

8. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Чекнева И.С. Мозговой натрийуретический пептид – временный биомаркер хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2008;6:62—69
9. Koch A., Zink S., Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. European Heart Journal. 2006;27(7):861-866.
10. O. Maher K., Reed H., Cuadrado F., Sinsic J. B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Critical Heart Disease in Children et al. PEDIATRICS. 2008;6(121):1484-1488.

*Л.Р. Закирова¹, И.В. Вахлова¹, С.Н. Боярский², Е.А. Внуковская²,
И.Н. Великанов², Ф.Г. Мухаметшин²*

РЕКОМБИНАНТНЫЙ ЭРИТРОПОЭТИН В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-НЕОНАТОЛОГА

*Кафедра детских болезней педиатрического факультета УГМА
ОДКБ №1 г. Екатеринбург*

Центральное место в современной медицине занимают проблемы охраны здоровья женщин фертильного возраста и новорожденных детей. По данным специальных медицинских исследований, за последние 10 лет среди беременных в 4,8 раза чаще стали встречаться тяжелые формы гестозов [5, 11], которые сопровождаются анемическим синдромом, что влечет за собой развитие подобных состояний у их детей. Анемии являются распространенной формой неонатальной патологии [3], особенно в популяции новорожденных детей с признаками морфо-функциональной незрелости. в том числе у недоношенных детей.

Так, частота развития ранней анемии у младенцев колеблется, по данным разных авторов, от 16,5 до 91,3%. Частота развития поздней анемии у недоношенных детей - от 87 до 100% [1, 3, 7]. Развитию анемических состояний у новорожденных способствует ряд факторов, в частности снижение уровня эндогенного эритропоэтина [3, 4, 8, 9, 10, 11].

С целью коррекции анемии в большинстве случаев требуется трансфузия препаратов крови. Введение дополнительного количества эритроцитов увеличивает кислородную емкость крови, что способствует снижению выработки эндогенного эритропоэтина и, в свою очередь, приводит к замедлению восстановления собственного эритропоэза на фоне уменьшенной продолжительности жизни донорских эритроцитов [3, 7]. Данный патологический круг, в итоге, приводит к более длительной и глубокой анемии у ребенка и требует повторных гемотрансфузий. Кроме того, высок риск развития инфекционных, иммунопатологических и других трансфузионных осложнений [7, 8].

Все указанное выше свидетельствует о возможности и необходимости дальнейшего изучения механизмов формирования ранних анемий у новорожденных детей и поиска доступных, эффективных и безопасных методов их коррекции.

Цель работы: провести оценку эффективности терапии рекомбинантным эритропоэтином человека (ч-ЭРО) – препаратом Эпокрин, у новорожденных детей, с учетом этиологических факторов, способствующих развитию анемии у новорожденных детей.

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленными задачами была обследована группа из 140 новорожденных детей, угрожаемых или имеющих клинико-лабораторные проявления ранней анемии новорожденных (РАН) (75 мальчиков и 65 девочек) различного гестационного возраста от 25 до 40 недель. 116 младенцев являлись недоношенными с массой тела от 950 до 2500 граммов. Количественная характеристика обследованных новорожденных представлена в таблице 1.

Таблица 1

Количественная характеристика обследованных новорожденных

Категория детей	Число наблюдаемых детей		
	Мальчики	Девочки	Всего
Новорожденные с РАН, получавшие ч-ЭРО	26	21	47
Новорожденные с РАН, не получавшие ч-ЭРО	49	44	93

Материалом для лабораторных исследований служили 320 образцов венозной крови, полученные от обследованных детей до, во время и после лечения.

Общеклиническое обследование проводили на базе реанимационно-консультативного центра новорожденных и в отделениях патологии новорожденных Областной детской клинической больницы № 1 (ОДКБ №1) г. Екатеринбурга (главный врач к.м.н. С.Н. Боярский).

Для уточнения диагноза применялись функциональные методы исследований, такие как: нейросонографическое обследование головного мозга, ультразвуковое исследование внутренних органов, сердца, проведенные с использованием аппаратов «Siemens», «Aljca-500».

Динамическое исследование показателей, характеризующих состояние активности системы эритрона (эг, Нв, Rt) осуществляли автоматическим способом на аппарате «Cell-Dyn - 3500».

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием прикладных программ STATISTICA Jor Nindoys 5.5 (Stat Soft, Ins) методами общестатистического анализа с определением средней величины (M) и ошибки средней величины (m), достоверности различий (p) между показателями у детей разных групп. При сравнении средних величин статистически достоверной считалась разность, превышающая 2.5 раза свою ошибку ($p < 0.05$).

