

Белоусова Т.В., Кожевникова Е.Г., Лоскутова С.А., Андрияшина И.В., Красова Т.А.

Новосибирский государственный медицинский университет,
Новосибирская областная клиническая больница,
г. Новосибирск

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭРИТРОПОЭТИНА ПРИ РАННЕЙ АНЕМИИ У НЕДОНОШЕННЫХ

Проведено исследование эффективности терапии ранней анемии недоношенных препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина (ЕРО) эпокрином и эпостимом, которые зарекомендовали себя в качестве эффективной и безопасной альтернативы гемотрансфузиям в лечении ранней анемии у новорожденных детей. На собственном клиническом опыте показано, что применение эритропоэтина снижает потребность в заместительных трансфузиях эритроцитарной массы. Наибольший эффект повышения показателей гематокрита был достигнут в группе детей с условно ранним назначением эритропоэтина и не имеющих гемотрансфузий в анамнезе. При этом, в ходе терапии не выявлено серьезных побочных эффектов и реакций у данной категории больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анемия недоношенных; эритропоэтин; терапия.

Belousova T.V., Kozhevnikova E.G., Loskutova S.A., Andryushina I.V., Krasova T.A.

Novosibirsk State Medical University,
Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk

THE USE OF RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN FOR EARLY ANEMIA OF PREMATURITY

Erythropoietin: the research of efficiency the therapeutic use in newborn with early anemia premature. Exogenously administered recombinant human EPO (Epoctrin and Epostin) is effective and secure alternative to hemotransfusions in treatment of an early anemia of prematurity. On own clinical experience have been documented modest decreases in the frequency of PRBC transfusions. The greatest effect for increase of a hematocrit was reached in group of children with early administration of EPO and not having hemotransfusions in an anamnesis. This study have not demonstrated severe collateral effects and reactions for newborns.

KEY WORDS: anemia of prematurity; erythropoietin; therapy.

Улучшение качества оказания медицинской помощи, внедрение современных технологий выхаживания тяжело больных новорожденных, снижение показателя младенческой смертности относятся к приоритетам здравоохранения в РФ. По данным МЗ и СР РФ, ежегодно от 5 до 7 % детей рождаются недоношенными, из них 98 % — больными. Известно, что дети, родившиеся преждевременно, имеют высокий риск развития различных патологических состояний и осложнений не только в неонатальном, но и в последующих периодах их жизни, существенно влияя на ее качество. При этом большую часть этих состояний, связанных с выраженной морфофункциональной незрелостью, можно предотвратить при условии использования современных профилактических технологий.

К одному из таких состояний относится анемия недоношенных, которая встречается настолько часто, что повторные гемотрансфузии стали неотъемлемым компонентом традиционной терапии этого контингента детей. В первые 2 месяца жизни анемия развивается у каждого пятого, практически здорового, недоношенного ребенка и в 60-100 % случаев при осложненном течении неонатального периода. Существует также прямая зависимость частоты анемии от

гестационного возраста ребенка и массы тела при рождении [1, 2].

Ранняя анемия недоношенных (РАН) имеет ряд характерных признаков: она нормохромная, нормоцитарная, гипорегенераторная (с уменьшением числа ретикулоцитов), уровень эритропоэтина (ЕРО) в сыворотке крови низкий. В то же время, уровень других гемопоэтических факторов роста нормальный, а эритроидные предшественники высоко чувствительны к ЕРО. Указанное обстоятельство обусловлено наличием анатомо-физиологических особенностей организма недоношенного ребенка, в частности, укорочением срока жизни эритроцитов до 35-40 дней по сравнению с доношенными новорожденными, гемодилюцией, связанной с быстрым нарастанием массы тела, переключением синтеза HbF на HbA, высоким уровнем заболеваемости инфекционной природы, дефицитом фолиевой кислоты, витаминов E, B₆. Вместе с тем, основным из факторов, определяющих высокую частоту развития анемии, является продукция эритропоэтина, регулирующего эритропоэз [3, 4].

