

ПРОФІЛАКТИКА РАННЬОЇ АНЕМІЇ НЕДОНОШЕНИХ ПРЕПАРАТАМИ ЛЮДСЬКОГО РЕКОМБІНАНТНОГО ЕРИТРОПОЕТИНУ ТА ТРИВАЛЕНТНОГО ЗАЛІЗА

В.Е. Маркевич¹, Ю.Ю. Шевченко²

Профілактика ранньої анемії недоношених проведена у 31 дитини. Використовували комплекс препаратів Епокрин підшкірно - 150 ОД/кг двічі на тиждень та Мальтофер перорально чи внутрішньом'язово - 6 мг/кг/добу. До групи порівняння увійшло 33 дитини. Основним чинником, що сприяє розвитку РАН, є низький рівень сироваткового еритропоєтину у недоношених немовлят. Профілактика РАН препаратами людського рекомбінантного еритропоєтину та тривалентного заліза приводить до достовірного підвищення гематологічних показників та зниження потреби у гемотрансфузіях, сприяє активації використання депо заліза, не впливає на рівень мікроелементів заліза, цинку та міді в еритроцитах і не викликає побічних ефектів.

ВСТУП

В Україні щорічно народжується близько 20000 дітей з гестаційним віком менше 37 тижнів. За літературними даними, частота ранньої анемії недоношених (РАН) у них досягає 53,7% [1]. При цьому тяжкість анемії тим більша, чим менший гестаційний вік дитини. У недоношених з низькою масою тіла при народженні (<1500г) і гестаційним віком менше 30 тижнів у 90% випадків спостерігається тяжка анемія, що потребує переливання еритроцитарної маси в перші місяці життя[2,3].

З'явилися дослідження щодо ефективності препаратів людського рекомбінантного еритропоєтину (лрЕПО) в лікуванні анемії у тому числі і РАН [4-10]. Проте потребують подальшого вирішення такі питання, як ефективність та економічна доцільність використання препаратів еритропоєтину для профілактики РАН та зниження частоти гемотрансфузій у глибоконедоношених немовлят. Досі не встановлено характеру взаємовідносин між станом депо заліза, вмістом еритропоєтину, мікроелементним складом сироватки та еритроцитів при застосуванні препаратів лрЕПО і тривалентного заліза у дітей з РАН.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Поглибити знання патогенезу ранньої анемії недоношених та розробити рекомендації щодо її профілактики.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Профілактику та лікування РАН проводили комбінацією препаратів лрЕПО – Епокрин фірми «Біофарма» та препарату тривалентного заліза – Мальтофер фірми “Vifor”. Препарат лрЕПО вводили підшкірно в дозі 150 ОД/кг двічі на тиждень протягом 4-6 тижнів. Мальтофер призначали в дозі 6 мг/кг на добу перорально (у вигляді крапель) або внутрішньом'язово (при протипоказаннях до перорального застосування), починаючи з 2-го тижня від початку еритропоєтинотерапії.

Одним із головних критеріїв ефективності профілактики було зменшення потреби у переливанні еритроцитарної маси за рахунок стимуляції власного еритропоезу. Ліберальне ставлення до необхідності переливання гемотрансфузій збільшує частоту та об'єм переливань, що призводить до зниження продукції ендogenous еритропоєтину. У зв'язку з

¹ Д-р мед. наук, професор, Сумський державний університет.

² Аспірант, Сумський державний університет.

цим необхідні єдині критерії для проведення трансфузій еритроцитарної маси при наростанні анемії. Ми використовували такі критерії для трансфузії еритроцитів дітям із РАН: рівень гемоглобіну 100 г/л або величину гематокриту 30% у поєднанні з епізодами апное, брадикардією, постійною тахікардією 180 уд./хв, тахіпное 80/хв або рівень гемоглобіну 80 г/л та величину гематокриту 27% навіть за відсутності вищезгаданих симптомів [10].

