

© Коллектив авторов., 2008
УДК 616.155.194-053.32-085.38

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭРИТРОПОЭТИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАННЕЙ АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ

Ю.Н.Пилипенко, А.В.Дмитриев, В.Г. Демихов, Е.Ф.Морицакова

ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Рязанский филиал,
Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова,
ГУЗ Рязанская областная детская клиническая больница, Рязань

Целью работы явилась оптимизация схемы терапии ранней анемии недоношенных рекомбинантным человеческим эритропоэтином (рч-ЭПО) детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. В контролируемом рандомизированном испытании оценивалась эффективность рч-ЭПО в лечении анемии недоношенных и профилактике развития тяжелых форм заболевания. В исследование были включены 94 ребёнка: 26 детей - получали рч-ЭПО по 500 МЕ/кг/нед, 33 ребенка – 1000 МЕ/кг/нед, 35 новорожденных составили контрольную группу. Препарат вводился подкожно 1 раз в неделю начиная с 3-5 дня жизни в течение 6 недель. Все дети в качестве сопроводительной терапии получали актиферрин в дозе 4 мг/кг/сут с 10 дня жизни. В результате терапии по предлагаемой схеме удалось снизить потребности в гемотрансфузиях в группе, получавшей рч-ЭПО в дозе 500 МЕ/кг/нед в 5 раз по сравнению с контролем. Пациентам, получавшим рч-ЭПО в дозе 1000 МЕ/кг/нед, переливаний крови не потребовалось.

Одной из актуальных проблем выхаживания недоношенных детей является профилактика и лечение анемии. Наиболее частым её вариантом является ранняя анемия недоношенных, которая развивается, по данным разных авторов, у 17-91% детей менее 33 недель гестации на 3-6 неделе жизни [2,3,4]. Основными причинами развития ранней анемии недоношенных являются неадекватно низкая продукция эритропоэтина, быстрое увеличение объема циркулирующей крови на фоне большей скорости прироста массы тела по сравнению с доношенными, укороченное время жизни эритроцитов, замедленное переключение синтеза с фетального гемоглобина на гемоглобин А, неблагоприятные факторы анте- и постнатального периода, перинатальные кровопотери [3,4].

У детей с низкой и экстремально низкой массой тела, с отягощенным течением перинатального периода ранняя анемия недоношенных принимает особенно тяжелое течение и может привести к таким последствиям, как хроническая гипоксия, метаболический ацидоз, задержка в увеличении массы тела, апноэ, бради- или тахикардия, длительное персистирование артериального протока [2,4,8,9]. Это позволяет трактовать раннюю анемию недоношенных как патологическое состояние, требующее адекватной терапии.

До настоящего времени для лечения тяжёлой анемии недоношенных

используются в основном заместительные гемотрансфузии, которые сопряжены с высоким риском заражения трансмиссивными инфекциями (гепатит В и С, цитомегалия, ВИЧ-инфекция и др.). Кроме этого гемотрансфузии могут привести к гемолизу, иммуносупрессии, волемической перегрузке, перегрузке железом, нарушению водно-электролитного и кислотно-основного равновесия, угнетению продукции эндогенного эритропоэтина, что часто приводит к рецидивам анемии [1].

Всё это обусловило поиск альтернативных подходов, позволяющих снизить частоту развития и уменьшить тяжесть ранней анемии недоношенных. К их числу относится применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО). Первое опубликованное клиническое испытание рч-ЭПО было выполнено Halperin D.S. в 1990 г [8]. В этих исследованиях 7 недоношенных новорожденных детей получили рч-ЭПО подкожно в дозах 25-100 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю в течение 4 недель в комбинации с препаратами железа и витамином Е. У всех испытуемых наблюдалась умеренная ретикулоцитарная реакция и снижение концентрации ферритина в сыворотке. Анализ литературы по проблеме показывает, что большинство современных мировых исследований направлены на изучение и разработку таких критериев, как время начала проведения рч-ЭПО-терапии, доза препарата, путь и кратность введения, длительность курса, а также изучение роли рч-ЭПО в снижении количества и объема трансфузии эритромаcсы.

Цель настоящего исследования - оптимизация схемы применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина для повышения эффективности терапии ранней анемии недоношенных у новорождённых с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и предупреждения развития тяжёлой формы заболевания.

