

Лечение железодефицитной анемии у больных с миомой матки

В.А. Бурлев, Е.Н. Коноводова, О.Э. Барабанова

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, г. Москва

Consilium-medicum. Гинекология, Том 5/ № 4/ 2003

Миома матки – одно из наиболее распространенных доброкачественных опухолевых заболеваний половой системы женщин репродуктивного возраста. Заболевание диагностируется у 20–30% женщин в возрасте 15–45 лет.

Современные воззрения на природу этой распространенной доброкачественной опухоли матки претерпели изменения благодаря новым данным о молекулярно-генетических детерминантах процесса гормонального канцерогенеза. Использование этих данных в изучении пато- и морфогенеза лейомиомы матки способствовало расширению представлений о механизмах ее роста и развития и пересмотру стратегии и тактики при этом заболевании [1].

В настоящее время доказана роль эндокринной, ауто- и паракринной систем в регуляции роста и развития опухоли, цитогенетических нарушений, пролиферативного потенциала опухоли, нейрогуморальных факторов, гормональных и ростовых факторов [2–4].

По нозологическим формам согласно МКБ-10 лейомиомы делятся на подслизистые, интрамуральные и субсерозные; по величине опухоли на менее и более 12 нед беременности. По осложнениям и приравненным к ним факторам различают лейомиомы с быстрым ростом и ростом в постменопаузе; с некрозом или инфицированием узла; лейомиомы с рождением подслизистого узла; миомы с железодефицитной анемией (ЖДА) и с атипичными процессами эндометрия [5].

Характерные клинические проявления роста и развития миомы матки нередко сопровождаются повышением менструальной кровопотери, иногда и маточными кровотечениями, которые ряд исследователей считают «дисфункциональными», в основном зависящими от «нейроэндокринных расстройств» [2]. Другие связывают генез патологической кровопотери прежде всего с ростом и локализацией узлов опухоли, а также с нейроэндокринными и гуморальными сдвигами, вызывающими глубокие метаболические нарушения [6].

Изучение особенностей функциональной морфологии матки при миоме свидетельствует о том, что при развитии опухоли в матке первично создаются условия для повышенной менструальной кровопотери. Многие исследователи отмечают, что по мере роста узла опухоли и сопутствующей этому росту гипертрофии миометрия развитие его сосудистой сети происходит по генетически детерминированной программе, свойственной беременности. Особенностью этого развития является чрезмерная гипертрофия венозной системы матки, формирующей ее дренажную систему, мощность которой во много раз превышает реальные потребности оттока [7]. Вместе с интенсивным развитием венозной сети между наружным и внутренними слоями миометрия не меньше развитие получает венозная сеть внутреннего мышечного слоя и венозные сплетения в базальном слое эндометрия.

Некоторые исследователи, изучая реограммы малого таза у пациенток с миомой, обнаружили увеличение кровенаполнения матки, понижение тонуса и эластичности сосудов. Кроме того, при развитии миомы отток крови от матки затруднен, что также создает условия для повышенной кровопотери при повреждении вен эндометриального сплетения [7].

Особенности органного и внутриопухолевого кровотока при миоме матки, хорошо изученные при помощи доплерографии, свидетельствуют о снижении сопротивления кровотоку в бассейне маточных артерий, способствующему большей интенсивности кровообращения в матке [8].

Многие исследователи считают, что увеличение площади эндометрия при развитии миомы матки является причиной повышенной кровопотери [7, 9, 10]. В литературе делается акцент и на локализацию миоматозного узла как фактора, определяющего величину кровопотери [1, 7]. Подслизистое и интерстициально-подслизистое расположение узлов способствует гипертрофии миометрия, увеличению площади эндометрия, оказывает влияние на моторику матки.

У женщин, страдающих кровотечениями, изменение гормональной функции яичников влечет нарушения гормонального фона [11]. Некоторые авторы указывают, что локальная гиперэстроидемия снижает сосудистую резистентность, что увеличит кровоток в миометриальном контуре матки [7, 12]. Также установлено, что на фоне гиперэстрогении в стенке матки увеличивается удельный вес соединительной ткани и уменьшается – мышечной, вследствие чего снижается емкость микроциркуляторного русла и развивается гипертензия в интрамуральных сосудах стенки матки. Кроме того, имеет место уменьшение содержания меди и дисбаланс кальций/медь в миометрии и миоматозном узле. Морфологические изменения и дисбаланс кальций/медь в миометрии и миоматозном узле на фоне дисбаланса эстрадиол/прогестерон являются патогенетическими факторами развития маточного кровотечения [13].

