

На правах рукописи

Климовская Екатерина Викторовна

**Сравнительная характеристика различных схем
применения рекомбинантного человеческого
эритропоэтина для лечения анемии беременных**

14.01.21-гематология и переливание крови

14.01.01-акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Рязань 2012

Работа выполнена в Рязанском филиале ФГУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Демихов Валерий Григорьевич
Миров Игорь Михайлович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Румянцев Сергей Александрович
Коколина Валентина Федоровна

Ведущая организация:

ФГБУ "Гематологический научный центр" Минздрава России

Защита диссертации состоится «__» _____ 2012 года в __ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.050.01 в ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и на сайте www.niidg.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2012 года

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Чернов Вениамин Михайлович

1. Введение

Анемия является одним из самых частых проявлений экстрагенитальной патологии во время беременности. По данным МЗ РФ в 2008 году анемия была выявлена у 37,5 % женщин, закончивших беременность (Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации, Москва 2009). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире анемия регистрируется, в среднем, у 48% беременных (Тарiero Н. et al., 2001). Доказанными неблагоприятными последствиями анемии для беременной женщины и плода являются повышение риска преждевременных родов и рождения маловесных детей (Lu ZM. et al., 1991; Scholl To et al., 1992; Zhou LM. Et al., 1998; Kalaivani K., 2009). Поэтому разработка эффективных методов лечения АБ является актуальной задачей в современном акушерстве (Савельева Г.М. и соавт., 2008; Акушерство. Национальное Руководство, 2011).

Основной причиной развития анемии при беременности считается дефицит железа (ДЖ). Поэтому ферротерапия на протяжении многих лет считается главным методом лечения анемии беременных (АБ) (Шехтман М.М., 1999; Коноводова Е.Н., 2003, 2010; Серов В.Н., 2005; Стрижаков А.Н., 2005; Айламазян Э.К., 2006; Баев О.Р., 2006). Однако в акушерской практике у беременных с анемией часто приходится наблюдать резистентность к лечению препаратами железа. Данные ряда зарубежных и отечественных авторов о том, что до 30% и более анемий беременных не связаны с дефицитом железа, свидетельствуют о существовании других патофизиологических механизмов развития анемии у беременных (Димитров Д.Я., 1980, Соболева М.К., 1999, Alper BS et al., 2000; Воронцов И.М., 2001; Демихов В.Г., 2003; Рукавицын О.А. и соавт., 2011).

В исследованиях Демихова В.Г. (2003 г.) было показано, что неадекватно низкая продукция эритропоэтина (ЭПО) является одним из важных патогенетических механизмов развития анемии беременных. Эти данные

позволили объяснить достаточно высокую эффективность применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО) для коррекции АБ. Впервые пилотное исследование, посвященное применению рчЭПО для лечения АБ было проведено Breymann C. et al. в 1995 году. У 8 (72,7%) из 11 женщин, получавших рч-ЭПО, был получен быстрый эффект, выражающийся в увеличении количества ретикулоцитов и повышении уровня гемоглобина. Несмотря на ряд исследований, посвященных применению препаратов рч-ЭПО при АБ (Breymann C. 1995, 2009; Sifacis S. 2001; Демихов В. Г. 2003; Айламазян Э.К. 2003) до сих пор не решены вопросы об оптимальных дозах и схемах применения рчЭПО у беременных женщин с анемией.

Учитывая, что эффективность рчЭПО-терапии анемии беременных составляет 70-75%, актуальным является определение предикторов ответа на применение рчЭПО у беременных с анемией, что позволит прогнозировать эффективность применения рч-ЭПО для лечения анемии в каждом конкретном случае.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является сравнительная характеристика эффективности различных доз и кратности применения рчЭПО для лечения АБ и определение основных предикторов эффективного ответа на рчЭПО-терапию.

Задачи исследования

1. Определить состояние эритропоэза у беременных женщин с анемией, включенных в исследование.
2. Оценить и сравнить эффективность различных доз и кратности применения рчЭПО для лечения АБ.
3. Определить зависимость эффекта рчЭПО-терапии от дозы препарата.
4. Установить основные предикторы эффективного ответа на рчЭПО-терапию.

Научная новизна

Впервые проведена сравнительная клинико-лабораторная оценка эффективности применения рч-ЭПО в дозах 75 МЕ/кг×3 раза в неделю (225МЕ/нед), 120 МЕ/кг×2 раза в неделю (240 МЕ/нед) и 100 МЕ/кг×3 раза в неделю (300 МЕ/нед) для лечения АБ, что позволило выявить наиболее оптимальную и эффективную дозу применения данного препарата – 100 МЕ/кг×3 раза в неделю.

Впервые показана роль исходных уровней эндогенного ЭПО и сывороточного трансферринового рецептора (сТФР) как предикторов эффективного ответа на рчЭПО-терапию при АБ.

Установлено, что эффективность применения рч-ЭПО терапии обратно пропорциональна исходному уровню эндогенного эритропоэтина и является максимальной у женщин с исходным уровнем ЭПО менее 35 МЕ/л и сТФР менее 2,4 ммоль/л.

Практическая значимость

Использование рчЭПО в наиболее оптимальной дозе 100 МЕ/кг×3 раза в неделю существенно повышает эффективность терапии АБ, резистентных к пероральной ферротерапии.

Учет предикторов эффективного ответа на рчЭПО терапию позволяет избежать необоснованных затрат на лечение АБ.

Полученные данные позволяют существенно улучшить качество оказания специализированной медицинской помощи беременным с анемией и способствуют улучшению исходов беременности для матери и плода.

Внедрение в практику

Данные, полученные в ходе выполнения работы, используются в преподавании и чтении лекций для студентов и врачей-курсантов на кафедре акушерства и гинекологии с курсом акушерства и гинекологии ФПДО РязГМУ им. акад. И.П.Павлова. Разработанная схема рчЭПО терапии применяется в женских консультациях №№ 1, 2, роддомах города Рязани и Рязанском областном клиническом перинатальном центре.

Результаты работы представлены на 13th Congress EHA, Copenhagen, Дания, 2008, IV междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии "Здоровая женщина-здоровый новорожденный", Санкт-Петербург (ноябрь, 2009); на Рязанской областной научно-практической конференции акушеров-гинекологов (декабрь, 2010), VI международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых, Москва (март, 2011) и на межрегиональной научно-практической конференции "Диагностика и лечение анемий в XXI веке, Рязань (сентябрь 2011).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом акушерства и гинекологии ФПДО РязГМУ им. акад. И.П.Павлова и Рязанского филиала ФБГУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва 23 мая 2012 года.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст иллюстрирован ___ таблицами, ___ рисунками, ___ выписками из историй течения беременности. Библиографический указатель включает ___ литературных источников, в том числе ___ зарубежных авторов.

