 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця

Міністерство охорони здоров’я України

**Шевченко Юлія Юріївна**

УДК 616.155.194-053.32(043.5)

**патогенетичне обґрунтування оптимізації профілактики і лікування ранньої анемії у недоношених немовлят**

14.01.10 – педіатрія

## *Автореферат*

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ - 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в державній установі “Сумський державний університет “.

**Науковий керівник -**  доктор медичних наук, професор

**Маркевич Віталій Едуардович**,

Сумський державний університет (м.Суми), завідувач кафедри педіатрії з курсом медичної генетики.

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

**Шунько Єлизавета Євгеніївна**, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупіка МОЗ України (м.Київ), завідувач кафедри неонатології;

доктор медичних наук, професор

**Знаменська Тетяна Костянтинівна**,

ДУ “Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України” (м.Київ), завідувач відділення неонатології.

Захист дисертації відбудеться “ *18* ” *червня* 2009 р. о *13.30* годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.04 при Національному медичному університеті ім.О.О.Богомольця МОЗ України (01003, м.Київ, вул. Льва Толстого, 10).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного медичного університету ім.О.О.Богомольця МОЗ України (01004, м.Київ, вул. Зоологічна, 3.).

Автореферат розісланий “ *14* ”*травня* 2009 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради А.Я.Кузьменко

# ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми**. В Україні щорічно народжується близько 20000 недоношених немовлят. Частота ранньої анемії недоношених (РАН) у них досягає 55,2 % [Лоза С.М., 2001]. При цьому ступінь тяжкості анемії тим більший, чим менший гестаційний вік дитини. У зв’язку із збільшенням виживання глибоконедоношених немовлят актуальність даної проблеми продовжує зростати, оскільки у недоношених, маса тіла яких при народженні становить менше 1500 г і гестаційний вік менше 30 тижнів, частота анемії, за різними даними, сягає 75-100% [Знаменская Т.К., Писарева С.П., 2005]. У 90% випадків РАН набуває тяжкого ступеня, що приводить до потреб у трансфузіях еритроцитарної маси в перші місяці життя [Яблонь О.С., 2006].

У випадках, коли буває відсутня безпосередня загроза для життя новонародженого, РАН супроводжується підвищеною схильністю до застудних і гнійних захворювань, збільшується імовірність формування хронічних осередків інфекції, сповільнюється моторний і фізичний розвиток, що в подальшому може негативно впливати на інтелектуальний та психоемоційний розвиток дитини [Сахарова Е. С., 2002].

Анемія у передчасно народжених дітей - це важлива медико-соціальна проблема з огляду на її високу частоту, суттєве погіршення якості життя новонароджених, виникнення різних порушень в неонатальному і подальших періодах життя дітей. Незважаючи на те, що РАН присвячено багато досліджень, ряд питань стосовно чинників і механізмів розвитку цього захворювання остаточно не з’ясовані і потребують подальшого вивчення.

Терапія РАН полягає в основному в призначенні препаратів заліза та вітамінотерапії [Сахарова Е. С., 2002], хоча трапляються досить суперечливі дані досліджень стосовно питання дефіциту заліза та інших мікроелементів у патогенезі РАН [Лоза С.М., 2001, Яблонь О.С., 2006, Сахарова Е. С., 2002]. До того ж препарати двовалентного заліза, які традиційно найбільш часто застосовуються при лікуванні анемій, погано переносяться дітьми перших місяців життя, особливо глибоконедоношеними дітьми [Сахарова Е. С., 2002]. Тому рекомендації щодо доцільності та ефективності застосування препаратів заліза та вітамінів з метою лікування та профілактики РАН потребують подальшого дослідження.

Для проведення своєчасної та ефективної профілактики РАН є потреба у чіткому визначенні групи ризику цього захворювання. Останніми роками найбільш ймовірним чинником розвитку РАН вважається незрілість системи кровотворення та її регуляції у глибоконедоношених дітей [Новиков А.В., Демихов В.Г., Дмитриев А.В., Морщакова Е.Ф., Пилипенко Ю.Н., 2006, Пясецкая Н.М., 2003, Widness J. A., 2008]. Особлива увага звертається на неадекватність синтезу основного регулятора гемопоезу еритропоетину при передчасній зміні умов існування, пов’язаній з народженням недоношеної дитини [Ohls R. K., 1994, Павлов А. Д., 2004]. З’являються спроби застосування препаратів людського рекомбінантного еритропоетину (лрЕПО) для лікування та профілактики РАН [Dallman P., 1993, Chen J.Y., Wu T.S., 1995, Павлов А.Д., Румянцев А.Г., 2008]. Не з’ясовані особливості еритропоетинсинтезуючої функції, стану депо заліза і вмісту заліза, міді, цинку в сироватці крові і еритроцитах новонароджених у разі розвитку РАН.

На даний час ще недостатньо обґрунтовані рекомендації щодо профілактики та лікування РАН. Зокрема, не напрацьовані рекомендації стосовно доцільності використання лрЕПО. Не з’ясовані питання, що стосуються дозування, шляху та кратності введення, часу початку та тривалості курсу еритропоетинотерапії. Важливим є питання про використання препаратів заліза, інших мікроелементів і вітамінотерапії у разі застосування препаратів лрЕПО з метою профілактики та лікування анемій у недоношених новонароджених.

**Зв’язок роботи з науковими програмами та темами**

Виконані дослідження є фрагментами держбюджетних науково-дослідних робіт кафедри педіатрії з курсом медичної генетики Медичного інституту Сумського державного університету “Мікроелементози у вагітних жінок і дітей різних вікових груп та їх корекція” (№ держреєстрації 0106U001936), “Етіопатогенетичні механізми анемій у вагітних та новонароджених дітей і шляхи їх корекції” (№ держреєстрації 0100U003228) та “Ефективність застосування різних методів феротерапії, індукторів синтезу еритропоетину та рекомбінантного еритропоетину при залізодефіцитних анеміях у вагітних жінок та дітей різного віку” (№ держреєстрації 0104U009634).

**Мета роботи** - підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів при ранній анемії у передчасно народжених немовлят шляхом вивчення показників червоної крові, забезпеченості мікроелементами, стану еритропоетинсинтезуючої функції, ємності депо заліза і розроблення на цій основі тактики ведення раннього неонатального періоду.

**Завдання дослідження**

1. Дослідити особливості перебігу РАН та патологічних станів і захворювань, що поєднуються з нею.
2. Вивчити стан еритропоетинсинтезувальної функції та ємність депо заліза і міді, роль дефіциту та дисбалансу заліза, міді, цинку в патогенезі РАН.
3. Порівняти ефективність терапії РАН вітамінами А, С, Е та комплексом препарату двовалентного заліза – Актиферину - і вітамінів А, С, Е.
4. Вивчити  динаміку  еритропоетинсинтезуючої  функції та стан депо заліза і міді, а також вміст мікроелементів (заліза, міді та цинку в еритроцитах та сироватці крові) у ході профілактики та лікування анемії комплексом Епокрину, Мальтоферу та вітамінів А, С, Е.
5. Дослідити ефективність використання комплексу вітчизняного препарату лрЕПО – Епокрину - тривалентного заліза – Мальтоферу - та вітамінів А, С, Е для лікування РАН у дітей та обґрунтувати доцільність його застосування для профілактики ранньої анемії у недоношених немовлят.

*Об’єкт дослідження.* Перебіг ранньої анемії недоношених.

*Предмет дослідження* – загальний стан недоношених новонароджених, основні показники еритропоезу та мікроелементного обміну*.* Вплив на еритропоез препарату лрЕПО, вітамінного комплексу А, С, Е, препаратів двовалентного та тривалентного заліза.

*Методи дослідження:* Клінічний, гематологічний, імуноферментний, турбодиметричний, атомно-абсорбційної мас-спектрофотометрії, медико-статистичні методи.