В перименопаузе клинико-патогенетические особенности возникновения аномальных маточных кровотечений у больных с миомой матки небольших размеров определяются характером гормональных соотношений и сочетанными изменениями эндо- и миометрия. Так, при кровотечениях циклического характера наблюдается преимущественное сочетание миомы и внутреннего эндометриоза матки, при ациклических кровотечениях – гиперпластических процессов эндо- и миометрия [14].

Маточные кровотечения у больных с миомой матки приводят к развитию ЖДА. ЖДА – как крайняя степень железодефицитного состояния – клинко-гематологический симптомокомплекс, характеризующийся нарушением образования гемоглобина вследствие дефицита железа в сыворотке и костном мозге и развитием трофических нарушений в органах и тканях. ЖДА является самым распространенным анемическим синдромом и составляет приблизительно до 80% всех анемий [15]. В репродуктивном возрасте дефицит железа выявляется у 40–60% женщин. Клинические проявления ЖДА у больных с миомой общеизвестны и обусловлены, с одной стороны, наличием анемического синдрома, а с другой – дефицитом железа (гипосидерозом) [16].

Повышенная кровопотеря у больных с миомой матки, приобретая характер хронической, довольно быстро приводит к нарушениям функции различных систем: сердечно-сосудистой и иммунной, системы гемостаза и кроветворения, способствует развитию органической тканевой гипоксии [2, 7, 17].

Развитие гипоксии у больных с хронической постгеморрагической анемией приводит к серьезным нарушениям в системе ПОЛ и ОС, которые усугубляются в послеоперационном периоде, вследствие операционного стресса, наркоза и дополнительной кровопотери во время операции [18].

Исследования показали, что интенсивное развитие миомы сопровождается снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) при неизменном гематокрите. Но на ранних этапах существования миомы гемодинамика характеризуется увеличением ОЦК за счет глобулярного объема. В дальнейшем тяжесть гиповолемии зависит не только от давности заболевания, темпов роста и размеров опухоли, но и от особенностей менструальной функции. В настоящее время доказанным фактом является то, что обильная кровопотеря приводит к изменению содержания эритроцитов, падению гемоглобина, уменьшению ОЦК, что сочетается с развитием олигоцитемической гиповолемии [5].

Нарушения гемостаза у больных с миомой матки нередко являются причиной развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде. Известно, что анемия, развивающаяся в результате кровотечений, и тромботические осложнения не ограничиваются расстройствами в системе гемостаза, а сопровождаются серьезными изменениями текучести крови, т.е. нарушениями ее реологических свойств [19].

Нарушениям гемодинамики сопутствуют изменения регионарного кровообращения, белкового обмена и водно-электролитного баланса. Хроническая постгеморрагическая анемия при миоме матки приводит к снижению железосодержащих ферментов [10, 20].

Эритропоэз у пациенток с миомой матки носит нормобластический характер, преобладают ядросодержащие клетки. По мнению большинства авторов, происходит задержка созревания клеток эритроидного ряда вследствие угнетения эритрономобластической реакции костного мозга [20].

Картина красной крови характеризуется анизоцитозом, иногда полихроматофилией.

Выявлено, что ЖДА у женщин с миомой матки приводит к функциональной неполноценности клеток, ответственных за эритропоэз. Такое состояние проявляется выраженной гипорегенераторной реакцией костномозгового кроветворения [21, 22].

В последние годы появились доказательства того, что эстрогены оказывают угнетающее действие на эритропоэз [23]. Эстрогены, ускоряя созревание эритроцитов, уменьшают клеточный состав костного мозга. В настоящее время высказывается мнение о том, что развитие ЖДА и ЖДС у женщин, страдающих миомой матки, может быть связано не только с патологической кровопотерей или с нарушением нейроэндокринной функции [24], но и с нарушением продукции эритропоэтина (ЭПО) [21].

Таким образом, в литературе достаточно подробно освещено значение морфофункциональных особенностей матки при миоме в патогенезе маточных кровотечений, а также проблема гиповолемии у пациенток с миомой матки. Так как нарушения гемодинамики сочетаются с изменениями регионарного кровообращения, белкового обмена и водно-электролитного баланса, имеющими довольно стойкий характер и не устраняющимися в ближайшее время после оперативного лечения, то коррекция хронической ЖДА должна быть одной из задач комплексной терапии при ведении больных с миомой матки.

