

© ЕВТУШЕНКО И.Д., СИДОРОВА М.М., СОТНИКОВА Л.С., ДЫГАЙ А.М.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕВУШЕК С МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОПИСТОРХОЗА

И.Д. Евтушенко, М.М. Сидорова, Л.С. Сотникова, А.М. Дыгай
Сибирский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н.,
проф., член. кор. РАМН В.В. Новицкий;
НИИ Фармакологии ТНЦ СО РАМН, директор – д.м.н., проф., академ.
РАМН Е.Д. Гольдберг.

***Резюме.** В статье представлены результаты сравнительной оценки клинической эффективности и переносимости препаратов стимулятора гемопоэза (препарата, содержащего аффинно очищенные антитела к рекомбинантному эритропоэтину человека), и препаратов железа (железа сульфат 325 мг) при анемии вследствие маточных кровотечений пубертатного периода.*

***Ключевые слова:** маточные кровотечения пубертатного периода, эритрон, хронический описторхоз, железодефицитная анемия, лечение, стимулятор гемопоэза.*

Проблема маточных кровотечений пубертатного периода (МК ПП) является на сегодняшний день наиболее актуальной в подростковой гинекологии. Наиболее часто маточные кровотечения возникают у девочек–подростков в течение первых трех лет после менархе. Нарушения менструального цикла в последующие годы жизни пациенток, в анамнезе которых были МК ПП сохраняются до 85% случаев. Актуальность проблемы в период полового развития обусловлена стойкой тенденцией маточных кровотечений к рецидивам [1, 4, 5].

Рецидивирующее и затяжное течение МКПП приводит к развитию основного осложнения – хронической постгеморрагической железодефицитной анемии (ЖДА).

В Томской области описторхозная инвазия занимает I место в заболеваемости детей до 14 лет. Известно, что хронический описторхоз (ХО) с развитием патологии гепатобилиарной системы и синдрома мальабсорбции также может быть причиной железодефицитной анемии и усугублять её течение.

Актуальность проблемы железодефицитной анемии обусловлена невозможностью нормального функционирования в условиях дефицита железа многих систем организма и как следствие развитие органной патологии. Дефицит железа в организме приводит к нарушениям функций различных органов и систем: формированию астенического синдрома, поражению слизистой оболочки пищеварительного тракта, изменениям кожи, ногтей и волос, снижению уровня факторов неспецифической защиты организма, различным патологическим изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы [3].

Лечение железодефицитной анемии вследствие МК ПП является одной из важнейших задач для врача на момент обращения юной пациентки.

В связи с этим большой интерес вызывает проведение комплексной терапии анемии, которая не только восполняла дефицит железа в организме, но и была бы патогенетически обоснована с точки зрения всех имеющихся нарушений в эритроците.

Одной из задач настоящего исследования является оптимизация лечения железодефицитной анемии с применением препарата нового поколения, содержащего аффинно очищенные антитела к рекомбинантному эритропоэтину человека, стимулятора гемопоэза – поэтам.

Материалы и методы

Дизайн исследования: открытое контролируемое сравнительное клиническое исследование в параллельных группах.

Объектом исследования были 80 девушек. Основную группу составили 60 пациенток с МК ПП, осложненными хронической

постгемморрагической анемией на фоне хронического описторхоза. Группу сравнения – 20 девушек, сопоставимых с основной группой по возрасту, с нарушением менструального цикла, без анемии, с диагностированным хроническим описторхозом. Критериями отбора в основную группу были: наличие на момент обследования маточного кровотечения; возраст от 13 до 18 лет; анемия (легкой и средней степени тяжести); отсутствие заболеваний системы гемостаза; инфекционный индекс не более 2-2,5; хронический описторхоз, отсутствие органических заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы.