**Наукова новизна отриманих результатів**

Уперше досліджена та порівняна динаміка показників червоної крові, стану еритропоетинсинтезуючої функції у разі профілактики та лікування РАН комплексом препаратів людського рекомбінантного еритропоетину вітчизняного виробництва – Епокрину - у поєднанні з Мальтофером та вітамінним комплексом.

Досліджена забезпеченість мікроелементами (залізо, мідь, цинк) сироватки крові та еритроцитів умовно здорових недоношених новонароджених та дітей з РАН, а також зміни мікроелементного статусу у разі лікування та профілактики анемії комплексом препаратів Епокрин, Мальтофер та вітаміни А, С, Е.

Уперше вивчений стан депо заліза та міді за умов використання для профілактики і лікування РАН комплексу людського рекомбінантного еритропоетину (Епокрин), Мальтоферу та вітамінних препаратів.

Обґрунтована доцільність застосування Епокрину, Мальтоферу та вітамінного комплексу для лікування РАН у дітей та доведено клініко-біохмічні та фармакоекономічні переваги їх профілактичного використання.

Порівняно ефективність застосування різних схем профілактики та лікування РАН.

**Практичне значення одержаних результатів**

У результаті проведених досліджень для впровадження в педіатричну практику запропонована схема лікування РАН з використанням препаратів людського рекомбінантного еритропоетину (Епокрин), тривалентного заліза (Мальтофер) та вітамінного комплексу А, С, Е, що дозволяє значно підвищити ефективність лікування, зменшити частоту переливань еритроцитарної маси, не має побічних наслідків та добре переноситься.

Визначені переваги ранньої профілактики РАН шляхом використання першого вітчизняного препарату лрЕПО - Епокрину, що суттєво зменшує частоту розвитку анемії та потребу у трансфузіях еритроцитарної маси у передчасно народжених дітей.

Отримані у ході роботи дані про патогенез та підходи до лікування та профілактики РАН використовуються у навчальному процесі на кафедрі педіатрії з курсом медичної генетики та кафедрі післядипломної педіатрії Медичного інституту Сумського державного університету.

Запропоновані у роботі методи профілактики та лікування РАН використовуються у практиці Сумської обласної дитячої клінічної лікарні, Сумського обласного центра акушерства, гінекології і репродуктології, Ужгородського міського перинатального центру, Харківського міського клінічного пологового будинку із неонатологічним стаціонаром, Інституту педіатрії, акушерства та гінекології АМН України.

**Особистий внесок здобувача**

Проаналізована наукова та патентна література, присвячена поширеності, діагностиці, патогенезу, профілактиці та лікуванню ранньої анемії у недоношених немовлят. Підбір, клінічне обстеження дітей, вивчення ефективності запропонованого комплексу у профілактиці та лікуванні анемії недоношених виконані автором самостійно. Особисто виконано імуноферментні та турбодиметричні дослідження, визначено мікроелементний спектр сироватки крові та еритроцитів, проведено статистичну обробку отриманих результатів з детальним їх аналізом та узагальненнями. Сформульовані основні висновки та практичні рекомендації, впроваджено отримані результати в лікувальну практику та навчальний процес.

**Апробація результатів дисертації**

Основні положення і результати дослідження подані та обговорені на наукових засіданнях кафедри педіатрії з курсом медичної генетики СумДУ (2004 - 2008 рр.). Матеріали дисертації доповідалися та обговорювалися на Всеукраїнських науково-практичних конференціях викладачів, студентів та молодих учених «Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини» (квітень 2004 - 2007 рр., м. Суми), ІХ та Х Міжнародних медичних конгресах студентів і молодих учених (травень 2005, 2006 рр., м. Тернопіль), ІІІ та ІV Міжнародних медичних конференціях студентів і молодих учених, (квітень 2005, 2006 рр., м. Ужгород), Міжнародній конференції «Проблемні питання метаболічних розладів у дітей та підлітків» (вересень 2007р., м. Київ), І Всеукраїнському з’їзді неонатологів (жовтень 2007р., м. Одеса).

**Публікації.** Результати дисертації опубліковані у 13 наукових **п**рацях, у тому числі у 5 статтях фахових видань, рекомендованих ВАКом України, 8 робіт - у матеріалах наукових конференцій та конгресів.

**Обсяг і структура дисертації**. Дисертація викладена на 169 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, обговорення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури. Бібліографія подана 219 джерелами вітчизняних та зарубіжних авторів. Дисертація ілюстрована 28 таблицями, 19 рисунками.

**ЗМІСТ РОБОТИ**

**Об’єкт та методи дослідження.** Відповідно до мети і завдань було обстежено 283 дитини, які народилися передчасно в терміні вагітності 27 – 36 тижнів і перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні виходжування недоношених новонароджених Сумської обласної дитячої клінічної лікарні з 1-2-го тижня життя до 1-2 місячного віку.

Серед них обстежені, забезпечені профілактичними заходами та проліковані 126 передчасно народжених дітей віком від 5 діб до 2 місяців, яких було розподілено на чотири групи, репрезентативних за терміном гестації та антропометричними показниками.

До І групи увійшло 36 дітей, які у разі розвитку анемії отримували вітаміни А, С, Е.

ІІ групу склали 33 дитини, яким при зниженні гематологічних показників та розвитку клінічних ознак анемії призначали комплекс препаратів двовалентного заліза (Актиферин) та вітамінів А, С, Е.

ІІІ група - 26 дітей, які після зниження рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів та виникнення ознак анемії отримували препарат лрЕПО (Епокрин), вітаміни А, С, Е та препарат тривалентного заліза (Мальтофер).

До ІV групи увійшла 31 дитина, якій на фоні нормальних гематологічних показників призначали з профілактичною метою препарат лрЕПО (Епокрин), вітаміни А, С, Е та препарат тривалентного заліза (Мальтофер) через 2 тижні від початку застосування лрЕПО.

Окрім того, обстежено 157 дітей з метою виявлення захворювань та патологічних станів, що найбільш часто поєднуються з перебігом РАН.

Матеріалом для дослідження була периферична венозна та капілярна кров обстежених. Периферичну венозну кров у дітей забирали до початку обстеження та після завершення курсу терапії чи профілактики РАН. Вміст мікроелементів у еритроцитах та сироватці крові 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).

Для вивчення стану забезпечення дітей з анемією біологічно активними сполуками (еритропоетином, феритином) проводилося їх визначення в сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням автоматичного імунного аналізатора “Multiskan” (Фінляндія).

Рівень продукції еритропоетину досліджувався за допомогою набору реактивів Pro Con EPO HS ТОВ “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).

Визначення рівня церулоплазміну проводили турбодиметричним методом з використанням тест-системи SENTINEL CN фірми «Sentinel» (Італія).

Щонайменше кожні 10 діб визначали RBC - кількість еритроцитів  (1012/л), HGB - рівень гемоглобіну (г/л), HGT – гематокритну величину в капілярній крові. Нормативним показником концентрації гемоглобіну вважали рівень 120 г/л.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася за допомогою програми “Exel”. Використовувалися методи варіаційної статистики, придатні для медико- біологічних досліджень [Тюрин Ю.Н., 1998, Лапач С.Н., 2001].

**Результати власних досліджень та їх обговорення.** Аналіз впливу перинатальних факторів на частоту розвитку РАН виявив, що факторами ризику РАН є багатоплідна вагітність, токсикоз І половини вагітності та гестоз, які трапляються удвічі частіше у матерів, чиї діти хворіли на РАН. Так, у групі дітей з анемією 22,8% немовлят були народжені від багатоплідної вагітності, тоді як у групі дітей, які не мали анемії, було 14,3% близнят. Частота токсикозу І половини вагітності у матерів дітей з анемією становила 7,9%, а у матерів дітей, які мали нормальні гематологічні показники, - 3,6%. У вагітних, діти яких у майбутньому мали анемію, більш ніж удвічі частіше спостерігався гестоз (26,7% випадків), у порівнянні з вагітними, діти яких не мали анемії (12,5%). Отже, багатопліддя та ускладнений перебіг вагітності можуть призводити до недостатнього забезпечення плода гемопоетичними сполуками і збільшувати вірогідність розвитку РАН.