Лечение миомы матки имеет много вариантов в зависимости от клиники, длительности заболевания, возраста, репродуктивной функции и т.д. Основу консервативной терапии миомы составляет гормональное лечение. В качестве лечебных мероприятий при миоме матки также применяются иммуностимуляторы, витамины, физио- и ку-

рторолечение, лекарственные травы [5, 7]. Однако консервативную, в частности гормональную, терапию миомы матки нельзя рассматривать как альтернативу хирургическому лечению. Если есть показания для операции, то необходимо производить вмешательство, не тратя время и средства на лечение, которое либо вообще не поможет больной, либо даст временное улучшение. Для консервативного лечения основной целью является ослабление или снятие болезненных симптомов миомы матки или попытка воздействия на ее рост.

Большинство авторов отдают предпочтение препаратам гестагенного действия: норколут, дюфастон, 17-ОПК. Оправдано применение контрацептивных препаратов, уменьшающих размер опухоли и кровотечения. Применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов чаще приводит к стабилизации роста опухоли, реже – к незначительному уменьшению ее размеров.

В последние годы предложено лечение миомы матки аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ). Некоторые ученые, используя а-ГнРГ, отметили уменьшение размеров матки, прекращение менометроррагий, наступление беременности у каждой 2-й бесплодной пациентки [25, 26]. В современной литературе преобладает мнение, что действие а-ГнРГ ограничено кратковременным эффектом уменьшения опухоли, что может быть использовано в качестве терапии, предшествующей операции, или у больных, возраст которых близок к менопаузе [7].

Применение антигонадотропного препарата «Данатрола» и антигестагена «Гестринона» у больных перименопаузального возраста с аномальными кровотечениями при умеренном увеличении матки и сочетанных гиперпластических изменениях эндо- и миометрия приводит к уменьшению объема маточных кровотечений [1, 14]. При неуспехе медикаментозного воздействия для лечения больных лейомиомой в последние годы стали прибегать к одно- или двусторонней эмболизации маточных артерий. При этом отмечают уменьшение размеров опухоли и исчезновение меноррагий [1].

Несмотря на достижения лекарственной, в основном гормональной, терапии миомы матки, хирургическое лечение миомы у основной части больных остается ведущим. По мнению большинства гинекологов, одним из первых показаний к оперативному лечению больных с миомой матки является потгеморрагическая ЖДА [10, 12, 27], фигурирующая среди показаний для оперативного лечения более чем у 70% женщин [7].

Чаще всего показания к операции у больных миомой бывают сочетанными. Если за основу взять основной, ведущий признак, то все показания группируются следующим образом: подслизистая миома матки, центриветальный рост узла, миома, сопровождающаяся кровотечением, анемией, – 1-я группа; большие размеры миомы, быстрый рост опухоли, рост узла, несмотря на проводимое лечение, – 2-я группа; миома матки и бесплодие – 3-я группа; прочие показания – 4-я группа. При такой группировке показаний к операции большие размеры и быстрый рост опухоли отмечены в 57%, подслизистая миома и кровотечения – в 33%, сочетание миомы с придатковыми образованиями и опухолями яичников – в 5%, миома и бесплодие – в 3%, прочие – в 3% случаев. В 12,5% случаев отмечено сочетание миомы с внутренним эндометриозом, который, как правило, тоже осложняется кровотечением и анемией [5].

Повторяющиеся обильные кровопотери чаще всего связаны с субмукозной или интерстициальной миомой и требуют срочного оперативного лечения, несмотря на то, что матка может и не достигать больших размеров, а в некоторых случаях может лишь быть слегка увеличена [7, 11, 12, 24].

В настоящее время оперативному лечению миомы уделяется большое внимание. Существуют модификации оперативного доступа, позволяющие пациентке делать приемлемый выбор. При выборе объема и доступа оперативного вмешательства (лапаротомия-лапароскопия – ЛТ-ЛС) приходится учитывать степень ЖДА, размер опухоли, клинику, локализацию узлов, возраст, детородную функцию [28, 29].

Больным с миомой матки производят радикальные и консервативные операции. Использование современной ЛС в хирургии позволяет произвести полноценное хирургическое вмешательство функционального характера у 80% больных.

По сравнению с ЛТ при ЛС затрачивается меньше времени, меньше кровопотеря, ниже процент послеоперационных осложнений [7, 17, 30]. Однако необходимо учитывать противопоказания к проведению ЛС при миоме матки – диаметр миоматозного узла более 10 см, расположение узла в перешеечной или шейечной области. Показанием к ЛС миомэктомии является наличие небольших (не более 2,5–5 см), преимущественно субсерозных или интерстициальных узлов, локализованных в теле и дне матки. Часть показаний к ЛС надвлагалищной ампутации матки или экстирпации матки при наличии одиночных и сравнительно небольших субмукозных узлов может быть заменена на гистерорезектоскопический метод лечения [28, 29].

