

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Гавриков Л. К., Осадшая В. Н., Хлынова Н. А.

*ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России (400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1), e-mail: [osadshaya@mail.ru](mailto:osadshaya@mail.ru)*

Изучена гипотеза, согласно которой назначение рекомбинантного человеческого эритропоэтина (р-ч-ЭП) стимулирует эритропоэз и снижает частоту применения трансфузии эритроцитарной массы недоношенным новорожденным. В контролируемом исследовании 20 недоношенным новорожденным гестационного возраста (24–33 нед.) вводили подкожно р-ч-ЭП (эриростим) в дозе 50 ед/кг в сутки 4 раза в неделю (200 ед/кг в неделю) в течение 2 нед. Обнаружено, что назначение эриростима достоверно повышало уровень гемоглобина и гематокрита к 15 дню жизни, исключило применение заместительной трансфузии эритроцитарной массы. Авторы пришли к выводу, что назначение эриростима в недельной дозе 200 ед/кг, начиная с третьего дня жизни, стимулирует эритропоэз, снижает частоту развития анемии, может исключить использование трансфузии эритроцитарной массы недоношенным новорожденным.

Ключевые слова: недоношенные, эритропоэтин, анемия.

## USING MODERN TECHNOLOGY TO ENSURE THE PERINATAL PREVENTION AND TREATMENT OF ANEMIA IN PREMATURE INFANTS

Gavrikov L. K., Osadshaya V. N., Hlinova N. A.

*Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russian Federation, Department of Pediatrics and Neonatology HFCs, e-mail: [osadshaya@mail.ru](mailto:osadshaya@mail.ru)*

The hypothesis that the administration of recombinant human erythropoietin (r-h-EP) stimulates erythropoiesis and reduces the incidence of red cell transfusion in preterm infants was investigated. In a controlled study 20 preterm infants of gestational age (24–33 weeks) were injected subcutaneously with r-h-EP (erytostim) in a dose of 50 U / kg / day 4 times a week (200 IU / kg per week) for 2 weeks. It was found that the administration of eritrostim significantly increased the level of hemoglobin and hematocrit to the 15<sup>th</sup> day of life. It enabled us to exclude the use of replacement transfusion of packed red blood cells. The authors concluded that the administration of eritrostim in a weekly dose of 200 IU / kg starting from the third day of life stimulates erythropoiesis and reduces the incidence of anemia. It can eliminate the use of red blood cell transfusion in preterm infants.

Key words: preterm, erythropoietin, anemia.

### Введение

Ведущей проблемой современной перинатальной медицины является развитие преждевременных родов и рождение недоношенного ребенка. Это связано с высокой заболеваемостью и смертностью недоношенных детей в результате наличия у них различных тяжелых полиорганных нарушений. Несмотря на активное изучение причин досрочного родоразрешения, внедрение в практическое здравоохранение превентивных методов, направленных на сохранение беременности, частота рождения недоношенных детей неуклонно растет. В США на их долю приходится около 12–13 % родов; в Европе и других развитых странах этот показатель составляет 5–9 % [8]. В России ежегодно рождается около 50 тысяч недоношенных детей, что составляет 7–10 % от общего числа новорожденных [6].

Наблюдаемый в последние годы рост частоты преждевременных родов связан с весьма разнообразными причинами. Во-первых, наблюдается увеличение медицинских показаний

к досрочному родоразрешению как со стороны беременной женщины (наличие прогрессирующих гестозов, анемий, выраженной фетоплацентарной недостаточности), так и со стороны плода (его врожденные болезни, состояние тяжелой гипоксии) [3, 9]. Во-вторых, на фоне широкого внедрения в клинику вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ, стимуляция овуляции) значительно повышается риск невынашивания беременности, особенно многоплодной. При этом заболеваемость и смертность у недоношенных детей при многоплодии в 4–11 раз выше, чем при развитии преждевременных родов одним плодом [2].

Все вышеизложенное явилось в последние годы побудительным мотивом к необходимости скорейшей разработки и внедрению в клиническую практику новых технологий перинатального обеспечения, основанных на принципах доказательной медицины и направленных на профилактику постнатальных осложнений у недоношенных детей, снижение инвалидизации и повышение качества жизни.

Среди различных заболеваний, осложняющих течение беременности и родов и неблагоприятно сказывающихся на развитии плода и новорожденного, значительное место занимают анемии. Вследствие значительного уменьшения напряжения кислорода в крови беременной женщины возникает снижение трансплацентарной передачи его у плода, развивается гипоксемия, субкомпенсированный (или в критических случаях декомпенсированный) метаболический ацидоз, что создает предпосылки к депрессии эритропоэза и снижению гемоглобинообразования у детей в постнатальном периоде развития. Наиболее выражены подобные процессы наблюдаются у недоношенных новорожденных, частота которых колеблется от 16,5 % до 91,3 % и имеет обратную зависимость от гестационного возраста ребенка и его массы тела при рождении [4, 6].

