

Диагностика и лечение анемий при заболеваниях органов женской репродуктивной системы

Н. И. Стулков¹, М. Н. Стрельникова², И. Н. Наумова³, Е. С. Минина¹

¹ФГБУ «Поликлиника №3» УД Президента РФ,

²Государственное учреждение здравоохранения Москвы Городская поликлиника №70, Управления здравоохранения Западного административного округа Москвы,

³ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздравсоцразвития РФ

В исследование включены данные, полученные при обследовании и лечении 173 больных с патологией женской репродуктивной системы. Цель исследования – оптимизация дифференциальной диагностики и лечения анемий при гинекологических заболеваниях. Выявлено, что анемии при доброкачественных заболеваниях женской репродуктивной системы независимо от наличия нарушения менструальной функции являются железодефицитными, чаще возникают при миоме матки. У ряда больных определены неадекватно низкая продукция эритропоэтина, увеличение содержания гепцидина выше нормальных значений. Лечение необходимо проводить пероральными препаратами железа, доказана его эффективность, которая ниже при выраженной гипохромии эритроцитов и снижении процентного содержания эритроцитов в костном мозге.

Ключевые слова: анемия, доброкачественные заболевания женской репродуктивной системы.

The present research uses findings obtained after examination and treatment of 173 patients with pathologies of female reproductive system. The aim of the present study was to optimize differential diagnostics and treatment of anaemias in gynecological diseases. It has been found out that anaemias in benign processes in the female reproductive system irrespective of disorders in their menstrual function are iron-deficient and develop most often in hysteromyoma. Some patients were revealed to have an inadequately low erythropoietin production and increased hepcidine levels. Treatment must include peroral iron preparations. Their effectiveness has been proven though it is less in marked erythrocyte hypochromia and decreased erythrocyte levels in bone marrow.

Key words: anemia, benign diseases in female reproductive system.

Основной причиной развития анемии, т.е. снижения концентрации гемоглобина (Hb) в сыворотке крови ниже 120 г/л [4], считаются обильные месячные кровотечения, которые, как правило, связаны с наличием гинекологических заболеваний [1, 10]. Распространенность анемий у женщин детородного возраста в некоторых регионах России достигает 30 – 60% [5]; приблизительно 70 – 80% всех анемий являются железодефицитными (ЖДА) [6], другие развиваются в связи с наличием воспалительного, инфекционного или опухолевого заболевания и называются анемиями хронических болезней (АХБ). Они характеризуются неадекватной продукцией эндогенного эритропоэтина (ЭПО). ЖДА являются гипохромными анемиями с низким содержанием сывороточного железа (СЖ) и ферритина сыворотки (ФС) [1, 6]. Напротив, при АХБ на фоне функционального железодефицита, т.е. снижения СЖ, определяется повышение ФС, что в настоящее время объясняется высоким содержанием железорегуляторного белка гепцидина. Доказанные нарушения в иммунной системе при хронических болезнях способствуют высокой инфекционной заболеваемости при ЖДА, тем самым утяжеляя течение процесса у этих пациенток [9, 13]. Тяжесть анемии существенно влияет на течение беременности [7], трудоспособность и качество жизни пациенток. В настоящее время установлено, что наиболее драматическим последствием анемии для здоровья человека является повышение риска материнской и детской смертности [11]. Разработаны рекомендации по лечению ЖДА с применением различных железосодержащих препаратов и методов их введения, описаны показания и сроки для применения того или иного метода [8]. Доказано, что антианемическую терапию при патологии женской репродуктивной системы необходимо проводить в сочетании с лечением основного заболевания [10]. Так, например, применение препаратов ре-

комбинантного эритропоэтина (рч-ЭПО) в сочетании с препаратами железа считается патогенетически обоснованным методом лечения анемии у больных с миомой матки. Это, вероятно, связано с синдромом неадекватно низкой продукцией ЭПО [2], что предполагает развитие анемии у этих пациенток по типу АХБ. Однако, кроме наличия связи с кровопотерей, в настоящее время нет других достоверных данных о влиянии патологического процесса и сопутствующих заболеваний на развитие анемии у гинекологических больных, а соответственно не разработаны и рекомендации по дополнительному обследованию и адекватному лечению данной категории пациенток. Не определен прогноз терапии анемий, связанных с заболеваниями женской репродуктивной системы.

Таким образом, большая частота встречаемости, разнообразие причин и механизмов развития анемии на фоне отмеченного в последнее время роста частоты гинекологических заболеваний доказывают необходимость разработки современных дифференциально-диагностических и прогностических критериев течения анемии, определения оптимальных, патогенетически обоснованных методов лечения.