До настоящего времени для антианемической терапии применяли диетотерапию, витаминотерапию, прием препаратов железа. Так как анемия нередко сопровождается гипотензией, угнетением иммунной системы, обмена электролитов, снижением активности ряда ферментов, многие клиницисты рекомендуют наряду с терапией препаратами железа и витаминотерапией назначать диету с целью восполнения дефицита белка, железа, микроэлементов, витаминов [31–33].

Основой патогенетической терапии ЖДА является применение лекарственных препаратов железа внутрь. Необходимо, чтобы суточная доза двухвалентного железа (всасывается только двухвалентное железо) составляла 100–300 мг. В связи с этим при выборе препарата железа и определении суточной его дозировки следует ориентироваться не только на общее содержание в нем железа, но и на количество двухвалентного железа, содержащегося в данном препарате [16]. Рекомендуемыми препаратами железа для перорального применения в настоящее время являются «Ферро-Фольгамма» (Германия), «Гардиферон» (Швейцария), «Сорбифер Дурулес» (Венгрия), «Мальтофер» (Швейцария), «Феррумлек» (Швейцария), «Фенюльс» (Индия), «Ферлатум» (Италия), «Хеферол», «Актиферрин» (Германия), «Ферроград», «Ферроградумент», «Гино-тардиферон» (Швейцария).

Предпочтительнее назначение препаратов с более высоким содержанием двухвалентного железа в связи с удобством приема для больных (1–2 раза в сутки вместо 3–4 раз). Входящие в состав многих лекарственных форм аскорбиновая и янтарная кислоты, фруктоза, цистеин, мальтоза и др. усиливают всасывание железа. Так, например, аминокислота серин, входящая в состав препарата Актиферрин, значительно увеличивает биодоступность железа. Это позволяет улучшить переносимость препарата и снизить риск побочных реакций. Капсулы Актиферрин обеспечивают защиту слизистой ЖКТ от раздражающего действия железа. Для лучшей переносимости препараты железа следует принимать во время еды [16].

В последнее время появились препараты, высвобождающие железо, заключенное в матрицы, так, например, «Фенюльс» – препарат, в котором железо находится в микрокапсулах. Скорость высвобождения железа постоянна в течение суток и обеспечивает постоянство

плазменной концентрации препарата, уменьшая одновременно число осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [34].

Прием препаратов железа в достаточной дозировке у больных с миомой матки и ЖДА начинается, как правило, до операции и продолжается после хирургического устранения причины кровотечения. Длительность приема препаратов железа определяется степенью тяжести ЖДА и дефицита железа в организме, объемом кровопотери при месячных, в случае сохранения менструальной функции после операции. В среднем прием железа непрерывно должен осуществляться не менее 3 мес [15, 16, 35].

В последние годы в современной отечественной и зарубежной литературе все чаще звучит мнение о том, что традиционная терапия препаратами железа имеет побочные эффекты чаще всего со стороны желудочно-кишечного тракта и зачастую не дает желаемого результата, а также прием препаратов должен проводиться длительное время [20, 36]. Наиболее рационально проведение антианемической терапии в предоперационном периоде за короткие сроки, так как очередная менометроррагия снижет ее эффективность.

Гемотрасфузии в настоящее время в гинекологической практике, по понятным причинам, производятся в редких случаях и только по жизненным показаниям [37].

Одним из вариантов лечения миомы, позволяющим получить время для устранения дефицита железа и лечения ЖДА, является применение а-ГнРГ в течение 2–3 мес для уменьшения роста и размеров опухоли за счет ухудшения ее кровоснабжения, такая подготовка дает хороший результат: снижаются кровопотеря и длительность операции, что облегчает хирургическое вмешательство и расширяет возможности миомэктомии (удаление миоматозного узла без вскрытия полости матки). Однако некоторые исследователи имеют отрицательную точку зрения на лечение аналогами а-ГнРГ [26].

В последние годы благодаря накопленному в мире опыту по применению у больных с анемией различного генеза человеческого рекомбинантного эритропоэтина (РЭПО) начались исследования, направленные на изучение перспектив применения эритропоэтина в гинекологии. В настоящее время многие исследователи рассматривают лечение анемии РЭПО как альтернативу традиционным видам терапии [22, 36, 38]. Многими исследованиями подтверждено постоянное присутствие эритропоэтина (ЭПО) в плазме здоровых людей и экспериментальных животных. Это является доказательством гормональной роли ЭПО в постоянном поддержании эритропоэза на должном уровне [23, 39, 40].

