

ПРИМЕНЕНИЕ КОБАЗОЛА В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИЙ И ЛЕЙКОПЕНИЙ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Л.В. Байкалова, Е.В. Одареева, Н.В. Протопопова

(Россия, Иркутск, Государственный медицинский университет, Институт Химии СО РАН)

Резюме. В статье представлены данные об эффективности применения кобазола в терапии постгеморрагической анемии у женщин с различными гинекологическими заболеваниями, а так же положительное влияние кобазола на эритро- и лейкопоэз.

Ключевые слова: кобазол, анемия, гинекология.

Анемические состояния представляют значительную проблему медицины и по-прежнему привлекают внимание специалистов различных профилей: акушеров-гинекологов, гематологов, иммунологов [2, 3, 4, 7].

Актуальность изучения постгеморрагических анемий, сопровождающих большую часть гинекологической патологии, обуславливается не только их высокой частотой (от 6,5% до 67%) [3, 4, 7, 8, 9]. Сопровождаясь развитием тканевой гипоксии, дистрофических процессов, ростом частоты респираторных инфекций, обострений хронических заболеваний, анемические состояния крайне неблагоприятно влияют на течение основного заболевания и способствуют малой эффективности его излечения [2, 3, 5, 6].

В связи с этим, эффективная коррекция гематологических осложнений способствует повышению общей и неспецифической резистентности организма, что позволит улучшить результаты лечения гинекологической патологии.

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. Положительные результаты биологического изучения кобазола, показавшие его эффективность как стимулятора эритро- и лейкопоэза, а также Решения Фармакологического Государственного Комитета МЗ РФ о клинических испытаниях (протоколы № 2 от 27.01.94, № 1 от 29.01.98) послужили основанием для проведения настоящего исследования.

Целью исследования явилась оценка эффективности препарата «Кобазол» при лечении анемий и лейкопений у больных с гинекологической патологией, выявление его побочных реакций.

Материалы и методы. Для изучения эффек-

тивности кобазола как гемостимулятора использованы ретроспективные и проспективные наблюдения, проведенные у 279 согласившихся участвовать в исследовании 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 группа — 111 больных с различной гинекологической патологией, осложненной острыми и хроническими постгеморрагическими анемиями; II группа — 30 больных с онкологической патологией, осложненной цитотоксическими лейкопениями; III группа — контрольная с использованием плацебо — 30 больных с гинекологическими заболеваниями, осложненными острыми и хроническими постгеморрагическими анемиями; IV группа — ретроспективная — 56 больных с различными гинекологическими заболеваниями, осложненными постгеморрагическими анемиями (пролечены традиционно препаратами железа); V группа — ретроспективная — 52 больных 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 степень — у 28 (25,2%); III степень — у 9 (8,1%) больных. Анемия как осложнение геморрагического синдрома при миоме матки наблюдалась у 30,6% больных; при внутреннем эндометриозе — у 10,8%; после маточных кровотечений: при нарушении овариально-менструального цикла — у 11,7%; при внематочной беременности — у 13,7%; за счет осложненных медицинских абортов — у 17,1%; при самопроизвольных абортах — у 6,3%; при воспалительных процессах придатков матки — у 7,2%; после ДЭК — у 2,7% больных.

Больные II группы имели лейкопению трех степеней тяжести: I степень наблюдалась у 17 (56,6%); II степень — у 10 (33,3%); III степень — у 3 (10%) больных. Лейкопения как осложнение химиотерапии наблюдалась: при раке яичников — у 56,6% больных; раке молочной железы — у 13,3%; при лимфогранулематозе — у 3,3% женщин. Лейкопения как осложнение лучевой терапии установлена: при раке шейки матки — у 13,3%; раке эндометрия I стадии — у 3,3% женщин. 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 гинеколо-

гической 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.

