

ОПТИМІЗАЦІЯ ПРОФІЛАКТИКИ І ЛІКУВАННЯ РАННЬОЇ АНЕМІЇ У НЕДОНОШЕНИХ НЕМОВЛЯТ

В.Е. Маркевич, Ю.Ю. Шевченко

Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми

Стаття присвячена вирішенню актуального питання сучасної педіатрії – оптимізації профілактики та лікування ранньої анемії у недоношених немовлят. Автором досліджені особливості динаміки рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів, еритропоетинсинтезувальної функції, стану депо заліза та міді, мікроелементного забезпечення у разі профілактики і лікування ранньої анемії у недоношених немовлят препаратом людського рекомбінантного еритропоетину дозою 150 Од/кг підшкірно двічі на тиждень у поєднанні з препаратом тривалентного заліза та комплексом вітамінів А, С, Е. Розширені знання з патогенезу ранньої анемії у недоношених немовлят. Обґрунтовані доцільність та ефективність використання для лікування та профілактики ранньої анемії недоношених препаратів людського рекомбінантного еритропоетину.

ВСТУП

Анемія у передчасно народжених дітей - це важлива медико-соціальна проблема з огляду її високої частоти, суттєвого погіршення якості життя новонароджених, виникнення різних порушень в неонатальному і подальших періодах життя дітей.

Терапія ранньої анемії недоношених (РАН) полягає в основному у призначенні препаратів заліза та вітамінотерапії [1]. Хоча трапляються досить суперечливі дані досліджень стосовно питання дефіциту заліза та інших мікроелементів у патогенезі РАН [1-3]. До того ж препарати двовалентного заліза, які традиційно найбільш часто застосовуються в лікуванні анемії, погано переносяться дітьми перших місяців життя, особливо глибоко недоношеними дітьми [1]. Тому рекомендації щодо доцільності та ефективності застосування препаратів заліза та вітамінів з метою лікування та профілактики РАН потребують подальшого дослідження.

Для проведення своєчасної та ефективної профілактики РАН є потреба у чіткому визначенні групи ризику цього захворювання.

Останніми роками найбільш ймовірним чинником розвитку РАН вважається незрілість системи кровотворення та її регуляції у глибоко недоношених дітей [4 - 8]. Особлива увага звертається на неадекватність синтезу основного регулятора гемопоезу еритропоетину при передчасній зміні умов існування, пов'язаній з народженням недоношеної дитини [9, 10]. З'являються спроби застосування препаратів людського рекомбінантного еритропоетину для лікування та профілактики РАН [11, 12].

Є потреба у продовженні вивчення стану еритропоетинсинтезувальної функції у недоношених немовлят у разі розвитку анемії та виникнення гіпоксії. Не з'ясовані особливості еритропоетинсинтезувальної функції, стану депо заліза і вмісту заліза, міді, цинку в сироватці крові та еритроцитах новонароджених у разі розвитку РАН.

На даний час ще недостатньо обґрунтовані рекомендації щодо профілактики та лікування РАН. Зокрема, не напрацьовані рекомендації відносно доцільності використання лрЕПО. Не з'ясовані питання, що стосуються дозування, шляху та кратності введення, часу початку та тривалості курсу еритропоетинотерапії. Важливим є питання про використання препаратів заліза, інших мікроелементів і вітамінотерапії у

разі застосування препаратів лрепо з метою профілактики та лікування анемії у недоношених новонароджених.

Мета роботи – на основі вивчення показників червоної крові, забезпеченості мікроелементами, стану еритропоетинсинтезувальної функції та депо заліза підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів шляхом застосування людського рекомбінантного еритропоетину, препарату на основі гідроксидполімальтозного комплексу тривалентного заліза та вітамінного комплексу у разі ранньої анемії у передчасно народжених немовлят.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відповідно до мети і завдань нами було обстежено 283 дитини, що народилися передчасно в терміні вагітності 27 – 36 тижнів і перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні виходжування недоношених новонароджених сумської обласної дитячої клінічної лікарні з 1-2-го тижня життя до 1-2 місячного віку.

Серед них обстежені, забезпечені профілактичними заходами та проліковані 126 передчасно народжених дітей віком від 5 діб до 2 місяців, яких було поділено на чотири групи репрезентативних за терміном гестації та антропометричними показниками.

До I групи увійшло 36 дітей, які у разі розвитку анемії отримували вітаміни А, С, Е.

II групу склали 33 дитини, яким при зниженні гематологічних показників та розвитку клінічних ознак анемії призначали комплекс препаратів двовалентного заліза (актиферин) та вітамінів А, С, Е.

III група – 26 дітей, які після зниження рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів і виникнення ознак анемії отримували препарат лрЕПО (епокрин), вітаміни А, С, Е та препарат тривалентного заліза (Мальтофер).

До IV групи увійшла 31 дитина, яким на фоні нормальних гематологічних показників призначали з профілактичною метою препарат лрЕПО (епокрин), вітаміни А, С, Е та препарат тривалентного заліза (Мальтофер) через 2 тижні від початку застосування лрЕПО.

