

Литература

1. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. – Таганрог, 1997. – 369с.
2. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. – М.: Медицина, 1991. – 639с.
3. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. – М.: Медицина, 1997. – 350с.
4. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. – М.: Медицина, 1996. – 224с.
5. Лехтенберг Р. Неврология в вопросах и ответах. С.-Петербург: Питер. 1997. – 315с.
6. Перкин Г.Д. Диагностические тесты в неврологии. – М.: Медицина, 1994. – 297с.
7. Ремнёв А.Г. Применение магнитной стимуляции для оценки функционального состояния дуги мига тельного рефлекса: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Барнаул, 1997. – С.8-19.
8. Ремнёв А.Г. Функциональное состояние афферентных путей спинного мозга у больных миастенией // Современные вопросы диагностики: Сб. науч.-практ. работ. – Барнаул, 1998. – С.67-69.
9. Ремнёв А.Г. Новые аспекты применения магнитной стимуляции в диагностике миастении // Современное состояние методов неинвазивной диагностики: Материалы V Международной конференции. – Москва, 1998. – С.165-166.
10. Ремнёв А.Г., Куликов В.П. Применение магнитной стимуляции в диагностике поражений лицевого и тройничного нервов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1997. – №12. – С.72-73.

© ОДАРЕЕВА Е.В., МИЛЛЕР Л.Г., КУЛИНИЧ С.И., ТРОФИМОВ Б.А., БАЙКАЛОВА Л.В. –
УДК 618.1:616.155.194

НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ И ЛЕЙКОПЕНИИ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Е.В. Одареева, Л.Г. Миллер, С.И. Кулинич, Б.А. Трофимов, Л.В. Байкалова.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, зав. – проф. А.Ф. Куперт, кафедра клинической фармакологии, зав. – проф. Л.Г. Миллер, Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, кафедра акушерства и гинекологии, зав. – проф. С.И. Кулинич, Иркутский институт химии СО РАН, лаборатория неопределённых гетероатомных соединений, директор и зав. лаб. – чл.-корр. Б.А. Трофимов)

Резюме. Проведена оценка эффективности нового отечественного препарата кобазол при лечении анемий и лейкопений у больных с гинекологической патологией. При постгеморрагических анемиях кобазол оказывает выраженный гемостимулирующий эффект, подтверждающийся улучшением клинических показателей периферической крови. Впервые показано, что эффективность кобазола не зависит от характера гинекологических нарушений и при острой и хронической постгеморрагической анемиях проявляется в одинаковой степени. В отличие от традиционно используемых препаратов железа кобазол обеспечивает: более быстрое наступление эффекта, отсутствие побочных реакций со стороны ЖКТ. На фоне проводимой цитотоксической терапии кобазол повышает количество лейкоцитов, оказывая при этом более выраженное действие по сравнению с широко используемыми стимуляторами лейкопоза, в частности с лейкогеном. Впервые показано, что кобазол проявляет дозозависимый терапевтический эффект с усилением побочных реакций организма на препарат.

Анемический синдром относится к числу самых распространенных осложнений гинекологической патологии, поскольку в большинстве случаев он имеет постгеморрагическую природу и наблюдается в различных возрастных периодах жизни женщины. По данным отечественных и зарубежных авторов, частота анемии довольно высока и колеблется от 6,5% до 67% [8].

Современные исследования постгеморрагических анемий сосредоточены на изучении новых подходов к лечению анемии с учетом характера основной патологии, изменений иммунного статуса, функционального состояния костного мозга [4,9,10]. Основным средством терапии изучаемой нами патологии являются лекарственные препара-

ты железа, применяемые в комплексе с витаминами и микроэлементами. Но в литературе имеется немало сообщений о возникновении побочных реакций на препараты железа [3,11,12], что ограничивает их широкое использование и затрудняет проведение эффективного лечения.

В настоящее время продолжают научные изыскания отечественных и зарубежных авторов, направленные на разработку оптимальных режимов и условий ферротерапии [2,6,7,13,15]. Необходимость дальнейших исследований продиктована недостаточностью арсенала фармакологических средств, приближающихся по механизму действия к естественным стимуляторам эритропоза, а также способствующих повышению общей

и неспецифической резистентности организма [1,5,14].