Одной из наиболее актуальных проблем на этапе выхаживания остается совершенствование методов профилактики и лечения ранней анемии недоношенных. Основными причинами развития ранней анемии недоношенных являются неадекватно низкая продукция эритропоэтина (уровень гемоглобина, при котором начинает увеличиваться выработка эритропоэтина, у недоношенных детей значительно ниже, чем у доношенных, и составляет 90–70 г/л), 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 периодов, перинатальные кровопотери [5, 7].

До недавнего времени для лечения тяжелой анемии недоношенных использовались в основном заместительные гемотрансфузии, которые сопряжены с высоким риском

заражения трансмиссивными инфекциями (гепатит В, С, цитомегалия, ВИЧ-инфекция и др.). Кроме этого гемотрансфузии могут привести к гемолизу во время активации тканевых антигенов эритроцитов, иммуносупрессии, волемической перегрузке, перегрузке железом, нарушению водно-электролитного и кислотноосновного равновесия, угнетению продукции эндогенного эритропоэтина, что часто приводит к рецидивам анемии [1]. Альтернативным средством, позволяющим снизить частоту развития и уменьшить тяжесть ранней анемии недоношенных, является рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рч-ЭПО). Его успешные испытания в качестве средства, стимулирующего эритропоэз у недоношенных детей, проходят в разных странах мира с 1990 года [10].

Являясь копией эндогенного эритропоэтина, рч-ЭПО воспроизводит все его биологические эффекты, направленные на дифференцировку и созревание клеток-предшественников эритроидного ряда и стимуляцию эритропоэза.

Получив удовлетворительный эффект от использования препаратов рч-ЭПО в виде повышения уровня гематокрита, ретикулоцитов и снижения сывороточного уровня ферритина, большинство современных исследователей разрабатывают такие критерии, как время начала проведения ЭПО-терапии, доза препарата, путь и кратность введения, длительность курса, а также изучение роли рч-ЭПО в снижении количества и объема трансфузии эритроцитарной массы.

Это направление исследований является перспективным и реальным путём дальнейшего совершенствования оказания специализированной медицинской помощи недоношенным новорождённым.

### **Цель исследования**

Изучение эффективности раннего использования отечественного препарата эритростима для профилактики и лечения анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении на этапе ОРигинального Трансфузионного (ОРИТН) в родильном доме на основании клинических и лабораторных критериев.

### **Материал и методы исследования**

Посредством случайной выборки 40 недоношенных новорожденных гестационного возраста (24–33 недели) были распределены на 2 группы. Все дети родились в МУЗ родильном доме № 3 г. Волгограда и поступали в ОРИТН с 1-х суток жизни, не имели врожденных пороков развития и наследственных заболеваний. Из них 20 детей, гестационный возраст которых составил 25–33 нед., масса тела при рождении 725–2200 г ( $1331 \pm 421,3$ ), составили группу исследования. За время пребывания в ОРИТН первого этапа у 55 % (n=11) из них выставлен диагноз РДС, у 90 % (n=18) – гипербилирубинемия конъюгационного генеза; у 15 % (n=3) – по данным нейросонографии диагностировано

внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) I–II степени; у 20 % (n=4) – диагностирована пневмония. В анамнезе течения беременности у 65 % (n=13) матерей отмечалась анемия I–II степени. Всем детям группы исследования вводили р-ч-ЭП (Эритростим) подкожно в дозе 50 ЕД/кг в сутки 4 раза в неделю (через день) (200 ед/кг в неделю), начиная с 3-го дня жизни в течение времени пребывания в ОРИТН (до перевода в специализированный стационар), в среднем время пребывания в ОРИТН составляла 2 недели. Одновременно проводили антибиотикотерапию, посиндромную терапию и инфузионную терапию, коррекцию питания с учетом суточной потребности в основных ингредиентах.

Контрольную группу составили 20 недоношенных детей, родившихся в срок 26–34 нед. с массой тела от 630 до 2430 г (1332,4±456,7). Клинически у 45 % (n=9) детей этой группы выставлен РДС, у 20 % (n=4) – ВЖК I–III степени, в 85 % (n=17) – гипербилирубинемия, у 30 % (n=6) – диагностирована пневмония. В 55 % (n=11) в анамнезе течения беременности отмечена анемия I–II степени. Дети из контрольной группы не получали Эритростим.