Окрім того, обстежено 157 дітей з метою виявлення захворювань та патологічних станів, що найбільш часто поєднуються з перебігом РАН.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз впливу перинатальних факторів на частоту розвитку РАН виявив, що факторами ризику РАН є багатоплідна вагітність, токсикоз I половини вагітності та гестоз, які спостерігаються у 2 рази частіше у матерів, чиї діти хворіли на РАН. Так, у групі дітей з анемією 22,8% немовлят були народжені від багатоплідної вагітності, тоді як у групі дітей, які не мали анемії, було 14,3% близнюків. Частота токсикозу I половини вагітності у матерів дітей з анемією становила 7,9%, а у матерів дітей, що мали нормальні гематологічні показники, – 3,6%. У вагітних, діти яких у майбутньому мали анемію, більш ніж у 2 рази частіше спостерігався гестоз (26,7% випадків), а у вагітних, діти яких не мали анемії, його частота становила 12,5%. Отже, багатоплідність та ускладнений перебіг вагітності можуть призводити до недостатнього забезпечення плода гемопоетичними сполуками і збільшувати вірогідність розвитку РАН.

Підвищують частоту розвитку РАН серцево-судинні захворювання матері. Вони трапляються майже у 4 рази частіше у матерів, діти яких хворіли на РАН (6,8%), у порівнянні з жінками, чиї діти мали нормальні гематологічні показники (1,8%). Гінекологічні захворювання жінок також мають негативний вплив на показники червоної крові у їх

немовлят. Так, у матерів дітей з анемією частота хронічного аднекситу становила 4%, що було у 2,3 рази більше, ніж у групі жінок, діти яких не мали анемії (1,7%).

Розродження кесаревим розтином також погіршує прогноз стосовно розвитку РАН у немовлят. Так, серед дітей з анемією народжені кесаревим розтином становили 15,8%, що було у 2 рази більше, ніж у групі дітей без анемії, – 7,1%.

РАН часто поєднується з уродженими вадами розвитку, які спостерігалися у 4 рази частіше у дітей з анемією, ніж у дітей без анемії (45,5% – діти з анемією, 10,9% – діти без анемії), інфекційними захворюваннями, які становили 56,4% у дітей з РАН, що було у 2 рази частіше, ніж у дітей без анемії (29,7%), ураженням центральної нервової системи з синдромом пригнічення (14,9% – у дітей з анемією, 6,9% – у дітей без анемії), синдромом дихальних розладів (у 7,9% передчасно народжених немовлят з анемією, у дітей з нормальними гематологічними показниками не спостерігався).

Таким чином, новонароджені, в анамнезі яких спостерігаються наведені вище хвороби та патологічні стани, потребують особливої уваги, їх наявність має відігравати роль при вирішенні питання проведення профілактики розвитку РАН.

Для недоношених немовлят особливо необхідне природне вигодовування, оскільки повний перехід на штучне вигодовування негативно впливає на показники крові недоношених. Так, за нашими даними, частота анемії у дітей, які отримували штучне вигодовування, була більшою (82%), ніж у тих, що перебували на природному (60%) та змішаному (56%) вигодовуванні.

Однак найбільш важливим фактором ризику РАН є низький гестаційний вік дитини. У дітей з гестаційним віком 35 – 37 тижнів частота розвитку анемії становила 48,8%; 34 – 32 тижні – 79,7%; 27 – 31 тиждень – 92,9%. Тому ступінь недоношеності є вирішальним фактором при визначенні потреби у проведенні протианемічних профілактичних заходів.

За нашими даними, анемія вагітних не спричиняла збільшення частоти розвитку РАН новонароджених. У групі дітей з РАН 55,4% матерів страждали на анемію, тоді як у групі дітей з нормальними гематологічними показниками анемію виявлено у 69,9% матерів.

Нами проведений аналіз ефективності застосування препарату двовалентного заліза (актиферину) та комплексу вітамінів А, С, Е з метою лікування РАН. Частина дітей (І група) отримувала лікування РАН за традиційною схемою, що включала раціональне вигодовування, оздоровчі заходи (повітряні та гігієнічні ванни, температурний режим, лікувальна гімнастика, масаж), а також медикаментозне лікування (вітамін Е перорально дозою 2 мг/кг на добу протягом 1-2 місяців, вітамін А перорально дозою 500 ОД на добу та вітамін С дозою 10 мг/кг на добу протягом 3-4 тижнів). Використання названого лікувального комплексу починалося з 2-4-го тижня життя.

Іншу частину дітей (ІІ група) лікували за аналогічною схемою, але їм додатково призначали препарат двовалентного заліза - Актиферин фірми “Меркле” (Німеччина) перорально дозою 3 мг/кг на добу за 3 прийоми між годуваннями. Тривалість курсу лікування становила 3-4 тижні, починаючи з 2-4-го тижня життя.

Однак проведене дослідження не виявило достовірних відмінностей між середніми показниками рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів у недоношених немовлят обох груп. Частота тяжкої анемії, що потребувала переливань еритроцитарної маси в цих групах істотно не відрізнялася і становила 38,9% у дітей І групи та 42,3% у дітей ІІ групи. Таким чином,

застосування препаратів заліза не сприяло зниженню потреби у гемотрансфузіях.

Нами проведено вивчення активності еритропоезу у недоношених немовлят з анемією на основі аналізу вмісту сироваткового еритропоетину та вмісту заліза в еритроцитарному та сироватковому пулах.