Девушки основной группы были разделены случайным образом на три подгруппы в зависимости от варианта фармакологической коррекции анемии. В первую подгруппу вошли 20 пациенток, принимающих терапию анемии препаратом железа (сульфат железа 325 мг). Во вторую подгруппу вошли 20 пациенток, принимающих для лечения анемии только препарат поэтам (3 раза в день сублингвально). Третью подгруппу составили девушки, которые получали комплексное лечение анемии, состоящее из сочетания препарата железа (сульфат железа 325 мг) и поэтама. Переносимость препарата поэтам была хорошей у всех девушек.

Комплексная оценка состояния периферического звена эритрона у девушек с МК ПП проводилась в период кровотечения. Изучали показатели периферической крови: количество эритроцитов и ретикулоцитов, уровень гемоглобина, цветовой показатель на автоматическом гематологическом анализаторе «Abacus» Версия 2.3 (Австрия, 2003). Концентрацию железа в сыворотке крови исследовали стандартным диагностическим набором фирмы «Corma». Общую железосвязывающую способность сыворотки, трансферрин и сывороточный ферритин определяли биохимическим методом с помощью наборов фирмы «Lahema» - Био-Ла-Тест.

Статистическая обработка данных выполнялась в соответствии с рекомендациями S.A. Glantz (1999 г.) и с использованием прикладных программ Statistica v. 6.0 for Windows, разработки StatSoft, Inc. (2001).

В качестве характеристик выборок количественных признаков рассчитывали среднюю арифметическую выборочных значений (M) и ее стандартную ошибку (m). Для оценки статистической значимости различий количественных признаков был применен критерий t Стьюдента и критерий F Фишера. При использовании критерия t Стьюдента предварительно производилась проверка соответствия распределения выборочных значений закону нормального распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Анализ клинического материала показал, что средний возраст пациенток с МК ПП в исследовании составил $15,2 \pm 0,1$ года. Средний возраст появления менархе был $13,2 \pm 0,5$ года.

Картина красной крови и показатели обмена железа до лечения у пациенток всех трех подгрупп основной группы не имела достоверных межгрупповых различий (табл.1).

Через 30 дней от начала лечения количество эритроцитов в крови у девушек, которые принимали препараты железа, достигло контрольных значений ($p > 0,05$), а в подгруппах девушек, принимавших стимулятор гемопоэза, как изолированно, так в комбинации с препаратами железа, превысило их на 9% и 10% соответственно ($p < 0,001$ в обоих случаях). Подобная же динамика была характерна и для числа ретикулоцитов. Через 30 дней после начала лечения этот показатель во всех трех подгруппах оказался достоверно выше контрольных его значений ($p < 0,001$ во всех трех случаях). Однако лечение по-прежнему через 30 дней привело к

повышению этого показателя на 28,5 % по сравнению с таковым в группе, пролеченной препаратами железа, и на 17,2 % по сравнению с числом ретикулоцитов, зарегистрированным через 30 дней после начала лечения комбинацией препаратов железа и стимулятором гемопоэза ($p < 0,001$ в обоих случаях). Применение комбинированной схемы лечения сопровождалось повышением количества ретикулоцитов на 13,4 % по отношению к количеству этих клеток в аналогичный срок наблюдения у девушек, которые принимали только препараты железа ($p < 0,001$).

Как показал анализ уровня гемоглобина в крови девушек через 30 дней после начала терапии, после применения поэтама в комбинации с препаратами железа он достиг значения, который достоверно не отличался от контрольного. Лечение только препаратами железа, либо стимулятором гемопоэза не приводило к нормализации уровня гемоглобина у пациенток: он оставался ниже контроля на 6% и на 9% соответственно. Тем не менее, применение препаратов железа вызывало большее увеличение уровня гемоглобина, чем лечение стимулятором гемопоэза ($p < 0,001$). И обе указанные схемы отличались по эффективности повышения концентрации гемоглобина в крови обследованных от комбинированной терапии, здесь отмечалась выраженная тенденция увеличения указанного показателя на 7% по сравнению с таковым в группе девушек, принимавших препараты железа, и на 10,2 % – у девушек, пролеченных только поэтамом.