Сравнение выделенных групп детей по массе тела при рождении, гестационному возрасту, степени отягощенности материнского анамнеза, состоянию при рождении показало, что они были репрезентативны и существенно не различались. Наряду с оценкой анамнеза матерей и клиническим обследованием новорожденных определялись показатели периферической крови (гемоглобин (Hb, г/л) и гематокрит (Ht, %) при рождении, на 3-е, 7-е, 10-е и 15-е сутки жизни). Необходимые показатели красной крови определяли с помощью гематологического анализатора SISMEХ NE-8000.

Полученные данные статистически обработаны с помощью программы «Медицинская статистика» применением критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Динамика показателей красной крови у пациентов двух групп представлены в табл. 1. Таблица 1. Динамика показателей красной крови в контрольной группе и группе исследования

| показатель | Возраст, сутки |          |            |         |            |           |            |           |
|------------|----------------|----------|------------|---------|------------|-----------|------------|-----------|
|            | 1-е            |          | 7-е        |         | 10-е       |           | 15-е       |           |
|            | Контр.         | Иssl.    | Контр.     | Иssl.   | Контр.     | Иssl.     | Контр.     | Иssl.     |
| Hb, г/л    | 151,6±26,3     | 151±14,8 | 147,8±23,1 | 161±8,9 | 145,4±16,2 | 169±9,87  | 142,5±11,8 | 172,5±6,6 |
| Ht, %      | 47,5±7,8       | 46,6±4,3 | 46,3±6,9   | 50±2,8  | 45,6±4,86  | 52,3±3,02 | 44,75±3,5  | 53,8±2,1  |

С 1-го дня жизни у 50 % детей контрольной группы уровень гемоглобина был ниже 150 г/л, и в последующие дни анемия имела тенденцию к прогрессированию. Напротив, в группе

исследования применение препарата эритростима у недоношенных детей способствовало росту уровня гемоглобина и гематокрита. К 15 дню жизни он достоверно отличался от уровня основных показателей красной крови контрольной группы ( $p < 0,05$ ). Ни в одном случае в группе исследования не потребовалось заместительной гемотрансфузии эритроцитарной массой, в отличие от контрольной группы, где заместительная гемотрансфузия использовалась у 7 (35 %) детей, в качестве заместительной терапии применяли трансфузию эритроцитной массы в объеме 10–20 мл/кг, у 1 (5 %) – повторно.

Данное исследование подтверждает эффективность раннего использования отечественного препарата эритростима для профилактики и лечения анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении на этапе ОРИТН в родильном доме. Разработанная схема профилактики и лечения эритростимом позволяет использовать меньшие дозы препарата и нивелировать проявление анемических состояний в более короткие сроки, не прибегая к инвазивным методам лечения.

### **Заключение**

Таким образом, результаты исследований свидетельствовали о достоверной клинической эффективности препарата эритростима у недоношенных новорожденных. Эритростим в дозе 50ЕД/кг через день (200 ед/кг в неделю) стимулирует эритропоэз, стабилизирует показатели красной крови, предупреждает развитие анемии при раннем его использовании (с 3-го дня жизни), что позволяет значительно сократить количество плановых трансфузий эритроцитарной массы недоношенным новорожденным.

### **Список литературы**

1. Аграненко В. А. Передача вирусных инфекций при переливаниях крови и её компонентов // Гематология и трансфузиология. – 1991. – № 6. – С. 25–27.
2. Выхристюк Ю. В. Преждевременные роды с экстремально низкой и низкой массой плода. Ближайшие и отдаленные результаты: автореф. дисс... канд. мед. наук. – М., 2005. – 24 с.
3. Гавриков Л. К., Глазачев О. С. Деадаптационный синдром у детей раннего возраста. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2009. – 124 с.
4. Линева О. И., Булгакова И. О. Проблема формирования синдрома железодефицитной анемии беременных на фоне гестоза в условиях дефицита белка // Современные методы диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии. – Саратов. – 1999. – С. 36–37.
5. Огуль Л. А. Показатели красной крови и антенатальных типов гемоглобина у недоношенных новорожденных детей: дисс... канд. мед. наук. – Астрахань, 2008. – 127 с.

6. Пилипенко Ю. Н. Использование рекомбинантного человеческого эритропэтина в профилактике анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: дисс... канд. мед. наук. – М., 2009. – 119 с.

7. Сахарова Е. С, Кешишян Е. С. Современные принципы патогенетического лечения анемии недоношенных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – № 1. – С. 16–20.

8. «Здоровье семьи»: информационно-образовательный вестник. – 2008. – № 1. – 1 с.

9. Ananth C. V., Joseph S., Oyelese Y., Demissie K., Vintzileos A. M.. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1084–91.

10. 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 Dec. – P. 572–576.

Рецензенты:

Ледяев Михаил Яковлевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней ВолгГМУ, г. Волгоград.

Волчанский Евгений Игнатьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета ВолгГМУ, г. Волгоград.