ЭПО – гормон белковой природы, продуцируемый в почках (90%). Основная функция его – регуляция эритропоэза путем воздействия на отдел коммитированных эритропоэтин-чувствительных клеток (ЭЧК) костного мозга [41, 42].

Гипотеза о существовании в организме фактора гормональной природы, контролирующего эритропоэз, была высказана в 1906 г. французскими исследователями [39]. В 1977 г. гормон выделен в чистом виде, а в 1985 г. ген клонирован и экспрессирован на клетках яичника китайского хомяка [43].

В работах некоторых исследователей показано, что отсутствие ЭПО в культурах вызывает остановку роста эритроидных колоний, его добавление в культуральную среду возобновляет рост и предотвращает апоптоз [40]. Некоторыми эритроидными выявлена линейная зависимость числа растущих эритроидных колоний от дозы ЭПО, добавленного в среду [39].

Основным местом продукции ЭПО у взрослых являются почки, у плода и новорожденных – печень. В работах многих авторов доказано, что ЭПО синтезируется в клетках коркового слоя почек, представляющих собой интерстициальные

фибробласты («ЭПО-циты») [39]. Это подтверждено многочисленными экспериментальными работами [23].

Запасов эритропоэтина в организме не обнаружено. Базальная секреция гормона поддерживается уровнем оксигенации тканей. При заболеваниях сердечно-сосудистой системы, легочных заболеваниях с нарушением диффузии кислорода продукция ЭПО повышается [39, 41]. При гипоксии в почках и печени активизируется большое число ЭПО-цитов и как следствие – вырабатывается большее количество гормона. В настоящее время большое количество работ свидетельствует о повышении уровня ЭПО практически при всех видах анемии [23, 36].

ЭПО – мощный регулятор эритропоэза. Воздействие факторов, изменяющих содержание гемоглобина и уровень оксигенации тканей, приводит к изменению концентрации ЭПО в плазме крови и степени регенерации костного мозга. Это подтверждено многочисленными экспериментальными и клиническими данными. Многие исследователи доказывают, что в условиях повышенной оксигенации тканей (гипербарическая оксигенация, искусственная полицитемия у больных лиц) продукция ЭПО уменьшается, а пролиферативная активность костного мозга снижается. При введении на этом фоне ЭПО наблюдается выраженная эритробластическая реакция костного мозга [36, 44].

В работе J. Spivak доказано, что при изменении уровня гемоглобина в крови от 150 до 120 г/л количество ЭПО в сыворотке не изменяется. Только при падении гемоглобина ниже 110 г/л уровень ЭПО повышается [40].

Помимо почек ЭПО образуется в печени, желудке, гипофизе [42]. В эксперименте доказано, что эти органы в нормальных условиях не играют существенной роли в регуляции эритропоэза. Однако при почечной патологии именно внепочечный ЭПО играет основную роль в поддержании эритропоэза на должном уровне [23]. В организме пациентов с хроническими заболеваниями почек в печени вырабатывается немалое количество ЭПО. Однако адекватный для нормального процесса эритропоэза уровень ЭПО поддерживать у таких пациентов не удается [45].

У больных с тяжелыми воспалительными процессами и хроническими инфекциями отмечались подъемы сывороточного ЭПО, но они оказались недостаточными для предотвращения анемии.

В эксперименте было показано, что после однократной кровопотери в размере 1–2% от массы тела животного или менее 5–7% объема крови концентрация сывороточного ЭПО несколько повышается. При массивной кровопотере увеличение уровня ЭПО в крови обнаруживается через 6–12 ч и через 20–24 ч достигает максимума. Некоторые исследователи придерживаются этой же точки зрения, опираясь на факт колебания уровня ЭПО в течение суток (например, в утренние часы его продукция снижена) [23, 45]. Суточные и иные колебания базального уровня ЭПО могут объясняться другими неспецифическими эффектами ЭПО – повышением общей резистентности организма и влиянием на иммунологические реакции [23].

Основное действие ЭПО направлено на образование эритроцитов костным мозгом. ЭПО действует непосредственно на ЭПО-чувствительные клетки (ЭЧК). В современной литературе имеются данные, что ЭПО на стволовую клетку не оказывает прямого воздействия. Под влиянием ЭПО усиливается пролиферация и дифференцировка ЭЧК. ЭПО ускоряет синтез гемоглобина, созревание и выход ретикулоцитов в кровь, повышает число митозов [39]. Убедительным свидетельством в пользу влияния ЭПО на терминальную фазу эритропоэза являются работы, обнаруживающие рецепторы к ЭПО на всех поздних клетках-предшественниках эритропоэза [42].