Не рідше ніж кожні 10 діб визначали RBC - кількість еритроцитів ($10^{12}/л$), HGB - рівень гемоглобіну (г/л), HGT - гематокритну величину у капілярній крові.

За критерій анемії брали HGB нижче 145 г/л у перші два тижні життя, а з третього тижня - менше 120 г/л [11].

Для вивчення стану забезпечення дітей з анемією еритропоетином проводилося його визначення у сироватці крові методом твердофазового імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою набору реактивів Pro Con EPO HS TОВ "Протеиновый контур" (Росія).

Стан тканинного депо заліза у дітей визначався за рівнем сироваткового феритину з використанням тест-системи UBI MAGIVEL FERRITIN фірми "United Biotech Inc." (США).

Вміст мікроелементів заліза, цинку та міді визначався методом атомно-абсорбційної мас-спектрофотометрії на спектрофотометрі С-115М1, оснащеному комп'ютерною приставкою для автоматичного обчислення вмісту мікроелементів у зразку, виробництва НВО "Selmi" (Україна).

Статистична обробка проводилася на персональному комп'ютері за допомогою програми "Echel".

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Було відібрано 64 дитини II-IV ступенів недоношеності без жодних клінічних ознак анемії на початку дослідження із показниками червоної крові (рівень гемоглобіну та гематокриту, кількість еритроцитів) у межах вікової норми. Ці діти були поділені на 2 групи – групу порівняння і групу, у якій проводились профілактичні заходи. Ці групи були аналогічними за гестаційним віком, масою тіла при народженні та іншими антропометричними показниками, а також частотою патологічних станів і захворювань.

До групи порівняння увійшли 33 дитини з масою при народженні $1410 \pm 50,4г$ та гестаційним віком - $30,2 \pm 0,45$ тижня, яким лрЕПО з профілактичною метою не призначався.

Профілактичну групу склала 31 дитина з масою при народженні $1409 \pm 48,4г$ та гестаційним віком - $30,2 \pm 0,43$ тижня, що отримувала профілактичний курс препаратом лрЕПО та препаратом тривалентного заліза.

У групі порівняння гематологічні показники при народженні та перші 16-25 днів життя були у межах вікової норми (табл.1.).

Наприкінці першого місяця життя у 60,6% (20) новонароджених розвинулася анемія, що клінічно проявлялася блідістю шкірних покривів та видимих слизових, зниженням рухової активності новонародженого, збільшенням частоти дихання, систолічним шумом на верхівці серця, збільшенням частоти серцевих скорочень, зменшенням середньодобового збільшення маси тіла. При зниженні гематологічних показників діти отримували традиційну протианемічну терапію: препарат двовалентного заліза (актиферин) та комплекс вітамінів А, С, Е. В середньому на 26 – 40-ву добу гематологічні показники були нижчими за вікову норму.

Протягом другого місяця життя гематологічні показники продовжували знижуватися (табл.1, рис.1). Анемія розвинулася ще у 15,2% (5) немовлят.

Таблиця 1 - Динаміка гематологічних показників у недоношених новонароджених (M±m)

	Показник	0-5 днів	6-10 днів	11-15 днів	16-25 днів	26-40 днів	41-60 днів	Більше 61 дня
Група порівняння	HGB, г/л	187±3,6	171±3,6	163±2,9	145±3,1	111±2,7	108±3,0	97±3,4
	RBC, 10 ¹² /л	4,6±0,1	4,35±0,1	4,1±0,1	3,77±0,11	3,16±0,06	3,1±0,05	2,56±0,42
	HGT	0,58±0,02	0,58±0,03	0,54±0,03	0,44±0,03	0,39±0,02	0,34±0,01	0,33±0,02
	Кількість досліджень N	24	30	30	33	33	22	5
Група профілактики	HGB, г/л	186±3	173±2,5	163±2,6	149±2,8	132±2,7, p ₁	122±2,3, p ₁	115±2,6, p ₁
	RBC, 10 ¹² /л	4,85±0,11	4,27±0,09	4,03±0,07	3,81±0,07	3,48±0,04, p ₁	3,43±0,08, p ₁	3,27±0,05, p ₁
	HGT	0,56±0,02	0,6±0,02	0,58±0,01	0,48±0,02	0,43±0,01, p ₁	0,37±0,02, p ₁	0,37±0,01, p ₁
	Кількість досліджень N	29	31	31	31	31	25	11
Примітка. p ₁ – достовірність відносно показника у групі порівняння (p<0,05); p ₂ – достовірність відносно показника у групі лікування (p<0,05)								