Цель настоящего исследования – оптимизация дифференциальной диагностики и лечения анемий при гинекологических заболеваниях.

Материалы и методы

В исследование включены данные, полученные при обследовании и лечении 173 пациенток с заболеваниями репродуктивной системы: 54 больных фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки (дисплазия шейки матки, лейкоплакия шейки матки, хронический цервицит, полип цервикального канала, миома шейки матки), 37 – с гиперплазией эндометрия, полипом эн-

дометрия, эндометритом, 33 – с доброкачественными и пограничными опухолями яичников (кистома, цистаденома, эндометриодная киста), 41 – с миомой матки, 8 пациенток с менометроррагиями неясного генеза.

Лабораторные методы обследования:

- клинический анализ крови с определением гемоглобина (Hb, г/л), эритроцитов (RBC, $\cdot 10^{12}/л$), среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН, пг), ретикулоцитов;
- биохимический анализ крови с определением СЖ (мкмоль/л), ФС (мкг/л);
- ЭПО (МЕ/л), гепцидин (мг/л), фактор, индуцированный гипоксией (HIF-1 α , нг/л), двухвалентный металлотранспортер (ДМТ-1, нг/л), ферропортин (ФРТ, нг/л);
- цитологическое исследование пунктата костного мозга.

Из 173 пациенток анемия выявлена у 91.

Диагноз ЖДА устанавливали при наличии Hb < 120 г/л, гипохромного характера анемии (МСН < 27 пг, MCV < 80 фл, цветовой показатель < 0,8), абсолютного дефицита железа (СЖ < 12 мкмоль/л и ФС < 30 мкг/л). Если были выявлены лабораторные критерии АХБ, тогда данные анемии классифицировались как ЖДА + АХБ. Критерии АХБ: низкая продукция ЭПО, неадекватная степени тяжести анемии – отношение логарифма определяемого (О) уровня ЭПО к логарифму предполагаемого (П) уровня ЭПО ($O/P \log \text{ЭПО}$) < 0,9 [12], увеличение гепцидина выше референсных значений [3].

Субъективное состояние, определяющее качество жизни, у гинекологических больных оценивали по относительному количеству пациенток с наличием любого из симптомов анемии (слабость, головокружение).

Эффективность лечения анемии оценивали через 4 нед от его начала по следующим параметрам: прирост Hb за время лечения, улучшение субъективного состояния больных до и после терапии препаратами железа.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов описательной статистики с помощью программного обеспечения Microsoft office Excel 2007.

Оценку адекватности продукции ЭПО тяжести анемии в группе гинекологических больных с анемией проводили с помощью $O/P \log \text{ЭПО}$ [3]. В качестве модели адекватности продукции ЭПО степени анемии использовали зависимость Hb – ЭПО, полученную в эталонной группе больных с постгеморрагической ЖДА (12 больных с постгеморрагической анемией при заболеваниях желудочно-кишечного тракта).

Для статистического анализа и описания показателей использовали среднее значение признака (M) \pm стандартное отклонение (SD). Сравнение параметров проводили по данным среднего значения признака \pm стандартная ошибка (m). При альтернативной форме учета проводили статистическую оценку нулевого и 100% эффекта. Для определения статистической значимости различий применяли t -критерий Стьюдента. Зависимость показателей определяли методом корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции (r) и его значимости – $t(r)$. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследовали распространенность анемии в общей группе гинекологических больных, которая выявлена у 38% пациенток, наиболее часто (65%) – у больных миомой матки, что статистически значимо выше, чем в общей группе ($p < 0,001$).

В целом анемии при гинекологических заболеваниях определены как железодефицитные – гипохромные гиперрегенераторные анемии с низким содержанием СЖ и ФС, что доказано корреляцией Hb – МСН в группе гинекологических больных с анемиями ($r = 0,35, p < 0,05$), повышением количества ретикулоцитов в группе больных с анемией до $24,5 \pm 0,35\%$ выше нормы (5 – 15%), снижением СЖ до $4,3 \pm 0,72$ мкмоль/л, ФС до $7,4 \pm 3,6$ мкг/л.

