

Анемии при заболеваниях женской репродуктивной системы

Н.И. Стуклов

Российский университет дружбы народов, г. Москва

«ПОЛИКЛИНИКА»; № 3; 2014; стр. 1-3.

Статья посвящена исследованию причин развития анемий и их характеристик у пациенток с гинекологическими и онкогинекологическими заболеваниями. Автором описаны изменения в анализах крови у 309 пациенток с патологией женской репродуктивной системы. Полученные данные свидетельствуют, что вероятность выявления анемии зависит не от патологической кровопотери, характерной для некоторых заболеваний, а от локализации патологического процесса и его формы. В общем, анемии при доброкачественных заболеваниях соответствуют критериям железодефицитной анемии и адекватно лечатся препаратами железа. Наоборот, при злокачественных заболеваниях у женщин, несмотря на гипохромный характер анемии, лечение эффективно только при использовании препаратов эритропоэтина в сочетании с препаратами железа, что связано с неадекватной продукцией эндогенного эритропоэтина.

Ключевые слова: анемия у женщин, гинекологические заболевания, онкогинекологические заболевания, железодефицитная анемия, препараты железа, неадекватная продукция эритропоэтина, лечение эритропоэтином.

Женщины репродуктивного возраста являются группой риска по развитию анемии, что связано с наличием у них физиологической кровопотери, снижающей запасы железа в депо [1, 2]. В качестве основной причины развития железодефицитной анемии в указанной группе рассматриваются обильные менструации, которые, как правило, связаны с наличием гинекологической патологии [3]. Помимо гиперполименореи возможны также ациклические кровянистые выделения из половых путей и маточные кровотечения, которые могут быть клиническим проявлением заболеваний эндометрия, миомы матки, рака шейки матки, наблюдаются у 70% больных раком тела матки, в сочетании с анемией наиболее характерны для саркомы матки, являются частыми симптомами гранулезоклеточной опухоли яичников [4]. В настоящее время хорошо изучено угнетающее воздействие злокачественных опухолей на кроветворение [5]. Таким образом, анемии при гинекологической и онкогинекологической патологии развиваются по причине нарушения как гемоглобинообразования в связи с дефицитом железа, так и депрессии кроветворения. Для характеристики таких анемий в современной клинической практике используются понятия железодефицитной анемии (ЖДА), анемии хронической болезни (АХБ), анемии злокачественного новообразования (АЗН). Принципиально данные анемии отличаются наличием или отсутствием абсолютного дефицита железа, адекватностью выработки эндогенного эритропоэтина (ЭПО) и наличием того или иного заболевания [6–10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены данные, полученные при обследовании и лечении 309 больных, которые разделены на пациенток с доброкачественными заболеваниями (гинекологические больные (патология эндометрия, миома матки, заболевания шейки матки, яичников), $n=132$) и пациенток со злокачественными заболеваниями женской репродуктивной системы (онкогинекологические больные (рак вульвы, шейки матки, эндометрия, саркома матки, опухоли яичников), $n=177$). Больные обследованы у гинеколога, онкогинеколога, проанализированы

лабораторные данные: концентрация гемоглобина (Hb), среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН), сывороточное железо (СЖ), ферритин сыворотки (ФС), ЭПО, ретикулоциты (ret%) [11–14].

Критерии ЖДА: гипохромная анемия ($Hb < 120$ г/л, $МСН < 27$ пг) и абсолютный дефицит железа ($СЖ < 12$ мкмоль/л, $ФС < 30$ мкг/л) в сочетании с установленным фактом патологической кровопотери (гиперполименорея, менометроррагия). Критерии АХБ: гипо- или нормохромная анемия ($Hb < 120$ г/л, $МСН ? 27$ пг), отсутствие абсолютного дефицита железа (повышение $ФС > 30$ мкг/л), неадекватно низкая продукция ЭПО степени тяжести анемии – отношение определяемого к предполагаемому (О/П) $\log ЭПО < 0,9$ в сочетании доказанным хроническим воспалительным заболеванием (инфекция, гиперпластическое заболевание, доброкачественные опухоли). Критерии АЗН: аналогично АХБ, но в сочетании доказанной злокачественной опухоли [11, 14, 15].

Коррекцию анемии гинекологических больных проводили пероральными препаратами двухвалентного железа по 100 мг дважды в сутки (в пересчете на атомарное железо) [16–18]. При выборе пероральных средств для лечения ЖДА у взрослых рекомендуется использовать неорганические соли или жидкие формы органических солей железа, например Тотема, которые более предпочтительны, поскольку всасывание происходит на большей поверхности при меньших локальных концентрациях. По результатам проведенных нами исследований [19, 20] Тотема быстро повышает уровень гемоглобина и хорошо переносится пациентами, благодаря наличию в составе глюконата железа в сочетании с медью и марганцем. Медь участвует в механизмах активного транспорта железа, утилизации железа в тканях и антиоксидантной защите клеток. Марганец участвует в транспорте железа внутрь клеток, синтезе гемоглобина и антиоксидантной защите митохондрий. Прием Тотема вызывает в 2–3 раза меньше побочных эффектов, чем сульфаты железа, что увеличивает приверженность к лечению [21].