2. Материалы и методы.

2.1 Общая характеристика беременных с анемией.

Всего в исследование было включено 55 женщин, проходивших лечение в отделениях патологии беременности родильных домов, а также находившихся под наблюдением в женских консультациях г. Рязани.

Средний возраст женщин составил $23,8 \pm 2,42$ лет (от 18 до 38 лет), средний срок гестации перед началом лечения $29,2 \pm 8,54$ недель (от 33 до 38 недель).

Из них первобеременных – 27 женщин, повторнобеременных – 28 женщин.

По степени тяжести анемии пациентки распределились следующим образом: у 23 женщин отмечалась анемия легкой степени, у 27 беременных – средней степени и у 5 – тяжелая анемия. Все беременные женщины, включенные в исследование, были рандомизированы на 3 группы в зависимости от дозы рчЭПО (табл.1).

Таблица 1

Распределение беременных женщин с анемией, включенных в исследование в зависимости от степени тяжести анемии.

	I группа (225 МЕ/кг в неделю), n	II группа (300 МЕ/кг в неделю), n	III группа (240 МЕ/кг в неделю), n	Всего
Легкая	8	10	5	23
Средняя	9	9	9	27
Тяжелая	1	2	2	5
Итого	18	21	16	55

Все группы были стратифицированы по возрасту, сроку беременности и начальному уровню гемоглобина (табл.2).

Таблица 2

Распределение беременных с анемией, включенных в исследование по возрасту, сроку беременности и исходному уровню гемоглобина.

Группа беременных	Возраст (г)	Срок беременности (нед)	Исходный уровень гемоглобина (г/л)
1 группа (n=18)	25,6±1,32	31,78±0,94	85,27±1,90
2 группа (n=21)	25,2±1,40	30,4±1,2	85,66±2,51
3 группа (n=16)	23,6±1,28	31,7±1,33	86,7±2,16

В анамнезе у пациенток были выявлены следующие сопутствующие заболевания: частые ОРВИ – у 5 беременных, хронический пиелонефрит – у 7, хронический гастрит – у 3 женщин, нейроциркуляторная дистония – у 3; 2 пациентки страдали атопическим дерматитом и поливалентной аллергией, у 4 женщин имели место хронические воспалительные заболевания женских половых органов.

У 8 (33,3%) из 24 ранее рожавших женщин анемия наблюдалась и во время предыдущих беременностей, закончившихся родами.

У 10 (18,2%) из 55 беременных с анемией, включенных в исследование, снижение уровня гемоглобина впервые было выявлено в I триместре, у 35 (63,6 %) женщин во II триместре и у 10 (18,2%) в III триместре (рис.1).

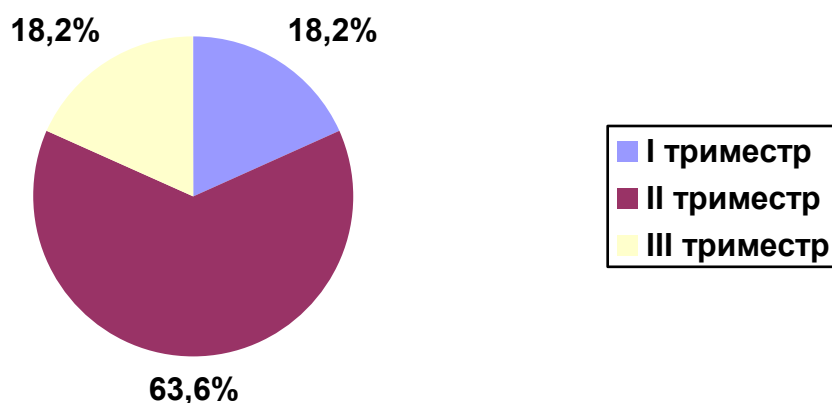


Рис.1 Удельный вес женщин с впервые выявленной анемией в различные сроки беременности.

Распределение беременных, включенных в исследование по триместрам на момент начало рчЭПО терапии представлено в таблице 3. Во всех трех группах большинство женщин находилось в III триместре беременности: 15, 15 и 13 женщин в I, II и III группах соответственно.

Таблица 3

Распределение беременных по триместрам в начале рчЭПО терапии.

Группа	Триместры	
	II	III
1 группа n=18	3	15
2 группа n=21	6	15
3 группа n=16	3	13

Абсолютное большинство обследованных женщин до поступления в роддом получали препараты железа, поливитаминные и минеральные комплексы курсами по 3-4 недели в течение 2-3 месяцев (с короткими перерывами между курсами).

У 8 (14,5%) из 55 включенных в исследование женщин беременность сопровождалась ранним токсикозом, у 18 (32,7%) – были признаки угрозы прерывания в I и II триместре (у 10 из них потребовались повторные госпитализации). У 8 (14,5%) беременных отмечалась фетоплацентарная недостаточность, ещё у 8 (14,5%) были зарегистрированы (методом ПЦР и посевом из влагалища и цервикального канала) положительные результаты обследования на инфекции, передаваемые половым путем (данные обследования проводились в женских консультациях). В 4 случаях имело место обострение хронического пиелонефрита, у 5 женщин беременность осложнилась гестационным пиелонефритом (табл.4).

Таблица 4

Осложнения беременности у женщин с анемией, включенных в исследование.

Осложнения беременности	1 группа 225 МЕ/кг/нед, n=18	2 группа 300 МЕ/кг/нед, n=21	3 группа 240 МЕ/кг/нед, n=16	Всего n=55
Ранний токсикоз	3	3	2	8
Угроза прерывания беременности	6	6	6	18
Фетоплацентарная недостаточность	2	3	3	8
Инфекции, передающиеся половым путём	2	5	1	8
Гестационный пиелонефрит	2	1	2	5
Обострение хронического пиелонефрита	2	1	1	4

Поздний гестоз	2	2	1	5
----------------	---	---	---	---

2.2 Методы лабораторной диагностики

Показатели гемограммы (30 параметров), включая уровень Hb, количество Rt, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, гематокрит, средний эритроцитарный объем (MCV), среднее содержание гемоглобина в одном эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), эритроцитарный индекс (RDW) определяли на гематологическом анализаторе Sysmex 2000i (Япония). Определение данных гематологических показателей проводилось до начала рчЭПО-терапии и в течение 3 недель: 1 раз в неделю на фоне рч-ЭПО терапии и сразу после её окончания.

Для определения предикторов эффективности рчЭПО терапии исследовали исходные (до начала лечения рчЭПО) сывороточные уровни нескольких лабораторных показателей: эритропоэтин, ферритин, интерлейкин-1 α (IL-1 α), сывороточный трансферриновый рецептор (сТФР), интерферон- γ (IFN γ), фактор некроза опухоли α (TNF α).