Материалы и методы

Проведённое контролируемое рандомизированное исследование включало недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Критериями исключения до и в ходе испытания были:

- врожденные нарушения метаболизма, хромосомные нарушения, пороки развития;
- гемолитическая болезнь новорожденных, гемолитические анемии, заменные переливания крови и плазмаферез;
- фето-фетальная или фето-материнская трансфузия, а также массивные желудочно-кишечные кровотечения в раннем неонатальном периоде, требующие гемотрансфузий;
- хирургические вмешательства;
- ИВЛ или спонтанное дыхание с положительным давлением на выдохе более 7 суток и концентрацией кислорода в дыхательной смеси более 0,4;
- доказанные в течение первого полугодия жизни врожденные инфекции с трансплацентарным заражением;
- применение препаратов с возможным токсическим действием на костный мозг;
- гематокрит свыше 0,6, лейкоцитоз свыше $40 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз свыше $700 \cdot 10^9/\text{л}$;

Всего в исследование были включены 94 ребёнка. Существенных различий гестационного возраста, массы тела при рождении и заболеваний среди испытуемых в группах не было (табл. 1).

Таблица 1.

Характеристика пациентов в группах

	Контрольная группа	Группа «Рекормон-500»	Группа «Рекормон-1000»
Количество	35	26	33
Гестационный возраст, недели	30,1 $\pm$ 2,6	30,6 $\pm$ 2,2	30,7 $\pm$ 1,9
Масса тела при рождении, г	1292 $\pm$ 205	1197 $\pm$ 186	1195 $\pm$ 220
ВЖК I-II степени, %	38,4	34,6	36,3
ВЖК III степени, %	7,7	7,7	6,1
РДС и пневмонии, %	82,1	92,3	90,1
Объём эксфузии крови в первые 10 дней жизни, мл/кг	9,1 $\pm$ 2,6	10,1 $\pm$ 3,1	9,5 $\pm$ 2,9

Все пациенты были разделены на 3 группы. Группа 1 (Рекормон-500) - 26 детей, получали рч-ЭПО в дозе 500 МЕ/кгю Группу 2 (Рекормон-1000) составили 33 ребенка, получавших рч-ЭПО в дозе 1000 МЕ/кг массы тела. В качестве рекомбинантного человеческого эритропоэтина использовался препарат Рекормон (F.HOFFMAN-La ROCHEL Ltd) в виде шприц-тюбиков по 500, 1000 и 2000 МЕ, разрешённый к применению у новорождённых. Препарат вводился подкожно 1 раз в неделю, начиная с 3-5 дня жизни в течение 6 недель. Контрольную группу пациентов, составили 35 детей. Пациенты всех групп получали ежедневно перорально сульфат железа (препарат Актиферрин, капли) в дозе 4 мг элементарного железа на 1 кг массы тела.

Показаниями к переливанию крови в раннем неонатальном периоде явились: при проведении ИВЛ - уровень гемоглобина и гематокрита капиллярной крови ниже 140 г/л и 0,4 соответственно; при наличии самостоятельного дыхания - уровень гемоглобина и гематокрита капиллярной крови ниже 120 г/л и 0,35, соответственно. В возрасте старше 3 недель кровь переливалась при наличии клинических признаков анемии в виде бледности кожных покровов, плоской весовой кривой, тахикардии, тахипноэ в сочетании с уровнем гемоглобина в образцах капиллярной крови менее 80 г/л, гематокрита менее 0,24.

Критериями эффективности препарата были потребность в гемотрансфузиях в испытуемых группах, степень тяжести анемии у наблюдаемых детей и динамика лабораторных показателей.

В ходе исследования определялись следующие лабораторные показатели, отражающие состояние эритропоэза:

- количество эритроцитов, ретикулоцитов, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов, лейкоцитов, средний объём эритроцитов, содержание гемоглобина в эритроцитах проводилось в образцах капиллярной крови до начала терапии рекормоном и далее каждые 10 дней на гематологическом анализаторе Digicell-800 (фирма AVL);
- концентрация железа и общая железосвязывающая способность сыворотки

крови (фотометрический метод, Био-ЛА-Тест® ЖЕЛЕЗО ПСТ, PLIVA-Lachema Diagnostica, Чехия), содержание ферритина в сыворотке крови (иммунорадиометрический метод, FERRININ IRMA KIT, IMMUNOTECH, Чехия) на 1 и 4 неделе курса терапии рекормоном.