Результаты и обсуждение

Из многочисленных представителей группы ч-ЭРО, мы остановили свой выбор на препарате "Эпокрин". Препарат "Эпокрин" - отечественный рекомбинантный эритропоэтин фирмы "СоюзАгроМед", полученный путем клонирования гена молекулы ЭРО в ВНК-клетках яичника китайского золотистого хомячка.

Современные методы биотехнологии, генной инженерии и иммунохимии сделали возможным введение гена, кодирующего синтез эритропоэтина, в клетки млекопитающих, вследствие этого "Эпокрин" неотличим от природного эритропоэтина по аминокислотному составу и биологическому действию.

Кроме того, в пользу ч-ЭРО свидетельствуют его уникальные свойства:

1. Не имеет сходства с каким-либо другим плазменным белком.
2. В плазме циркулирует только одна его форма.
3. Иммунореактивный ч-ЭРО идентичен биологически активному ЭРО.
4. Продукция ЭРО, контролируемая на уровне его гена, не зависит от концентрации гормона в плазме.
5. Не существует преформированных мест депонирования ЭРО.
6. Плазменный клиренс ЭРО не зависит от концентрации его в плазме и от клеточности костного мозга.
7. Возраст и пол не влияют на уровень ЭРО в плазме.
8. Отмечены суточные колебания концентрации ЭРО в плазме - утром наблюдается самая высокая концентрация, а самая низкая - вечером [5].

Таким образом, выбор данного препарата был основан на имеющихся сведениях об абсолютной его безопасности для применения в педиатрической практике [2, 4, 5, 10].

Вместе с тем, в доступной литературе, мы не встретили систематизированных указаний на способ введения и о схеме лечения при РАН.

Все вышесказанное послужило основанием для определения возможности применения препарата "Эпокрин" и оценке его эффективности.

Препарат применяли для лечения 47 новорожденных детей, угрожаемых по развитию РАН, или уже имевших начальные клинико-лабораторные признаки анемии. Дети были раз-

биты на три подгруппы в зависимости от массы тела при рождении.

Первую подгруппу (1а) составили 7 доношенных детей с массой тела при рождении от 2500 до 3750 гр. ($M = 3140 \pm 407.3$ гр.), у которых средний уровень гемоглобина в первые сутки после рождения составил 189.3 ± 27.89 г/л.

Вторую подгруппу (1б) составили 30 недоношенных новорожденных детей с массой тела при рождении - от 1500 до 2500 гр. ($M = 1923 \pm 260.4$ гр.). Средний уровень гемоглобина периферической крови у них в первые сутки после рождения был 168.8 ± 39.54 г/л.

Третья подгруппа (1в) состояла из 10 детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении от 950 до 1500 граммов ($M = 1118.5 \pm 76.0$ гр.), средний уровень гемоглобина периферической крови у них в первые сутки после рождения составил 168.8 ± 26.89 г/л.

Группу сравнения представили 93 новорожденных ребенка, получивших стандартную терапию ранней анемии с использованием, в качестве заместительной терапии, отмытые эритроциты, подобранные по индивидуальному подбору, вводимые в дозе 10-15 мл/кг внутривенно капельно через инфузиомат со скоростью 5-7 мл/час. Дети группы сравнения аналогично новорожденным, получавшим «Эпокрин», были разделены на три подгруппы в зависимости от срока гестации и массы тела при рождении.

Первая подгруппа группы сравнения (2а) представлена 17 доношенными новорожденными с массой тела при рождении - от 2840 до 3574 гр. ($M = 2965.0 \pm 363.3$ гр.). Уровень гемоглобина периферической крови у этих детей в первые сутки после рождения равнялся 189.8 ± 25.22 г/л.

Во вторую подгруппу (2б) было включено 50 новорожденных с низкой массой тела при рождении - от 1577 до 2440 граммов ($M = 1910.0 \pm 271.8$ гр.), средний уровень гемоглобина в первые сутки после рождения в периферической крови составлял 185.5 ± 25.6 г/л.

Третья подгруппа (2в) была представлена 26 новорожденными с критически низкой массой тела - от 900 до 1500 граммов ($M = 1118.5 \pm 95.05$ гр.). Содержание гемоглобина периферической крови в этой группе детей в первые сутки после рождения составило - 162.1 ± 17.87 г/л.

Таблица 2

Сравнительная характеристика содержания гемоглобина при рождении у новорожденных опытной и контрольной групп

Группа	Число детей	Уровень Нв, г/л	Масса тела при рождении, гр.
1а	7	189.3 ± 27.89	3140.0 ± 407.3
2а	17	189.8 ± 25.22	2965.0 ± 363.3

1б	30	168,8 ± 39,54	1923 ± 260,4
2б	50	185,5 ± 25,60	1910,0 ± 271,6
1в	10	168,8 ± 26,89	1116,5 ± 76,0
2в	26	162,1 ± 17,87	1116,5 ± 95,05

Примечание: 1а - первая опытная группа; 2а - первая подгруппа группы сравнения; 1б - вторая опытная группа; 2б - вторая подгруппа группы сравнения; 1в - третья опытная группа; 2в - третья подгруппа группы сравнения.