Уровень эндогенного ЭПО и ферритин сыворотки определяли иммунохемилюминисцентным методом на аппарате Beckman Coulter (Access, США).

Концентрацию сТФР определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре Elx-800 (Bio-Tek Instruments, США) с использованием коммерческих тест-систем Human sTFR Elisa.

Для определения сывороточных уровней IL-1 α , INF- γ и TNF- α использовали иммуноферментные тест-системы ООО "Цитокин" (Санкт-Петербург).

Согласно общепринятым критериям степень тяжести анемии определяли по исходному уровню гемоглобина:

- Легкая степень – $Hb \geq 90$ г/л
- Средняя степень – $70 < Hb < 90$ г/л
- Тяжелая степень – $Hb < 70$ г/л

Критериями дефицита железа считали показатели $Hb < 120$ г/л, $ЖС < 12,5$ мкмоль/л, $ОЖСС > 65,0$ мкмоль/л, $НТЖ < 20,0$ % и $ФС < 20,0$ мкг/л (Beaumont S., et al., Handbook, ESH, 2006, p. 97).

Лечение рчЭПО беременных женщин с анемией проводили согласно разработанному нами протоколу (приложение 1).

2.3 Статистические методы

Весь статистический анализ выполнен с использованием программного пакета Stastica 6.0. Для сравнения показателей использовали непараметрический критерий Манна – Уитни.

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Для оценки адекватности продукции ЭПО степени анемии рассчитывали зависимость ЭПО- Hb с получением уравнения линейной регрессии и коэффициента корреляции по Спирмену, рассчитывали отношение логарифма определяемого (О) уровня ЭПО к логарифму предполагаемого (П) уровня ЭПО ($O/P \log$ ЭПО отношение) (Beguin Y. et al., 1993). Продукцию ЭПО степени тяжести анемии считали неадекватной при $O/P \log \text{ЭПО} < 0,8$.

Для определения предикторов эффективного ответа использовали однофакторный логарифмический и множественный регрессионный анализы.

3. Результаты исследований и их обсуждение.

3.1. Состояние эритропоэза и обмена железа у беременных с анемией.

Исходные гематологические показатели были определены у всех беременных женщин, включенных в исследование (таблица 5).

Таблица 5

Исходные показатели гемограммы и обмена железа у беременных с анемией, включенных в исследование.

Показатель	Эр	Нь,	Rt,	Нст,	МС	МС	МСН	RDW,	ЖС,	ОЖС	НТЖ,	ФС,
Группа	$\times 10^{12}/л$	г/л	%	%	V, fl	Н, пг	С, г/л	%	мкмоль/л	С, мкмоль/л	%	мкг/л
Группа I (225 МЕ/кг), n=18	3,76± 0,13	85,3± 1,90	1,95± 0,23	29,4± 0,70	77,9± 1,55	23,3± 0,75	297,8± 6,02	18,5± 1,36	9,15± 1,18 *	64,01± 5,99	23,5± 5,05	21,8± 4,76
Группа II (300 МЕ/кг), n=21	3,45± 0,04	85,1± 2,48	1,98± 0,30	29,4± 0,71	79,6± 1,82	24,2± 0,85	295,1± 6,58	17,58± 1,12	12,78± 1,80	54,26± 3,45	29,76± 5,72	31,0± 3,03
Группа III (240 МЕ/кг), n=16	3,37± 0,10	87,0± 2,16	1,67± 0,28	30,02± 0,64	86,37± 2,38	25,6± 1,00	295,5± 6,75	16,68± 1,37	18,18± 3,33	53,43± 2,42	37,0± 6,0	22,3± 8,44
Всего, n=55	3,57± 0,08	85,5± 1,18	1,88± 0,14	29,4± 0,14	81,32± 1,45	24,1± 0,60	295,5± 4,2	17,7± 0,80	13,6± 1,5	57,5± 3,3	28,3± 3,9	24,5± 3,19

*- $p < 0,05$ по сравнению с группой 3

Примечание:

МСV- средний эритроцитарный объём

МСН-среднее содержание гемоглобина в одном эритроците

МСНС-средняя концентрация гемоглобина в эритроците

RDW-эритроцитарный индекс, отражающий вариации размера эритроцитов в единице объёма крови (анизоцитоз).

ЖС-железо сыворотки

ФС-ферритин сыворотки

ОЖСС- общая железосвязывающая способность сыворотки

НТЖ-насыщение трансферрина железом

Исходный уровень гемоглобина у беременных, включенных в исследование перед началом рч-ЭПО терапии варьировал от 57 до 95 г/л (средняя величина его составила $85,5 \pm 1,18$ г/л) (табл. 1). Количество эритроцитов было в пределах от 2,5 до $4,41 \times 10^{12}/л$, составляя в среднем $3,57 \pm 0,08 \times 10^{12}/л$. Среднее количество ретикулоцитов составило $1,88 \pm 0,14\%$. Концентрация ЖС находилась в диапазоне от 4,0 до 45,0 мкмоль/л, среднее значение составило $13,6 \pm 1,5$ мкмоль/л. Показатель ФС в среднем составил $24,5 \pm 3,19$ мкг/л.

Статистически значимых различий между отдельными гематологическими показателями в группах беременных женщин не было выявлено ($p < 0,05$).

На основании критериев дефицита железа, используемых в работе ($ФС < 20$ мкг/л, $НТЖ < 20\%$), все анемии беременных были разделены на ЖДА и анемии с нормальными показателями обмена железа (табл. 6).

В первой группе беременных с железodefицитной анемией (ЖДА) было 11 (61,1%) из 18, во второй-9 (42,9%) из 21 и в третьей-6 (37,5%) из 16.

Таблица 6

Распределение беременных женщин с анемией, включенных в исследование в зависимости от показателей обмена железа.

	ЖДА, n	Анемия с нормальными показателями обмена железа, n
1 группа (225 МЕ/кг в неделю), n=18	9	9
2 группа (300 МЕ/кг в неделю), n=21	9	12
3 группа (240 МЕ/кг в неделю), n=16	5	11
Всего, n=55	23	32

У 21 (80,8%) из 26 беременных с ЖДА анемия была средней тяжести и тяжелой. В группе с неЖДА анемия средней тяжести была у 11 (37,9%) из 29 беременных женщин, $p < 0,01$ (табл.7). Таким образом, анемия у беременных с ЖДА была более выраженной по степени тяжести.

Таблица 7

Распределение беременных в группах ЖДА и анемии с нормальными показателями обмена железа по степени тяжести анемии.