Підвищують частоту розвитку РАН серцево-судинні захворювання матері. Вони спостерігаються майже у 4 рази частіше у матерів, діти яких хворіли на РАН (6,8%), у порівнянні з жінками, чиї діти мали нормальні гематологічні показники (1,8%). Гінекологічні захворювання жінок також мають негативний вплив на показники червоної крові у їхніх немовлят. Так, у матерів дітей з анемією частота хронічного аднекситу становила 4%, що було у 2,3 раза більше, ніж у групі жінок, діти яких не мали анемії (1,7%).

Розродження кесаревим розтином погіршує прогноз стосовно розвитку РАН у немовлят. Так, серед дітей з анемією народжені кесаревим розтином становили 15,8%, що було удвічі більше, ніж у групі дітей без анемії – 7,1%.

РАН часто поєднується з вродженими вадами розвитку, які трапляються у 4 рази частіше у дітей з анемією, ніж у дітей без анемії (45,5% - діти з анемією, 10,9% - діти без анемії), інфекційними захворюваннями, які становили 56,4% у дітей з РАН, що було удвічі частіше, ніж у дітей без анемії (29,7%), враженням центральної нервової системи із синдромом пригнічення (14,9% - у дітей з анемією, 6,9% - у дітей без анемії), синдромом дихальних розладів (у 7,9% передчасно народжених немовлят з анемією, у дітей з нормальними гематологічними показниками не спостерігався).

Таким чином, новонароджені, в анамнезі яких трапляються наведені вище хвороби та патологічні стани, потребують особливої уваги. Їх наявність має братися до уваги під час вирішення питання проведення профілактики розвитку РАН.

Для недоношених немовлят особливо необхідне природне вигодовування, оскільки повний перехід на штучне вигодовування негативно впливає на показники крові недоношених. Так, за нашими даними, частота анемії у дітей, які отримували штучне вигодовування, була більшою (82%), ніж у тих, які перебували на природному (60%) та змішаному (56%) вигодовуванні.

Однак найбільш важливим фактором ризику РАН є низький гестаційний вік дитини. За результатами наших досліджень, частота розвитку анемії найбільше залежала від ступеня недоношеності дитини. Так, у разі недоношеності І ступеня вона становила 48,8%; ІІ ступеня – 79,7%; ІІІ-IV ступенів – 92,9%. Тобто саме незавершеність процесу онтогенезу системи еритропоезу найбільш логічно вважати основною причиною виникнення РАН. Саме тому ступінь недоношеності є вирішальним фактором при визначенні потреби у проведенні протианемічних профілактичних заходів.

За літературними даними, анемія вагітних сприяє збільшенню частоти та ступеня тяжкості РАН [Соболева М. К., 2001, Пясецкая Н. М., 2000]. Разом з тим, за нашими даними, вона не спричиняла збільшення частоти розвитку РАН новонароджених. У групі дітей з РАН 55,4% матерів страждали на анемію, тоді як у групі дітей з нормальними гематологічними показниками анемію виявлено у 69,9% матерів. Таким чином, анемія вагітних не впливала на розвиток РАН у їхніх новонароджених.

Нами проведений аналіз ефективності застосування препарату двовалентного заліза (Актиферину) та комплексу вітамінів А, С, Е з метою лікування РАН. Частина дітей (І група) отримувала лікування РАН за традиційною схемою, що поєднувала раціональне вигодовування, оздоровчі заходи (повітряні та гігієнічні ванни, температурний режим, лікувальну гімнастику, масаж), а також медикаментозне лікування (вітамін Е перорально в дозі 2 мг/кг на добу протягом 1-2 місяців, вітамін А перорально в дозі 500 ОД на добу та вітамін С в дозі 10 мг/кг на добу протягом 3-4 тижнів). Використання зазначеного лікувального комплексу починалося з 2-4-го тижня життя.

Іншу частину дітей (ІІ група) лікували за аналогічною схемою, але їм додатково призначали препарат двовалентного заліза - Актиферин - фірми “Меркле” (Німеччина) перорально в дозі 3 мг/кг на добу у 3 прийоми між годуваннями. Тривалість курсу лікування становила 3-4 тижні, починаючи з 2-4-го тижня життя. Проведене дослідження не виявило достовірних відмінностей між середніми показниками рівня гемоглобіну та кількістю еритроцитів у недоношених немовлят обох груп (табл.1). Частота тяжкої анемії, що потребувала переливань еритроцитарної маси, в цих групах істотно не відрізнялася і становила 38,9% у дітей І групи та 42,3% у дітей ІІ групи. Таким чином, застосування препаратів заліза не сприяло зниженню потреби у гемотрансфузіях.

Нами проведено вивчення активності еритропоезу у недоношених немовлят з анемією. Основним стимулятором еритропоезу є еритропоетин. Його роль полягає у запобіганні апоптозу, а також збільшенні мітотичних поділів еритроїдних попередників [Mathew P., Crist W.M., Furman W.L., 1994]. Однак оптимальна дія еритропоетину виявляється тільки при адекватному забезпеченні залізом [Николаев А.Ю., Клепиков П.В., Лашутин С.В., Кондахчан М.А., Рогов В.А., Трохимова Е.И., 1993., Раббані Фазал, 2003]. Тому активність еритропоезу визначали на основі аналізу вмісту сироваткового еритропоетину та вмісту заліза в еритроцитарному та сироватковому пулах. Для цього було відокремлено групу недоношених дітей з масою при народженні (1465 ± 98) г та гестаційним віком (30,1 ± 0,77) тижня, які мали анемією (ІІІ група). Рівень сироваткового еритропоетину у них у віці (27 ± 3) доби становив (5,96±1,16) мОд/мл і був на досить низькому рівні, оскільки нормальний рівень еритропоетину в плазмі за відсутності анемії становить 5-30 мОД/мл [Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д., 2003, Морщакова Е.Ф., 2000], а у разі зниження гематологічних показників та виникнення клінічних симптомів анемії він мав би значно зростати. Однак рівень сироваткового еритропоетину у дітей ІІІ групи не перевищував рівень еритропоетину за відсутності анемії, а у деяких випадках навіть був нижчим за норму. Хоча все ж таки рівень сироваткового еритропоетину у недоношених дітей з анемією мав тенденцію до збільшення стосовно показника у дітей без анемії ((4,51±0,33) мОд/мл).

Таким чином, низький рівень сироваткового еритропоетину у недоношених немовлят, навіть у разі виникнення анемії, підтверджує неадекватність активації синтезування еритропоетину у відповідь на виражені гіпоксичні стимули.

Про стан депо заліза свідчить рівень сироваткового феритину, який у недоношених дітей з анемією (ІІІ група) на початку дослідження був достатнім ((408,2±55,3) нг/мл). Однак при цілком достатньому рівні депо заліза не використовувалося у гемопоезі внаслідок неадекватності механізмів його засвоєння. Чим нижчий рівень сироваткового еритропоетину і відповідно активність еритропоезу, тим менше використовується депо заліза, про що свідчить сильна негативна кореляція між рівнем сироваткового феритину та еритропоетину (коефіцієнт парної кореляції -  - 0,61 (p<0,05)).

Насиченість депо міді визначалася за рівнем церулоплазміну, який був зниженим ((78,5±7,8) нг/мл) і відповідав показнику у недоношених немовлят без анемії ((77±5) нг/мл). Це свідчить про виражений дисбаланс мікроелементів у недоношених немовлят.