Результаты исследования обработаны статистически. Статистически значимыми принимали различия при $p \leq 0,05$. Данные представлены как $M \pm SD$.

Результаты и обсуждение

Динамика гематологических показателей у новорожденных контрольной группы типична для детей данной возрастной группы и отражает особенности эритропоэза. После короткого периода относительного постоянства показателей в раннем неонатальном периоде на протяжении последующих пяти недель жизни происходило более чем двукратное снижение количества эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита. В группах детей, получавших терапию рч-ЭПО, независимо от дозы, снижение этих показателей значительно замедлялось. В конце курса терапии количество эритроцитов, гемоглобин и гематокрит в испытуемых группах были достоверно выше, чем в контроле, в среднем на 20%, а с 7 недели жизни, в отличие от контрольной группы, отмечалась тенденция к их повышению (табл.2).

Таблица 2.

Динамика показателей эритроцитов и гематокрита в исследуемых группах в ходе исследования

Возраст, дни	Количество эритроцитов			Уровень гематокрита		
	Контроль	Рекормон-500	Рекормон-1000	Контроль	Рекормон-500	Рекормон-1000
0-7	5,3±0,4	5,2±0,6	5,2±0,8	53,8±5,1	51,8±6,3	53,1±6,7
8-14	4,9±0,7	4,7±0,4	4,7±0,5	51,4±6,5	48,1±2,1*	47,2±5,0*
15-21	4,2±0,6	4,4±0,6	4,4±0,7	41,1±7,5	45,2±5,7*	44,2±6,4*
22-28	3,8±0,8	4,0±0,5	4,2±0,6*	37,9±7,0	41,5±5,2*	42,8±5,3*
29-35	3,3±0,6	3,8±0,8*	3,9±0,5*	33,1±5,3	38,6±8,3*	40,1±4,4*
36-42	3,1±0,7	3,6±0,5*	3,7±0,3*	33,2±7,1	37,5±5,6*	38,4±2,0*
43-56	2,8±0,5	3,4±0,5*	3,2±0,4*	29,6±5,0	36,3±4,8*	34,1±3,9*
57-77	2,7±0,3	3,3±0,6*	3,3±0,4*	27,1±3,4	34,9±5,9*	35,2±3,4*

Примечание: вероятность различия средних $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе (*).

На протяжении периода наблюдения у всех обследованных детей средний объем эритроцитов существенно не менялся и колебался в пределах 98-104 фл. Содержание гемоглобина в эритроцитах проявляло слабо выраженную тенденцию к снижению от 38 до 32 пг.

Количество ретикулоцитов в периферической крови к концу первой недели жизни резко снижалось во всех испытуемых группах. Первым наблюдаемым эффектом терапии было сокращение сроков фазы снижения числа ретикулоцитов и более значительный последующий рост показателя в группах детей, получавших рч-ЭПО. Уже через 10 дней после начала терапии наблюдался выраженный ретикулоцитарный ответ. Эритропоэзстимулирующий эффект сохранялся не только на протяжении всего курса рч-ЭПО терапии, но и по его завершении в течение ближайших 6 недель жизни. В то же время в контрольной группе количество

ретикулоцитов снижалось до уровня в 2-2,5 раза более низкого, чем в группах детей, получающих рч-ЭПО, а его рост начинался только к концу 4 недели жизни (рис.1).