Поиск новых эффективных гемостимулирующих средств является одной из важнейших задач современной медицины. В результате направленного синтеза в Иркутском институте Химии СО РАН создан кобальтовый комплекс (кобазол), оказывающий выраженное стимулирующее действие на кроветворение [1]. Экспериментально установлено, что эффект кобазола реализуется за счет вызываемой препаратом гистотоксической гипоксии в мезангиальных клетках почечных клубочков, в результате которой увеличивается содержание цГМФ и цАМФ и активизируются лизосомальные ферменты эритропоэтической фракции, что влияет на увеличение титра эритропоэтина в плазме крови. Кобазол малотоксичен, не вызывает тератогенного и мутагенного эффектов, биодоступность составляет 100%.

Препарат прошел полное доклиническое изучение безопасности в соответствии с требованиями ФГК МЗ РФ. По рекомендации ФГК и в соответствии с протоколами № 2 от 27.01.94, №1 от 29.01.98 клиническое исследование кобазола проведено на кафедре акушерства и гинекологии Иркутского ГИДУВа.

Целью исследования явилась оценка эффективности препарата "кобазол" при лечении анемий и лейкопений у больных с гинекологической патологией, а также выявление его побочных реакций.

Материалы и методы

Для изучения эффективности кобазола как гемостимулятора использованы ретроспективные и проспективные наблюдения, проведенные у 279 больных в возрасте от 16 до 76 лет с различными гинекологическими и онкологическими заболеваниями, осложненными анемией и лейкопенией.

Все обследованные и пролеченные больные были распределены на 5 групп: I – 111 больных с различной гинекологической патологией, осложненной острыми и хроническими постгеморрагическими анемиями; II – 30 с онкологической патологией, осложненной цитотоксическими лейкопениями; III – контрольная с использованием плацебо – 30 больных с гинекологическими заболеваниями, осложненными острыми и хроническими постгеморрагическими анемиями; IV группа – ретроспективная – 56 женщин с различными гинекологическими заболеваниями, осложненными постгеморрагическими анемиями (пролечены традиционно препаратами железа); V группа – ретроспективная – 52 – злокачественными опухолями яичников, осложненными цитостатическими лейкопениями (пролечены лейкогеном).

По степени тяжести анемии больные I группы распределились следующим образом: I степень – у 74 (66,6%); II – у 28 (25,2%); III – у 9 (8,1%). Анемия как осложнение геморрагического синдрома при миоме матки наблюдалась в 30,6% случаев; при внутреннем эндометриозе – в 10,8%.

После маточных кровотечений: при нарушении овариально-менструального цикла – в 11,7%; при внематочной беременности – в 13,7%; за счет осложненных медицинских аборт – в 17,1%; при самопроизвольных абортах – в 6,3%; при воспалительных процессах придатков матки – в 7,2%; после ДЭК – в 2,7% случаев.

Больные II группы имели лейкопению 3-х степеней тяжести: I – наблюдалась у 17 (56,6%); II – у 10 (33,3%); III – у 3 (10%) больных. Лейкопения как осложнение химиотерапии наблюдалась: при раке яичников – в 56,6% случаев; раке молочной железы – в 13,3%; при лимфогранулематозе – у 3,3%. Лейкопения как осложнение лучевой терапии установлена: при раке шейки матки – в 13,3%; раке эндометрия I стадии – в 3,3% случаев. При миоме матки в сочетании с саркомой лейкопения была диагностирована в 6,6% случаев, при раке толстого кишечника – в 3,3%.

Третью группу (плацебо) составили 30 больных в возрасте от 17 до 56 лет с различной гинекологической патологией, осложненной анемией легкой степени тяжести. В данной группе применен одиночный "слепой" метод с использованием 0,9% раствора хлорида натрия объемом 1,0 мл в/м в количестве 5 инъекций.

В настоящей работе использованы следующие способы применения кобазола: 1,0 мл 2% водного раствора в/м ежедневно; 2,0 мл 2% водного раствора в/м через день; 2,0 мл 2% водного раствора в/м ежедневно – всего в количестве 5-7 инъекций.