В рамках проведенного исследования оценивали адекватность содержания ЭПО степени тяжести анемии у 9 пациенток с гинекологической патологией (миома матки, хронический сальпингоофорит, киста яичника, дисплазия шейки матки). Установлено статистически значимое снижение содержания ЭПО ($70,6 \pm 51,5$ МЕ/л, $p < 0,05$) у гинекологических больных с концентрацией Hb $77,8 \pm 13,8$ г/л по сравнению с аналогичным показателем в эталонной группе ($295,7 \pm 267,1$ МЕ/л), имеющих сходные показатели Hb ($70,4 \pm 14,3$ г/л). Показатель $O/P \log \text{ЭПО}$ в исследуемой группе составил $0,89 \pm 0,1$ ($p < 0,05$), что свидетельствует о неадекватном содержании ЭПО ($O/P \log \text{ЭПО} < 0,9$) [3].

Полученные данные подтверждают влияние хронической болезни на развитие анемии при патологии женской репродуктивной системы как одной из основных причин ее развития. На основании проведенного исследования клинической картины заболевания, содержания ФС и ЭПО была разработана схема дифференциальной диагностики анемий при гинекологических заболеваниях (см. рисунок).

С учетом того, что анемия наиболее часто встречается при миоме матки, причем в группе больных с миомой матки больших размеров и/или быстрым ростом средние показатели Hb находятся в пределах анемии легкой степени ($107,89 \pm 20,10$ г/л), данная патология отнесена к заболеваниям с высоким риском развития анемии. По полученным данным, назначение препаратов железа показано всем гинекологическим больным при уровне Hb ниже 120 г/л, больным с миомой матки больших размеров и/или быстрым ростом независимо от концентрации Hb с учетом объема лечебных мероприятий.

Для получения дополнительных данных о влиянии доброкачественных заболеваний женской репродуктивной системы на метаболизм железа провели изучение

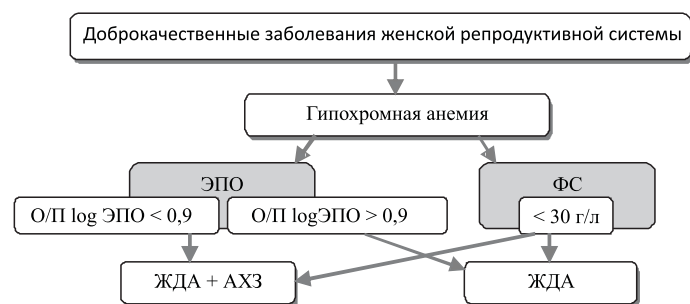


Рисунок. Схема дифференциальной диагностики анемий при гинекологических заболеваниях.

показателей HIF-1 α , гепцидина, ДМТ-1, ФРП у 14 гинекологических больных с анемией из общей группы. Выявлено повышение HIF-1 α (основного транскрипционного активатора эритропоэза) в сыворотке гинекологических больных ($7,18 \pm 8,62$ нг/л, норма – $1,5 - 6,0$ нг/л), что свидетельствует о выраженном влиянии дефицита кислорода и стимуляции выработки ЭПО. Доказано увеличение содержания гепцидина ($108,75 \pm 40,08$ мг/л, норма – $60 - 85$ мг/л), что приводит к дефициту ФРТ ($0,43 \pm 0,21$ нг/л, норма – $3,1 \pm 0,2$ нг/л), обеспечивающего транспорт молекул железа через мембрану эритроцита в периферическую кровь, что объясняет наличие ЖДА при заболеваниях женской репродуктивной системы, даже при отсутствии нарушений менструальной функции.

Коррекцию анемии при гинекологической патологии, заболеваниях ЖКТ и их сочетании проводили с использованием препаратов железа: сорбифер дурулес по 1 таблетке (100 мг железа II) 2 раза в день до нормализации всех эритроцитарных показателей (Hb, MCH, MCV, ЦП) и обмена железа (ФС). Изучили прогностические признаки и эффективность лечения ЖДА у 31 гинекологической больной из общей группы.

За основу определения прироста Hb взяли значение медианы изменения концентрации Hb в исследованной выборке в течение первого месяца лечения (min = 8 г/л в месяц, max = 54 г/л в месяц), которое составило около 30 г/л. Анализ результатов проведенного лечения ЖДА выявил прогностические признаки низкого прироста Hb за первый месяц лечения ЖДА (< 30 г/л в месяц): низкие показатели MCH ($19,1 \pm 4,3$ пг, $p < 0,05$), снижение содержания эритрокарицитов в костном мозге при первичном обследовании ($18,4 \pm 7,6$ %) по сравнению с группой больных с приростом Hb > 30 г/л в месяц (MCH $25,0 \pm 4,1$ пг, эритрокарицитов $45,8 \pm 8,4$ %), что может рассматриваться как угнетение или блок эритропоэза.