Для цього було відокремлено групу недоношених дітей з масою при народженні 1465 ± 98 г та гестаційним віком $30,1 \pm 0,77$ тижня, що мали анемію (III група). Рівень сироваткового еритропоетину у них у віці 27 ± 3 доби становив $5,96 \pm 1,16$ мОд/мл і був на досить низькому рівні, оскільки нормальний рівень еритропоетину в плазмі за відсутності анемії становить 5-30 мОд/мл [13], а у разі зниження гематологічних показників та виникнення клінічних симптомів анемії він мав би значно зростати. Однак все ж таки рівень сироваткового еритропоетину у недоношених дітей з анемією мав тенденцію до збільшення відносно показника у дітей без анемії ($4,51 \pm 0,33$ мОд/мл). Таким чином, низький рівень сироваткового еритропоетину у недоношених немовлят, навіть у разі виникнення анемії, підтверджує неадекватність активації синтезування еритропоетину у відповідь на виражені гіпоксичні стимули.

Про стан депо заліза свідчить рівень сироваткового феритину, який у недоношених дітей з анемією (III група) на початку дослідження був достатнім ($408,2 \pm 55,3$ нг/мл). При цьому чим нижчий рівень сироваткового еритропоетину і відповідно активність еритропоезу, тим менше використовувалося депо заліза, про що свідчить сильна негативна кореляція між рівнем сироваткового феритину та еритропоетину (коефіцієнт парної кореляції - $0,61$ ($p < 0,05$)).

Насиченість депо міді визначалася за рівнем церулоплазміну, який був зниженим ($78,5 \pm 7,8$ нг/мл) і відповідав показнику у недоношених немовлят без анемії (77 ± 5 нг/мл). Це свідчить про виражений дисбаланс мікроелементів у недоношених немовлят.

Зважаючи на низький рівень сироваткового еритропоетину, було вирішено розпочати лікування РАН з використанням комплексу, до складу якого входили препарат рлЕПО – Епокрин [14-18].

Отже, для лікування РАН (III група) препарат лрЕПО вводили підшкірно дозою 150 ОД/кг двічі на тиждень протягом 4-6 тижнів. Мальтофер призначали дозою 5 мг/кг на добу перорально (у вигляді крапель) або внутрішньом'язово (при протипоказаннях до перорального застосування), починаючи з 2-го тижня від початку еритропоезотерапії. До складу лікувального комплексу включали вітамін А перорально дозою 500 ОД/добу, вітамін С – 10 мг/кг/добу, вітамін Е – 2 мг/кг/добу протягом 1-го місяця. Лікування починали при виникненні анемії в середньому на 27 ± 3 доби (з 9-ї по 46-ту добу життя).

Ми порівняли динаміку гематологічних показників у разі лікування РАН з використанням Епокрину та феровітамінного комплексу (III група) з відповідною динамікою у разі лікування лише феровітамінним комплексом (II група).

Усереднені показники червоної крові у III групі вже у перші 5 днів життя були дещо меншими відносно дітей II групи. Середній рівень гемоглобіну у перші 5 днів життя у III групі дорівнював $176 \pm 4,6$ г/л, а середня кількість еритроцитів становила $4,52 \pm 0,17 \cdot 10^{12}$ /л. До 5-ї доби життя анемія розвинулась у 19,2% (5) новонароджених.

Після 6-10-ї ($8,3 \pm 0,3$) доби гематологічні показники у III групі знижувалися. Так, рівень гемоглобіну на цей час становив $156 \pm 4,3$ г/л, що було на 11,4% нижче від попереднього показника у перші 5 днів життя, а кількість еритроцитів знизилася на 14,2% і дорівнювала $3,88 \pm 0,09 \cdot 10^{12}$ /л. Кількість дітей з анемією у цей період становила 30,8% (8). Зазначимо, що після 6-10-ї ($8,3 \pm 0,3$) доби гематологічні

показники у III групі знижувалися більш швидко, ніж у II групі. Так, рівень гемоглобіну на цей час був нижче на 10,3% ($p < 0,05$), ніж у II групі ($174 \pm 4,3$ г/л), а кількість еритроцитів нижче на 7,6% ($p < 0,05$) відповідного показника у II групі, в якій не застосовували лрЕПО ($4,20 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/л$).

На 11-15-й ($13,6 \pm 0,3$) день рівень гемоглобіну знизився ще на 12,3% порівняно з показником на 6-10-ту ($8,3 \pm 0,3$) добу і дорівнював $137 \pm 5,3$ г/л. Кількість еритроцитів знизилася до $3,59 \pm 0,08 \cdot 10^{12}/л$, що на 7,5% нижче відповідного показника цієї групи на 6-10-ту ($8,3 \pm 0,3$) добу. Кількість дітей, у яких гематологічні показники були нижчими від вікової норми в цей проміжок часу, становила 73,1% (19).

У порівнянні з II групою, в якій на 11-15 ($13,6 \pm 0,3$) день рівень гемоглобіну становив $162 \pm 4,9$ г/л, у III групі він був вже на 15,4% нижче ($p < 0,05$), а кількість еритроцитів у III групі була на 10% нижчою ніж у II групі $3,99 \pm 0,11 \cdot 10^{12}/л$ ($p < 0,05$).

У подальшому продовжувалося зниження рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів і збільшувалася різниця між цими показниками у II та III групах. На 16-25-й ($21,1 \pm 0,5$) день середній рівень гемоглобіну дорівнював $118 \pm 4,6$ г/л, тобто був на 13,9% нижчим відносно показника на 11-15-ту ($13,6 \pm 0,3$) добу. Кількість еритроцитів становила $3,3 \pm 0,08 \cdot 10^{12}/л$, що на 8,1% менше, ніж на 11-15-ту добу. Кількість дітей з анемією в цей проміжок часу з 16-ї до 25-ї доби становила 76,9% (20).