Эритропоэтин относится к гормонам, имеет гликопротеиновую природу, стимулирует размножение и дифференцировку бурстобразующих клеток (БОЕ-Э) с последующей их трансформацией в колониобразующие эритроидные клетки (КОЕ-Э). Основным местом образования ЕРО в периодах внутриутробного развития и раннем неонатальном является печень, в то время как у более старших детей основную часть его продуцируют почки. Регуляция выработки ЕРО происходит при циркуляторной (гипоксической)

Корреспонденцию адресовать:

БЕЛОУСОВА Тамара Владимировна,
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52,
ГОУ ВПО «НГМУ Росздрава».
E-mail: belousovatv@ngs.ru

или гемической гипоксии. Так, относительно низкий уровень оксигенации тканей плода обуславливает высокую продукцию ЕРО и значительную активность эритропоэза во внутриутробных условиях, а при переходе к дыханию атмосферным воздухом высокий уровень гемоглобина при рождении обеспечивает избыточную оксигенацию и подавляет синтез ЕРО и, следовательно, эритропоэз. Учитывая, что клетки печени менее чувствительны к гипоксии, в отличие от почек, реактивация эритропоэза у недоношенных не наступает [5].

Гемическая гипоксия, которую испытывает организм ребенка при нарастании тяжести анемии, усугубляет течение основного заболевания. Как правило, эта сочетанная, полиорганная патология сопровождается нарастанием тяжести неврологического дефицита, ретинопатии, появляются гемодинамические расстройства, вплоть до развития апноэ и брадикардии [6, 7].

Одним из основных методов коррекции ранней анемии недоношенных (РАН) длительное время оставались гемотрансфузии, так как назначение препаратов железа, фолиевой кислоты, витамина Е не предотвращает развитие анемии у данной категории больных [8]. Наряду с этим, на фоне трансфузии эритроцитов могут развиваться такие серьезные осложнения, как иммунная сенсибилизация, электролитный дисбаланс, перегрузка сосудистого русла, возрастает риск гемолитических реакций, в частности, при ошибочном определении группы крови, существует также опасность трансмиссии вирусов.

Таким образом, экспериментальные и клинические данные о неадекватно низком уровне ЕРО при ранней анемии недоношенных при нормальном количестве эритроидных предшественников, способных на него реагировать, составили основу для терапии РАН с помощью рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО). Показания к назначению рчЭПО, оптимальные сроки начала лечения, дозирование и продолжительность введения препарата остаются объектом научных исследований и дискуссий [9-12].

В этой связи проведено клиническое исследование эффективности рчЭПО при лечении ранней анемии недоношенных, находившихся в отделении патологии новорожденных Новосибирской областной клинической больницы.

Цель исследования — оценить эффективность и побочные эффекты рекомбинантного человеческого эритропоэтина при лечении ранней анемии недоношенных.

Сведения об авторах:

БЕЛОУСОВА Тамара Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской педиатрии и неонатологии, ГОУ ВПО «НГМУ Росздрава», г. Новосибирск, Россия. E-mail: belousovatv@ngs.ru

КОЖЕВНИКОВА Елена Георгиевна, зав. отделением патологии новорожденных, ГБУЗ НСО «ГНОКБ», г. Новосибирск, Россия. E-mail: helenkoshevnikova@mail.ru

ЛОСКУТОВА Светлана Александровна, доктор мед. наук, профессор, кафедра факультетской педиатрии и неонатологии, ГОУ ВПО «НГМУ Росздрава», г. Новосибирск, Россия. E-mail: kafokb@yandex.ru

АНДРЮШИНА Ирина Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра факультетской педиатрии и неонатологии, ГОУ ВПО «НГМУ Росздрава», г. Новосибирск, Россия. E-mail: iva_m@ngs.ru

КРАСОВА Татьяна Алексеевна, врач, отделение патологии новорожденных, ГБУЗ НСО «ГНОКБ», г. Новосибирск, Россия. E-mail: docta80@mail.ru

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За двухлетний период наблюдения препарат рчЭПО был использован у 127 недоношенных детей, из них 84 ребенка получали «Эпокрин» (действующее вещество эпоэтин альфа), 43 ребенка — «Эпостим» (действующее вещество эпоэтин бета). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Biostat, на базе вариационной статистики. Достоверность данных оценивалась по критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Исследование соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации».

