

УДК: 618.1-006:611.155.392-06

**ПРИМЕНЕНИЕ ЭСТРОГЕН-ГЕСТАГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (КОК)
ПРИ НАРУШЕНИИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ НА ФОНЕ
ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ С ЛЕЙКОЗАМИ**

**Х.Я. Каримов, Н.М. Магзумова, Э.Д. Исхаков, Ф.А. Джамилова,
М.С. Нигматова, Н.А. Турсунова, З.Д. Юнусова**
*НИИ гематологии и переливания крови Минздрава
Республики Узбекистан*
(100019, г. Ташкент, ул. Чувалачи, 51А) prof.riza@mail.ru

**Представлен анализ изменения состояния половых органов у 60 пациен-
ток, страдающих острым лейкозом. Показано, что при лейкозах наибо-
лее часто наблюдаются нарушения менструальной функции по типу ма-
точного кровотечения на фоне тромбоцитопении.**

Ключевые слова: лейкоз, маточное кровотечение, гемостаз, эстроген-гестогенные препараты.

**INVOLVING OF FEMALE GENITALS IN PATHOLOGICAL PROCESS
AT SHARP LEUKEMIA**

**Kh. Ya. Karimov, N.M. Magzumova, E.D. Ishakov, F.A. Dzhamilova, M.S. Nigmatova,
N.A. Tursunova, Z.D. Yunusova**
*Scientific research institute of hematology and blood transfusion of Ministry of Health
of Uzbekistan Republic (100019, Tashkent, Chuvalachi st., 51A) prof.riza@mail.ru*

There has been studied on genitalia in 60 women and girls with different forms of leucosis. It was established that disturbance of menstrual function in type hyperpolymenorrhea is one of the main changes related with thrombocytopenia. There are proposed using COCCUS by hemostatic dosage 4-3-2-1 and in continuous regime one tablet daily to transmission of the major disease in remission for prevention and treatment of uterus bleeding.

Keywords: leukemia, menorrhagia, haemostas, estrogen-gestagenic drugs.

Диагностика и лечение лейкозов является одной из актуальных проблем современной медицины. Ежегодно регистрируется 30-40 новых случаев острых лейкозов на 1 миллион населения. В Узбекистане благодаря исследованиям, проведенным за последние десять лет, выявлен рост показателей заболеваемости острыми (59%) и хроническими лейкозами (30%), как в целом по республике, так и по отдельным регионам, что может быть связано с улучшением выявляемости. Так, заболеваемость острыми лейкозами отмечена в областях Андижанской – 13,8; Самаркандской – 12,3; Бухарской – 9,1; Наманганской – 8,1 случая на 100 тыс. населения.

Острым лейкозом болеют люди любого возраста, мужчины и женщины заболевают с равной частотой.

В настоящее время широко используются эстроген-гестогенные препараты - комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в лечении различных патологических состояний [3]. Под действием КОКов происходит торможение гипоталамо-гипофизарной яичниковой системы, атрофия и блокада эндометрия. Неконтрацептивные свойства КОКов используют при лечении таких гинекологических заболеваний, как эндометриоз, воспалительные заболевания гениталий, предменструальный синдром и др. В настоящее время с

гемостатической целью и с целью защиты яичников от действия цитостатиков больных с гемобластомами используют эстроген-гестагенные препараты.

Пациентки с онкогематологическими заболеваниями исходно могут иметь гиперкоагуляционные сдвиги в коагулограмме, связанные с наличием опухоли.

Начиная с 60-х годов в литературе стали появляться сведения о повышении тромбогенности крови на фоне приема эстроген-гестагенных препаратов (КОК). Сейчас стало ясно, что тромботические осложнения, связанные с приемом КОКов первого поколения, были обусловлены высокой дозой эстрадиола (50 мкг) в таблетке. Приводятся сведения об изменениях как в антикоагулянтных, так и прокоагулянтных факторах крови при использовании КОКов [2; 4; 5]. В 10-20% случаев регистрируется возрастание уровня факторов VII и X, фибриногена и плазминогена.

Прием КОКов на этом фоне может усилить тромбообразование [1; 4]. Учитывая вышеизложенное, нами было решено исследовать влияние эстроген-гестагенного препарата – регулона – на свертываемость крови у больных с лейкозом и изучить эффективность препарата при кровотечении у больных с лейкозами, а также его эффективность для овариопротекции.