У онкогинекологических больных также использовали препараты двухвалентного железа изолированно и в сочетании с рекомбинантным человеческим эритропоэтином (рч-ЭПО) в дозе 10 000 МЕ 3 раза в неделю [5, 15]. Эффективность лечения анемии оценивали через 4 нед после его начала при доброкачественных и через 8 нед при злокачественных заболеваниях женской репродуктивной системы. В качестве критериев эффективности использовали:

- 1) прирост Hb за время лечения;
- 2) улучшение субъективного состояния больных до и после лечения по наличию жалоб на слабость, головокружение и одышку (у онкогинекологических больных);
- 3) количество больных, которым проведены гемотрансфузии в течение 8 нед после начала наблюдения (у онкогинекологических больных).

Цель исследования: определение характеристик анемии при патологии половой сферы у женщин для поиска наиболее адекватного метода ее коррекции.

Собственные результаты

Исследовали распространенность анемии в общей группе гинекологических больных, которая выявлена у 50 из 132 паци-

енток (38%). Определили наиболее частую причину развития анемии у гинекологических больных – это миома матки. При заболевании миомой матки относительное количество больных с анемией составило 15 из 23 (65%), что статистически значимо выше, чем в общей группе ($p < 0,001$), хотя клинически выраженные менометроррагии наблюдали только у 4 больных (17,5%). Среди пациенток с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки без патологических кровотечений выявили 14 из 44 (32%) обследованных с низкой концентрацией гемоглобина (Нб). При доброкачественных и пограничных опухолях яичников анемию отметили у 12 из 31 больной (39%), а кровянистые выделения из половых путей были только у двух пациенток (6%). У 9 из 34 пациенток (26%) с гиперпластическими заболеваниями эндометрия также были низкие значения Нб, из которых основной причиной его снижения являлась гиперполименорея у 14 из 20 больных (70%) с гиперплазией эндометрия и у 4 из 6 больных (66,6%) с полипами эндометрия.

Таким образом, анемию выявили при патологической кровопотере, которая является закономерным следствием гиперпластических процессов эндометрия, и у больных миомой матки, заболеваниями шейки матки и яичников без выраженной патологической кровопотери (физиологический менструальный цикл), наиболее часто анемия выявляется при миоме матки.

В целом, анемии при гинекологических заболеваниях определили как железодефицитные – гипохромные гиперрегенераторные анемии с низким содержанием сывороточного железа и ферритина, что доказано (средним МСН, равным $25,51 \pm 4,13$ пг, значимой корреляцией Нб – МСН ($r = 0,35$, $p < 0,05$), повышением ret до $24,5 \pm 0,35\%$, снижением СЖ до $4,3 \pm 0,72$ мкмоль/л, ФС до $7,4 \pm 3,6$ мкг/л). Выявили снижение количества эритроцитов ($p < 0,05$) при сохранной и неизменной менструальной функции у больных с миомой матки больших размеров и/или быстрым ростом и тяжелой дисплазией шейки матки (СIN III) по сравнению с другими обследованными с миомой матки и легкой дисплазией шейки матки (СIN I) соответственно, несмотря на схожие показатели Нб и МСН в этих группах. Неадекватно низкое содержание ЭПО степени тяжести анемии ($O/P \log (ЭПО) < 0,9$) доказано у 67% гинекологических больных с анемией.

У 90 из 177 пациенток (51%) со злокачественными опухолями женской репродуктивной системы выявили анемию до начала противоопухолевого лечения. Содержание Нб < 120 г/л определили у 25 из 70 больных раком тела матки (36%), у 32 из 49 пациенток с раком шейки матки (65%), у 57% больных саркомой матки (4 из 7) и раком яичников (24 из 42), у 5 из 9 обследованных с раком вульвы (56%). Снижение концентрации Нб непосредственно не связано с хронической кровопотерей, что видно на примере рака тела матки, где анемия развивается статистически реже, чем в общей группе ($p < 0,001$), хотя по проведенному анализу клинических проявлений кровопотеря как клинический симптом заболевания является наиболее характерной именно при данной патологии (в 63%). Кровянистые выделения и маточные кровотечения в дебюте заболевания выявили у 56 из 155 больных (36%) в общей группе, у большинства (33 из 52) пациенток с раком тела матки и 19 из 41 больной (47%) раком шейки матки. При сравнении показателей периферической крови между группами с и без кровянистых выделений не получили различий по тяжести анемии.