Выбранные нами суточные и курсовые дозы, режимы введения кобазола являются унифицированными в соответствии с Решениями ФГК (протокол № 2 от 27.01.94) и специализированной комиссии по гематологическим препаратам (протокол № 2 от 1.04.93, № 1 от 15.11.94).

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.

Результаты и обсуждение. Клинический эффект кобазола получен у 88,3% больных с анемией и у 96,6% — с лейкопенией. Длительность применения кобазола составила 1-2 недели (в зависимости от исходного уровня гемоглобина в I группе и количества лейкоцитов во II группе).

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 костно-мозгового 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 ростка 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, 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 параметров лейкоцитарной формулы достоверных различий не найдено.

Что касается динамики гематологических показателей в группе плацебо, статистически значимых различий среди анализируемых данных выявлено не было.

Таким образом, использование кобазола в течение недели привело к полному выздоровлению 42,3% больных, страдающих постгеморрагическими анемиями. Для сравнения эффективности лечения анемического синдрома приведены данные применения препаратов железа и плацебо (табл. 1).

Результаты, полученные через 2 недели лечения анемии кобазолом 30 больных из I группы, 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 (рис. 2).

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.

Лейкопоэтическая активность кобазола более отчетливо проявилась в группе больных с медикаментозными лейкопениями (цитостатические, постлучевые). О стимулирующем влиянии кобазола на лейкопоэз свидетельствовало значительное увеличение количества лейкоцитов у больных II группы, особенно в сравнении с таковым эффектом лейкогена в контроле: 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 (рис.3).

При анализе полученных результатов до и после лечения кобазолом обнаружено значительное увеличение числа лейкоцитов у пролеченных больных почти вдвое (на 94%). В сравнении с исходными значениями параметров периферической крови после применения кобазола выявлена достоверная направленность в приросте эритроцитов, ретикулоцитов, уровня гемоглобина, гематокрита, числа тромбоцитов, что свидетельствует о стимулирую-

шем влиянии кобазола на все направления гемопоза одновременно. С этой точки зрения предлагаемый метод гемостимуляции представляет неоспоримый научный и практический интерес.

Сравнение количества лейкоцитов до и после лечения лейкогеном по общепринятой схеме выявило увеличение этого показателя лишь на 12% от исходного уровня. Лечение традиционным применением лейкогена определяло достоверную тенденцию в уменьшении количества эритроцитов, лимфоцитов, уровня гемоглобина, гематокритной величины. В связи с этим, эффективность кобазола в отношении медикаментозных лейкопений значительно превосходит таковую лейкогена (табл. 2), что дает реальную возможность сохранения нормальных значений количества лейкоцитов в условиях противоопухолевой химио- и лучевой терапии.

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 несущественными и находились в пределах нормальных значений.

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 у 12% женщин. 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. Таким образом, 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, проведенные исследования позволили сформулировать следующие выводы:

1. 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 у 88,3% больных.

2. При лечении лейкопении у больных онкологическими заболеваниями кобазол стимулирует лейкопоз, что подтверждается двукратным увеличением количества лейкоцитов. Клинический эффект кобазола отмечается на фоне проводимой цитостатической терапии у 96,6% больных.

3. Гемостимулирующее действие кобазола по эффективности превосходит широко используемые препараты железа и лейкоген для лечения анемии и лейкопении соответственно. Применение кобазола в течение первой недели обеспечивает нормализацию гематологических показателей у 42,3% больных с анемией и у 93,3% — с лейкопенией. Эффект от лечения препаратами железа и лейкогеном проявляется в более поздние сроки.

4. Побочные эффекты кобазола отмечались у 12% больных в течение 1-2 ч после введения препарата в виде общей слабости, тошноты, головокружения, локальной гиперемии кожных покровов и исчезали без дополнительных мер. Выбранные нами оптимальные доза и режим введения кобазола способствуют снижению частоты побочных реакций.