Целью исследования явилось:

1) изучение изменений менструальной функции на фоне глубокой тромбоцитопении при острых лейкозах;

2) изучение влияния программной полихимиотерапии на менструальную функцию страдающих лейкозами;

3) разработка применения КОК с гемостатической целью и для защиты яичников от действия полихимиотерапии у больных с лейкозами, а также изучение влияния КОК на свертывающую систему крови у этой группы больных.

Материалы и методы обследования

В отделениях НИИ гематологии и переливания крови Минздрава РУз было проведено обследование 60 женщин и девушек в возрасте от 16 до 48 лет (средний возраст $32 \pm 0,44$ года), страдающих различными формами лейкозов. Из них острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) страдала 27 человек (45,1%), острым лимфобла-

стным лейкозом (ОЛЛ) – 23 пациентки (38,3%) и острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ) – 4 пациентки (6,6%).

Всем этим больным было проведено диагностическое исследование, включающее в себя: сбор анамнеза, миелограмму и цитохимическое исследование blasts, гинекологический осмотр, бактериоскопическое и цитологическое исследование мазков, бактериологический посев выделений из трёх точек с определением чувствительности к антибиотикам; УЗИ гениталий, общий анализ крови, биохимический анализ крови и развернутую коагулограмму.

Результаты и их обсуждение

Среди 60 обследуемых больных 40 женщин (80%) предъявляли жалобы на обильные, длительные менструации. Кровотечения длились от 9-10 до 22 и более дней. В 60% случаев маточные кровотечения возникали на фоне носовых, десневых и кожных геморрагий. Причем изменения характера менструаций больные связывали с началом основного заболевания.

УЗИ матки на фоне кровянистых выделений у больных с гиперполименореей показало, что у 38 пациенток толщина эндометрия была в пределах от 3 мм до 5 мм. У 2-х пациенток (42 и 43 года) отмечалась гиперплазия эндометрия до 12-13 мм, которым предварительно с гемостатической и диагностической целью было проведено диагностическое выскабливание полости матки. Гистологическое исследование соскоба показало железистую гиперплазию эндометрия.

В зависимости от метода лечения больные были разделены на две группы: первую группу составили 32 пациентки. Из них ОМЛ страдали 18 больных, ОЛЛ – 12, ОПЛ – 2 больные. Во вторую группу вошли 8 больных острыми лейкозами. Среди них ОМЛ страдали 4 больные, ОЛЛ – 2 больные, ОПЛ – 1 больная и ОНЛ – 1 больная. Из всех 40 пациенток с нарушением менструального цикла по типу гиперполименореи и ДМК 32 пациентки принимали КОК (I группа) и 8 пациенток получали симптоматическую негормональную терапию (II группа).

Регулон (производитель «Гедон Рихтер»), содержащий 0,03 мг этинилэстрадиола и 0,15 мг дезогестрела, назначался

параллельно с ПХТ по убывающей схеме, начиная с 4-х таблеток по схеме 4-3-2-1 в пролонгированном режиме непрерывно по 1 таблетке в течение 2-3-х месяцев до перехода в ремиссию основного заболевания, что сопровождалось нормализацией клеточного состава костного мозга и периферической крови. Максимальный срок приема препарата составил 3 месяца в непрерывном режиме. Больные во время приема Регулона находились под наблюдением гинеколога, проводилось УЗИ об-

следование эндометрия и яичников в динамике, а также цитологическое исследование мазка выделений из влагалища.

В динамике лечения регулоном через 1-3 месяца проводили исследования коагулограммы (табл. 1). Изменения коагулограммы у обследованных пациенток обеих групп показали, что до начала терапии носили однонаправленный характер, свидетельствующий о наличии у них гиперкоагуляции разной степени выраженности.