Оценка эффективности кобазола проводилась на основании клинических симптомов и лабораторных данных через 72 часа, 7 дней. Побочные реакции и осложнения кобазола изучались с момента инъекции в течение 7 дней.

Из числа специальных методов в работе использованы гематологические, биохимические исследования с изучением коагуляционного гемостаза, исследование иммунного статуса крови.

Анализ полученных результатов проводился на основе методов математической статистики с использованием критериев Стьюдента, Вилкоксона для сопряженных пар наблюдений.

Результаты и обсуждение

Для изучения гемостимулирующих свойств кобазола при анемиях, осложняющих различные гинекологические нарушения, в работе проведена сравнительная оценка эффективности препарата у больных миомой матки, внутренним эндометриозом, дисфункциональными маточными кровотечениями (в том числе на фоне воспалительных процессов придатков матки), при внематочной беременности, самопроизвольных и осложненных абортах. Анализ полученных данных свидетельствовал о достоверном увеличении количества эритроцитов, ретикулоцитов, уровня гемоглобина, гематокрита, цветового показателя. Сравнение значений гемоглобина после лечения кобазолом не обнаружило статистически значимой разницы в полученном эффекте, о чем свидетельствовало

увеличение этого показателя у больных миомой матки – на 10,5%, аденомиозом – на 10,6%, дисфункциональными маточными кровотечениями – на 9,6%, при внематочной беременности – на 9,7%, самопроизвольных или осложненных абортах – на 9,5% от исходного уровня.

Изучение эффективности кобазола включало сравнение результатов лечения острой и хронической постгеморрагических анемий, которое не выявило достоверных различий среди анализируемых данных, в частности, в приросте гемоглобина.

Таким образом, эффективность кобазола не зависит от характера гинекологических нарушений и причины кровотечения и проявляется при острых и хронических постгеморрагических анемиях в одинаковой степени. Поэтому для дальнейшего изучения эффективности кобазола в сравнении с препаратами железа и плацебо больные с анемией были объединены в общую группу.

О стимулирующем влиянии кобазола на эритропоэз у больных с анемией свидетельствовало достоверное увеличение количества эритроцитов на 7,3%, уровня гемоглобина – на 9,5%, цветового показателя – на 10%, уровня гематокрита – на 5% от исходного уровня. При оценке костномозгового кроветворения у больных с анемиями отмечено достоверное увеличение числа ретикулоцитов на 21,4%, свидетельствующее об усилении пролиферативной активности костного мозга в ответ на введение кобазола. В сравнении с препаратами железа кобазол вызывает более значимый прирост показателей красного роста крови.

Более показательна сравнительная оценка прироста гемоглобина после лечения кобазолом и препаратами железа (рис.1). Анализ недельной динамики уровня гемоглобина выявил увеличение этого показателя в исследуемой группе на 9,04 г/л, после лечения препаратами железа – на 7,59 г/л, а в группе с плацебо – прироста гемоглобина не было.

Влияние кобазола на гемопоэз проявилось в достоверном увеличении числа тромбоцитов на 7%, относительного числа лимфоцитов на 17%, снижении количества палочкоядерных на 24% и сегментоядерных нейтрофилов на 4,4% от исходного уровня. Со стороны остальных пара-

метров лейкоцитарной формулы достоверных различий не найдено.

Результаты, полученные через 2 недели лечения анемии кобазолом 30 больных I группы (рис.2), свидетельствовали об усилении эффекта препарата в процессе лечения, что подтверждалось достоверным ростом числа эритроцитов, цветового показателя и уровня гемоглобина (в среднем, на 9 г/л в единицу времени).

Лейкопоэтическая активность кобазола более отчетливо проявилась в группе больных с цитостатическими и постлучевыми лейкопениями. Сравнение количества лейкоцитов до и после лечения кобазолом выявило увеличение их числа почти вдвое (на 94%).