На 16-25-й ($21,1 \pm 0,5$) день середній рівень гемоглобіну був на 16,9% ($p < 0,05$) нижчим, ніж у II групі ($142 \pm 4,1$ г/л). Кількість еритроцитів на 12% менше, ніж у II групі ($3,75 \pm 0,12 \cdot 10^{12}/л$).

Таким чином, у III групі темпи зниження рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів були більшими, тому гематологічні показники, зафіксовані у перші 25 днів життя, були значно нижчими, ніж у II групі ($p < 0,05$).

На 26-40-й ($32,4 \pm 0,9$) день життя рівень гемоглобіну становив $108 \pm 4,3$ г/л, що було меншим на 8,5%, ніж відповідний показник на 16-25-ту ($21,1 \pm 0,5$) добу. Такий самий характер мала і середня кількість еритроцитів, яка знизилася на 8,8% і дорівнювала – $3,11 \pm 0,07 \cdot 10^{12}/л$. До 40-ї доби анемія спостерігалася в усіх 100% (26) дітей III групи.

Але, як бачимо, у зв'язку з початком застосування лрЕПО та феровітамінного комплексу у III групі вже на 26-40-ву ($32,4 \pm 0,9$) добу темпи зниження гематологічних показників уповільнювалися порівняно з II групою. Отже, на 26-40-й ($32,4 \pm 0,9$) день життя рівень гемоглобіну у III групі вже достовірно не відрізнявся від відповідного показника у II групі ($113 \pm 2,3$ г/л). Таку саму тенденцію мала і кількість еритроцитів ($p > 0,05$), яка у II групі на цей період часу становила $3,19 \pm 0,04 \cdot 10^{12}/л$.

На 41-60-ту ($49,9 \pm 1,4$) добу життя середній рівень гемоглобіну у дітей, що отримували лрЕПО, дорівнював $110 \pm 3,3$ г/л, а рівень еритроцитів – $3,3 \pm 0,08 \cdot 10^{12}/л$, тобто на 2-3-й тиждень після призначення лрЕПО у III групі спостерігається стабілізація гематологічних показників, чого не відбувається у II групі.

Також на 41-60-ту ($49,9 \pm 1,4$) добу життя середній рівень гемоглобіну у дітей, що отримували лрЕПО, мав тенденцію до збільшення відносно показника у дітей, що лікувалися феровітамінним комплексом, і дорівнював $106 \pm 3,3$ г/л, у той час як збільшення середньої кількості еритроцитів у разі лікування лрЕПО відносно показника у II групі ($3,11 \pm 0,06 \cdot 10^{12}/л$) було достовірним.

Після 60-ї доби життя (в середньому на $71,1 \pm 3,4$ доби) у III групі рівень гемоглобіну становив $105 \pm 6,0$ г/л, а кількість еритроцитів – $3,13 \pm 0,11 \cdot 10^{12}$ /л. У порівнянні з відповідними показниками у II групі рівень гемоглобіну також мав тенденцію до підвищення (рівень гемоглобіну у II групі $98 \pm 4,6$ г/л), а кількість еритроцитів була достовірно вищою, ніж у II групі ($2,76 \pm 0,11 \pm 0,11 \cdot 10^{12}$ /л).

Таким чином, протягом проведення лікувального курсу з використанням Епокрину спостерігалася стабілізація показників рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів, і вони ставали навіть дещо вищими відносно групи дітей, у яких Епокрин не застосовували.

Після завершення курсу еритропоетинотерапії рівень сироваткового еритропоетину у дітей III групи достовірно ($p < 0,05$) підвищувався ($9,54 \pm 2,15$ мОд/мл) відносно показника до початку терапії ($5,96 \pm 1,16$ мОд/мл). А рівень сироваткового феритину в цей час мав тенденцію до зниження ($356,5 \pm 77,1$ нг/мл) відносно показника до початку еритропоетинотерапії ($534,4 \pm 44,3$ нг/мл). Зменшення рівня сироваткового феритину, незважаючи на застосування препаратів заліза, свідчить про значне посилення мобілізації депо заліза. Цей процес супроводжується зникненням кореляції між показниками сироваткового феритину та еритропоетину.

Нами вивчено вплив терапії препаратом лрЕПО на забезпеченість еритроцитів та сироватки крові мікроелементами, які, за даними літератури, найбільш тісно пов'язані з еритропоезом.

Вміст сироваткового заліза у дітей III групи у разі розвитку анемії був достатнім ($19,5 \pm 1,3$ мкмоль/л). Наприкінці курсу лікування з використанням Епокрину рівень сироваткового заліза достовірно знижувався ($16,4 \pm 0,8$ мкмоль/л), незважаючи на застосування препаратів заліза, що свідчить про активне використання сироваткового заліза у разі стимуляції еритропоезу. Однак, незважаючи на достовірне зниження сироваткового заліза після лікування РАН Епокрином у недоношених немовлят, його рівень не відрізнявся від нормального показника у здорових доношених дітей ($14,0 \pm 0,9$ мкмоль/л) [19].

Вміст заліза в еритроцитах у разі розвитку анемії до початку лікування ($9,2 \pm 2,5$ мкг/мг золи) та після курсу еритропоетинотерапії достовірно не змінювався ($8,5 \pm 1,7$ мкг/мг золи) і протягом всього терміну дослідження істотно не відрізнявся від показника у здорових доношених немовлят ($9,59 \pm 0,49$ мкг/мг золи) [19].