Все дети получали противоанемическую базисную терапию – фолиевую кислоту 100 мг/сут. и витамин В₁₂ в возрастной дозировке.

Как видно из таблицы 2, у всех младенцев были нормальные уровни Hb периферической крови при рождении (Hb > 140 г/л), и они не имели клинико-лабораторных признаков анемии в этот период времени.

В ходе последующего наблюдения за новорожденными исследуемых групп было установлено, что в группе доношенных детей РАН развивалась на 9-15 сутки постнатальной жизни (M=12,0±3,0сут.). Недоношенные новорожденные с низкой массой тела имели клинико-лабораторные признаки анемии на 16-20 дни внеутробной жизни (M=18,0±2,0сут.). У новорожденных с очень низкой массой тела при рождении развивалась анемия к 13-16 суткам жизни (M=14,8±1,2 сут.), у детей с критически низкой массой тела - к 8-15 дням (M= 11,9±3,5 сут.) (см. рис. 1).

Следующим этапом работы явилось изучение возможности использования рекомбинантного эритропоэтина для лечения ранней анемии у наблюдаемых новорожденных детей. Кроме того изучались возможности проведения терапии на ранних стадиях процесса.

Препарат “Эпокрин” начинали вводить детям 1 подгруппы (доношенным) на 10 сутки жизни, 2 и 3 подгрупп - на 15 день постнатальной жизни.

Препарат вводили подкожно в стартовой дозе 150-200 Ед/кг один раз в сутки в утренние часы с учетом ритма биологических концентраций эндогенного эритропоэтина. Начальная доза введения зависела от степени выраженности анемического синдрома, наличия отягощающих факторов риска, тяжести состояния.

“Эпокрин” вводился через день, так как известно, что период полувыведения как эндогенного, так и рекомбинантного ЭРО колеблется от 2,5 до 11 часов [В.М.Ермоленко, 1995 г.].

Благодаря данной схеме лечения удалось избежать трансфузий эритроцитарной массы у 62,5% детей основной группы. В группе сравнения лишь 26,9% новорожденных детей не получили гемотрансфузии.

Для нас представляло интерес, в каком случае при использовании “Эпокрин” приходилось прибегать к гемотрансфузии. С этой целью, был проанализирован уровень гемоглобина до начала лечения у детей, получавших ч-ЭРО. Оказалось, если терапия препаратом “Эпокрин” начиналась при низких цифрах гемоглобина периферической крови (ниже 110 г/л), тогда приходилось прибегать к переливанию отмытых эритроцитов. Если же “Эпокрин” вводили при уровне гемоглобина $M = 130$ г/л, тогда переливание эритроцитарной массы не требовалось.

Таким образом, более раннее использование рекомбинантного эритропоэтина (при уровне Hb - 130-140 г/л) предупреждает дальнейшее развитие ранней анемии новорожденного и дает возможность избежать гемотрансфузий.

Проведен анализ влияния лечения ч-ЭРО и гемотрансфузионной терапии на активность эритропоэза. Критерием оценки этого влияния служили показатели Hb до лечения и после. Наглядная демонстрация представлена на рис.1..