При назначении препаратов железа гинекологическим больным с анемией не выявлено связи тяжести ЖДА и перспектив ее лечения. Проведенная антианемическая терапия у гинекологических больных показала свою эффективность: в течение первого месяца выявлен статистически значимый прирост концентрации Hb в общей группе гинекологических больных с ЖДА с $84,5 \pm 15,6$ до $103,2 \pm 8,2$ г/л ($p < 0,001$), уменьшилось количество пациенток со слабостью и головокружением с 18 из 31 (58%) до 5 (16%, $p < 0,01$).

Лечение ЖДА при гинекологических заболеваниях не приводит к быстрому подъему Hb при «функциональном дефиците» железа (выраженной гипохромии на фоне отсутствия различий в содержании СЖ и ФС) и при сужении эритроидного ростка кроветворения, которые могут рассматриваться как признаки АХБ. У данной категории больных при наличии тяжелой анемии следует проводить исследование обмена железа и ЭПО и при отсутствии ответа на лечение пероральными препаратами железа можно решить вопрос о смене тактики лечения. Рекомендовать назначение парентеральных препаратов железа при наличии стойкой гипохромии (так как доказано превышение содержания гепцидина при гинекологических заболеваниях и снижение ферропортина, что снижает биодоступность пероральных препаратов железа) или рч-ЭПО в качестве патогенетически обоснованной терапии АХБ. Применение рч-ЭПО в сочетании с препаратами железа показано при резистент-

ном течении ЖДА, доказанном снижении содержания ЭПО на фоне нормальных показателей ФС.

Проведена работа по изучению клинических симптомов анемий, эритроцитарных и ретикулоцитарных показателей, ЭПО при гинекологических заболеваниях. Исследованы дополнительные параметры обмена железа и регулирующие его белки, маркеры воспаления в указанной группе больных. Таким образом, получены уникальные данные, позволяющие охарактеризовать и провести дифференциальную диагностику анемий, разработать лечебную тактику и выявить особенности ответа на лечение препаратами железа при заболеваниях женской репродуктивной системы.

Выводы

1. Анемии, возникающие вследствие заболеваний женской репродуктивной системы, независимо от наличия нарушения менструальной функции являются железодефицитными. Снижение концентрации гемоглобина выявлено у 38% гинекологических больных, чаще при миоме матки (65%, $p < 0,001$).

2. При анемиях, связанных с гинекологической патологией, у ряда больных выявлены неадекватно низкая продукция эритропоэтина (О/П log ЭПО = $0,89 \pm 0,1$, $p < 0,05$), увеличение содержания гепцидина выше референсных значений ($108,75 \pm 40,08$ мг/л). Полученные данные свидетельствуют, что у части пациенток ЖДА имеет признаки анемии хронических болезней.

3. Доказана эффективность использования железосодержащих препаратов в течение первого месяца у пациенток с анемией, связанной с доброкачественными заболеваниями женской репродуктивной системы. Прирост концентрации гемоглобина при лечении ЖДА не зависит от тяжести анемии, ниже при наличии выраженной гипохромии эритроцитов ($19,1 \pm 4,3$ пг, $p < 0,05$) и снижении содержания эритрокарицитов в костном мозге ($18,4 \pm 7,6$ %, $p < 0,05$).

Литература

1. Амелюшкина В. А. В кн. *Лабораторная диагностика* / ред. В.В.Долгов, О.П. Шевченко. – М.: Изд. «Реафарм». – 2005. – С. 107 – 109.
2. Бурлев В. А., Коноводова Е. Н. // *Пробл. репродукции.* – 2004. – № 3. – С. 27 – 33.
3. Демихов В. Г., Морщакова Е. Ф., Павлов А. Д. // *Гематол. и трансфузиол.* – 2006. – № 5. – С. 31 – 34.
4. Козинец Г. И., Погорелов В. М. и др. *Кровь: Клинический анализ. Диагностика анемий и лейкозов. Интерпретация результатов / Практ. руководство.* – М.: Медицина XXI, 2006. – 256 с.
5. Козинец Г. И., Сарычева Т. Г., Луговская С. А. и др. *Гематологический атлас: настольное руководство врача – лаборанта.* – М.: Практическая медицина, 2008. – 187 с.
6. Луговская С. А., Почтарь М. Е. // *Клин. Лаб. диагност.* – 2002. – № 9. – С. 16.
7. Сидорова И. С., Гуриев Т. Д., Овсянникова, Т. В. / *Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / Под ред. И. С. Сидоровой.* – М.: МИА, 2002. – 349 с.