Отже, основним чинником патогенезу РАН потрібно вважати дефіцит еритропоетину. Зважаючи на це було, вирішено розпочати лікування РАН з використанням комплексу, до складу якого входив препарат лрЕПО – Епокрин.

Для лікування РАН (ІІІ група) препарат лрЕПО вводили підшкірно в дозі 150 ОД/кг двічі на тиждень протягом 4-6 тижнів. Мальтофер призначали в дозі 5 мг/кг на добу перорально (у вигляді крапель) або внутрішньом'язово (при протипоказаннях до перорального застосування) починаючи з 2-го тижня від початку еритропоетинотерапії. До складу лікувального комплексу додавали вітамін А перорально в дозі 500 Од/добу, вітамін С - 10 мг/кг/добу, вітамін Е – 2 мг/кг/добу протягом 1-го місяця. Лікування починали при виникненні анемії в середньому на (27±3) доби (з 9-ї по 46-ту добу життя).Для більш детального вивчення ефективності зазначеної терапевтичної схеми ми порівняли динаміку гематологічних показників у разі лікування РАН з використанням Епокрину та феровітамінного комплексу (ІІІ група) з відповідною динамікою у разі лікування лише феровітамінним комплексом (ІІ група) (табл.1).

**Таблиця 1**

**Динаміка гематологічних показників у недоношених немовлят І, ІІ, ІІІ та IV груп (M±m)**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Група | Показник | Вік від народження, днів | | | | | | |
| 0-5 | 6-10 | 11-15 | 16-25 | 26-40 | 41-60 | понад 60 |
| І група  (n = 36) | HGB, г/л | 188±3,6 | 165±4,8 | 151±5,6 | 126±6,2 | 112±4,7 | 108±5,3 | 98±8,9 |
| RBC, 1012/л | 4,87±0,19 | 4,55±0,14 | 3,9±0,16 | 3,37±0,15 | 3,18±0,08 | 3,04±0,11 | 3,0±0,12 |
| HGT | 0,6±0,03 | 0,58±0,03 | 0,49±0,04 | 0,38±0,02 | 0,34±0,02 | 0,34±0,01 | 0,28±0,02 |
| n | 33 | 36 | 36 | 36 | 36 | 32 | 19 |
| ІІ група  (n = 33) | HGB, г/л | 184±3,7 | 174±4,3 | 162±4,9 | 142±4,1 | 113±2,3 | 106±3,3 | 98±4,6 |
| RBC, 1012/л | 4,42±0,11 | 4,20±0,1 | 3,99±0,11 | 3,75±0,12 | 3,19±0,04 | 3,11±0,06, | 2,76±0,11 |
| HGT | 0,54±0,02 | 0,57±0,02 | 0,49±0,03 | 0,46±0,03 | 0,39±0,02 | 0,34±0,01 | 0,33±0,02 |
| Кількість досліджень, n | 24 | 30 | 30 | 33 | 33 | 22 | 16 |
| ІІІ група  (n = 26) | HGB, г/л | 176±4,6 | (156±4,3), р1 | (137±5,3), р1 | (118±4,6),р1 | 108±4,3 | 110±3,3 | 105±6,0 |
| RBC, 1012/л | 4,52±0,17, | (3,88±0,09),р1 | (3,59±0,08), р1 | (3,3±0,08), р1 | 3,11±0,07 | (3,3±0,08), р1 | (3,13±0,11), р1, |
| HGT | 0,55±0,03, | 0,54±0,02 | (0,48±0,02), р1 | 0,41±0,02 | 0,4±0,02 | 0,37±0,01 | 0,37±0,02 |
| Кількість досліджень, n | 26 | 26 | 26 | 26 | 26 | 24 | 14 |
| ІV група  (n = 31) | HGB, г/л | 186±3 | 173±2,5 | (163±2,6), р2 | (149±2,8), р2 | (132±2,7), р1, р2 | (122±2,3) р1, р2 | (115±2,6), р1, р2 |
| RBC, 1012/л | 4,85±0,11 | (4,27±0,09), р2 | (4,03±0,07), р2 | (3,81±0,07), р2 | (3,48±0,04), р1, р2 | (3,43±0,08), р1 | (3,27±0,05), р1 |
| HGT | 0,56±0,02 | 0,6±0,02 | 0,58±0,01 | 0,48±0,02 | (0,43±0,01), р1 | (0,37±0,02), р1 | (0,37±0,01), р1 |
| Кількість досліджень, n | 29 | 31 | 31 | 31 | 31 | 25 | 11 |

Примітка. р1 – достовірність розбіжностей стосовно показника у ІІ групі (р<0,05);

р2 – достовірність розбіжностей стосовно показника у ІІІ групі (р<0,05)

Усереднені показники червоної крові у ІІІ групі вже у перші дні життя були дещо меншими стосовно дітей ІІ групи. В подальшому продовжувалося зниження рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів і збільшувалася різниця між цими показниками у ІІ та ІІІ групах. На 16-25-й день життя середній рівень гемоглобіну був на 16,9% (р<0,05) нижчим, ніж у ІІ групі ((142 ± 4,1) г/л). Але після початку застосування Епокрину та феровітамінного комплексу у ІІІ групі вже на 26-40-ву добу життя темпи зниження гематологічних показників уповільнювалися порівняно з ІІ групою. Отже, на 26-40-ву добу життя рівень гемоглобіну у ІІІ групі ((108 ± 4,3) г/л) вже достовірно не відрізнявся від відповідного показника у ІІ групі ((113 ± 2,3) г/л).

Потрібно відмітити, що після призначення препарату лрЕПО, комплексу вітамінів та тривалентного заліза протягом 2-3 тижнів рівень гемоглобіну та кількість еритроцитів продовжували знижуватись. Однак на (16 ± 2,9) доби у всіх дітей з РАН спостерігалася стабілізація рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів, а до кінця дослідження рівень гемоглобіну у ІІІ групі ((105±6,0) г/л) був дещо вищим стосовно ІІ групи ((98±4,6) г/л), а кількість еритроцитів у ІІІ групі ((3,13±0,11)⋅1012/л) була достовірно вищою, ніж у ІІ групі ((2,76±0,11)⋅1012/л).

Таким чином, протягом проведення лікувального курсу з використанням Епокрину спостерігалася стабілізація показників рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів, і вони ставали навіть дещо вищими стосовно групи дітей, у яких Епокрин не застосовували.

Після завершення курсу еритропоетинотерапії рівень сироваткового еритропоетину у дітей ІІІ групи достовірно (р<0,05) підвищувався ((9,54±2,15) мОд/мл) стосовно показника до початку терапії ((5,96±1,16) мОд/мл). А рівень сироваткового феритину в цей час мав тенденцію до зниження ((356,5±77,1) нг/мл) стосовно показника до початку еритропоетинотерапії ((534,4±44,3) нг/мл). Зменшення рівня сироваткового феритину, незважаючи на застосування препаратів заліза, свідчить про значне посилення мобілізації депо заліза. Цей процес супроводжується зникненням зворотної кореляції між показниками сироваткового феритину та еритропоетину.

Нами вивчено вплив терапії комплексом Епокрину, Мальтоферу, вітамінів А, С, Е на забезпеченість еритроцитів та сироватки крові мікроелементами, які за даними літератури, найбільш тісно пов’язані з еритропоезом.

Вміст сироваткового заліза у дітей ІІІ групи у разі розвитку анемії був достатнім ((19,5±1,3) мкмоль/л). Наприкінці курсу лікування з використанням Епокрину рівень сироваткового заліза достовірно знижувався ((16,4±0,8) мкмоль/л), незважаючи на застосування препаратів заліза, що свідчить про активне використання сироваткового заліза у разі стимуляції еритропоезу. Однак, незважаючи на достовірне зниження сироваткового заліза після лікування РАН Епокрином у недоношених немовлят, його рівень не відрізнявся від нормального показника у здорових доношених дітей (14,0±0,9 мкмоль/л) [Маркевич В.Е., Тарасова І.В., Турова Л.О., Маркевич В.В., 2007].