Распределение детей по степени недоношенности представлено в таблице 1.

Таблица 1
Характеристика детей по степени недоношенности

Степень недоношенности (сроки гестации)	Количество	
	абс.	%
I (35-37 нед.)	15	11,8
II (32-34 нед.)	32	25,2
III (29-31 нед.)	55	43,3
IV (24-28 нед.)	25	19,7

Структура нозологических форм у данной категории детей представлена следующим образом: поражение ЦНС различной степени тяжести и различного генеза (гипоксически-ишемического, геморрагического и смешанного) имели все дети, врожденные инфекции различной этиологии установлены у 120 человек (94,5 %). Анемия различной степени тяжести, усугублявшая состояние и способствовавшая прогрессированию неврологической симптоматики, расстройствам системной гемодинамики, низким прибавкам в массе тела, прогрессированию ретинопатии недоношенных, диагностирована у 100 % пациентов (табл. 2).

Тяжелые анемии достоверно чаще встречались среди детей с малыми сроками гестации ($p < 0,001$). В частности, все дети с IV степенью недоношенности и 26 детей (47,2 %) с III степенью имели анемию тяжелой степени. У 29 пациентов (51,7 %) с III степенью недоношенности, у 22 (68,7 %) со второй и у 6 детей (40 %) с I степенью развилась анемия сред-

Таблица 2
Распределение детей по степени тяжести анемии

Степень тяжести анемии	Количество	
	абс.	%
Легкая	19	15
Средняя	57	45
Тяжелая	51	40

ней степени тяжести. У остальных детей регистрировалась анемия легкой степени.

Показанием к назначению рчЭПО являлась гипорегенераторная анемия различной степени тяжести у детей в возрасте от 15 до 50 суток жизни, при этом были исключены такие причины развития анемии, как кровопотеря и гемолиз. РчЭПО назначался в дозе 200 ЕД/кг, 3 раза в неделю, подкожно. В качестве сопроводительной терапии все дети получали полимальтозный комплекс гидроксида Fe^{3+} («Мальтофер», капли) в дозе 2,5-5 мг/кг/сут. и фолиевую кислоту по 50-100 мкг/сут.

Эффективность лечения оценивалась по нарастанию показателей в гемограмме (Hb, Ht, Rt, MCH, MCV) и наличию положительной динамики в клинической картине. Указанные позитивные результаты определяли длительность курса терапии, который составил от 5 до 15 инъекций, в среднем 9 введений на одного ребенка. Поскольку гематокрит является показателем, наиболее коррелирующим с объемом циркулирующих эритроцитов, он использовался в качестве основного критерия в гемограмме эффективности проводимой терапии.

Для оценки влияния сроков назначения эритропоэтина на результат лечения дети были разделены на три группы (табл. 3): 1-я группа представлена детьми с условно ранним назначением рчЭПО — до 28 дня жизни, 2-я группа — с условно поздним назначением рчЭПО — 28-50 суток жизни без гемотрансфузий в анамнезе, в 3-ю группу были включены дети с условно поздним назначением рчЭПО, на фоне ранее проведенных гемотрансфузий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На фоне терапии рчЭПО отчетливая положительная динамика в лечении анемии отмечена, в целом по всей группе недоношенных, у 89 детей (70 %), что выражалось в повышении показателя

гематокрита на 1-5 % в течение последующих трех недель и достоверным увеличением уровня ретикулоцитов — в 4 раза по сравнению с исходным ($3,85 \pm 0,22$ % и $0,98 \pm 0,2$ %, соответственно, $p < 0,05$), что свидетельствует о стимуляции эритропоэза у недоношенных детей под действием рчЭПО.

При оценке влияния применяемого препарата на изменение гематологических показателей достоверных различий не получено, эффективность «Эпокрин» и «Эпостима» в лечении анемии у недоношенных была сравнима (табл. 4). Наибольший ответ на введение эритропоэтина отмечался у недоношенных 3 степени — повышение гематокрита на 1-5 % отмечено у 45 детей (81,8 %). Детям со сроком гестации менее 28 нед., несмотря на применение рчЭПО, гемотрансфузии потребовались в 12 случаях (48 %).