Характеристика насыщаемости гемоглобином эритроцитов через 30 дней от начала терапии показывала, что присутствие в схемах лечения препаратов железа оказывает на степень насыщенности эритроцитов гемоглобином – цветной показатель более позитивное влияние, чем терапия отдельно стимулятором гемопоэза (табл. 1). По общеизвестным данным, железо влияет на насыщаемость эритроцитов гемоглобином, что совпадает с данными настоящего исследования. Так в группе получавших

железа сульфат 325 мг гемоглобин и цветной показатель (ЦП) нормализовались быстрее, а количество эритроцитов медленнее.

Различные схемы терапевтического воздействия не одинаково восстанавливали показатели обмена железа. Так в группе пациенток, которые принимали только поэтам, нормализация уровня сывороточного железа и ферритина, а также ОЖСС не произошла и к 30 дню наблюдения. Наличие феррокоррекции, как в качестве монотерапии, так и в сочетании с поэтамом, вызывало нормализацию всех названных показателей, которые на 30 день наблюдения не отличались от таковых в группе сравнения (табл. 2).

Поэтам – это прежде всего стимулятор наработки клеток крови как таковых, поэтому закономерно наблюдаемое в настоящей работе увеличение эритроцитов и ретикулоцитов, насыщаемость же клеток страдала.

Таким образом, применение комбинированной терапии с использованием препаратов железа и стимулятора гемопоэза (препарата, содержащего аффинно очищенные антитела к рекомбинантному эритропоэтину человека) является актуальным для лечения железодефицитных состояний при маточных кровотечениях пубертатного периода на фоне хронического описторхоза. Указанная схема сочетает в себе позитивное влияние на эритрон и способствует более полноценному насыщению гемоглобином эритроцитов.

Таблица 1

Сравнительная характеристика динамики показателей красной крови пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода на фоне хронического описторхоза в зависимости от метода терапии

Примечание: данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение.

: – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – по сравнению с показателями группы сравнения; # – $p < 0,001$ – по сравнению с предыдущей точкой наблюдения.*

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей обмена железа девушек с маточными кровотечениями пубертатного периода, осложненными анемией на фоне хронического описторхоза в зависимости от метода терапии

*Примечание: данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – уровень значимости различий по сравнению с показателями группы сравнения; # – $p < 0,001$ – по сравнению с предыдущей точкой наблюдения.*

THE RESULTS OF COMPLEX TREATMENT OF IRON-DEFICIENCY ANEMIA IN GIRLS WITH METRORRHAGIA OF PUBERTAL PERIOD ON THE BASIS OF CHRONIC OPISTHORCHIASIS

I.D. Evtushenko, M.M. Sidorov, L.S. Sotnikova, A.M. Dygaj

Siberian state medical university

This article is presented with the results of comparing assessment of clinical efficiency and medicine portability. This medicine is a stimulator of hematopoiesis (poetam- medicine which contains affinno refined antibodies to human recombinant erythropoietin). Besides there were represented the results of treatment with iron-containing medicine (Sulfate of iron 325 mg) which helps in case of anemia which is a consequence of juvenile uterine bleeding in puberty.

Литература

1. Гуркин Ю. А. Гинекология подростков. – СПб.: Фолиант, 2002. – С. 193-226.
2. Коколина В. Ф., Казюкова Т.В. Самсыгина Г. А. и др. Клиническое значение определения ферритинов и растворимого трансферринового рецептора при маточных кровотечениях пубертатного периода // Репродукт. здоровье детей и подростков. – 2005. – №2. – С. 54-61.
3. Серов В. Н., Прилепская В. Н. , Жаров Е. В. и др. Железодефицитные состояния в различные периоды жизни женщины. – М., 2002. – 15 с.
4. Уварова Е. В., Веселова Н. М. Маточные кровотечения пубертатного периода // Репродукт. здоровье детей и подростков. – 2005. – №3. – С. 30-37.
5. Chen B. H., Giudice L.C. Dysfunctional uterine bleeding // West. J. Med. – 2004. – Vol. 169. – P. 280-284.