Проанализированы данные гематологических и биохимических показателей у онкогинекологических больных. Выявили снижение продукции эритроцитов (значимая корреляция Нб – RBC ($r = 0,5$, $p < 0,001$), снижение ret до $4,7 \pm 3,1\%$) на фоне неадекватной продукции ЭПО, которую доказали по положительной корреляции Нб - ЭПО ($r = 0,65$) и прямой зависимости показателей по уравнению линейной регрессии ($\log ЭПО = 0,01 \times Нб - 0,06$). Железодефицитный характер анемии в группе он-

когинекологических больных подтвердили низким средним МСН ($27,38 \pm 3,65$ пг) и значимой корреляцией Нб – МСН ($r = 0,4$, $p < 0,01$), низким содержанием ФС ($34,3 \pm 16,5$ мкг/л), нехарактерным для АЗН.

Таким образом, анемия при злокачественных заболеваниях женской репродуктивной системы является анемией злокачественных новообразований, но с выраженным дефицитом железа как абсолютного, так и функционального характера.

Проведен анализ эффективности лечения анемий, связанных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями женской репродуктивной системы. Прирост концентрации гемоглобина у гинекологических больных на фоне препаратов железа не зависел от тяжести анемии, в среднем был 30 г/л через месяц после начала терапии, однако разброс составил от 10 до 50 г/л/месяц. Длительность лечения составила от 3 до 6 мес. В работе доказана эффективность использования препаратов железа у больных с анемией, обусловленной доброкачественными заболеваниями женской репродуктивной системы, поэтому они (предпочтительно жидкие органические формы, такие как Тотема) могут рекомендоваться всем пациенткам данной группы в качестве первой линии терапии.

Учитывая наличие как гипохромии, так и признаков АХБ, лечение АЗН у онкогинекологических больных данной группы больных проводилось по двум схемам, указанным ранее. Результаты лечения в группе, получившей препараты рч-ЭПО в сочетании с пероральными препаратами железа, выявили статистически значимое уменьшение процента пациенток с симптомами анемии со 100% до 57% ($p < 0,01$). Наоборот, у пациенток, которым не проводили патогенетически обоснованную коррекцию анемического синдрома, определили достоверное снижение концентрации Нб с $97,5 \pm 7,3$ г/л до $82,5 \pm 15,6$ г/л ($p < 0,01$), увеличение количества больных, которым в течение 8 нед наблюдения проведены гемотрансфузии с 0% до 40% ($p < 0,01$). Таким образом, подтверждена эффективность использования препаратов рч-ЭПО и пероральных препаратов железа при лечении анемии у больных злокачественными заболеваниями женской репродуктивной системы. Такая схема лечения, с учетом имеющихся литературных данных, может быть рекомендована этим пациенткам.

Заключение и практические рекомендации

Доказан, прежде всего, железодефицитный характер анемии у гинекологических больных, хотя не подтверждена связь анемии с патологической кровопотерей. Установлено, что данные состояния часто сопровождаются неадекватно низкой продукцией ЭПО степени тяжести анемии (в 67%), снижением продукции эритроцитов при гиперпластических и диспластических процессах, что доказывает смешанный генез анемии (ЖДА+АХБ) при доброкачественных заболеваниях.

Особенности анемии онкогинекологических больных – это АЗН с доказанной неадекватной выработкой ЭПО степени тяжести анемии, характеризующаяся гипохромией эритроцитов, что может быть связано с особенностью злокачественных заболеваний женской репродуктивной системы – частыми кровянистыми выделениями и маточными кровотечениями в дебюте заболевания, то есть с дефицитом железа.

Для лечения анемии при гинекологических заболеваниях требуется длительное (не менее 3 мес) использование препаратов двухвалентного железа в лечебной дозе с обязательной оценкой эффективности. У онкогинекологических больных с анемией при отсутствии показаний к гемотрансфузионной терапии доказана необходимость использования препаратов рч-ЭПО в дозе 10 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю в сочетании с пероральными препаратами двухвалентного железа в лечебной дозе. Однако такое лечение не может использоваться изолированно, а требует обязательного лечения основного заболевания.

Анемія при захворюваннях жіночої репродуктивної системи

Н.І. Стуклов

Стаття присвячена дослідженню причин розвитку анемії та їхніх характеристик у пацієнтів з гінекологічними і онкогінекологічними захворюваннями. Автором описані зміни в аналізах крові у 309 пацієнок з патологією жіночої репродуктивної системи. Отримані дані свідчать, що вірогідність виявлення анемії залежить не від патологічної крововтрати, характерної для деяких захворювань, а від локалізації патологічного процесу та його форми. Загалом, анемії при доброякісних захворюваннях відповідають критеріям залізодефіцитної анемії і адекватно лікуються препаратами заліза. Навпаки, при злоякісних захворюваннях у жінок, не дивлячись на гіпохромний характер анемії, лікування ефективне лише при використанні препаратів еритропоєтину у поєднанні з препаратами заліза, що пов'язане з неадекватною продукцією ендogenous еритропоєтину.