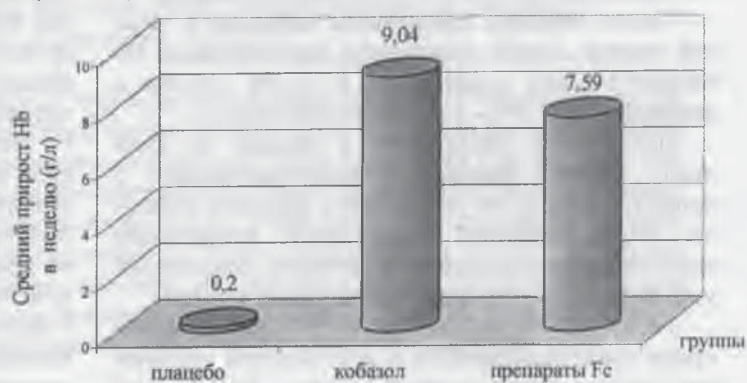


Рис.1. Сравнительная эффективность терапии кобазолом, препаратами железа и в группе плацебо

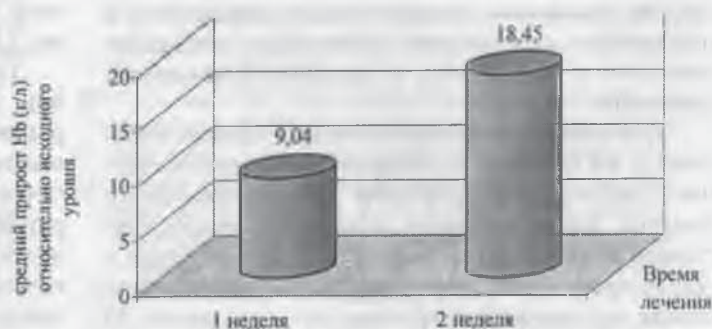


Рис.2. Диаграмма изменения уровня гемоглобина в единицу времени у больных I группы, пролеченных кобазолом

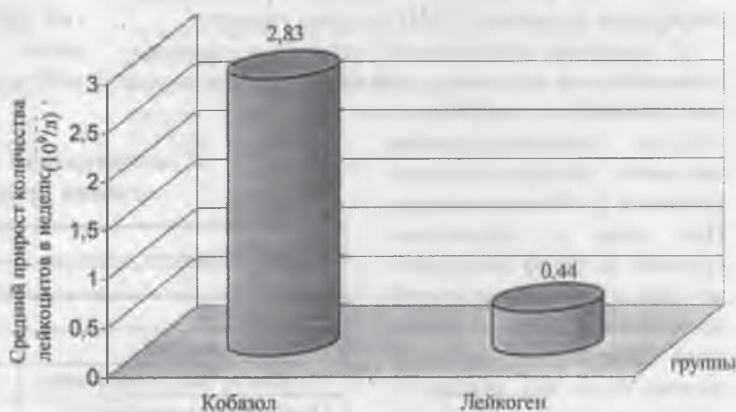


Рис.3. Сравнительная эффективность терапии кобазолом и лейкогеном по приросту количества лейкоцитов

Со стороны остальных показателей периферической крови у больных с лейкопенией выявлена достоверная направленность в приросте эритроцитов, ретикулоцитов, уровня гемоглобина, гематокрита, числа тромбоцитов. Полученные данные позволили заключить, что стимулирующее влияние кобазола распространяется на все направления гемопоэза одновременно. Следует отметить, что эффективность кобазола в отношении лейкопений значительно превосходит таковую лейкогена (рис.3). Установлено, что средний прирост числа лейкоцитов основной и контрольной групп составил $2,83 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,44 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно.

Таким образом, применение кобазола в течение первой недели обеспечило нормализацию гематологических показателей в 42,3% случаев с анемией и в 93,3% — с лейкопенией (табл.1).

Дальнейшее наблюдение в течение 30 дней после отмены препарата свидетельствовало о продолжительности устойчивого эффекта кобазола, подтверждаемое сохранением нормальных значений основных гематологических показателей у 42 больных с устраненной причиной анемии.

Результаты биохимического исследования крови свидетельствовали о достоверном увеличении уровня сывороточного железа, более выраженном у больных, пролеченных препаратами железа — прирост на 17,6%, чем при введении кобазола — на 13% от исходного уровня. Изменения других изучаемых биохимических показателей и параметров свертывания крови были незначительными и находились в пределах нормальных значений.