За весь період спостереження 75,8% (25) дітей мали клінічні та лабораторні ознаки анемії. У 30,3% (10) новонароджених спостерігалися тахіпное 80/хв., різко виражена тахікардія 180 уд./хв або брадикардія, що було показанням для переливання еритроцитарної маси. Із них 9,1% (3) дітей гемотрансфузію проведено двічі.

І лише 24,2% (8) дітей протягом усього часу перебування у стаціонарі мали нормальні гематологічні показники.

Оскільки РАН розвивається на фоні достатнього рівня сироваткового феритину та неадекватно низькому синтезі еритропоетину [1,12,13], нами проведена спроба її профілактики у недоношених немовлят препаратами лРЕПО (профілактична група). При застосуванні препаратів лРЕПО і стимуляції еритропоезу значно посилюється використання депо заліза. Це може призвести до його вичерпання і стати чинником резистентності до еритропоетинотерапії [8,12]. Тому, починаючи з 2-го тижня від початку профілактичних заходів, застосовували Мальтофер в дозі 6 мг/кг на добу перорально (у вигляді крапель) [10,14]. Тим дітям, у яких були протипоказання до перорального введення препаратів заліза (часті зригування, часті рідкі випорожнення чи відсутність самостійних випорожнень), Мальтофер призначали внутрішньом'язово.

У профілактичній групі гематологічні показники при народженні і протягом перших двох тижнів були у межах вікових норм і суттєво не відрізнялися від групи порівняння (табл.1).

Зважаючи на те, що у переважної частини дітей групи порівняння наприкінці I місяця життя розвинулася анемія, еритропоетинпрофілактику розпочали у віці у 17±1,3 дня (група профілактики). Не рідше ніж кожні 10 днів проводили визначення гематологічних показників у капілярній крові. До початку та після завершення профілактичного курсу визначали показники сироваткового еритропоетину, сироваткового феритину та мікроелементного складу еритроцитів.

У віці 16-25 днів гематологічні показники у профілактичній групі не відрізнялися від групи порівняння, показники в обох групах не досягали нижньої вікової межі (табл.1, рис.1).