Таблица 1

Сравнительная характеристика динамики показателей красной крови пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода на фоне хронического описторхоза в зависимости от метода терапии

Параметры	Этапы	Показатели состояния красной крови						
		Fe	Поэтам	Fe+поэтам	Группа сравнения	Уровень значимости различий показателей в зависимости от лечения, P		
		1	2	3	4	1-2	1-3	2-3
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Начало лечения	3,70 \pm 0,09	3,59 \pm 0,09*	3,72 \pm 0,09	3,84 \pm 0,05	0,32	0,88	0,32
	Через 30 дней	3,90 \pm 0,10#	4,24 \pm 0,09#* **	4,27 \pm 0,08#* **	3,84 \pm 0,05	0,020	0,009	0,98
Гемоглобин, г/л	Начало лечения	100,55 \pm 1,6 1 ***	100,85 \pm 1,23 ***	99,75 \pm 1,99 ***	121,20 \pm 0,76	0,84	0,98	0,88
	Через 30 дней	114,20 \pm 0,7 3# ***	110,45 \pm 0,71 # ***	123,00 \pm 1,27 #	121,20 \pm 0,76	<0,00 1	<0,00 1	<0,001
Цветовой показатель, усл. ед.	Начало лечения	0,83 \pm 0,03* *	0,85 \pm 0,02* *	0,81 \pm 0,02** *	0,95 \pm 0,01	0,47	0,86	0,23
	Через 30 дней	0,89 \pm 0,03# **	0,79 \pm 0,02#* *	0,87 \pm 0,02#* *	0,95 \pm 0,01	0,001	0,96	0,002
Ретикулоциты, %	Начало лечения	9,24 \pm 0,8 8	8,24 \pm 0,8 2*	8,50 \pm 0,7 2*	10,65 \pm 0,44	0,32	0,35	0,75
	Через 30 дней	12,65 \pm 0,27# ***	17,70 \pm 0,55# ***	14,60 \pm 0,37# ***	10,65 \pm 0,44	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение.
 :* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – по сравнению с показателями группы сравнения;
 # – $p < 0,001$ – по сравнению с предыдущей точкой наблюдения.

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей обмена железа девушек с маточными кровотечениями пубертатного периода, осложненными анемией на фоне хронического описторхоза в зависимости от метода терапии

Параметры	Этапы	Показатели состояния обмена железа
-----------	-------	------------------------------------

		Fe (n=20)	Поэтам (n=20)	Fe+поэта м (n=20)	Группа сравнени я (n=20)	P		
		1	2	3		1-2	1-3	2-3
Сывороточное железо, мкмоль/л	Начало лечения	6,33±0,22 ***	7,32±0,48 ***	5,82±0,31 ***	17,52±0,44	0,021	0,18	0,004
	Через 30 дней	16,31±0,90 #	8,85±0,61 *** #	16,18±0,77 #	17,52±0,44	<0,001	0,88	<0,001
ОЖСС, мкмоль/л	Начало лечения	90,10±1,28 ***	88,25±2,34 **	89,70±2,53 **	82,85±1,22	0,70	0,81	0,52
	Через 30 дней	82,15±2,07	87,29±2,16 **	83,41±1,91	82,85±1,22	0,042	0,34	0,046
Ферритин, мкг/л	Начало лечения	37,12±1,66	32,59±1,08**	33,71±1,76*	38,36±1,52	0,18	0,042	0,001
	Через 30 дней	41,43±2,54	34,05±1,14 *	40,99±2,05	38,36±1,52	0,038	0,45	0,043

*Примечание: данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение.
* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – уровень значимости различий по сравнению с показателями группы сравнения; # – $p < 0,001$ – по сравнению с предыдущей точкой наблюдения.*