	ЖДА, n	Анемия с нормальными показателями обмена железа, n	Всего
Легкая	5	18	23
Средняя	16	11	27
Тяжелая	5	0	5

Основные показатели эритропоэза и обмена железа у беременных, включенных в группу с ЖДА представлены в таблице 8.

Таблица 8

Показатели эритропоэза и обмена железа у беременных с ЖДА.

Группа	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Ретикулоциты, %	ФС, мкг/л	НТЖ, %	ЭПО, МЕ/л
1 группа (225 МЕ/кг в неделю), n=11	3,6 \pm 0,17	84,5 \pm 2,84	1,7 \pm 0,17	11,7 \pm 1,78	12,4 \pm 2,53	57,2 \pm 26,09
2 группа (300 МЕ/кг в неделю), n=9	3,4 \pm 0,19	81,8 \pm 5,31	1,6 \pm 0,28	12,9 \pm 1,68	16,9 \pm 1,8	57,1 \pm 25,88
3 группа (240 МЕ/кг в неделю), n=6	3,4 \pm 0,28	81,6 \pm 4,6	1,6 \pm 0,37	11,0 \pm 2,0	14,4 \pm 1,3	60,4 \pm 24,92

Средний уровень гемоглобина у беременных с ЖДА составил 84,5 \pm 2,84 г/л в первой группе, 81,8 \pm 5,31 г/л во второй группе и 81,6 \pm 4,6 г/л в третьей.

Исходное количество ретикулоцитов варьировало от 1,5% до (1,66±0,13%).

У 7 (26,9%) из 26 женщин количество ретикулоцитов было менее 1,5%. Показатели эритроцитарных индексов (MCV, MCH, MCHC) у беременных с дефицитом железа были характерными для данного вида анемии (Е.Н. Коноводова и соавт., 2009), у большинства женщин данной группы они были ниже средней нормы. Среди беременных с ЖДА средний эритроцитарный объем (MCV) менее 80 fl имели 73% обследованных и только у 6 из 26 женщин он был от 84 до 91 fl. В зарубежной литературе имеются данные о повышении уровня MCV во время беременности приблизительно на 4 fl (Anemia Review Panel. Guidelines for the Management of Anemia. 1st ed. Toronto, 2004, p. 42).

Показатель анизоцитоза (RDW) – один из признаков железодефицитной анемии в этой группе беременных был повышен (>14,5%), у 22 (84,6%) из 26 беременных с ЖДА. Средний уровень ЖС в группе с ЖДА составил 11,3±1,5 мкмоль/л, показатель ОЖСС – 66,3±4,2 мкмоль/л; НТЖ– 20,5±3,6%.

В группу с анемией на фоне нормальных показателей обмена железа вошли 29 беременных. Показатели эритропоза и обмена железа у женщин этой группе представлены в таблице 9.

Таблица 9

Показатели эритропоэза и обмена железа у беременных с анемией с нормальными показателями обмена железа.

Показатель	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Ретикулоциты, %	ФС, мкг/л	НТЖ, %	ЭПО, МЕ/л
1 группа (225 МЕ/кг в неделю), n=7	4,1±0,13	87,5±2,37	2,5±0,58	47,7±9,67	48,4±6,8	47,7±18,08
2 группа (300 МЕ/кг в неделю), n=12	3,8±0,12	88,8±1,24	2,2±0,48	33,3±4,61	51,2±5,4	27,8±11,64
3 группа (240 МЕ/кг в неделю), n=10	3,3±0,07	89,7±1,72	1,7±0,4	40,7±10,01	55,6±9,54	75,0±35,51

Средние уровни гемоглобина в группе беременных с анемией с нормальными показателями обмена железа были выше, чем при ЖДА, и составили 87,5±2,37 г/л, 88,8±1,24 г/л и 89,66±1,72 г/л, соответственно в I, II и III группах. Тяжелая степень анемии не была выявлена ни в одном случае.

Уровень ЖС у женщин с анемией с нормальными показателями обмена железа был выше по сравнению с ЖДА – 17,5±2,26 мкмоль/л против 11,3±1,50 мкмоль/л соответственно ($p<0,05$).

Эритроцитарные индексы (MCV, MCH) также превышали аналогичные показатели 1-ой группы. Так средний показатель MCV в группе беременных с анемией с нормальными показателями обмена железа составил 85,5±2,3 fl, при ЖДА-78,16±1,40 fl ($p<0,05$).

3.2 Анализ адекватности продукции ЭПО степени анемии.

Средний уровень сывороточного ЭПО в группе с ЖДА составил 59,68±14,51 МЕ/л, а в группе беременных с анемией с нормальными показателями железа- 53,70±16,10 МЕ/л ($p>0,05$).

В таблице 10 представлены данные статистического анализа адекватности

продукции ЭПО степени снижения гемоглобина в группах беременных по сравнению с контрольной группой (небеременные с ЖДА).

Концентрации сывороточного ЭПО в трех группах беременных (в зависимости от дозы вводимого ЭПО) составили соответственно: $56,5 \pm 16,68$ МЕ/л, $43,6 \pm 14,97$ МЕ/л и $64,6 \pm 20,94$ МЕ/л. Данные показатели оказались статистически значимо ниже концентрации уровня ЭПО в контрольной группе небеременных женщин с ЖДА, который составил $208,0 \pm 23,25$ МЕ/л ($p < 0,0001$).

Зависимость ЭПО-Нв в контрольной группе небеременных с ЖДА показала высокую обратную корреляцию ($r = -0,83$) и была принята в качестве модели адекватности продукции ЭПО степени анемии. В 1,2 и 3 группах беременных женщин коэффициент корреляции был ниже, чем в контрольной группе и составил: $-0,47$, $-0,41$ и $-0,18$ соответственно. 30 беременных с анемией имели $O/P \log \text{ЭПО} < 0,8$, что указывает на неадекватно низкую продукцию ЭПО степени анемии (рис.2).

Таблица 10

Анализ адекватности продукции ЭПО степени анемии в исследуемых группах беременных с анемией.

	Нб, г/л	ЭПО, мМЕ/л	Коэффициент корреляции (r) Нб-ЭПО	О/Р log ЭПО	p
1 группа, n=18	85,27±1,9	56,46±16,68	-0,47	0,66±0,05	0,00001*
2 группа, n=21	85,66±2,51	43,61±14,97	-0,41	0,63±0,05	0,00001*
3 группа, n=16	86,7±2,16	64,55±20,94	-0,18	0,67±0,07	0,0001*
Группа контроля (ЖДА у небеременных), n=27	76,85±3,1	208±23,26	-0,83	0,99±0,03	-

*-по сравнению с группой контроля

Зависимость между уровнем Нб и концентрацией сывороточного ЭПО в трех группах беременных с анемией представлены на рисунке 2.