Ключові слова: анемія у жінок, гінекологічні захворювання, онкогінекологічні захворювання, залізодефіцитна анемія, препарати заліза, неадекватна продукція еритропоєтину, лікування еритропоєтином.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO/MCH/MSM/92.2).
2. Шеффер Р.М., Гаше К., Хух Р, Крафт А. Железное письмо: рекомендации по лечению железодефицитной анемии // Гематол. и трансфузиол., 2004; 49 (4): 40–48.
3. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Ночевкин Е.В. Железодефицитные состояния в гинекологической и акушерской практике // Русский медицинский журнал, 2003; 11 (16): 941–945.
4. Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Леваков С.А, Огурцов П.П. Анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях. – М.: МИА; 2013.
5. Рукавицын О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях // Клиническая онкогематология. 2012; 5 (4): 296–304.
6. Козинец Г.И., Сарычева Т.Г, Луговская С.А. и др. Гематологический

атлас: настольное руководство врача-лаборанта. – М.: Практическая медицина; 2008.

7. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е. Лабораторная диагностика анемий: Пособие для врачей. Тверь: Губернская медицина. – 2001.
8. Луговская С.А., Козинец Г.И. Гематология пожилого возраста. – Тверь: Триада, 2010.
9. Румянцев А.Г., Тарасова И.С., Чернов В.М. Железодефицитные состояния: причины развития, диагностика и лечение // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2006; 34: 3–26.
10. Демихов В.Г. Анемии беременных: дифференциальная диагностика и патогенетическое обоснование терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003.
11. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Современная оценка состояния эритронов и метаболизма железа // Клиническая лабораторная диагностика, 2002; 9: 16.
12. Левина А.А., Цибульская М.М., Щербинина С.П., Романова Е.А., Ма-

Anemia in women's reproductive system diseases

N.I. Stuklov

The article investigates the causes of anemia and their characteristics in patients with gynecological cancer and gynecological diseases. The author describes the changes in blood tests from 309 patients with pathology of the female reproductive system. The findings suggest that the probability of anemia depends not on the pathological blood loss, characteristic of certain diseases, and the localization of the pathological process and its shape. In general, anemia in benign diseases meet the criteria of iron deficiency anemia and adequately treated with iron. Conversely, malignant diseases in women, despite the nature hypochromic anemia, treatment is only effective when used in combination preparations of erythropoietin with iron, which is associated with inadequate endogenous erythropoietin production.

Key words: anemia in women, gynecological diseases, gynecological cancer diseases, iron deficiency anemia, iron supplements, inadequate production of erythropoietin, treatment with erythropoietin.

- мукова Ю.И. Диагностическое значение комплексного исследования показателей метаболизма железа в клинической практике // Гематология и трансфузиология. – 2005. – № 5. – С. 23–28.
13. Deicher R., Horl W.H. New insights into the regulation of iron homeostasis. Eur. J. Clin. Inv. 2006; 36: 301–308.
14. Козинец Г.И., Погорелов В.М. и др. Кровь: Клинический анализ. Диагностика анемий и лейкозов. Интерпретация результатов. Практ. Руководство. – М.: Медицина XXI, 2006.
15. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. – М.: Медпрактика, 2003.
16. Тарасова И.С., Чернов В.М. Принципы выбора препарата для лечения железодефицитной анемии у детей // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2006; 10 (34): 3–26.
17. Тарасова И.С., Чернов В.М. Факторы, определяющие правильность и эффективность лечения детей с железодефицитной анемией // Вопро-

- сы практической педиатрии. 2011; 6 (3): 49–53.
18. Стуклов Н.И., Семенова Е.Н. Лечение железодефицитной анемии. Что важнее, эффективность или переносимость? Существует ли оптимальное решение? // Журнал международной медицины, 2013; 1 (2): 47–55.
19. Семенова Е.Н., Кунина М.Ю., Стуклов Н.И. Сравнение эффективности терапии железодефицитной анемии низкими дозами препарата Тотема и высокими дозами препарата Сорбифер // Гематология и трансфузиология. Материалы II Конгресса гематологов России. – 2014. – № 1. (Приложение 1) – С. 117–118.
20. Семенова Е., Кунина М., Стуклов Н. Роль меди и марганца в метаболизме железа // Врач. – 2013. – № 12. – С. 47–53.
21. Стуклов Н.И. Мета-анализ данных переносимости питьевой формы глюконата железа (II), меди и марганца (препарат Тотема) при лечении железодефицитной анемии у детей и взрослых // Земский врач. – 2012. – № 4. – С. 11–20.