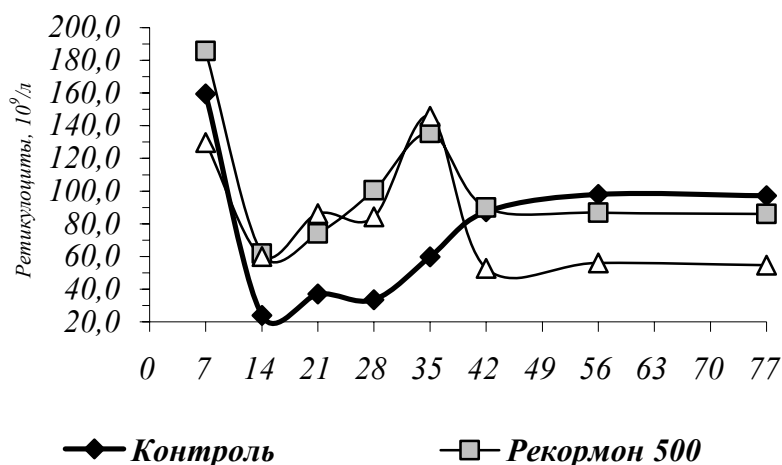


Рисунок 1. Динамика среднего количества ретикулоцитов в исследуемых группах

Показатели метаболизма железа в течении курса терапии менялись следующим образом: в контрольной группе уровень железа повышался, а ферритина и ОЖСС снижался; в группах пациентов, получавших рч-ЭПО отмечалось снижение сывороточных уровней ферритина и железа и повышение уровня ОЖСС (табл.3).

Таблица 3.

Динамика показателей обмена железа в сыворотке крови

	Контроль		Рекормон-500		Рекормон-1000	
Возраст	7 дней	28 дней	7 дней	28 дней	7 дней	28 дней
Ферритин нг/л	333±102	155±94*	410±53	110±70*	191±78*	104±75*
Железо мкмоль/л	19,7±2,4	28,3±11,3*	25,1±8,7	17,2±5,4*	24,2±8,6*	15,5±4,9*
ОЖСС мкмоль/л	49,6±13,1	37,4±12,3*	59,5±20,6	89,3±16,7*	70,5±16,4*	91,4±17,5*

Примечание: вероятность различия средних $p < 0,05$ внутри каждой группы (*).

Такая динамика показателей метаболизма железа свидетельствует об активной мобилизации этого элемента из депо и указывает на необходимость назначения препаратов железа в достаточной дозировке.

Результаты современных подобных испытаний рч-ЭПО, проводимых в различных странах весьма неоднородны. Так, в исследовании [6] применение рч-ЭПО с 3-7 дня жизни в дозе 250 МЕ/кг три раза в неделю в сочетании с пероральным приёмом железа в дозе 2-12 мг/кг/сут в двух группах недоношенных детей с весом менее 1250 г и 1250-1500 г значительно снижало частоту

гемотрансфузий. В другом исследовании [9], напротив, несмотря на применение эритропоэтина у детей с экстремально низкой массой тела со средним гестационным возрастом 26,5 недель в дозе 200 МЕ/кг 2 раза в неделю 61% испытуемых нуждались в одном или нескольких переливаниях эритроцитной массы в течение срока терапии. В клиническом испытании [5] рч-ЭПО применялся в высокой дозе 400 МЕ/кг в течение 6 недель, начиная с 8-14 дня жизни: в сравнении с группой плацебо, испытуемые имели более высокий уровень гематокрита и ретикулоцитов и имели меньшую потребность в заместительных переливаниях эритроцитной массы (26% vs 50%). Подобные исследования с разным результатом в течение последних 5 лет проводились также в США, Германии, Австрии [7,10,11].

Наиболее важным результатом нашего исследования явилось существенное снижение потребности в гемотрансфузиях в группе пациентов, получающих рч-ЭПО в дозе 500 МЕ/кг/нед по сравнению с группой контроля (20% vs 4%, $p < 0,05$). Пациентам, получающим рч-ЭПО в дозе 1000 МЕ/кг/нед, переливаний крови не потребовалось. Кроме того, выбранный метод введения Рекормона с частотой один раз в неделю позволяет продолжать начатую в стационаре терапию в амбулаторных условиях.

В ходе исследования местных и системных побочных реакций и осложнений у испытуемых детей не было зарегистрировано.

Приблизительные затраты на профилактику или лечение анемии Рекормоном по испытанной схеме составляют от 6 до 8 тысяч рублей на курс в зависимости от массы тела при рождении и её динамики, что существенно ниже стоимости лечения вероятных гемотрансфузионных осложнений.