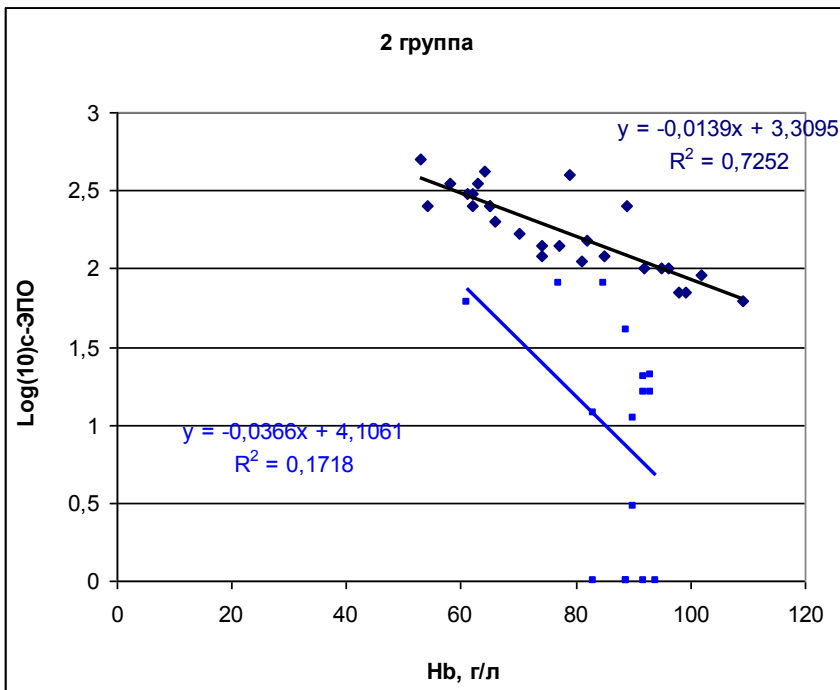
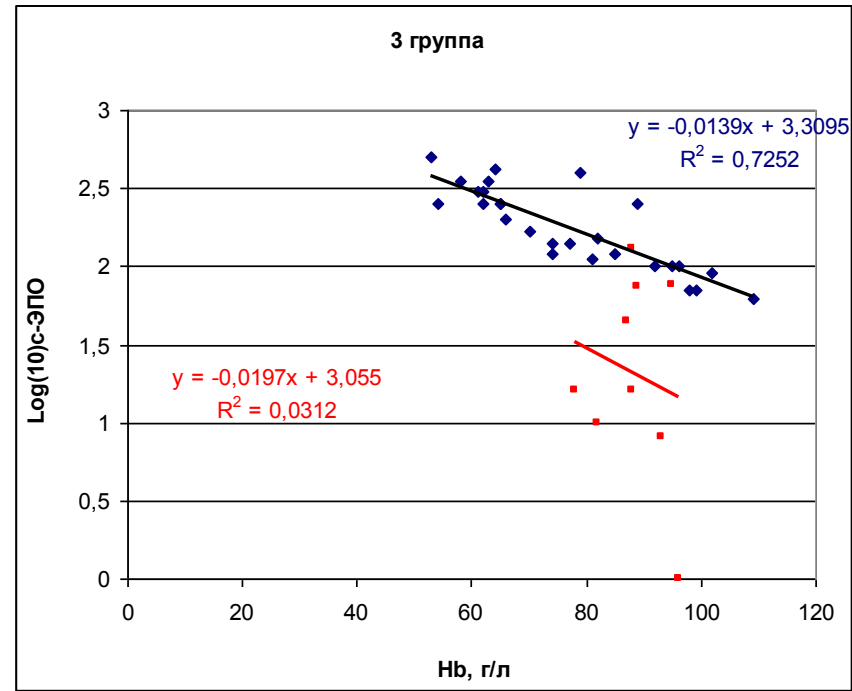
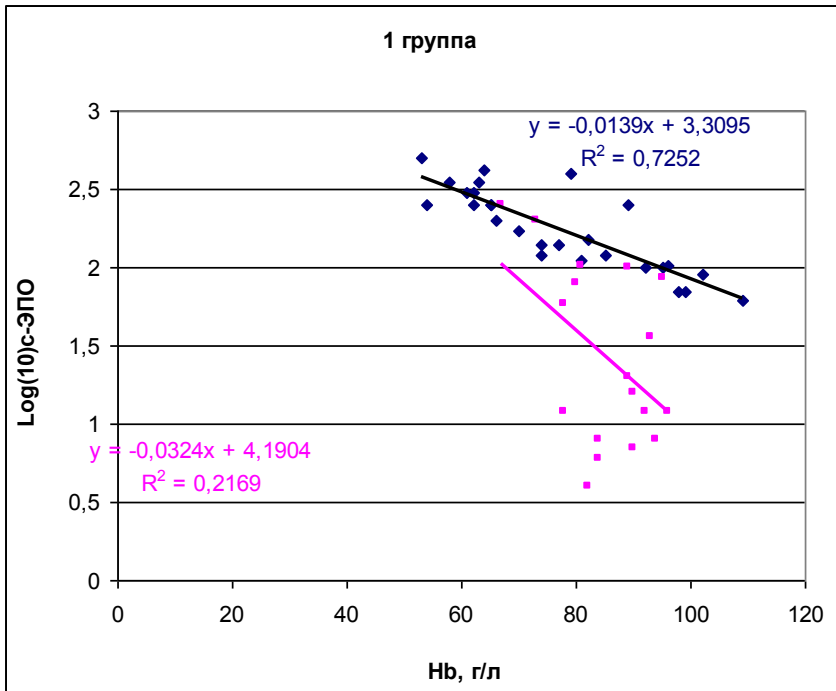


Рис.2 Зависимость между уровнем Hb и концентрацией сывороточного ЭПО (логарифмическая шкала)