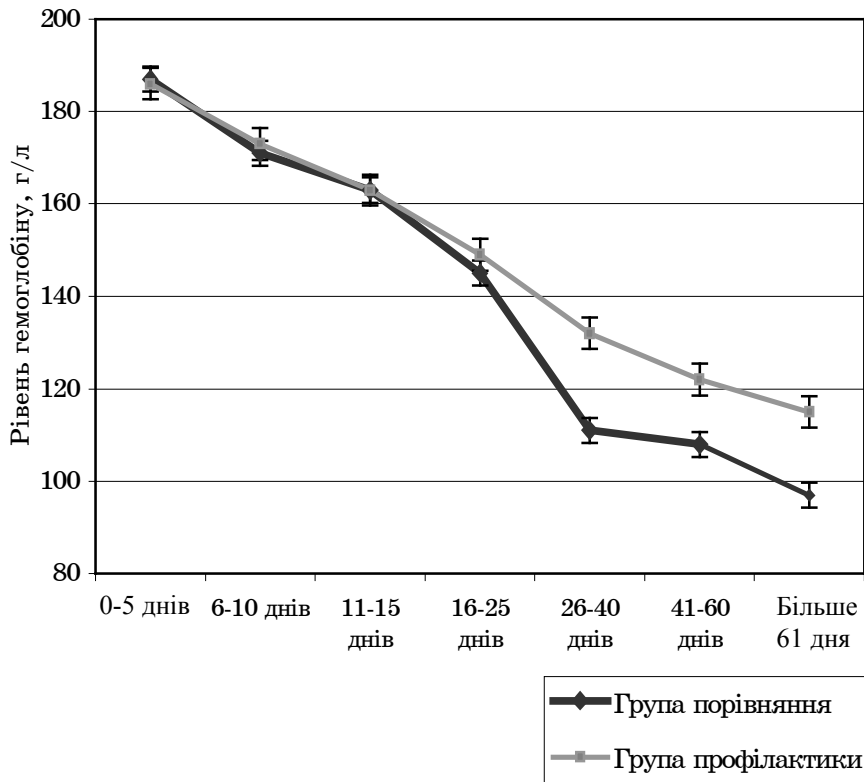


Рисунок 1- Динаміка рівня гемоглобіну у групах профілактики та порівняння, г/л

Вже на 26 – 40-ву добу гематологічні показники в цій групі були достовірно вищими відносно групи порівняння (HGB - на 19%, RBC – на 10%, HGT – на 10% вище, ніж у групі порівняння). Разом з тим у 12,9% (4) новонароджених цієї групи розвинулася анемія, що було у 5 разів рідше ніж у групі порівняння.

У віці 41-60 днів анемія розвинулася ще у 21,2% (7) дітей групи профілактики. В 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 групі порівняння (HGB був на 13%, RBC – на 11%, HGT – на 9% вищим, ніж у групі порівняння).

Після 61-ї доби різниця гематологічних показників у дітей профілактичної групи та групи порівняння продовжувала зростати (HGB був на 20%, RBC – на 28%, HGT – на 12% вищим, ніж у групі порівняння). Після 61-ї доби анемія легкого ступеня розвинулася ще у 12,9% (4) дітей, проте у 6,5% (2) дітей спостерігалось підвищення гематологічних показників. Після закінчення профілактичного курсу у 45,2% (14) дітей гематологічні показники були нижчими за вікову норму.

Таким чином, наприкінці спостереження 54,8% (17) дітей мали нормальні гематологічні показники, що у 2 рази більше, ніж у групі порівняння (24,2%).

Рівень сироваткового еритропоєтину у дітей профілактичної групи перед початком курсу складав $4,51 \pm 0,33$ мОД/мл, що збігається з літературними даними [1,4,6,10]. Кореляція між рівнем сироваткового еритропоєтину та показниками червоної крові до початку еритропоєтинопрофілактики була відсутньою (коефіцієнт парної

кореляції ЕПО:HGB – 0,20 та ЕПО:RBC – 0,05), що пояснюється незрілістю, а відповідно і недостатнім його синтезом.

Рівень сироваткового феритину до початку еритропоєтинотерапії в середньому складав 534,4±44,3 нг/мл (табл.3), що свідчить про достатній рівень депо заліза [1,15]. Спостерігалася негативна кореляція середньої сили між рівнем сироваткового феритину та еритропоєтину (коефіцієнт парної кореляції ФР:ЕПО - 0,46 (p<0,05)).

Вміст еритроцитарного заліза складав 13,9±3,2 мкг/мг, міді - 0,19±0,03 мкг/мг, цинку - 8,0±3,0 мкг/мг (табл. 4).

Таблиця 2 - Динаміка рівня сироваткового еритропоєтину при профілактиці РАН (мОд/мл)

Група	Група профілактики	
	до початку профілактичного курсу лрЕПО	при завершенні курсу
M±m	4,51±0,33 (n=23)	6,43±0,86, p ₁ (n=23)

Примітка. p₁ – достовірність відносно показника до лікування (p<0,05)

Після використання Епокрину за зазначеною схемою рівень сироваткового еритропоєтину достовірно підвищувався (табл.2).