Выводы

1. Раннее применение рч-ЭПО предупреждает развитие тяжелой анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела
2. Применение рч-ЭПО однократно в неделю уменьшает инвазивность данного метода терапии
3. Эффективность введения рч-ЭПО в дозе 500 МЕ/кг/нед и 1000 МЕ/кг/нед имеет дозозависимый характер
4. Применение рч-ЭПО позволяет существенно снизить потребность в заместительных гемотрансфузиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аграненко В.А., Крижевская Ю.В. «Передача вирусных инфекций при переливаниях крови и её компонентов». Гематол. и трансфузиол. - 1991. - №6. - С.25-27.
2. Дегтярев Д.Н., Куфмашева Н.А., Володин Н.Н. Современное представление о патогенезе и лечении анемии у недоношенных детей. // Педиатрия. - 1995. - №2. - С.78-81.
3. Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д., Румянцев А.Г. Эритропоэз и его регуляция в эмбриональном, фетальном и неонатальном периодах. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1999. - т.44, №3. - С.12-16.
4. Румянцев А.Г. Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин. Биологические свойства. Возрастная регуляция эритропоэза. Клиническое применение. // М. - 2002. - 290 с.
5. Badiee Z, Pourmirzaiee MA, Kelishadi R, Naseri F. Recombinant human erythropoietin and blood transfusion in low-birth weight preterm infants under restrictive

- transfusion guidelines. - Saudi Med J. - 2006. - v.27,N.6. - P.817-820.
6. Carbonell-Estrany X., Figuerqs-Alou J., Alvares E. Erythropoietin and prematurity-- where do we stand? // J. Perinat. Med. - 2005. - v.33, N.4. - P 277-286.
 7. Haiden N., Klebermass K., Cardona F., Schwindt J., Berger A., Kohlhauser-Vollmuth C., Jilma B., Pollak A. A randomized, controlled trial of the effects of adding vitamin B12 and folate to erythropoietin for the treatment of anemia of prematurity. // Pediatrics. - 2006. - v.118, N.1. - P.180-188.
 8. Halperin D.S., Wacker P., Lacourt G. Et al. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity: a pilot study. // J. Pediatr. - 1990. - v.116. - P. 779-786.
 9. Homono S., Muqishima M., Minato M. Prediction of transfusions in extremely low-birthweight infants in the erythropoietin era. // Department of Pediatrics, Nihon University School of Medicine, Tokyo. - 2006. - v.48, N.6. - P.572-576.
 10. Klipp M., Holzwarth A.U., Poeschl J.M., Nelle M., Linderkamp O. Effects of erythropoietin on erythrocyte deformability in non-transfused preterm infants. // Acta Paediatr. - 2007. - v.96, N.2. - P.253-256/
 11. Warwood T.L., Ohls R.K., Lambert D.K., Leve E.A., Veng-Pedersen P., Christensen R.D. Urinary excretion of darbepoetin after intravenous vs subcutaneous administration to preterm neonates. // J. Perinatol. - 2006. - v.26, N.10. - P. 636-639.

**COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF APPLICATION OF DIFFERENT DOSES
RECOMBINANT ANTHROPIC ERUTHROPOETIN IN PROPHYLAXIS AND IN TREATMENT
OF INCIPIENT ANEMIA OF PREMATURELY BORN CHILDREN**

U.N. Pilipenko, A.V. Dmitriev, V.G. Demikhov, E.F. Morschakova

In conrolled randomized trial were evaluated the erythropoietic response one times a week dosages of recombinant human erythropoietin (rhEPO) and potentiality for reduction the need for erythrocyte transfusions in low birth weight infants. 94 preterm infants of 26-32 weeks' gestation were treated with either subcutaneous rhEPO (group 1 – 500 U/kg, group 2 – 1000 U/kg once a week) or placebo (group 3) in randomized controlled clinical trial. Treatment started on the 3th day of life and lasted 6 weeks. All patients received oral iron (4 mg/kg daily) and were managed according to uniform conservative transfusion guidelines. By 3 weeks reticulocyte counts was significantly higher in infants of trial group than in placebo group. Postnatal decline of hemoglobin and hematocrit was lessened in the treated groups comparing placebo. The need for blood transfusion was also significantly reduced. No adverse effects of rhEPO or supplemental iron occurred. Our results suggest that the early start of treatment with rhEPO using once a week stimulates erythropoiesis, prevents severe anemia, reduces erythrocyte transfusions, and appears safe in low birth weight infants who are receiving iron supplements.