Для выявления иммуноактивных свойств кобазола у 48 больных из общего числа проспективных наблюдений проведена оценка иммунного статуса. Для детализации иммунологических критериев больные были разделены в соответствии с характером и степенью тяжести анемии и лейкопении на следующие группы: в 1 — включены 17 больных злокачественными опухолями яичников с лейкопенией всех степеней тяжести; 2 — составили 15 с доброкачественными опухолями матки (миомой) с анемией I степени тяжести; в 3 — вошли 16 женщин с различными гинекологическими заболеваниями, осложненными геморрагическим синдромом и анемией II-III степени тяжести.

В процессе комплексной терапии с применением кобазола отмечена положительная динамика показателей иммунного статуса, соответствующая динамике патологического процесса у обследованных. При этом в изученных группах не было обнаружено явных закономерностей изменения иммунологических показателей, которые можно было бы связать с использованием кобазола (иммуносупрессивное, мо-

дулирующее или стимулирующее влияние), за исключением тенденции к повышению концентрации IgG и IgM у больных всех групп. Так как поставленные нами задачи не включали изучение влияния кобазола на показатели иммунного статуса, дальнейшие исследования в этом направлении представляются достаточно актуальными и позволят наряду с углубленным изучением гемопоэтической активности кобазола более точно оценить его иммуотропные характеристики.

У 34 женщин (из общего числа больных) проведена оценка состояния сердечно-сосудистой системы: измерение ЧСС, АД в течение 1 часа после введения препарата. При анализе данных, полученных через 10, 30 и 60 минут после инъекции, обнаружены колебания ЧСС и АД, находящиеся в пределах нормы.

Побочные реакции средней степени тяжести в виде общей слабости, тошноты, головокружения, локальной гиперемии отмечены в 12% случаев. Явления наблюдались после инъекции кобазола, но проходили через 1-2 часа и не требовали применения дополнительных мер их устранения. У 3 больных препарат был отменен вследствие индивидуальной непереносимости. Полученные данные позволили заключить, что кобазол не обладает существенными побочными реакциями, а выбранные нами оптимальные доза и режим введения препарата способствуют снижению их частоты (1,0 мл 2% водного раствора, в/м, ежедневно; 2,0 мл 2% водного раствора, в/м, через день).

Таким образом, применение кобазола в терапии постгеморрагических анемий у больных с различными гинекологическими заболеваниями обеспечивает восстановление основных гематологических показателей за счет усиления пролиферативных процессов костного мозга. Эффективность кобазола не зависит от характера гинекологических нарушений и проявляется при острых и хронических постгеморрагических анемиях в одинаковой степени. При лечении лейкопении у больных онкологическими заболеваниями кобазол стимулирует лейкопоэз на фоне проводимой цитостатической терапии. Гемостимулирующее действие кобазола по эффективности превосходит широко используемые препараты железа и лейкоген для лечения анемии и лейкопении соответственно. Продолжительность устойчивого эффекта кобазола, подтверждаемая сохранением нормаль-

Таблица 1

Сравнительная характеристика эффективности лечения препаратами железа и лейкогена

Эффективность лечения	Лечение анемии		Лечение лейкопении	
	кобазол	преп. Fe	кобазол	Лейкоген
Нет эффекта	11,7%	13,3%	3,3%	4,8%
Незначительный	18,0%	40,0%		11,5%
Неполное выздоровление	25,2%	43,2%	3,3%	15,4%
Полное выздоровление	42,3%	3,3%	93,4%	25,0%
Отменен	2,7%			

ных значений основных гематологических показателей в течении 30 дней после отмены препарата, увеличивает его клиническое значение.

Результаты клинического изучения позволили сформулировать показания к назначению кобазола: 1. постгеморрагические анемии; 2. анемии, резистентные к препаратам железа; 3. цитостатические и постлучевые лейкопении. Кобазол реко-

мендуется назначать внутримышечно по 1,0 мл 2% водного раствора ежедневно или 2,0 мл 2% раствора через день (курсовая доза 120-140 мг). Продолжительность лечения зависит от степени тяжести анемии (не более 15-20 инъекций). При необходимости курс лечения следует повторить через 1,5-2 месяца.