Вміст сироваткового феритину знижувався (табл.3) та спостерігалася послаблення негативної кореляції між рівнем сироваткового феритину та еритропоєтину (коефіцієнт парної кореляції ФР:ЕПО – -0,26), що має свідчити про посилення використання запасів заліза. Хоча достовірного зниження рівня сироваткового феритину після лікування не відмічено, що можна пояснити постійним поновленням протягом курсу терапії його запасів за рахунок препаратів тривалентного заліза.

Таблиця 3 - Динаміка рівня сироваткового феритину (ФР) при профілактиці РАН (нг/мл)

Група	Група профілактики	
	до початку профілактичного курсу лрЕПО	при завершенні курсу
M±m	534,4±44,3 (n=24)	433±46,9 (n=22)

Примітка. Достовірної різниці між показниками немає (p>0,05).

Після завершення курсу терапії лрЕПО вміст заліза, міді та цинку в одиниці ваги золи еритроцитів залишився незмінним (табл.5).

Таблиця 5 - Динаміка рівня мікроелементів при профілактиці РАН (мкг/мг)

Група	Група профілактики	
	до початку профілактичного курсу лрЕПО	при завершенні курсу
Залізо	13,9±3,2 (n=28)	13,5±4,2 (n=20)
Мідь	0,19±0,03 (n=26)	0,19±0,04 (n=19)
Цинк	8,0±3,0 (n=22)	7,4±1,5 (n=17)

Збільшення рівня сироваткового еритропоєтину викликало підвищення рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів. При цьому вміст елементарного заліза в одиниці маси еритроцитів не змінювався, що відповідно призводило до мобілізації запасів заліза. Цим пояснюється тенденція до зниження рівня сироваткового феритину, незважаючи на проведену феротерапію, а також зменшення сили негативної кореляції після завершення курсу терапії.

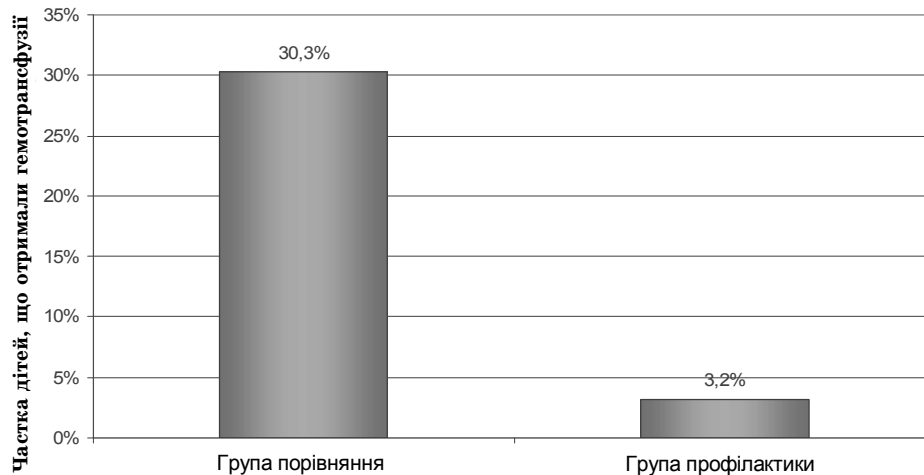


Рисунок 2 – Вплив еритропоєтинотерапії на частоту гемотрансфузій

У профілактичній групі лише 1(3,2%) дитина отримала переливання еритроцитарної маси у віці 25 діб, тоді як у групі порівняння - 10 (30,3%) новонароджених. Період критичного зниження гематологічних показників і розвитку клінічних симптомів, що потребували переливань еритроцитарної маси, припав на кінець I тижня від початку профілактики лрЕПО (термін не достатній для дозрівання власних еритроцитів, стимульованого еритропоєтином) (рис.2).

ВИСНОВКИ

1 Використання лрЕПО з профілактичною метою, починаючи з 2-3-го тижня життя, забезпечує профілактику розвитку РАН у переважної частини недоношених новонароджених. У меншій частині дітей розвивається анемія легкого ступеня.