5. Курсовое применение (5-7 инъекций) кобазола при анемиях обеспечивает продолжительность устойчивого эффекта в течение 30 дней после отмены препарата с сохранением нормальных значений основных гематологических показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байкалова Л.В. Функциональные производные винилимидазолов — новые амбидентатные лигандные системы: Автореф... дисс. д-ра мед. наук. — Иркутск, 2001. — 55 с.

2. Дворецкий Л.И., Воробьев П.Х. Дифференциальный диагноз и лечение при анемическом синдроме. — М.: Нью Диамед, 1994. — 33с.

3. 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. — 48 с.

4. Карева Н.П. и др. Эпидемиологическая характеристика анемий в Новосибирске и Новосибирской области. // Consilium medicum. — 1999. — № 7. — С. 11-14.

5. Козловская Л.В. Гипохромные анемии: дифференциальный диагноз и лечение. // Новый мед. журнал. — 1996. — № 5 — С. 8-13.

6. Руководство по эндокринной гинекологии. / Под ред. Е.М. Вихляевой. — М.: МИА, 1997. — 768 с.

7. Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов пищеварения и крови у беременных. — М.: Триада-Х, 1997. — 304 с.

8. Arija Val V., Fernandez Ballart J., Salas Salvady J. Iron deficiency and ferropenic anemia in the Spanish population. // Med. Clin. (Barc). — 1997. — Vol. 109. — №11. — P. 425-430.

9. Looker A. C., Dallman P. R., Carroll M. D., et al. Prevalence of iron deficiency in the United States. // JAMA. — 1997. — Vol. 277. — №12. — P. 973-976.

USE OF COBASOL IN ANEMIA AND LEUCOPENIA TREATMENT IN GYNECOLOGICAL PRACTICE

L.V. Baikalova, E.V. Odareeva, N.V. Protopopova

(Russia, Irkutsk State Medical University, Irkutsk Institute of Chemistry of Siberian department of Russian Academy of medical sciences)

Data of efficacy Cobasol in therapy of post hemorrhage anemia in wemen with different gynecological deseas-
sis its positive influence to erytro— and leucopoiesis are present.