1 группа-ЭПО в дозе 225 МЕ/кг/нед

2 группа-ЭПО в дозе 300 МЕ/кг/нед

3 группа-ЭПО в дозе 240 МЕ/кг/нед

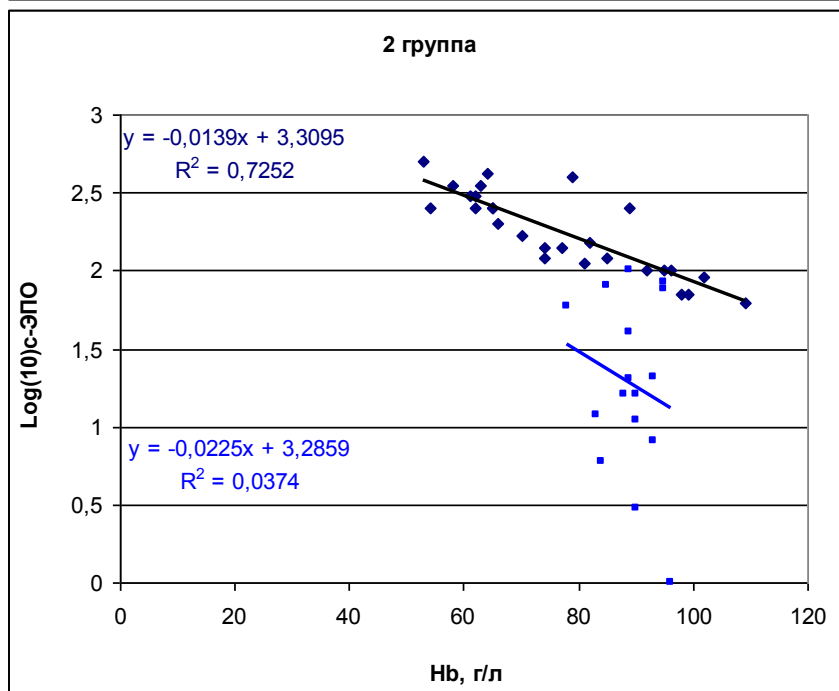
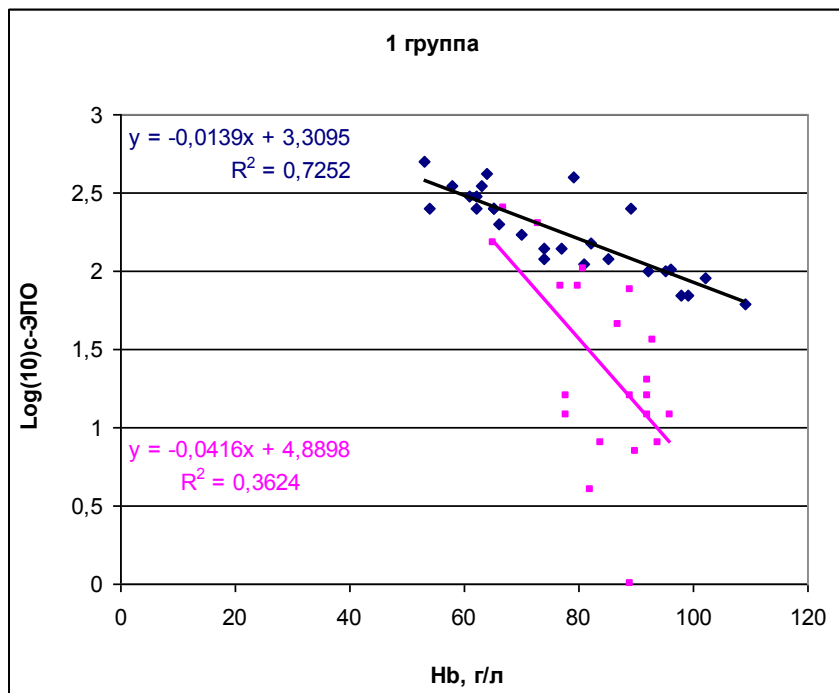


Рис.3 Зависимость между уровнем Hb и концентрацией сывороточного ЭПО (логарифмическая шкала) в группах беременных:

1 группа-беременные с ЖДА

2 группа-беременные с анемией с нормальными показателями обмена железа

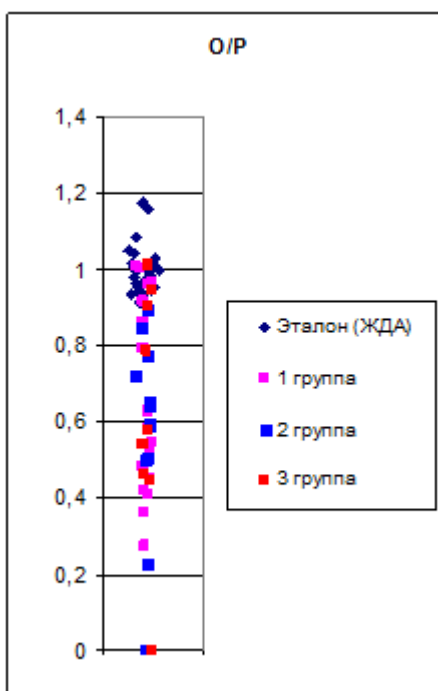


Рис. 4 Коэффициент корреляции O/P log ЭПО в исследуемых группах:

1 группа-ЭПО в дозе 225 МЕ/кг/нед

2 группа-ЭПО в дозе 300 МЕ/кг/нед

3 группа-ЭПО в дозе 240 МЕ/кг/нед

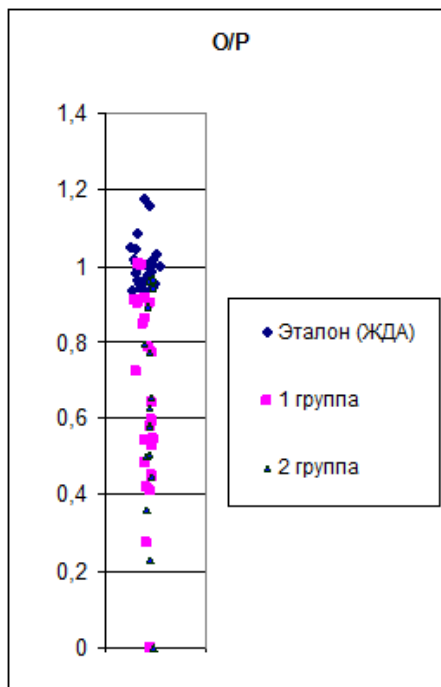


Рис. 5 Коэффициент корреляции O/P log ЭПО в исследуемых группах:

1 группа – беременные с ЖДА

2 группа – беременные с анемией с нормальными показателями обмена железа

Состояние эритропоэза было исследовано у 45 беременных, включенных в исследование.

При анализе адекватности продукции ЭПО степени анемии в группах беременных с ЖДА и анемией с нормальными показателями обмена железа также была выявлена обратная корреляционная зависимость. Коэффициенты корреляции составили соответственно: -0,60 и -0,19. Данные статистического анализа зависимости Hb-ЭПО представлены в таблице 11.

Таблица 11

Анализ адекватности продукции ЭПО степени анемии в исследуемых группах беременных с анемией.