Эффективность эритропоэтина при различной степени тяжести анемии отражена в таблице 5. Позитив-

Таблица 3
Распределение недоношенных детей по срокам назначения рчЭПО

Сроки назначения рчЭПО	Количество пациентов	
	абс.	%
Условно раннее	33	26
Условно позднее без гемотрансфузий в анамнезе	59	46,5
Условно позднее с гемотрансфузиями в анамнезе	35	27,5

Таблица 4
Сравнительная характеристика эффективности "Эпокрин" и "Эпостима" в лечении РАН

Препарат	Эпокрин (n = 84)	Эпостим (n = 43)
Повышение гематокрита на 1-5 % за 3 недели	58 (69 %)	31 (72 %)
Сниженный ответ на эритропоэтин - повышение гематокрита менее 1 % за 3 недели	15 (17,9 %)	7 (16,3 %)
Снижение гематокрита за 3 недели	11 (13,1 %)	5 (11,6 %)

Таблица 5
Эффективность препаратов эритропоэтина в зависимости от степени тяжести анемии

Степень тяжести анемии	Легкая (n = 19)	Средняя (n = 57)	Тяжелая (n = 51)
Повышение гематокрита на 1-5 % за 3 недели	19 (100 %)	38 (66,7 %)	32 (62,8 %)
Сниженный ответ на Эпокрин - повышение гематокрита менее 1 % за 3 недели	-	10 (17,5 %)	12 (23,5 %)
Снижение гематокрита за 3 недели	-	9 (15,8 %)	7 (13,7 %)

Information about authors:

BELOUSOVA Tamara Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of faculty pediatrics and neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: belousovatv@ngs.ru

KOZHEVNIKOVA Elena Georgievna, head of newborn pathology department, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia. E-mail: helenkoshevnikova@mail.ru

LOSKUTOVA Svetlana Alexandrovna, doctor of medical sciences, professor, the department of faculty pediatrics and neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: kafokb@yandex.ru

ANDRYUSHINA Irina Vladimirovna, candidate of medical sciences, the department of faculty pediatrics and neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: iva_m@ngs.ru

KRASOVA Tatiana Alexeevna, doctor, newborn pathology department, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia. E-mail: doc-ta80@mail.ru

ные гематологические сдвиги в 100 % случаев отмечались при анемии легкой степени тяжести и, в равной степени, при средней и тяжелой степенях (у 66,7 % и 62,8 % детей, соответственно). Наименьшее число введений ЕРО (5-6 инъекций) потребовалось пациентам с легкой анемией, а максимальное количество (11-15 инъекций) – больным со средней и тяжелой анемией, что вполне закономерно, учитывая длительность и тяжесть анемии, а также сопровождающие её гомеостатические изменения. Нормализация уровня гемоглобина в 100 % случаев сочеталась с повышением показателей по МСН, MCV, регистрировался также ретикулоцитарный «взрыв». Таким образом, данный контингент больных не нуждался в трансфузиях эритроцитарной массы.

У 10 детей (17,5 %) со средней степенью тяжести анемии и у 12 детей (23,5 %) с тяжелой существенной динамики в уровне Hb не было, поэтому 5 больным с тяжелой анемией проводились гемотрансфузии. Только у 16 детей (12,6 %) отмечено снижение данного показателя в процессе лечения, что потребовало проведения коррекции анемии переливанием отмытых эритроцитов. Таким образом, благодаря применению рчЭПО удалось избежать гемотрансфузий, так как только 19 детям (15 %) проводилась такого рода заместительная терапия.

Наибольший эффект повышения показателей гематокрита был достигнут в группе детей с условно ранним назначением эритропоэтина (до 28 дня жизни), не имеющих гемотрансфузий в анамнезе (табл. 6).