У недоношених немовлят з РАН спостерігалися високі показники вмісту цинку у сироватці крові на початку дослідження ($25,4 \pm 4,4$ мкмоль/л) та після закінчення курсу еритропоетинотерапії ($27,7 \pm 5,9$ мкмоль/л), що у 2 рази перевищувало відповідні показники у здорових, доношених новонароджених ($11,2 \pm 2,2$ мкмоль/л).

У той самий час вміст цинку в еритроцитах немовлят з РАН до початку лікування становив $10,9 \pm 2,8$ мкг/мг золи. Після лікування анемії за зазначеною схемою вміст цинку в еритроцитах мав тенденцію до зменшення і становив $5,6 \pm 1,4$ мкг/мг золи, однак залишався у 9 разів вище відповідного показника у здорових доношених новонароджених ($0,61 \pm 0,59$) мкг/мг золи [19]. Це свідчить про виражений дисбаланс цинку, що, можливо, викликано компенсаторною реакцією на передчасне народження.

Вміст сироваткової міді у немовлят з РАН до початку лікування становив $2 \pm 0,2$ мкмоль/л, а після завершення курсу він мав тенденцію до зниження відповідно показника до початку лікування і становив

1,7±0,4 мкмоль/л, що було дещо нижче відповідного показника у здорових доношених немовлят (2,2±0,36) мкмоль/л (p>0,05).

Вміст міді в еритроцитах у передчасно народжених немовлят з анемією становив 0,26±0,05 мкг/мг золи і мав тенденцію до зниження після завершення терапевтичного курсу (0,21±0,07) мкг/мг золи. Наприкінці дослідження вміст еритроцитарної міді був дещо нижчим відповідного показника у доношених новонароджених дітей без анемії (0,28±0,01) мкг/мг золи.

Отже, РАН виникає за умов достатнього насичення депо заліза, а також його сироваткового та еритроцитарного пулу. Застосування Епокрину призводить до мобілізації депо заліза. Однак використання Мальтоферу дозою 5 мг/кг на добу запобігає виникненню дефіциту заліза та забезпечує його адекватне включення до складу еритроцитів. А от вміст міді в еритроцитах вірогідно потребує корекції, оскільки аналіз кореляції між цим мікроелементами у сироватці крові свідчить про поглиблення відносної гіпокупремії після застосування Епокрину.

Однак найбільшою перевагою використання Епокрину та феровітамінного комплексу для лікування РАН було зменшення частоти трансфузії еритроцитарної маси, яка становила у II групі 42,3%, у III групі – 15,8%. Використання препаратів людського рекомбінантного еритропоєтину у комплексі з тривалентним залізом та вітамінами А, С, Е не виліковує РАН, але забезпечує стабілізацію рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів та, що є дуже суттєвим, зменшує у 2 рази потребу у трансфузіях еритроцитарної маси.

Отже, застосування Епокрину для лікування РАН значно полегшує її перебіг та значно знижує частоту переливань еритроцитарної маси. Оскільки процес дозрівання еритроцитів після їх стимуляції препаратами еритропоєтину триває близько двох тижнів. Анемія протягом цього терміну продовжує прогресувати, що погіршує стан дитини, інколи із розвитком критичних станів, а це потребує переливань еритроцитарної маси (15,8%). Тому актуальним є питання профілактичного застосування препаратів рлЕПО з метою запобігання РАН.

З метою профілактики РАН застосовували комплекс Епокрин, Мальтофер та вітаміни А, С, Е у тих самих дозах, що використовувалися для її лікування. У разі лікування РАН з використанням Епокрину у більшості немовлят (III група) підвищення гематологічних показників спостерігалось на 10 – 20-ту добу (16 ± 2,9 доби) від початку терапевтичного курсу, а середній термін виникнення РАН у III групі припадав на 27±3 доби. Отже для профілактики РАН препарат рлЕПО починали вводити з 16±1,3 дня життя (IV група), що на 2 тижні раніше середнього терміну виникнення РАН у дітей I, II та III груп.

До групи порівняння увійшли діти (II група), яким забезпечувалася профілактика РАН за класичною схемою, що включала оздоровчі заходи (повітряні та гігієнічні ванни, температурний режим, лікувальна гімнастика, масаж), раціональне вигодовування та вітамін Е.

Перед початком застосування профілактичних заходів ми вивчали стан еритропоєтинсинтезувальної функції у недоношених немовлят, гестаційний вік яких становив - 30,2± 0,45 тижня.

Рівень сироваткового еритропоєтину у недоношених дітей без анемії (IV група) у віці 16±1,3 дня, становив 4,51±0,33 мОД/мл і був нижчим за норму (5-30 мОД/мл) [14]. До того ж у цих дітей не спостерігалось кореляції між рівнем сироваткового еритропоєтину та показниками червоної крові.

При цьому спостерігався високий рівень сироваткового феритину (534,4±44,3 нг/мл), що свідчить про достатню насиченість депо заліза. Рівень сироваткового церулоплазміну становив (77±5) нг/мл.

Динаміку гематологічних показників у групі, якій проводили профілактику РАН з використанням Епокрину (IV група), порівнювали з відповідними показниками у дітей II групи, яким препарат лрЕПО не призначався.

Гематологічні показники при народженні протягом перших двох тижнів життя у дітей IV групи суттєво не відрізнялися від показників у передчасно народжених дітей II групи. Так, середній рівень гемоглобіну у IV групі у перші 5 днів життя дорівнював 186 ± 3 г/л, у II - $184 \pm 3,7$ г/л, середня кількість еритроцитів становила відповідно $4,85 \pm 0,11 \cdot 10^{12}$ /л та $4,42 \pm 0,11 \cdot 10^{12}$ /л.