Неодхідно зауважити, що вміст заліза в еритроцитах у разі розвитку анемії до початку лікування ((9,2±2,5) мкг/мг золи) та після курсу еритропоетинотерапії достовірно не змінювався ((8,5±1,7) мкг/мг золи) і протягом усього терміну дослідження істотно не відрізнявся від показника у здорових доношених немовлят ((9,59±0,49) мкг/мг золи) [Маркевич В.Е., Тарасова І.В., Турова Л.О., Маркевич В.В., 2007].

Отже, РАН розвивається за умов достатнього насичення депо заліза, а також його сироваткового та еритроцитарного пулів. Застосування Епокрину приводить до мобілізації депо заліза. Однак використання Мальтоферу у дозі 5 мг/кг на добу запобігає виникненню дефіциту заліза та забезпечує його адекватне включення до складу еритроцитів. У недоношених немовлят з РАН спостерігалися високі показники вмісту цинку у сироватці крові на початку дослідження ((25,4±4,4) мкмоль/л) та після закінчення курсу еритропоетинотерапії ((27,7±5,9) мкмоль/л), що удвічі перевищувало відповідні показники у здорових доношених новонароджених ((11,2±2,2) мкмоль/л).

У той самий час вміст цинку в еритроцитах немовлят з РАН до початку лікування становив (10,9±2,8) мкг/мг золи. Після лікування анемії за наведеною схемою вміст цинку в еритроцитах мав тенденцію до зменшення і становив (5,6±1,4) мкг/мг золи, однак залишався у 9 разів вище відповідного показника у здорових доношених новонароджених ((0,61±0,59) мкг/мг золи) [Маркевич В.Е., Тарасова І.В., Турова Л.О., Маркевич В.В., 2007]. Це свідчить про виражений дисбаланс цинку, що, можливо, викликано компенсаторною реакцією на передчасне народження.

Вміст сироваткової міді у немовлят з РАН до початку лікування становив (2±0,2) мкмоль/л, а після завершення курсу мав тенденцію до зниження відповідно показника до початку лікування і становив (1,7±0,4) мкмоль/л, що було дещо нижче відповідного показника у здорових доношених немовлят ((2,2±0,36) мкмоль/л) (р>0,05). Вміст міді в еритроцитах у передчасно народжених немовлят з анемією становив (0,26±0,05) мкг/мг золи і мав тенденцію до зниження після завершення терапевтичного курсу ((0,21±0,07) мкг/мг золи). Наприкінці дослідження вміст еритроцитарної міді був дещо нижчим за відповідний показник у доношених новонароджених дітей без анемії ((0,28±0,01) мкг/мг золи).

Детальний аналіз співвідношень між цими мікроелементами в сироватці крові та еритроцитах виявив значний дисбаланс мікроелементів з тенденцією до дефіциту міді при достатній кількості сироваткового та еритроцитарного пулів заліза і збільшенні вмісту цинку до початку лікування. У разі активації еритропоезу посилюється використання міді, що приводить до поглиблення гіпокупремії у недоношених новонароджених. Найбільш стабільним показником до початку та після завершення лікування був рівень заліза в еритроцитах, що можна пояснити адекватною компенсацією його затрат за рахунок Мальтоферу. А от вміст міді в еритроцитах, можливо, потребує корекції.

Найбільшою перевагою використання Епокрину та феровітамінного комплексу для лікування РАН було зменшення частоти трансфузії еритроцитарної маси, що становила у ІІ групі 42,3%, у ІІІ групі - 15,8%. Використання препаратів людського рекомбінантного еритропоетину у комплексі з тривалентним залізом та вітамінами А, С, Е не виліковує РАН, але забезпечує стабілізацію рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів та, що є дуже суттєвим, зменшує удвічі потребу у трансфузіях еритроцитарної маси.

Але оскільки процес дозрівання еритроцитів після їх стимуляції препаратами еритропоетину триває близько двох тижнів, анемія протягом цього терміну продовжує прогресувати, що погіршує стан дитини, інколи із розвитком критичних станів, а це потребує переливань еритроцитарної маси (15,8%). Тому актуальним є питання профілактичного застосування препаратів рлЕПО з метою запобігання РАН.

З метою профілактики РАН застосовували комплекс Епокрину, Мальтоферу та вітамінів А, С, Е в тих самих дозах, що використовувалися для її лікування. У разі лікування РАН з використанням Епокрину у більшості немовлят (ІІІ група) підвищення гематологічних показників спостерігалося на 10 – 20-ту добу ((16 ± 2,9) доби) від початку терапевтичного курсу, а середній термін виникнення РАН у ІІІ групі припадав на (27±3) доби. Отже для профілактики РАН препарат лрЕПО починали вводити з (16±1,3) дня життя (ІV група), що на 2 тижні раніше середнього терміну виникнення РАН у дітей І, ІІ та ІІІ груп.

Перед початком застосування профілактичних заходів ми вивчали стан еритропоетинсинтезуючої функції у недоношених немовлят, гестаційний вік яких становив (30,2± 0,45) тижня.

Рівень сироваткового еротропоетину у недоношених дітей без анемії (ІV група) у віці (16±1,3) дня, становив (4,51±0,33) мОД/мл і був нижчим за норму (5-30 мОД/мл) [Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д., 2003, Морщакова Е.Ф., 2000]. До того ж у цих дітей не спостерігалося кореляції між рівнем сироваткового еритропоетину та показниками червоної крові. А рівень сироваткового феритину ((534,4±44,3) нг/мл) свідчив про достатню насиченість депо заліза. Рівень сироваткового церулоплазміну становив ((77±5) нг/мл).

Динаміку гематологічних показників у групі, якій проводили профілактику РАН з використанням Епокрину (IV група), порівнювали з відповідними показниками у дітей ІІ групи, яким препарат лрЕПО не призначався.

Протягом перших двох тижнів життя гематологічні показники у дітей обох груп перебували у межах вікових норм та були практично однаковими. Через 10 діб після початку застосування Епокрину ставала помітною різниця між середніми показниками червоної крові у дітей ІІ та ІV груп. Вже на (16,7±1,4) доби від початку застосування Епокрину показники червоної крові у дітей IV групи були дещо вищими (рівень гемоглобіну – (149±2,80 г/л, кількість еритроцитів – (3,81±0,07)⋅1012/л), ніж у ІІ групі (рівень гемоглобіну становив (142±4,1) г/л, кількість еритроцитів – (3,75±0,12) ⋅1012/л), але достовірної різниці не було. Наприкінці профілактичного курсу рівень гемоглобіну у IV групі становив (116±2,6) г/л і був на 20% вищим, ніж у ІІ групі, а кількість еритроцитів дорівнювала (3,27±0,05)⋅1012/л, що було на 28% вище, ніж у ІІ групі (табл.1).

Отже, після 26-ї доби життя гематологічні показники в IV групі дітей є значно вищими, ніж у дітей ІІ групи (р<0,05). Після завершення профілактичного курсу у переважної більшості дітей IV групи (54,8%) зберігалися нормальні вікові гематологічні показники. Наприкінці періоду спостереження лише у 45,2% дітей, що отримували Епокрин, розвинулася анемія легкого ступеня.

У групі, що отримувала Епокрин з профілактичною метою, лише одна дитина потребувала трансфузії еритроцитарної маси. Таким чином, частота переливань еритроцитарної маси в IV групі становила 3,2%, що було у 13 разів менше, ніж у ІІ групі (42,3%) (рис.1).