	Hb, г/л	ЭПО, мМЕ/л	Коэффициент корреляции (r) Hb-ЭПО	O/P log (ЭПО)	p
ЖДА (n=24)	82,88±2,21	59,68±14,57	-0,60	0,67±0,04	0,00001*
Анемия с нормальными показателями обмена железе (n=21)	88,67±1,05	53,70±16,10	-0,19	0,68±0,06	0,0002*
Контроль ЖДА (у небеременных) (n=27)	76,85±3,10	208±23,26	-0,83	0,99±0,03	-

*-по сравнению с контролем

Зависимость между Hb и ЭПО представлены на рисунке 3.

Коэффициенты корреляции O/P log ЭПО в исследуемых группах представлены на рисунках 4 и 5.

Резюме

В исследование были включены 55 беременных женщин с анемией, которые до начала рчЭПО терапии не ответили на лечение препаратами железа в течение не менее 2-х недель.

Все беременные с анемией были рандомизированы случайным образом в 3 группы в зависимости от дозы рчЭПО и кратности введения препарата:

1 группа: рч-ЭПО вводился по 75 МЕ/кг×3 раза в неделю (225 МЕ/кг в неделю)

2 группа: рч-ЭПО вводился по 100 МЕ/кг×3 раза в неделю (300 МЕ/кг в неделю)

3 группа: рч-ЭПО вводился по 120 МЕ/кг× два раза в неделю (240 МЕ/кг в неделю)

Все женщины были стратифицированы по возрасту, сроку гестации и исходному показателю Hb.

У 26 (47,3%) из 55 женщин, включенных в исследование была верифицирована ЖДА, у 29 (52,7%) анемия с нормальными показателями обмена железа.

Проведенный анализ показал, что у всех беременных 1,2 и 3 группы (и с ЖДА, и с анемией с нормальными показателями обмена железа) продукция ЭПО была неадекватно низкой степени тяжести анемии, что свидетельствует о важности этого механизма в развитии АБ и является патогенетическим обоснованием для применения рчЭПО.

4. Сравнительная характеристика различных режимов рчЭПО терапии у беременных с анемией.

4.1 Группа 1.

В первую группу были включены 18 беременных женщин с анемией.

Схема лечения включала подкожное введение рчЭПО в дозе 75 МЕ/кг×3 раза в неделю (225 МЕ/кг/нед).

Средний уровень гемоглобина после окончания лечения составил $98,7 \pm 2,13$ г/л, среднее количество ретикулоцитов составило $2,41 \pm 0,24\%$.

Согласно критериям эффективности, терапевтический эффект от применения

рчЭПО был достигнут у 9 (50%) из 18 женщин данной группы.

Средний уровень Hb в конце терапии у беременных эффективным ответом на проведенное лечение составил $102,9 \pm 3,91$ г/л, количество Rt увеличилось до $4,17 \pm 0,16$ %.

В ходе лечения не было отмечено побочных эффектов и аллергических реакций на введение рчЭПО.

4.2 Группа 2.

Схема лечения включала введение рчЭПО в дозе 100 МЕ/кг×3 раза в неделю (300 МЕ/кг/нед).

В данной группе ЭПО-терапия проводилась 21 беременной женщине.

Средний уровень гемоглобина после окончания лечения составил $105,2 \pm 2,85$ г/л, среднее количество ретикулоцитов составило $3,82 \pm 0,55$ %.

Целевой уровень Hb был достигнут у 16 (76,5%) из 21 женщины. Средний уровень Hb после лечения у беременных с эффективным ответом составил $107,5 \pm 3,12$ г/л, а количество ретикулоцитов увеличилось до $3,67 \pm 0,33$ %.

Побочных эффектов на введение эпокрин в данной группе беременных не выявлено. У одной беременной однократно была реакция в виде незначительного покраснения и зуда в месте инъекции, не потребовавшая отмены препарата.

4.3 Группа 3.

РчЭПО в данной группе вводился в дозе 120 МЕ/кг×2 раза в неделю (240 МЕ/кг/нед).

Эффективный терапевтический ответ отмечен у 7 (43,8%) из 16 женщин. Средний уровень гемоглобина после окончания лечения составил $98,6 \pm 2,77$ г/л, среднее количество ретикулоцитов составило $2,17 \pm 0,29$ %. Средний уровень Hb после лечения у беременных с эффективным ответом составил $103,1 \pm 4,3$ г/л, количество ретикулоцитов увеличилось до $3,86 \pm 0,12$ %.

Динамика средних показателей Hb и Rt на фоне рчЭПО терапии в 3 группах представлена на рисунках 4 и 5.

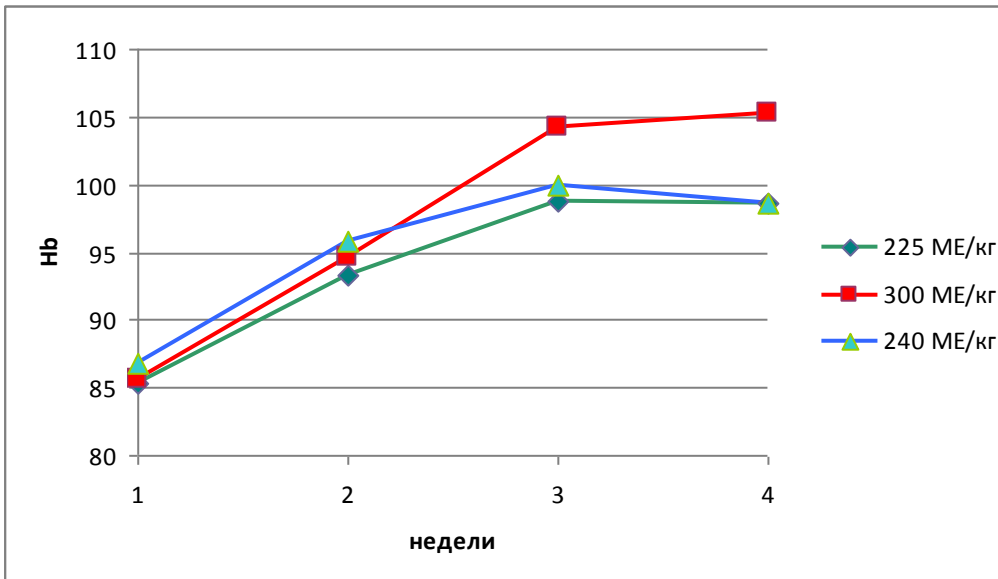


Рис. 6 Динамика средних показателей гемоглобина на фоне терапии рчЭПО в исследуемых группах.