На 6-10-ту ($8,0 \pm 0,3$) добу гематологічні показники у дітей IV групи знижувались аналогічно до показників у II групі.

Через 10 днів після початку застосування лрЕПО ставала помітною різниця між середніми показниками червоної крові у дітей II та IV груп. Так, на 1-10-ту ($6,1 \pm 1,0$) добу від початку профілактичного курсу (16-25-ту ($21,0 \pm 0,5$) добу життя) середній рівень гемоглобіну у IV групі становив $149 \pm 2,8$ г/л, а кількість еритроцитів – $3,81 \pm 0,07 \cdot 10^{12}$ /л. На цей час у II групі ці показники були дещо нижчими. Рівень гемоглобіну становив $142 \pm 4,1$ г/л, а кількість еритроцитів – $3,75 \pm 0,12 \cdot 10^{12}$ /л, однак достовірної різниці між цими показниками не було ($p > 0,05$). У цей період середні показники червоної крові в обох групах ще перевищували вікову межу.

Наприкінці першого місяця життя у 12,9% (4) новонароджених IV групи розвинулася анемія, але це траплялося у 5 разів рідше, ніж у II групі (66,7%). А середні показники червоної крові на 11 – 25-ту ($16,7 \pm 1,4$) добу від початку профілактичного курсу (на 26 – 40-ву ($32,6 \pm 0,8$) добу життя) у дітей IV групи були у межах вікової норми. Рівень гемоглобіну становив $132 \pm 2,7$ г/л і був на 19% вищим, ніж у II групі ($113 \pm 2,3$ г/л), а кількість еритроцитів дорівнювала $3,48 \pm 0,04 \cdot 10^{12}$ /л і була на 10% вищою, ніж у II групі ($3,19 \pm 0,04 \cdot 10^{12}$ /л). Слід зауважити, що вже на 11 – 25-ту ($16,7 \pm 1,4$) добу від початку застосування лрЕПО ставала помітною активація еритропоезу, і показники червоної крові у дітей IV групи були достовірно вищими, ніж у II групі. У цей період часу додатково призначали Мальтофер, оскільки очевидно зростала потреба у залізі.

Через 25-45 ($30,0 \pm 1,8$) днів від початку профілактичного курсу, тобто у віці 41-60 ($46,4 \pm 1,2$) днів анемія розвинулася ще у 21,2% (7) дітей IV групи. У цілому 35,5% (11) дітей на цей час мали гематологічні показники, нижчі за вікову норму, але середні гематологічні показники у цій групі були достовірно вищими, ніж у II групі (рівень гемоглобіну становив $122 \pm 2,3$ г/л, що на 13% вище, кількість еритроцитів – $3,43 \pm 0,08 \cdot 10^{12}$ /л, що на 11% вище відповідного показника у II групі).

Наприкінці профілактичного курсу на $47,6 \pm 2,9$ доби від його початку ($63,6 \pm 2,1$ доби життя) різниця гематологічних показників у дітей IV групи та II групи продовжувала зростати.

Рівень гемоглобіну у IV групі становив $116 \pm 2,6$ г/л і був на 20% вищим, ніж у II групі, а кількість еритроцитів дорівнювала $3,27 \pm 0,05 \cdot 10^{12}$ /л, що було на 28% вищим, ніж у II групі. Анемія легкого ступеня розвинулася ще у 12,9% (4) дітей IV групи, проте у 6,5% (2) дітей спостерігалось підвищення гематологічних показників.

Отже, після 26-ї доби життя гематологічні показники у IV групі дітей є значно вищими, ніж у дітей II групи ($p < 0,05$). Після завершення профілактичного курсу у переважної більшості дітей IV групи (54,8%) зберігалися нормальні вікові гематологічні показники. Наприкінці

періоду спостереження лише у 45,2% дітей, що отримували Епокрин, розвинулася анемія легкого ступеня.

У групі, що отримувала Епокрин з профілактичною метою, лише одна дитина потребувала трансфузії еритроцитарної маси. Частота переливань еритроцитарної маси у IV групі становила 3,2%, що було у 13 разів менше, ніж у II групі (42,3%).

Таким чином, застосування препаратів лрЕПО з профілактичною метою сприяло значному зменшенню частоти та ступеня розвитку анемії у недоношених малюків.

Після завершення профілактичного курсу рівень сироваткового еритропоєтину достовірно підвищувався (до початку профілактичного курсу - $4,51 \pm 0,33$ мОд/мл, після завершення курсу профілактики - $6,43 \pm 0,86$ мОд/мл, $p < 0,05$), а рівень сироваткового феритину мав тенденцію до зниження (до початку профілактичного курсу - $(534,4 \pm 44,3)$ нг/мл, після завершення курсу профілактики - $(433 \pm 46,9)$ нг/мл, незважаючи на постійне вживання препарату тривалентного заліза. Спостерігалось також послаблення негативної кореляції між рівнем сироваткового феритину та еритропоєтину.

Рівень сироваткового церулоплазмину протягом курсу профілактики не змінювався (до початку профілактичного курсу - (77 ± 5) нг/мл, після завершення курсу профілактики - $(76,8 \pm 4,4)$ нг/мл).