3,2%

15,8%

42,3%

38,9%

0

5

10

15

20

25

30

35

40

45

І група

ІІ група

ІІІ група

ІV група

**Частка дітей, що отримали гемотранзфузії, %**

**Рис. 1. Частота трансфузій еритроцитарної маси при застосуванні препаратів еритропоетину у дітей різних груп.**

Після завершення профілактичного курсу рівень сироваткового еритропоетину достовірно підвищувався (до початку профілактичного курсу – (4,51±0,33) мОд/мл, після завершення курсу профілактики – (6,43±0,86) мОд/мл, р<0,05), а рівень сироваткового феритину мав тенденцію до зниження (до початку профілактичного курсу – (534,4±44,3) нг/мл, після завершення курсу профілактики – (433±46,9) нг/мл), незважаючи на постійне вживання препарату тривалентного заліза. Спостерігалося також послаблення негативної кореляції між рівнем сироваткового феритину та еритропоетину, що відбувалося через підвищення рівня сироваткового еритропоетину, а стимуляція еритропоезу приводила до посилення використання заліза і прискорення мобілізації депо заліза.

Рівень сироваткового церулоплазміну протягом курсу профілактики не змінювався (до початку профілактичного курсу – (77±5) нг/мл, після завершення курсу профілактики – (76,8±4,4) нг/мл).

У дітей, які отримували профілактику РАН еритропоетином (ІV групи), сироватковий рівень цинку до початку профілактичних заходів був найвищим – (26,7±5,2) мкмоль/л, а рівень заліза становив (20,0±1,9) мкмоль/л. Після завершення еритропоетинопрофілактики спостерігається тенденція до зростання рівня цинку у сироватці ((34,7±8,2) мкмоль/л). Рівень сироваткового заліза, навпаки, мав тенденцію до зменшення ((18,8±1,8) мкмоль/л), що свідчить про його активне використання у процесі еритропоезу. Однак весь цей час він був вищим, ніж у здорових доношених немовлят (9,59±0,49 мкг/мг золи) [Маркевич В.Е., 2007].

Найменшим до початку та після завершення профілактичного курсу є рівень міді (до початку профілактичного курсу – (2,2±0,3) мкмоль/л, після завершення курсу – (2,7±0,8) мкмоль/л), що свідчить про виражений дисбаланс мікроелементів заліза, міді та цинку у передчасно народжених дітей. Але після застосування Епокрину у комплексі з Мальтофером та вітамінами А, С, Е спостерігається деяка тенденція до відновлення балансу заліза та міді в сироватці крові.

До початку та після проведення еритропоетинопрофілактики вміст заліза в еритроцитах (до початку профілактичного курсу – (13,4±2,2) мкг/мг золи, після завершення курсу – (15,2±3,0) мкг/мг золи) переважає концентрацію цинку (до початку профілактичного курсу – (10,9±2,8) мкг/мг золи, після завершення курсу – (7,2±1,3) мкг/мг золи). Отже, незважаючи на те, що вміст заліза та цинку в еритроцитах передчасно народжених немовлят без анемії перевищував ці показники у здорових доношених немовлят, на відміну від дітей з анемією, у яких вміст цинку в еритроцитах переважав над вмістом заліза у цій групі, співвідношення заліза та цинку більш відповідали таким у здорових доношених новонароджених.

Концентрація міді (до початку профілактичного курсу – (0,19±0,03)  мкг/мг золи, після завершення курсу – (0,19±0,04) мкг/мг золи) була дещо нижчою від показника у здорових доношених немовлят ((2,2±0,36) мкмоль/л) і не змінювалася після застосування зазначеного профілактичного комплексу.

Отже, вміст заліза, цинку та міді в еритроцитах та сироватці крові до початку та після еритропоетинопрофілактики достовірно не змінювався. Таким чином, доза Мальтоферу, яка використовувалася нами у схемі профілактики РАН, була достатньою для забезпечення адекватного еритропоезу за даних умов і запобігала виснаженню еритроцитарного пулу заліза у дітей.

При цьому співвідношення між залізом та міддю, а також між цинком та міддю в сироватці крові після завершення профілактичного курсу мали тенденцію до зростання cтосовно показників до початку профілактики.

Після  проведення   профілактичного курсу в еритроцитах також спостерігалася тенденція до збільшення співвідношень між залізом та міддю, а також між цинком та міддю стосовно показників до початку профілактики, що знову ж таки може пояснюватися схильністю до функціонального дефіциту міді в еритроцитах у передчасно народжених немовлят.

Використання еритропоетинопрофілактики приводило до відновлення кореляції рівнів заліза і цинку в еритроцитах.

Таким чином, використання лрЕПО з профілактичною метою запобігає розвиткові РАН у 54,8% недоношених новонароджених, у 45,2% розвивається анемія лише легкого ступеня.

Надзвичайно важливо зазначити, що своєчасне профілактичне застосування лрЕПО знижує потребу у трансфузіях еритроцитарної маси у немовлят ІІ-IV ступенів недоношеності майже у 13 разів. Отже, застосування Епокрину, починаючи з 2-3-го тижня життя, забезпечує профілактику розвитку РАН у переважної частини недоношених новонароджених. У меншої частини дітей розвивається анемія легкого ступеня. Використання препаратів лрЕПО активує еритропоез і забезпечує мобілізацію депо заліза.

Застосування препаратів тривалентного заліза у дозі 5 мг/кг/добу забезпечує адекватне включення заліза до складу гемоглобіну, при цьому підтримується його депо на достатньому рівні.

Необхідно зауважити, що профілактичне застосування препаратів лрЕПО, тривалентного заліза та комплексу вітамінів має ряд переваг порівнянно із застосуванням зазначеного комплексу після розвитку анемії, оскільки забезпечує більш високі гематологічні показники, стабільну високу кореляцію між гематологічними показниками протягом всього періоду спостереження, запобігає виникненню дисбалансу заліза, міді та цинку в еритроцитах та сироватці крові. До того ж частота переливань еритроцитарної маси у групі, де застосовувалися профілактичні заходи, була у 5 разів меншою, ніж у групі, що отримувала лікування (рис.1).

Отже, профілактичне застосування препаратів лрЕПО, тривалентного заліза та комплексу вітамінів є більш доцільним і гарантує кращі результати, ніж його застосування вже після виникнення анемії.

Зважаючи на досить високу вартість препаратів лрЕПО на сучасному фармакологічному ринку, економічні фактори також мають певний вплив при вирішенні доцільності профілактичного їх застосування.

Більшість авторів, які проводили фармакоекономічний аналіз, тобто порівняння вартості, профілактики та лікування РАН з використанням та без використання лрЕПО, наполягають на тому, що, незважаючи на високу вартість названих препаратів, їх використання є економічно доцільним, оскільки при оцінці економічної рентабельності застосування препаратів лрЕПО необхідно обов’язково враховувати вартість лікування ускладнень, що виникають після гемотрансфузій. Існують дані, які доводять, що профілактика та лікування РАН з використанням лрЕПО є дешевшими, ніж трансфузійна альтернатива. [Yeo C.L., 2001, Picaud J.C., 1999].

Для досягнення максимальної економічної рентабельності лікування та профілактики РАН ми використовували препарат лрЕПО – Епокрин, вартість якого становить 240 грн за упаковку (5 ампул по 1000 ОД), тобто лише 48 грн за 1000 ОД. Також необхідно зауважити, що зниження частоти розвитку анемії та потребу у трансфузіях еритроцитарної маси майже у 13 разів було досягуто при використанні дози Епокрину 300 ОД/кг на тиждень, у той час як за рекомендацією виробника доза Епокрину становить 200 ОД/кг 3 рази на тиждень, тобто тижнева доза складає 600 ОД/кг.