FRESH APPROACHES IN TREATING ANEMIA AND LEUCOPENIA IN GYNECOLOGY

E.V. Odareeva, L.G. Miller, S.I. Kulinich, B.A. Trofimov, L.V. Baikalova

(Irkutsk State Medical University, Irkutsk State Advanced Training Institute for Doctors, Irkutsk Institute of Chemistry, SB RAS)

An efficiency of new Russian preparation "cobazol" was tested for treating anemia and leucopenia for patients with gynecological pathology. For posthaemorrhagic anemia cobazol gives an evident haemostimulating effect, confirmed by the improvement of clinical indicators of peripheral blood. It has been shown for the first time that the efficiency of cobazol doesn't depend on the character of gynecological diseases and it is equally efficient for sharp and chronic posthaemorrhagic anemia. As opposed to traditionally used preparations of iron, cobazol provides a faster effect, the absence of accessory reactions from alimentary canal. Jointly with the applied cytotoxic therapy cobazol increases the leukocyte numbers, giving a more evident effect as opposed to widely used stimulators of leukopoiesis, in particular leukogene. It was shown for the first time that cobazol shows a dose-dependent therapeutic effect with the enhancing of accessory reactions to the preparation.

Литература

1. Байкалова Л.В., Домнина Е.С. Кобазол – эффективный стимулятор эритро- и лейкопоэза при лучевом поражении // Тезисы докладов IV Всесоюзной конференции "Химия, фармакология и механизмы действия противолучевых средств". – М., 1990. – С.72-74.
2. Болезни крови у пожилых: Пер. с англ. / Под ред. М.Дж. Денхэма, И. Чанарина. – М.: Медицина, 1989. – 352с.
3. Джаббаров Ю.К. Профилактика и лечение железодефицитной анемии у беременных. – Т.: Медицина, 1990. – 143с.
4. Журавская Э.Я. Железо-дефицитные состояния у женщин регионов Сибири (распространенность, факторы риска, питание, липиды крови, подходы к профилактике): Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 1992. – 48с.
5. Казакова Л.М., Гараничев В.С. Дефицит железа и состояние защитных сил организма // Педиатрия. – 1984. – №11. – С.50-53.
6. Козловская Л.В. Гипохромные анемии: дифференциальный диагноз и лечение // Новый мед. журнал. – 1996. – №5 – С.8-13.
7. Митерев Ю.Г., Валова Г.М., Замчий А.А. Профилактика и лечение железодефицитной анемии беременных... // В кн.: Анемия и анемические синдромы. – Уфа, 1991. – С.99-101.
8. Мордухович А.С. и др. Взаимодействие матери и плода при ЖДА. – Т.: Изд-во им. Ибн Сины, 1991. – 183с.
9. Омар Худа Салех. Клинико-иммунологическое обоснование применения тимогена и спленина в терапии хронического пиелонефрита в анемии у беременных: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Ташкент, 1992. – 20с.
10. Тесакова М.Л. Комплексное лечение анемии беременных с использованием лазеропунктуры: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Минск, 1992. – 20с.
11. Хасаев А.Ш. Некоторые аспекты эпидемиологии, клиники и лечения ЖДА в ДАССР // Межвуз. сборник научн. трудов "Депрессии кроветворения (анемии, гемоглобинопатии и лейкозы)" / Под ред. И.А. Шашова. – Ставрополь, 1988. – С.5-10.
12. Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов пищеварения и крови у беременных. – М.: Триада-Х, 1997. – 304с.
13. Joosten E., Vander Elst B., Billen J. Small-dose oral iron absorption test in anaemic and nonanaemic elderly hospitalized patients // Eur. J. Haematol. – 1997. – Vol.58. – N.2. – P.99-103.
14. Srikanth S.G., Prasanna J.S., Bhaskaram C. et al. Anemia and immune response // Lancet. – 1976. – Vol.1. – P.1307-1309.
15. Watson F.C. Routine iron supplementation – is it necessary? // Mod Midwife. – 1997. – Vol.7. – N.7. – P.22-26.