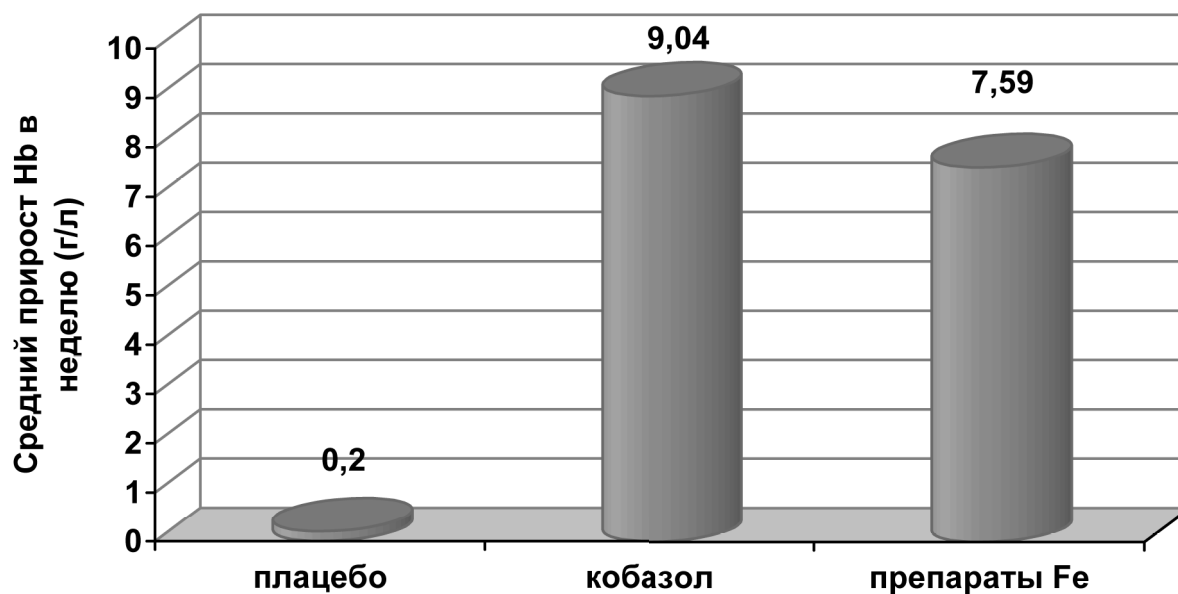


Рис. 1. Сравнительная эффективность терапии кобазолом, препаратами железа и в группе плацебо

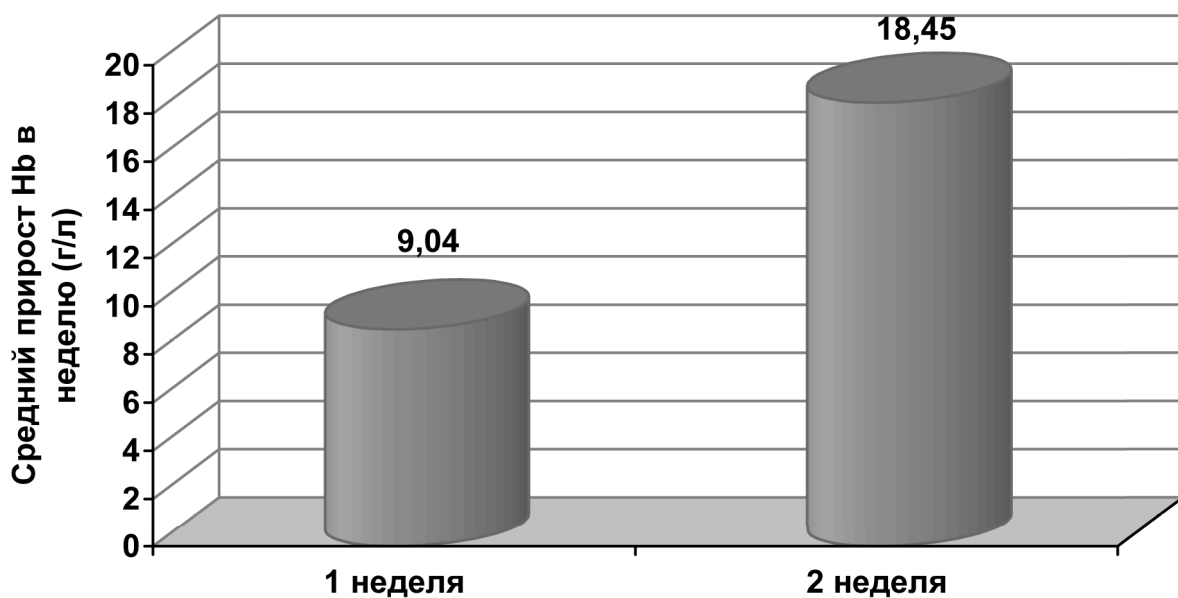


Рис. 2. Диаграмма изменения уровня гемоглобина в единицу времени у гинекологических больных I группы, пролеченных кобазолом.

Таблица 1

Сравнительная эффективность лечения анемии кобазолом (I группа), препаратами железа (III группа) и в группе плацебо (IV)

Эффективность лечения	Исследуемые группы		
	I (n=111)	III (n=30)	IV (n=56)
Нет эффекта	11,7%	80%	13,3%
Незначительный эффект	18,0%	10%	40,0%
Неполное выздоровление	25,2%	10%	43,2%
Полное выздоровление	42,3%	—	3,3%
Отменен	2,7%	—	—

Таблица 2

Сравнительная эффективность лечения лейкопении кобазолом (II группа) и лейкогеном (V группа)