У разі використання Епокрину за названою схемою на одну ін’єкцію витрачається 150 ОД/кг · 2кг = 300 ОД (орієнтовна середня маса дітей протягом усього курсу профілактики становила 2000 г). Курс профілактики складався з 10 ін’єкцій (2 рази на тиждень протягом 5 тижнів). Таким чином, на курс профілактики чи лікування однієї дитини витрачено 300 ОД · 10 = 3000 ОД Епокрину, що у грошовому еквіваленті становило 144 грн. Отже, у нашому дослідженні середня вартість курсу лікування становила 144 грн (48 грн · 3 = 144 грн). А з урахуванням вартості препаратів  заліза та  вітамінів не  перевищувало 160  грн . Порівняння фармакоекономічних показників при застосуванні препаратів лрЕПО та при використанні рутинних методів профілактики та лікування РАН показало, що застосування препаратів лрЕПО, тривалентного заліза та комплексу вітамінів профілактичною метою є більш економічно доцільним, ніж лікування ускладнень РАН та трансфузії еритроцитарної маси.

Підсумовуючи вищезазначене, необхідно зауважити, що найбільш значущими факторами ризику РАН є низький гестаційний вік дитини і незавершеність онтогенезу системи еритропоезу. Основним патогенетичними чинником розвитку РАН є пригнічення еритропоетинсинтезуючої функції.

Анемія супроводжується дисбалансом мікроелементів заліза, міді та цинку в еритроцитах та сироватці крові, а також достатнім рівнем тканинного депо заліза. Тому монотерапія вітаміном Е, ізольована терапія комплексом вітамінів А, С, Е та застосування комплексу актиферину у поєднанні з вітамінами А, С, Е суттєво не впливають на розвиток анемії та ступінь її тяжкості.

Лікування РАН Епокрином та комплексом препаратів Мальтофером і вітамінами А,С,Е приводить до стабілізації гематологічних показників, кількості еритроцитів і забезпечує зниження потреби у гемотрансфузіях.

Однак профілактичне застосування Епокрину забезпечує досягнення кращих гематологічних показників, ніж його використання після виникнення анемії, а також забезпечує профілактику розвитку РАН у переважної частини недоношених новонароджених (54,8%), а у меншої частини дітей (45,2%) розвивається анемія легкого ступеня.

Зазначена схема лікування з використанням препарату тривалентного заліза забезпечує достатній рівень сироваткового, еритроцитарного та депонованого заліза в умовах індукції еритропоезу Епокрином та посиленого використання всіх пулів заліза.

**Висновки**

У дисертації наведене нове вирішення актуального завдання сучасної педіатрії – оптимізації профілактики та лікування ранньої анемії у недоношених немовлят. Обгрунтовані доцільність та ефективність використання для лікування та профілактики ранньої анемії недоношених препаратів людського рекомбінантного еритропоетину.

1. Основним фактором виникнення РАН є незавершеність онтогенезу системи еритропоезу через низький гестаційний вік дитини. Рання анемія часто виникає у передчасно народжених дітей від матерів, що мали багатоплідну вагітність, серцево-судинні захворювання, токсикоз І половини вагітності, гестоз, ГРВІ під час вагітності, та у дітей, народжених за допомогою кесарева розтину. РАН часто поєднується із уродженими вадами розвитку, інфекційними захворюваннями, ураженнями центральної нервової системи, синдромом дихальних розладів.
2. РАН супроводжується за умов пригнічення еритропоетинсинтезуючої функції, дисбалансу мікроелементів заліза, міді та цинку в еритроцитах та сироватці крові та достатнього тканинного депо заліза.
3. Терапія вітамінами А, С, Е та комплексом Актиферину з вітамінами А, С, Е не впливає на розвиток та перебіг ранньої анемії у недоношених немовлят та ступінь її тяжкості.
4. Використання для лікування РАН комплексу препаратів людського рекомбінантного еритропоетину (Епокрину), тривалентного заліза (Мальтоферу) та вітамінів А, С, Е забезпечує підвищення рівня сироваткового еритропоетину, приводить до покращання балансу заліза, міді й цинку в еритроцитах і сироватці крові та насичення депо заліза, а також до стабілізації гематологічних показників гемоглобіну на рівні (105±6,0) г/л, кількості еритроцитів (3,13±0,11) ⋅ 1012/л, забезпечує зниження удвічі потреби у гемотрансфузіях.
5. Використання людського рекомбінантного еритропоетину з метою профілактики РАН у комбінації з препаратом на основі гідроксидполімальтозного комплексу тривалентного заліза та комплексом вітамінів А, С, Е запобігає розвитку РАН у переважної частини (54,8%) недоношених новонароджених. У меншої частини дітей (45,2%) розвивається анемія легкого ступеня.
6. Застосування комплексу людського рекомбінантного еритропоетину, препарату на основі гідроксидполімальтозного комплексу тривалентного заліза та вітамінів А,С,Е з профілактичною метою забезпечує кращий баланс заліза, міді та цинку в еритроцитах та сироватці крові, ніж його використання після виникнення анемії.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

* + - 1. З метою лікування ранньої анемії недоношених дітей доцільно використовувати препарат людського рекомбінантного еритропоетину – Епокрин- у дозі 150 ОД/кг підшкірно двічі на тиждень, Мальтофер - у дозі 5 мг/кг на добу, вітамін А перорально - в дозі 500 Од/добу, вітамін С - 10 мг/кг/добу, вітамін Е - 2 мг/кг/добу протягом 4-6 тижнів, що приводить до стабілізації гематологічних показників та зниження потреби у гемотрансфузіях.
      2. Для запобігання виникненню та зменшення ступеня тяжкості анемії у передчасно народжених немовлят рекомендується використання людського рекомбінантного еритропоетину (Епокрину) з профілактичною метою, починаючи з 2-3-го тижня життя в дозі 150 ОД/кг підшкірно двічі на тиждень у комплексі з вітаміном А перорально в дозі 500 Од/добу, вітаміном С – 10 мг/кг/добу, вітаміном Е - 2 мг/кг/добу протягом 4-6 тижнів. Показанням до застосування препарату з профілактичною метою є гестаційний вік до 34 тижнів.
      3. Через 2 тижні від початку застосування Епокрину необхідно призначати препарати заліза в дозі 5 мг/кг на добу, оскільки стимуляція синтезу еритроцитів, викликана еритропоетином, приводить до посилення витрат сироваткового заліза, прискорення мобілізації депо заліза та викликає необхідність його поповнення.