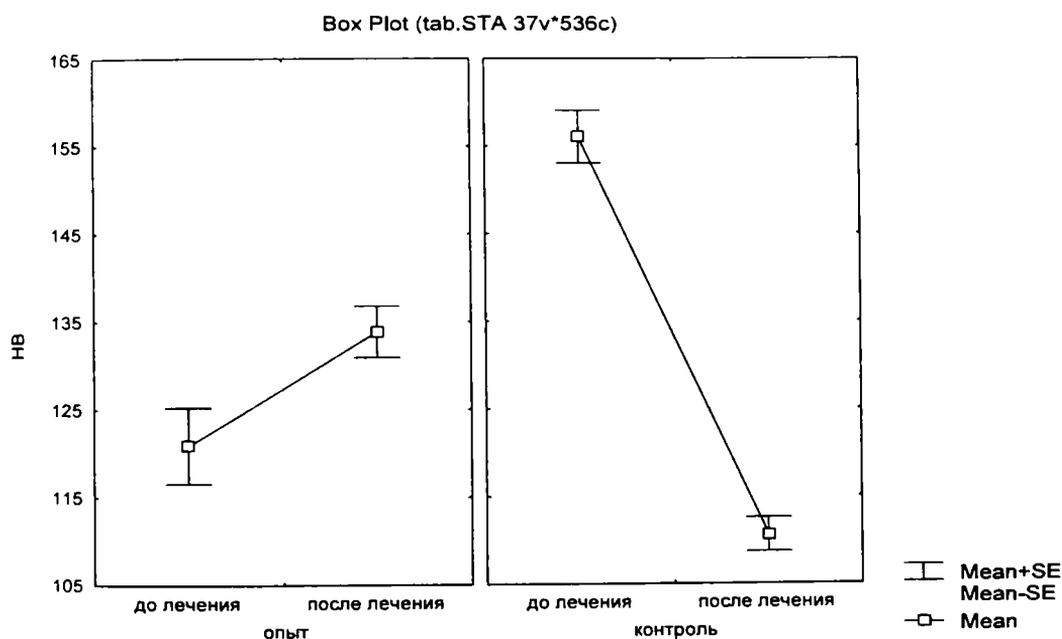


Рисунок 1. Динамика гемоглобина в сравниваемых группах: опыт - получавшие ч-ЭРО; контроль - получавшие эритроцитарную массу

Как видно из рисунка 1, введение ч-ЭРО приводило к подъему исходного уровня Hb. Использование гемотрансфузий не позволило скорректировать лабораторные показатели красной крови у детей, страдающих РАН.

По материалам наблюдений за детьми был проведен анализ эффективности терапии Эпокрином, который показал, что удается значительно снизить количество гемотрансфузий во всех исследуемых группах (таблица 3).

Применение препарата «Эпокрин» влияло также на регенераторную функцию костного мозга. Так, количество ретикулоцитов до лечения ч-ЭРО составляло $0.65 \pm 0.13\%$, после окончания лечения – $2.24 \pm 0.83\%$ ($p < 0.05$).

Таблица 3

Количество гемотрансфузий в сравниваемых группах в зависимости от гестационного возраста при рождении

Группы детей по степени доношенности	Количество гемотрансфузий	Частота гемотрансфузий			
		Опытная группа (n=47)		Контрольная группа (n=93)	
		абс.	%	абс.	%
I	0	5	71.43	6	40
	1	2	28.57	7	46.67
	2	0	0	0	0
	3	0	0	2	13.33
II	0	18	58.06	19	35.85
	1	12	38.71	19	35.85
	2	1	3.23	11	20.75
	3	0	0	3	5.66
	4	0	0	1	1.89
III	0	7	70	0	0
	1	3	30	7	28
	2	0	0	6	24
	3	0	0	6	24
	4	0	0	2	8
	5	0	0	2	8
	6	0	0	1	4
	8	0	0	1	4

Выводы

Использование рекомбинантного эритропоэтина у новорожденных детей показало свою высокую эффективность применения. Введение Эпокрин в более ранние сроки (Hb 125-135г/л) предупреждало развитие РАН и критического падения уровня гемоглобина, что дава-

до возможность избежать гемотрансфузий, снизить риск развития гемотрансфузионных осложнений. Эпокрин является эффективным препаратом для лечения РАН.

Список литературы

1. Бабак О.А. Динамика показателей красной крови в период новорожденности у доношенных и недоношенных детей//Гематология и трансфузиология. 1999. №6. С.62-63.
2. Гуревич К.Я.. Человеческий рекомбинантный эритропоэтин (Эпокрин) в лечении анемии. СПб.: Фолиант, 2001.80с.
3. Дегтярев Д.Н., Курмашева Н.А., Володин Н.Н. Современные представления о патогенезе и лечении анемий у недоношенных детей//Педиатрия. 1995. №2. С.78-81.
4. Морщакова Е.Ф., Дмитриева А.В., Борисова И.П. Анемия недоношенных и эритропоэтин//Педиатрия. 1997. №4. С.49-53.
5. 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.12-13.
6. Пестряева Л.А., Стоцкая Г.Е., Холманских Н.А. Особенности гемограммы в раннем неонатальном периоде у детей с экстремально низкой массой тела//Уральский медицинский журнал. 2009. №7. С.14-17.
7. Румянцев А.Г., Агроненко В.А. Клиническая трансфузиология. М.: Гэотар Медицина, 1998. 576с.
8. Cohen A., Manno C. Transfusion practices in infants receiving assisted ventilation //Clin Perinatol.1998.Mar.№ 25(1). P. 97-111.
9. Coppo R. Providing the right stuff: feeding children with chronic renal failure // Nephrol.1998. Jul.№ 11(4). P. 171-176.
10. Dame C. et al. Erythropoietin mRNA expression in human fetal and neonatal tissue // Blood.1998.Nov.№ 92 (9). P. 3218-3225. Jazayeri A., Pbrien W.F., Tsibris J.C. Are maternal diabetes and preeclampsia independent stimulators of fetal erythropoietin production? // Am J Perinatol.1998.№ 15(10). P. 577-580.