Благодаря накопленным на сегодняшний день экспериментальным и клиническим данным можно сделать вывод о доминирующей роли ЭПО в регуляции регенеративной активности эритропоэза. Продукция эритроцитов регулируется посредством колебаний насыщения тканей кислородом по принципу обратной связи. Поэтому многие исследователи называют ЭПО гормоном [39, 41, 45].

В последние годы ЭПО широко используется у больных с анемией различного генеза. Почечные анемии были главной моделью изучения механизмов регуляции эритропоэза. Отечественными и зарубежными учеными проведен ряд исследований, направленных на изучение динамики ЭПО и состояния эритропоэза при железодефицитных анемиях, развивающихся обычно вследствие незначительных, но длительных кровопотерь [37]. Низкая концентрация гемоглобина вследствие замедления его синтеза из-за дефицита железа приводит к замедлению вызревания эритроцитов [20, 46]. Уровень ЭПО в плазме повышается, но из-за гипорегенераторного состояния костного мозга это не приводит к должному результату [45].

В последнее десятилетие появились работы об успешном применении ЭПО для профилактики и лечения анемий у новорожденных, беременных и родильниц [47, 48].

Так, в работах M. Obladen (1995) и R. Phibbs (1995) применялся РЭПО в дозе от 300 до 1200 ЕД/кг в 1 нед у преждевременно родившихся детей возрастом менее 34 нед [43, 48]. Применение РЭПО позволило снизить число новорожденных, нуждающихся в гемотрансфузии на 18% [43]. В нашей стране и за рубежом накоплен опыт применения РЭПО при анемии у беременных женщин и родильниц.

По данным М.М. Шехтман (2002), 90% анемий у беременных являются гипохромными или железодефицитными [32, 34]. Как показали многочисленные исследования, применяемые ранее препараты железа не стимулируют эритропоэз быстро и адекватно. В зарубежной печати появились работы об успешном лечении анемии у беременных с почечной патологией РЭПО [49, 50]. В 1995 г. были опубликованы результаты исследований С. Вгеуманн и соавторов по применению РЭПО у беременных с анемией и нормальной функцией почек. Лечение продолжалось до роста уровня гемоглобина до 110 г/л или до родов, но не более 4 нед. Беременные продемонстрировали хороший ответ на введение препарата, проявляющийся в росте числа ретикулоцитов и уровня гемоглобина. В процессе лечения побочных эффектов исследователи не отметили [51].

Есть сообщения об успешном применении РЭПО у беременных в России. Полученные данные свидетельствуют, что при введении РЭПО беременным с анемией клинический эффект реализуется через влияние ЭПО на резервное железо и объемный транспорт кислорода. Таким образом, происходит купирование синдрома неадекватной продукции ЭПО. Следовательно, применение РЭПО в сочетании с препаратами железа у беременных с ЖДА является патогенетически обоснованным [52, 53].

В литературе встречаются работы, доказывающие, что РЭПО не проникает через плаценту [54]. При изучении эритропоэза у плода после лечения РЭПО беременных с анемией не выявлено его стимуляции [37].

Некоторые клиницисты применяли ЭПО у женщин с анемией в послеродовом периоде [45, 55, 56]. Обоснование к использованию РЭПО у родильниц с анемией изложено в работах В.А. Бурлева и соавторов [57].

Накоплен опыт применения РЭПО с достижением хороших результатов при подготовке пациентов с анемией к обширным хирургическим вмешательствам (ортопедия, онкология), для стимуляции эритропоэза в послеоперационном периоде, при термических ожогах, в онкогематологии [58–62].

Применяют РЭПО и в гинекологии в основном для подготовки пациенток с ЖДА для операции [56, 63–65].

Технологией производства РЭПО обладает несколько фармацевтических компаний США, Германии, Швейцарии и Японии. Рекombинантный человеческий эритропоэтин относится к числу дорогостоящих медикаментов. Производится за рубежом по лицензиям фирм «Амджен» и «Берингер» следующими компаниями: «Цилаг», Швейцария (препарат «Эпрекс»), «Орто», США, «Кири-Амджен», Япония, «Чугаи», Япония, «Берингер-Манхейм», Германия (препарат «Рекормон»).