**СПИСОК робіт,**

**опублікованих за темою дисертації**

1. Шевченко Ю. Ю. Вплив перинатальних факторів на частоту виникнення та перебіг ранньої анемії недоношених / Ю. Ю. Шевченко, Н. М. Забара // Вісник Сумського державного університету. – 2004. - №7(66). – С. 170–173. Внесок здобувача - вибір теми, виконання методик досліджень, статистична обробка даних, підготовка матеріалів до друку.
2. Шевченко Ю. Ю. Рання анемія недоношених новонароджених / Ю. Ю. Шевченко // Вісник Сумського державного університету. – 2006. - №8(92). – С.55-66.
3. Маркевич В. Е. Профілактика ранньої анемії недоношених препаратами людського рекомбінантного еритропоетину та тривалентного заліза / В. Е. Маркевич, Ю. Ю. Шевченко // Вісник Сумського державного університету. – 2007. - №1. – С.75-81. Внесок здобувача - участь у виконанні експерименту та аналізі отриманих даних.
4. Шевченко Ю. Ю. Профілактика та лікування ранньої анемії недоношених препаратами людського рекомбінантного еритропоетину та тривалентного заліза / Ю. Ю. Шевченко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. Шупіка. – Київ, 2007. – В. 16; Кн. 3. – С.294-302.
5. Маркевич В. Е. Оптимізація профілактики і лікування ранньої анемії у недоношених немовлят / В.Е. Маркевич, Ю.Ю. Шевченко // Вісник Сумського державного університету. – 2008. - №2. – С.117-127. Внесок здобувача - аналіз матеріалу, підготовка до друку.
6. Шевченко Ю. Ю. Вплив лікування актиферином та комплексом вітамінів на перебіг ранньої анемії недоношених / Ю. Ю. Шевченко, Т. Д. Мороз // Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини: матеріали ІІІ Всеукраїнської науково-практичної конференції викладачів, студентів та молодих вчених. – Суми, 2004. – С.77-78. Здобувачеві належать ідея, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів дослідження, підготовка матеріалу до друку.
7. Шевченко Ю. Ю. Лікування ранньої анемії недоношених препаратом людського рекомбінантного еритропоетину / Ю. Ю. Шевченко // Матеріали ІХ Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 97.
8. Шевченко Ю. Ю. Порівняння способів ефективності способів використання препаратів заліза в лікуванні ранньої анемії недоношених / Ю. Ю. Шевченко, О. М. Кулик // Матеріали ІІІ Міжнародної медичної конференції студентів і молодих учених. – Ужгород, 2005. - С.93-94. Внесок здобувача - проведення клінічного обстеження, виконання методик досліджень, статистична обробка даних, підготовка до друку.
9. Шевченко Ю. Ю. Лікування ранньої анемії недоношених іонними та неіонними препаратами заліза / Ю. Ю. Шевченко // Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції викладачів, студентів та молодих вчених. – Суми, 2005. – С.90.
10. Шевченко Ю.Ю. Використання рекомбінантного еритропоетину для профілактики ранньої анемії у недоношених немовлят / Ю. Ю. Шевченко // Матеріали ІV Міжнародної медичної конференції студентів і молодих учених. – Ужгород, 2005. - С.121.
11. Шевченко Ю. Ю. Лікування анемії препаратом людського рекомбінантного еритропоетину у дітей з низькою масою тіла при народженні / Ю. Ю. Шевченко // Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, лікарів та викладачів. – Суми, 2006. – С.103.
12. Шевченко Ю.Ю. Роль міді в патогенезі ранньої анемії недоношених / Ю.Ю. Шевченко // Актуальні питання експериментальної та клінічної медицини: матеріали міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, лікарів та викладачів. – Суми, 2007. – С.168-169.
13. Маркевич В. Е. Попередження та лікування ранньої анемії недоношених людським рекомбінантним еритропоетином / В.Е. Маркевич, Ю. Ю. Шевченко // Матеріали І з’їзду неонатологів України. – Одеса, 2007. – С.80-83. Участь здобувача у виконанні експерименту та аналізі отриманих даних.

###### *Анотація*

Шевченко Ю.Ю. Патогенетичне обґрунтування оптимізації профілактики і лікування ранньої анемії у недоношених немовлят. –Рукопис**.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – “Педіатрія”. Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця МОЗ України, Київ, 2009.

Наукова робота присвячена вирішенню актуального питання сучасної педіатрії – оптимізації профілактики та лікування ранньої анемії у недоношених немовлят. Автором досліджені особливості динаміки рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів, еритропоетинсинтезуючої функції, стану депо заліза та міді, мікроелементного забезпечення у разі профілактики і лікування ранньої анемії у недоношених немовлят препаратом людського рекомбінантного еритропоетину в дозі 150 Од/кг підшкірно двічі на тиждень у поєднанні з препаратом тривалентного заліза та комплексом вітамінів А, С, Е. Розширені знання з патогенезу ранньої анемії у недоношених немовлят. Обгрунтовані доцільність та ефективність використання препаратів людського рекомбінантного еритропоетину для лікування та профілактики ранньої анемії недоношених.

Ключові слова: рання анемія недоношених, еритропоетин, мікроелементи, феритин, церулоплазмін.

**Annotation**

 Shevchenko Y.Y. Pathogenetic ground of optimization of prevention and treatment of early anemia premature infants. - Manuscript.

       Thesis for a degree of Candidate of Medical Sciences by specialty  14.01.10 – “Pediatrics”. National Medical Academy named after O.O.Bogomolets  Ministry of Health Care of Ukraine, Kyiv, 2008.

    This research is dedicated to pressing issue in contemporary pediatrics - optimisation prevention and treatment of early anemia of premature infants. The author has analyzed hematological parameters, erythropoietin synthesis function, the peculiarities of trace elements supply, ferrum and copper depot state of premature infants early anemia prevention and treatment by recombinant humane erythropoietin 150 UI/kg twice a week, trivalent iron and vitamins A, C, E. The research helped to enlarge on the information about pathogenesis of early anemia of prematurely infants. The research proves expediency and effectivness of recombinant humane erythropoietin therapy for prevention and treatment of early anemia of premature infants.

Key words: anemia, premature infants, erythropoietin, ferritin, microelements.

*Аннотация*

Шевченко Ю.Ю. Патогенетическое обоснование оптимизации профилактики и лечения ранней анемии недоношенных. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – «Педиатрия». Национальный медицинский университет им.О.О.Богомольца МЗ Украины, Киев, 2009.

Научная работа посвящена решению актуальной задачи современной педиатрии – оптимизации профилактики и лечения ранней анемии у недоношенных детей. Автором изучены особенности динамики уровня гемоглобина и количества еритроцитов, эритропоетинсинтезирующей функции, состояние депо железа и меди, микроэлементного обеспечения при профилактике и лечении ранней анемии недоношенных (РАН) препаратом человеческого рекомбинантного еритропоетина в дозе 150 ЕД/кг подкожно два раза в неделю в сочетании с препаратом трехвалентного железа и комплексом витаминов А, С, Е.

Факторами риска РАН являются многоплодная беременность, токсикоз І половины беременности и гестоз, сердечно-сосудистые и гинекологические заболевания матери. Разрешение родов кесаревым сечением также ухудшает прогноз относительно РАН. Однако наиболее важным фактором риска РАН является низкий гестационный возраст ребенка. При недоношенности І степени частота РАН составляет 48,8%; ІІ степени – 79,7%; ІІІ-IV степеней – 92,9%

Поэтому степень недоношенности является определяющим фактором при определении необходимости проведения противоанемических профилактических мероприятий.

РАН возникает в результате угнетения эритропоэтинсинтезирующей функции и дисбаланса микроэлементов железа меди и цинка. При этом депо железа является достаточным.

Изучение эффективности Актиферина и комплекса витаминов А, С, Е при лечении РАН показало, что их применение не приводит к положительному эффекту.

Использование для лечения РАН препарата человеческого рекомбинантного эритропоэтина в дозе 150 ЕД/кг подкожно два раза в неделю в сочетании с препаратом трехвалентного железа и комплексом витаминов А, С, Е приводит к стабилизации показателей гемоглобина на уровне (105±6,0) г/л и количества эритроцитов на уровне (3,13±0,11) ⋅ 1012/л, обеспечивая уменьшение потребности в гемотрансфузиях в 2 раза.

Использование человеческого рекомбинантного эритропоэтина в сочетании с трехвалентным железом и витаминами А, С, Е обеспечивает профилактику развития РАН у большинства (54,8%) недоношенных новорожденных. У остальных детей (45,2%) развивается анемия легкой степени.

Применение комплекса человеческого рекомбинантного эритропоэтина в сочетании с трехвалентным железом и комплексом витаминов с целью профилактики РАН обеспечивает лучший баланс железа, меди и цинка в эритроцитах и сыворотке крови, чем его использование после развития анемии.

Использование указанного комплекса препаратов с целью лечения и профилактики РАН является экономически более рентабельным, чем лечение осложнений РАН и переливаний эритроцитарной массы.

Ключевые слова: ранняя анемия недоношенных, эритропоэтин, микроэлементи, феритин, церулоплазмин.

Підп. до друку 25.02.2009.

Формат 60×90/16. Папір ксерокс. Гарнітура Times New Roman Cyr.

Друк офс.

Ум. друк. арк. 1,1. Обл. – вид. арк. 0,9

Тираж 100 пр.

Зам. №78.

Видавництво СумДУ при Сумському державному університеті

40007, м.Суми, вул. Р.-Корсакова, 2.

Свідотство ДК №3062 від 17.12.2007

Надруковано у друкарні СумДУ

40007, м.Суми, вул. Р.-Корсакова, 2.

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>