) рецидивов основного заболевания отмечено не было, что подтверждалось данными клинико-лабораторных исследований (общеклинические, цитологическое, УЗИ).

#### Выводы

1. Климадинон® — эффективный и безопасный фитопрепарат, который может быть использован для повышения качества жизни женщин после применения у них онкогинекологических методов лечения.
2. Важным эффектом препарата Климадинон® является купирование вегетососудистых нарушений у онкогинекологических больных после выключения функции яичников.
3. Анализ результатов анкеты MENQOL свидетельствует об улучшении качества жизни пациенток уже через 3 мес лечения препаратом Климадинон®.
4. Улучшение состояния урогенитального тракта у пролеченных больных, возможно, связано с эстрогеноподобным эффектом ЦР ВНО 1055.

Таким образом, на сегодняшний день критерием эффективности лечения онкологической патологии должно быть не только излечение основного заболевания, но и проведение реабилитационных мероприятий, направленных на улучшение качества жизни.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Медицина климактерия. Под ред. В.П. Сметник. Ярославль, Литера; 2006.
2. Урманчеева А.Ф., Берштейн Л.М. Онкологические вопросы эстрогенной заместительной гормонотерапии. Методические рекомендации. М., 2002.
3. Wuttke W., Gorkow C., Seidlova-Wuttke D. Effects of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) on bone turnover, vaginal mucosa. *Menopause* 2006;13(2):185—96.
4. Кулаков В.И., Юренина С.В., Майчук Е.Ю. Постоваризектомический синдром. Методические рекомендации. М., 2003.
5. Ульрих Е.И., Михайлюк Г.И. Вопросы гормональной реабилитации молодых больных раком тела матки после радикального лечения. *Практ онкол* 2004;5(1):68—76.