В настоящее время налажено российское производство РЭПО под названием «Эпокрин» («Протеиновый контур», СПб.) для внутривенного и подкожного введения. Отечественный препарат РЭПО не уступает зарубежным аналогам, а по ряду свойств превосходит их, что подтверждено клиническими исследованиями в России и за рубежом. Для определения активности ЭПО в сыворотке крови в Санкт-Петербурге предприятием «Протеиновый контур» выпускается набор для иммуноферментного анализа. Сочетание определения активности ЭПО в сыворотке крови и применение РЭПО у больных с анемией позволяет достигать наиболее оптимальных результатов лечения.

Наш опыт применения «Эпокрин» у больных с анемией и миомой матки показал его высокую эффективность.

Таким образом, представленные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о том, что применение РЭПО в сочетании с насыщением организма железом – это новое, эффективное и патогенетически обоснованное направление в лечении анемии у пациентов с анемией при ХПН, подверженных гемодиализу; в акушерской практике при лечении железодефицитных анемий у беременных и родильниц; в педиатрии у недоношенных новорожденных; в хирургической и гинекологической практике при подготовке пациентов с ЖДА к операциям, а также в онкогематологии.

Считаем, что применение препарата рекомбинантного человеческого эритропоэтина – перспективное направление, требующее развития, качественно новый уровень в лечении железодефицитных анемий у больных с миомой матки в пре- и послеоперационном периодах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вихляева Е.М. Журн. акуш. и женских болезней. 2001; XLX. Вып. 1: 13–7.
2. Вихляева Е.М. Вопросы онкологии. 2001; 47 (2–3).
3. Сидрова И.С., Рыжова О.В. Акуш. и гин. 2002; 1: 12–3.
4. Dixon D., He N., Haseman J.K. Environ Health Perspect 2000; 108 (Suppl. 5): 795–802.
5. Ландеховский Ю.Д. Клинико-патогенетическое обоснование тактики ведения больных миомой матки. Дисс. ... докт. мед. наук. М., 1988; 310 с.
6. Серов В.В., Журавлев Т.Б., Васильевская Л.Н., Мельников Ю.Г. Акуш. и гин. 1973; 1: 3–8.
7. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии. СПб., 2000.
8. Арутюнян А.Ф. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2002; 23 с.
9. Адамьян Л.В., Алексеев М.Л., Новиков Е.А., Щедрина Р.Н. Акуш. и гин. 1994; 5: 34–6.
10. Красильников А.Я. Клинические аспекты анемии у больных миомой матки. Миома матки: некоторые вопросы патогенеза, клиники и лечения. Сб. науч. трудов (под ред. Л.И. Васильевской). 1979; 51–4.
11. Pearce P.H. Amer J. Obstet Gynecol 1982; 144 (2): 133–4.
12. Кулаков В.И., Голубев В.А. Реконструктивная хирургия в современной гинекологии. Сб. статей «Реконструктивная хирургия и реабилитация репродуктивной функции у гинекологических больных». 1992; 11–7.
13. Хамко В.А. Роль морфологических изменений и дисбаланса кальция и меди в патогенезе кровотечений при миоме матки. Иваново, 2002; 24 с.
14. Ищенко И.Г. Аномальные маточные кровотечения у больных миомой матки в перименопаузе. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1994; 16 с.
15. Аркадьева Г.В. Диагностика и лечение железодефицитных состояний. Учебно-методическое пособие. М., 1999; 22–25.

16. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии. М., 1998; 37 с.
17. Волков В.С., Кириленко Н.П. Гематол. и трансфузиол. 1996; 41 (4): 12–5.
18. Дугиева М.З., Стрижова Н.В., Багдсарова З.З. Вестник новых мед. технологий. Тула, 2001; VIII (4): 69–70.
19. Кирсанова М.А. Акуш. и гин. 1988; 5: 14–7.
20. Петров В.Н. Физиология и патология обмена железа. Л., 1989; 233 с.
21. Синюхин В.Н., Стецок Е., Ловчинский Е.В. и др. Тер. арх. 1994; 66 (8): 60–2.
22. Шевченко Ю.Л., Данильченко В.В. и др. Военно-мед. журн. 1996; 5: 45–7.
23. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: биологические свойства, возрастная регуляция эритропоэза, клиническое применение. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002; 400 с.
24. Stearn H.C. Postrad Med 1972; 51: 165–8.
25. Golan A. Аналоги ГнРГ в терапии фибромы матки // Аналоги ГнРГ в репродуктивной медицине. М.: МедПресс, 1997; 39–49.
26. Маеух Р. Агонист ГнРГ: альтернатива хирургическому лечению? Аналоги ГнРГ в репродуктивной медицине. М.: МедПресс, 1997; 49–59.
27. Maney C. M.D., Lee C. Amer J. Obstet Gynecol 1984; 150 (3): 283–8.
28. Guarnaccia M.M., Rein M.S. Clinical Obstet Gy 2001; 44 (2): 385–400.
29. Milad M.P., Sankpal R.S. Clin Obstet Gyn 2001; 44 (2): 401–11.
30. Васильченко Н.П. Клинико-физиологическое обоснование тактики хирургического лечения больных лейкомиомой матки: Дис. ... докт. мед. наук. М., 1989.
31. Brockmsns F.J., Антагонисты агнРГ и лейкомиома матки // Аналоги ГнРГ в репродуктивной медицине. М.: МедПресс, 1997; 7–33.
32. Димитров Д.Я. Анемии беременных. София, 1977; 156 с.
33. Идельсон Л.И. Гипохромные анемии. М., 1981; 190 с.
34. Шехтман М.М. Гинекология. 2002; 2 (6): 164–72.
35. Вдовиченко Ю.П. Лечение простоморрагической анемии и послеоперационной иммуносупрессии у больных с миомой матки: Дисс. ... канд. мед. наук, Одесса, 1988; 68–77.
36. Гудим В.И., Еременко Л.Л., Иванова В.С. и др. Гематол. и трансфузиол. 1991; 36 (M7): 3–5.
37. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А. Вестн. Рос. ассоциации акуш.-гин. 1999; 2: 34–40.
38. Dicato M., Duhem C., Berchem G., Ries F. Curr Opin Oncol 2000; 12 (4): 297–302.
39. Bauer C. J Perinat Med 1995; 23: 7–12.
40. Spivak J.L. Seminars in Oncology 1998; 25 (3) Suppl. 7: 7–11.
41. Eckardt Kai-Uwe. J Perinat Med 1995; 23: 19–29.
42. Erslev A.J., Schuster G., Caro J. Eur J Haemat 1989; 43 (5): 367–73.
43. Obladen M., Maier R.F. J Perinat Med 1995; 23: 119–26.
44. Fletcher J.W., Gallacher N.J., Warnecke M.A. Proc Soc Exp Biol Med 1973; 4: 569–74.
45. Zimmermann R., Breymann C., Richter C. et al. J. Perinat. Med. 1995; 23: 111–7.
46. Hill R., Pelit J., Tuttersall M. et al. Brit. J. Hemat. 1972; 23 (4): 507–15.
47. Merchant R.H., Sonigara S., Sanghvi K.P. Indian Pediatr 1996; 33 (4): 323–6.
48. Phibbs R.H. J Perinat Med 1995; 23: 127–31.
49. Al Shohaib S. Nephron 1999 Jan; 81 (1): 81–3.
50. Amoedo M.L., Femsndez E., Borrás M. et al. Nephron 1995; 70 (2): 262–3.
51. Breymann C., Major A., Richter C. et al. J Perinat Med 1995; 23: 89–98.
52. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Мурашко Л.Е. и др. Проблемы репродукции. 2001; 1: 41–6.
53. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Мурашко Л.Е. и др. Проблемы репродукции. 1999; 5 (2): 10–4.
54. Reisenberger K., Egarter C., Kapiotis S., Sternberger B. et al. Obstet Gynecol 1997; 89 (5 Pt 1): 738–42.
55. Гуревич К.Я., Жетишев Р.А., Казарин В.С. и др. Terra Medica. 2000; 3: 40–3.
56. Delzanno G., Falcone M., Gaudio L. et al. Minerva Ginecol 1996; 48 (3): 115–8.
57. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Нерсесян Р.А. и др. Проблемы репродукции. 2002; 5: 53–6.
58. Faris P.M., Ritter M.A. Clin Orthop 198 Dec.; 357: 60–7.
59. Kettelhack C., Hones C., Messinger D., Schlag P.M. Br J Surg 1998 Jan; 85 (1): 63–7.
60. Mercuriali F. [The role of human recombinant erythropoietin in oncologic surgery]. Tumori 1997 Jul; 83 (4 Suppl. 2): S16–S19.
61. Rauh M.A., Bayers-Thering M., LaButti R.S., Krackow K.A. Orthopedics 2002; 25 (3): 317–20.
62. Rohling R.G., Zimmermann A.P., Breymann C. J Hematother stem Cell Res 2000 Aug.; 9 (4): 497–500.
63. Bachmann G.A. J Reprod Med 2001; 46 (5 Suppl.): 539–44.
64. Larson S.W., Bremme K., Clyne N., Nordstrom L. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 559–62.
65. Rock WA Jr, Meeks GR. J Reprod Med 2001; 46 (5 Suppl.): 507–14.