Осложнения и побочные эффекты терапии рчЭПО (артериальная гипертензия, рвота, диарея, аллергические проявления и осложнения, связанные с увеличением вязкости крови и высоким показателем гематокрита) не зарегистрированы. Вместе с тем, отмечен рост количества тромбоцитов более 400 тыс./мкл у 13 детей (10,2 %), однако тромбогенных осложнений также не получено.

ВЫВОДЫ:

1. Отечественный рекомбинантный человеческий эритропоэтин («Эпокрин», «Эпостим») в сочетании с препаратами железа обладает отчетливым терапевтическим действием при лечении ранних анемий у недоношенных детей.
2. Эффективность терапии зависит от степени недоношенности и тяжести анемии, что должно определять целесообразность и своевременность данного вида терапии.
3. Наибольшая эффективность препаратов эритропоэтина продемонстрирована в группе условно раннего его назначения (до 28 суток жизни) и у детей без гемотрансфузий в анамнезе.
4. Применение препаратов эритропоэтина значительно снижает потребность в проведении гемотрансфузий недоношенным детям.
5. Препараты эритропоэтина хорошо переносятся, отмеченное увеличение количества тромбоцитов не сопровождалось развитием тромботических осложнений ни в одном случае наблюдения.

Таблица 6
Эффективность препаратов эритропоэтина в зависимости от сроков назначения

Сроки назначения рчЭПО	Условно раннее (n = 33)	Условно позднее без гемотрансфузий в анамнезе (n = 59)	Условно позднее с гемотрансфузиями в анамнезе (n = 35)
Повышение гематокрита на 1-5 % за 3 недели	25 (75,8 %)	44 (74,6 %)	20 (57,1 %)
Сниженный ответ на Эпокрин - повышение гематокрита менее 1 % за 3 недели	5 (15,2 %)	9 (15,3 %)	8 (22,9 %)
Снижение гематокрита за 3 недели	3 (9 %)	6 (10,1 %)	7 (20 %)

ЛИТЕРАТУРА:

1. Неонатология: нац. руков. /под ред. Н.Н. Володина. – М., 2008. – 848 с.
2. Salisbury, D.C. Anemia of prematurity /Salisbury D.C. //Neonatal Netw. – 2001. – V. 20(5). – P. 13-20.
3. Шифман, Ф.Дж. Патология крови /Шифман Ф.Дж. – М., 2007. – 448 с.
4. Ohls, R.K. Developmental erythropoiesis /Ohls R.K. //In: Polin R.A., Fox W.W. eds. Fetal and Neonatal Physiology. V. 2. 2nd ed. – Philadelphia, 2008. – P. 1762-1786.
5. Carbonell-Estrany, X. Erythropoietin and prematurity – where do we stand? /Carbonell-Estrany X., Figueras-Aloy J., Alvarez E. //J. Perinat. Med. – 2005. – V. 33(4). – P. 277-286.
6. Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity /Lachance C., Chessex P., Fouron J.C. et al. //J. Pediatr. – 1994. – V. 125(2). – P. 278-282.
7. Дегтярев, Д.Н. Современные представления о патогенезе и лечении анемии у недоношенных детей /Дегтярев Д.Н., Курмашева Н.А., Володин Н.Н. //Лекции кафедры неонатологии ФУВ РГМУ. – М., 2004.
8. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants /Kiralani H., Whyte R.K., Andersen C. et al. //J. Pediatr. – 2006. – V. 149(3). – P. 301-307.
9. Жетишев, Р.А. Эпокрин в лечении ранней анемии недоношенных /Жетишев Р.А. //Рос. педиатрич. журн. – 2003. – № 1. – С. 19-22.
10. Aher, S. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants /Aher S., Ohlsson A. //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2006, Issue 3. Art. No.: CD004868. DOI: 0.1002/14651858.CD004868.pub2.
11. Aher, S.M. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants /Aher S.M., Ohlsson A. //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2006, Issue 3. Art. No.: CD004865. DOI: 0.1002/14651858.CD004865.pub2.
12. Donato, H. Erythropoietin: an update on the therapeutic use in newborn infants and children /Donato H. //Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2005. – V. 6, N 5. – P. 723-734.