У дітей, що отримували профілактику РАН Еритропоєтином (IV групи), сироватковий рівень цинку до початку профілактичних заходів був найвищим - $(26,7 \pm 5,2)$ мкмоль/л, а рівень заліза становив $(20,0 \pm 1,9)$ мкмоль/л. Після завершення еритропоєтинопрофілактики спостерігається тенденція до зростання рівня цинку у сироватці $(34,7 \pm 8,2)$ мкмоль/л. Рівень сироваткового заліза навпаки мав тенденцію до зменшення $(18,8 \pm 1,8)$ мкмоль/л, що свідчить про його активне використання у процесі еритропоезу. Однак весь цей час сироватковий рівень заліза був вищим $(18,8 \pm 1,8)$ мкмоль/л, ніж у здорових доношених немовлят $(9,59 \pm 0,49)$ мкг/мг золи [19].

Найменшим до початку та після завершення профілактичного курсу є рівень міді, який, однак, дещо збільшується після застосування названого лікувального комплексу (до початку профілактичного курсу - $(2,2 \pm 0,3)$ мкмоль/л, після завершення курсу - $(2,7 \pm 0,8)$ мкмоль/л).

До початку та після проведення еритропоєтинопрофілактики вміст заліза в еритроцитах (до початку профілактичного курсу - $(13,4 \pm 2,2)$ мкг/мг золи, після завершення курсу - $(15,2 \pm 3,0)$ мкг/мг золи) переважає концентрацію цинку (до початку профілактичного курсу - $(10,9 \pm 2,8)$ мкг/мг золи, після завершення курсу - $(7,2 \pm 1,3)$ мкг/мг золи). Отже незважаючи на те, що вміст заліза та цинку в еритроцитах передчасно народжених немовлят без анемії перевищував ці показники у здорових доношених немовлят на відміну від дітей з анемією, у яких вміст цинку в еритроцитах переважав над вмістом заліза, у цій групі співвідношення заліза та цинку більш відповідали таким у здорових доношених новонароджених.

Концентрація міді (до початку профілактичного курсу - $(0,19 \pm 0,03)$ мкг/мг золи, після завершення курсу - $(0,19 \pm 0,04)$ мкг/мг золи) була дещо нижчою від показника у здорових доношених немовлят $(2,2 \pm 0,36)$ мкмоль/л і не змінювалася після застосування зазначеного профілактичного комплексу.

Отже, вміст заліза, цинку та міді в еритроцитах та сироватці крові до початку та після еритропоєтинопрофілактики достовірно не змінювався. Таким чином, доза Мальтоферу, яка використовувалася нами у схемі профілактики РАН, була достатньою для забезпечення адекватного

еритропоезу за даних умов та запобігала виснаженню еритроцитарного пулу заліза у дітей.

Використання еритропоетинопрофілактики призводило до відновлення кореляції рівнів заліза і цинку в еритроцитах.

Отже, профілактичне застосування препаратів лрЕПО, тривалентного заліза та комплексу вітамінів є більш доцільним та гарантує кращі результати, ніж його застосування вже після виникнення анемії.

Зважаючи на досить високу вартість препаратів лрЕПО на сучасному фармакологічному ринку, економічні фактори також мають певний вплив при вирішенні доцільності профілактичного їх застосування.

Для досягнення максимальної економічної рентабельності лікування та профілактики РАН ми використовували препарат лрЕПО вітчизняного виробництва – Епокрин, вартість якого становить 240 грн за упаковку (5 ампул по 1000 ОД), тобто лише 48 грн за 1000 ОД. У разі використання Епокрину за названою схемою на одну ін'єкцію витрачається $150 \text{ ОД/кг} \cdot 2 \text{ кг} = 300 \text{ ОД}$ (орієнтовна середня маса дітей протягом всього курсу профілактики становила 2000 г). Курс профілактики складався з 10 ін'єкцій (2 рази на тиждень протягом 5 тижнів). Таким чином, витрати Епокрину на курс профілактики чи лікування однієї дитини витрачено $300 \text{ ОД} \cdot 10 = 3000 \text{ ОД}$ Епокрину, що у грошовому еквіваленті становило 144 грн (28,8\$). Таким чином, у нашому дослідженні середня вартість курсу лікування становило 144 грн ($48 \text{ грн} \cdot 3 = 144 \text{ грн}$), а з урахуванням вартості препаратів заліза та вітамінів не перевищувала 160 грн (32\$). Отже, застосування препаратів лрЕПО, тривалентного заліза та комплексу вітамінів з профілактичною метою є більш економічно доцільним, ніж лікування ускладнень РАН та трансфузії еритроцитарної маси.

ВИСНОВКИ

1 Провідним фактором виникнення РАН є незавершеність онтогенезу системи еритропоезу через низький гестаційний вік дитини. Факторами, що сприяють розвитку РАН, є багатоплідна вагітність, серцево-судинні захворювання матері, ГРВІ під час вагітності, токсикоз I половини вагітності, гестоз, розродження кесаревим розтином та штучне вигодовування недоношених.

2 РАН виникає в умовах пригнічення еритропоетинсинтезувальної функції, дисбалансу мікроелементів заліза, міді та цинку в еритроцитах та сироватці крові і достатнього тканинного депо заліза.

3 Терапія вітамінами А, С, Е та комплексом актиферину з вітамінами А, С, Е не впливає на розвиток і перебіг ранньої анемії у недоношених немовлят та ступінь її тяжкості.

4 Використання для лікування РАН людського рекомбінантного еритропоетину, комплексу препаратів – тривалентного заліза та вітамінів А, С, Е призводить до стабілізації гематологічних показників гемоглобіну на рівні $105 \pm 6,0 \text{ г/л}$, кількості еритроцитів $3,13 \pm 0,11 \cdot 10^{12}/\text{л}$ та забезпечує зниження у 2 рази потреби у гемотрансфузіях.