Таблица 1

Показатели свертывающей системы крови у больных с острыми лейкозами

Показатели	1 группа (n=32)			2 группа (n=8)			Норма (n=12)
	исходно	1 мес.	3 мес.	исходно	1 мес.	3 мес.	
Тромбоциты, X 10 ⁹ /л	43,3 ±11,1*	38,4 ±9,3*	46,1 ±6,3*	34,6 ±5,0*	36,1 ±7,4*	42,8 ±5,9 *	221,6 ±10,5
Антитромбин III, %	95,2 ±4,6	100,3 ±5,9	97,0 ±5,6	99,1 ±4,3	102,8 ±4,2	94,2 ±5,4	102,1 ±7,5
Этаноловый тест	+	+	+	+	+	+	-
Тромбиновое время, % уменьшения	11,8 ±0,6*	11,5 ±0,6*	11,8 ±0,7*	11,7 ±0,8*	11,5 ±0,5*	11,7 ±0,9*	16,5 ±1,2
Фибриноген, г/л	5,1 ±0,2*	3,1 ±0,1	3,4 ±0,1	5,2 ±0,4*	3,2 ±0,3	2,9 ±0,3	3,4 ±0,3

Примечание: * - достоверно по сравнению с данными нормы ($P > 0,05$); различия между группами по всем показателям статистически недостоверны ($P > 0,05$)

Продукты паракоагуляции, выявляемые с помощью положительного этанолового теста, определялись у 99% больных 1 группы и 99,6% 2 группы. Гиперфибриногенемия ($>4,0$ г/л) выявлена в обеих группах (62,3 и 65,7 % наблюдений соответственно). В коагулограммах, изученных в динамике (через 1 месяц-100% больных, через 3 месяца - у 88%), значимых изменений по сравнению с исходными показателями и показателями контрольной группы не обнаружено ($p > 0,05$).

На фоне приема эстрогенгестагенного препарата Регулона по гемостатической дозировке кровотечение уменьшалось уже на первые сутки и полностью останавливалось на 3-4 сутки. Рецидива кровотечения во время приема препарата у пациенток 1 группы не наблюдалось. Во 2 группу (группа сравнения) входили 8 больных, у которых тоже наблюдалось маточное кровотечение. Эти пациентки с гемостатической целью получали: раствор окситоцина, дицинон, а также препараты крови - СЗП тромбоконцен-

трат. У 6-ти больных на фоне этого лечения отмечалось небольшое уменьшение количества теряемой крови, но полной остановки кровотечения не наблюдалось. У двух пациенток на фоне лечения кровотечение остановилось, но после прекращения лечения кровотечение возобновилось.

Таким образом, было установлено, что назначение КОКов больным с лейкозами, имеющими исходные нарушения в свертывающей системе, не усиливает прокоагулянтные свойства крови и не приводит к развитию тромбоэмболических нарушений. Коагулограммы, изученные в разные сроки приема Регулона, статистически достоверно не отличались от коагулограмм пациенток, не принимавших гормональные препараты. Использование КОКов с гемостатической и лечебной целью у больных с различными формами лейкозов по предложенной схеме оправданно, не отражается на свертывающей системе крови и значительно облегчает состояние больных.

Выводы

Применение низкодозированных эстроген-гестагенных препаратов (КОК) с гемостатической и лечебной целью у больных с острыми лейкозами по предложенной схеме эффективно и не усиливает прокоагулянтные свойства крови и не приводит к развитию тромбозов и тромбоэмболических нарушений. Применение эстроген-гестагенных препаратов с гемостатической целью и с целью защиты яичников от действия полихимиотерапии у больных с острыми лейкозами оправданно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воробьев А.И., Воробьев И.А., Кравченко С.К. и др. Онкогематология - особая об-

ласть патологии системы крови // Тер. архив. – 2007. – №7. – С.5-1.

2. Демина Е.А., Сузулева Н.А., Каверзнева М.М. и др. Защита яичников при химиотерапии // Вестник ОНЦ АМН России. – 1997. – №1. – С.39.

3. Игнашина Е.В., Пивник А.В., Шилин Д.Е. и др. Профилактика репродуктивных нарушений, возникающих в процессе химиотерапии у женщин детородного возраста, страдающих болезнью Ходжкина // Тер. архив. – 1997. – Т.69. – №11. – С.71-73.

4. Bell W.R. Semin. Thromb.hemost. – 1997. – №6. – С.456-478.

5. Waxman J., Terry G., Malpas J. Acute Leucose and pregnancy // Brit. Med. J. – 1998. – №285. – P.1612-1963.