2 Застосування лрЕПО суттєво зменшує потребу у гемотрансфузіях.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗРОБОК

Продовження досліджень з визначення найбільш патогенетично та економічно обґрунтованих рекомендацій з профілактики і лікування РАН препаратом лрЕПО.

SUMMARY

The aim of our study was to determine the efficacy of complex of erythropoietin and trivalent iron on the anaemia of premature. 31 infants received Epocrin , 150 UI/kg twice a week for 4-6 weeks, subcutaneously and 33 infants served as the control. Hematologic parameters, transfusion requirements, serum ferritin levels, serum erythropoietin levels, iron, zinc, copper levels in erythrocytes were monitored. Anaemia of prematurity is characterized by inadequate serum erythropoietin levels as a cause of anaemia. Erythropoietin stimulates using of ferritin and it has no effect on erythrocyte iron, zinc, copper levels. Complex of erythropoietin and trivalent iron, at these doses are effective in decreasing the need for transfusion and induction of endogenous erythropoiesis.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лоза М.С. Забезпеченість еритропоетином та стан депо заліза і міді у недоношених новонароджених з ранньою анемією: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Харків, 2001. – 20с.
2. Яблонь О.С. Особенности выхаживания глубоконедоношенных детей с транзиторным иммунодефицитом и ранней анемией: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10 / Винницкий мед. ин-т. – Киев, 1991. – 24 с.
3. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Анемия у недоношенных детей // Consilium-medicum. – 2002. – Т.5, № 10. - С. 31-34.
4. Пясецкая Н.М. Современный взгляд на проблему ранней анемии недоношенных // Актуальні питання неонатології. – Київ. -2003. – С. 111-116.
5. Применение рекомбинантного эритропоэтина при анемиях у детей раннего возраста /Е.Ф. Морщакова, Е.В. Дмитриев, А.П. Кукушкина и соавт. // Гематол. и трансфузиол. - 1997. - Т.42, №1. - С. 11-13.
6. Пясецкая Н.М. Особый взгляд на проблему ранней анемии недоношенных // Нові технології в наданні медичної допомоги новонародженим: Матеріали укр.-польськ. конф. неонатологів. - Київ, 2000. - С.92-96.
7. Alistair G.C. Anemia of prematurity // Neonatology: a practical guide. - 1996. - P. 238-245.
8. Ohls R.K., Li Y., Trautman M.S., Christensen R.D. Erythropoietin production by macrophages from preterm infants: implications regarding the cause of the anemia of prematurity // Pediatric Research. - 1994. - Vol.35, №2. - P. 169-170.
9. Павлов А.Д. Эритропоэтин: достижения и перспективы // Гематол. и трансфузиол. - 1997. - №1. - С. 25-29.
10. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: диагностика, профилактика и лечение анемий.-М., 2003.- 448 с.
11. Неонатология: Руководство в 2 томах / Н.П.Шабалов - 2 изд., доп. - Санкт-Петербург: Спец. лит-ра, 1997. - Т.1. - С. 124-146
12. Маркевич В.Е., Пилипець І.В. Вплив анемії вагітних на стан еритропоетинсинтезуючої функції у новонароджених дітей // ПАГ. – 2000. - №6. – С.21-24.
13. Майданик В.Г., Маркевич В.Е., Лоза С.Н., Пилипець І.В. Значення еритропоетину в патогенезі ранньої анемії у дітей // ПАГ. – 2000. - №2. – С.22-24.
14. Мальтофер® (Монографія), Vifor International Inc., 2001. – 96 с.
15. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Клинический опыт применения Мальтофера в лечении анемии у недоношенных детей // Consilium medicum. – 2002. - № 2.- С. 24-31.
16. Гайдукова С.М., Видиборець С.В. Проблема мікроелементозів у гематології // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2002. - №1(2). – С.10-14.

Надійшла до редакції 31 січня 2007 р.