5 Використання людського рекомбінантного еритропоетину з метою профілактики РАН у комбінації з препаратом на основі гідроксидполімальтозного комплексу тривалентного заліза та комплексом вітамінів А, С, Е забезпечує профілактику розвитку РАН у переважній частині (54,8%) недоношених новонароджених. У меншій частині дітей (45,2%) розвивається анемія легкого ступеня.

6 Застосування препаратів людського рекомбінантного еритропоетину, тривалентного заліза та комплексу вітамінів з лікувальною та профілактичною метою є більш економічно доцільним, ніж лікування ускладнень ранньої анемії недоношених та трансфузії еритроцитарної маси.

SUMMARY

PREVENTION AND TREATMENT OF PREMATURE INFANTS' ANEMIA. PATHOGENETIC GROUND FOR OPTIMIZATION

Markevich V.E., Shevchenko Yu.Yu

This research is dedicated to pressing issue in contemporary pediatrics - optimizing of early anemia prevention and treatment of premature infants. The author has analyzed hematological parameters, erythropoietin synthesis function, the peculiarities of trace elements supply, ferrum and copper depot state of premature infants early anemia prevention and treatment by recombinant humane erythropoietin 150 UI/kg twice a week trivalent iron and vitamins A, C, E. The research helped to enlarge on the information about pathogenesis of early anemia of prematurely born. The research proves expediency and effectiveness of recombinant humane erythropoietin therapy for prevention and treatment of premature infants early anemia.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сахарова Е. С. Анемия у недоношенных детей / Е. С. Сахарова, Е. С. Кешишян // Consilium-medicum. – 2002. – Т.5, № 10. – С. 31-34.
2. Лоза С.М. Забезпеченість еритропоетином та стан депо заліза і міді у недоношених новонароджених з ранньою анемією: Автореф. дис... канд. мед. наук: 10.01.10 «Педіатрія» / Сумський державний університет. – Харків, 2001. – 20 с.
3. Яблонь О.С. Особенности выхаживания глубоконедоношенных детей с транзиторным иммунодефицитом и ранней анемией: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10 «Педіатрія» / О. С. Яблонь. – Киев, 1991. – 24 с.
4. Пясецкая Н. М. Особенности эритропоэза у глубоконедоношенных новорожденных в первые два месяца жизни / Н. М. Пясецкая // Врачеб. дело. – 1999. – №3. – С. 79-82.
5. Султанова Г.Ф. Железодефицитные анемии у детей : научное издание / Г. Ф. Султанова. – Йошкар-Ола: Б. и., 1992. – 115 с.
6. Торубарова Н.А. Кроветворение плода и новорожденного / Н.А. Торубарова, И.В. Кошель, Г.В. Яцък. – М.: Медицина, 1993. – 208 с.
7. Пясецкая Н.М. Особый взгляд на проблему ранней анемии недоношенных // Матеріали укр.-польск. конф. неонатологів „Нові технології в наданні медичної допомоги новонародженим”. – Київ, 2000. – С.92-96.
8. Alistair G. C. Anemia of prematurity // Neonatology: a practical guide. – 1996. – P. 238-245.
9. Ohls R. K. Erythropoietin production by macrophages from preterm infants: implications regarding the cause of the anemia of prematurity / R. K. Ohls, Y. Li, M. S. Trautman, R. D. Christensen // Pediatric Research. – 1994. – Vol.35, №2. – P. 169-170.
10. Павлов А. Д. Эритропоэтин: достижения и перспективы // Гематол. и трансфузиол. – 1997. – №1. – С. 25-29.
11. Dallman P. Anemia of prematurity: The prospects for avoiding blood transfusions by treatment with recombinant human erythropoietin // Adv. Pediatr. – 1993. – Vol.40. – P. 85-403.
12. Chen J.Y., Wu T.S., Chanlai S.P. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia of prematurity // American Journal of Perinatology. – 1995. – Vol.12, №5. – P. 314-318.
13. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: диагностика, профилактика и лечение анемий. – М., 2003. – 448 с.
14. Huch R., Huch A. Erythropoietin in obstetrics // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. – 1994. – Vol.8. – P. 1021-1040.
15. Huch R., Huch A. Maternal and fetal erythropoietin: physiological aspects and clinical significance // Ann. Med. – 1993. – Vol. 25. – P. 289-293.
16. Eckardt K.-U., Hartmann W., Vetter U. et al. Serum immunoreactive erythropoietin of children in health and disease // Eur. J. Pediatr. – 1990. – Vol. 149. – P. 459-464.
17. Maier R.F., Gunther A., Vogel M. et al. Umbilical venous erythropoietin and umbilical pH in relation to morphologic placental abnormalities / Obstet. Gynecol. – 1994. – Vol. 84. – P. 81-87.
18. Eckardt K.U. The ontogeny of biological role and production of erythropoietin // J. Perinatal Med. – 1995. – Vol.23. – P.19-29.
19. Маркевич В.Е., Тарасова І.В., Турова Л.О., Маркевич В.В. Мікроелементна забезпеченість у системі мати-плацента-плід-новонароджених // Вісник СумДУ. – 2007. – №1. – С.52-58.

Маркевич В.Е., д-р мед. наук, професор, Медичний інститут СумДУ, м. Суми;

Шевченко Ю.Ю., Медичний інститут СумДУ, м. Суми.

Надійшла до редакції 3 вересня 2008 р.