Эффективность лечения	Исследуемые группы	
	II (n=30)	V (n=52)
Нет эффекта	3,3%	4,8%
Незначительный эффект	—	11,5%
Неполное выздоровление	3,3%	15,4%
Полное выздоровление	93,3%	25,0%

© ПЕТУХОВ А.А., КРАВЧУК Н.В., ПРОТОПОПОВА Н.В., НАРАНЦЭЦЭГ Б. —

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КЩС И ГАЗОВ КРОВИ У ПЕРВО- И ПОВТОРНОБЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПО ТРИМЕСТРАМ БЕРЕМЕННОСТИ

А.А. Петухов, Н.В. Кравчук, Н.В. Протопопова, Б. Наранцэцэг
(Россия, Иркутск, Государственный медицинский университет,
Научный центр медицинской экологии Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН)

Резюме. Проведён анализ кислотно-щелочного состояния у 23 беременных. Имеются определённые различия в изменении КЩС и газообмена как показателя адаптивных возможностей организма беременной женщины в зависимости от срока беременности. Насыщение организма беременной женщины кислородом возрастает с увеличением срока беременности. Особенности изменений КЩС и газов крови позволяют сделать заключение о том, что у первобеременных в отличие от повторнобеременных в большинстве наблюдений имеются признаки умеренной дезадаптации.

Ключевые слова: беременность, кислотно-щелочное равновесие.

Газообмен является одним из необходимых звеньев обменных процессов организма, на поддержание его тратится энергия, вырабатываемая за счёт окислительно-восстановительных реакций, происходящих в организме. Одним из показателей, отображающих адаптационные возможности системы «мать-плацента-плод», является изменение уровня энергозатрат, обусловленных поглощением кислорода организмом матери [1,2,5,7]. Полагаем, что изучение обменных процессов в организме беременной женщины поможет лучше понять физиологию системы «мать-плацента-плод», выявить патогенетические механизмы развития гипоксии плода и найти способы коррекции данного осложнения беременности.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач нами было обследовано в динамике беременности 23 пациентки, которые наблюдались и родоразрешались в Иркутском областном перинатальном центре за период с 2003 по 2004 годы. Из них первая группа состояла из 11 первобеременных и вторая — из 12 повторнобеременных женщин. Газообмен мы изучали с помощью спироэргометрии и газоанализатора Erich Jaeger Oxycon Champion (Germany); AVL-Opti-1 (USA). Все результаты клинических и лабораторных исследований были обработаны с помощью современных математических методов [4,6]. При изучении материалов исследования использовались программные статистические пакеты Statistica v.

6, Biostat, [3,4,8]. Обработка вариационных рядов включала подсчёт среднеарифметических величин, ошибки средних, среднего квадратичного отклонения. Наблюдения и обследования пациенток проводилось на базе Иркутской государственной областной клинической больницы; Областного перинатального центра; Отделения функциональной диагностики Областного клинического консультативно-диагностического центра. Обработка материалов производилась лабораторией эпидемиологии, моделирования и прогнозирования НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН.

При изучении газообменных процессов нами использовались следующие показатели: pH крови; $p\text{CO}_2$ — парциальное давление углекислого газа в мм. рт. ст.; $p\text{O}_2$ — парциальное давление кислорода в мм. рт. ст.; SatO_2 — сатурация в %; BV — буферные основания (сумма всех химических буферов крови) (мэкв/л); BE — избыток или недостаток оснований в крови (мэкв/л); HCO_3^- — истинный бикарбонат (содержание HCO_3^- , мэкв/л).

Результаты и обсуждение. Установлено, что показатель pH крови у первобеременных в I триместре соответствовал норме (7,35-7,43) и составлял в среднем $7,38 \pm 0,01$. Во II и III триместрах pH крови возрастала до 7,46 и 7,48 соответственно, что указывало на субкомпенсированный алкалоз. Данное положение также подтверждается показателем BE — $5,6778 \pm 1,27$ в III триместре беременности. Парциальное давление углекислого газа