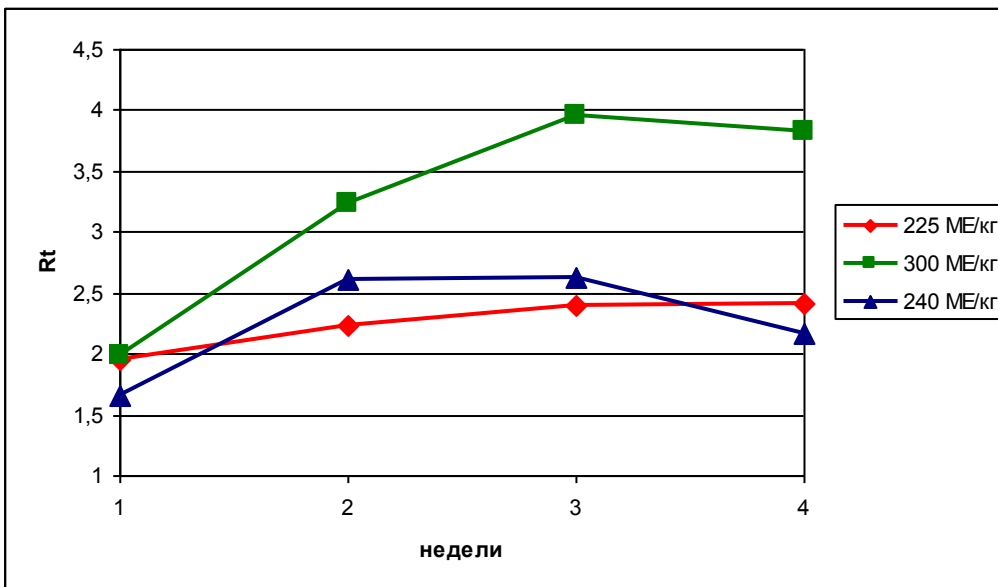


Рис. 7 Динамика средних показателей ретикулоцитов на фоне рчЭПО терапии в исследуемых группах.

Данные по сравнительной характеристике эффективности применения рчЭПО при АБ представлены в таблице 11.

Таблица 11

Сравнительная эффективность применения рчЭПО у беременных с анемией.

Группа беременных	Доза, МЕ/кг	Кратность введения	Суммарная недельная доза, МЕ/кг	Эффективность терапии рчЭПО (число женщин, у которых достигнут целевой уровень Hb)
Группа 1 (n=18)	75	3 раза в неделю	225	9 (50%)
Группа 2 (n=21)	100	3 раза в неделю	300	16 (76,5%)*
Группа 3 (n=16)	120	2 раза в неделю	240	7 (43,8%)

*- $p < 0,05$ по сравнению с группами 1 и 3

Таким образом, согласно полученным нами данным, статистически достоверно более высокая эффективность терапии рчЭПО отмечалась у беременных женщин с анемией группы 2, получавших суммарную недельную дозу рекомбинантного ЭПО 300 МЕ/кг, по сравнению с таковой в группе 1 (76,5% против 50% соответственно; $p < 0,05$) (табл.11).

Эффективность рчЭПО терапии в дозе 240 МЕ/кг в неделю составила 43,8% против 76,5% у женщин в группе 2 ($p < 0,05$).

Нами не было выявлено ни одного случая побочного действия рчЭПО терапии в виде гриппоподобного синдрома или повышения артериального давления. У одной беременной однократно отмечена незначительная реакция в виде покраснения и зуда в месте инъекции, не потребовавшая отмены препарата.

Согласно полученным данным, применение рчЭПО при АБ имеет выраженный дозозависимый эффект. Следует отметить, что зависимость эффекта от дозы препарата является характерной особенностью клинического применения рчЭПО

и при других видах анемий (анемия при хронической почечной недостаточности, анемия хронических болезней и др.) (А.Г.Румянцев, Е.Ф.Морщакова,2003).

Наиболее высокая (76,5%) эффективность терапии рчЭПО отмечена во 2-ой группе беременных, получавших рчЭПО в суммарной недельной дозе 300 МЕ/кг. Почти такую же эффективность (72,7%) терапии рчЭПО получили С.Breymann и соавт. в своем пилотном исследовании, используя дозу 300 МЕ/кг внутривенно 1 раз в неделю (С.Breymann, А.Major,С.Richter et al.,1995). Повысив суммарную недельную дозу рчЭПО до 450 МЕ/кг, S.Sifakis и соавт. не удалось добиться увеличения эффективности лечения, которая составила 73% (S.Sifakis, E.Angelakis, E.Vardaki et al.). Эти данные указывают на нецелесообразность повышения дозы рчЭПО более 300 МЕ/кг в неделю. Полученные нами данные продемонстрировали, что снижение суммарной недельной дозы рчЭПО до 225 МЕ/кг значительно уменьшает эффективность терапии АБ. Эффективность применения рчЭПО в дозе 120 МЕ/кг 2 раза в неделю (суммарная недельная доза 240 МЕ/кг) хотя существенно не отличалась от эффективности терапии в 1-й группе, но была низкой (43,8% против 76,5% соответственно; $p < 0,05$). Таким образом, наиболее оптимальной и эффективной дозой рчЭПО при лечении АБ является 300 МЕ/кг в неделю.

Резюме.

Во всех трех группах отмечена положительная динамика гематологических показателей на фоне рчЭПО терапии. При сравнительном анализе полученных данных выявлен выраженный дозозависимый эффект.

Эффективность лечения рчЭПО в 1 группе составила 50%, во второй 76,5% и 43,8% в 3 группе. Применение рчЭПО в дозе 100 МЕ/кг три раза в неделю (300 МЕ/кг/нед) является наиболее эффективной и оптимальной.

5. Определение прогностических факторов эффективности рчЭПО терапии при анемиях беременных.

Определение прогностических факторов (предикторов) эффективного ответа на лечение АБ рчЭПО имеет важное значение. РчЭПО терапия относительно

дорогостоящий метод лечения АБ, максимальная эффективность которого составляет 70-80%. Выяснение предикторов эффективного ответа на рчЭПО терапию позволяет сузить показания для данного вида лечения АБ и тем самым избежать необоснованного и неэффективного использования дорогостоящего лекарственного препарата.

В качестве возможных прогностических факторов нами были выбраны ряд лабораторных показателей, определяемых у 20 беременных с анемией, включенных в исследование, перед началом рчЭПО терапии: сывороточный ЭПО, количество Rt, RBC, сывороточный ферритин, а также концентрации в сыворотке крови ТФР, ФНО-альфа, ИНФ-гамма, ИЛ-1. Использовали однофакторный, логарифмический, ранговый анализ и множественный регрессионный анализ.

В таблице 12 представлены итоговые данные однофакторного логарифмического анализа.

Таблица 12

Итоговые данные однофакторного логарифмического анализа зависимости эффективности рчЭПО терапии от исходных лабораторных показателей.

Фактор	Значения р
	Однофакторный, логарифмический, ранговый анализ
ЭПО	0,001
Ретикулоциты	0,0129
Эритроциты	0,7176
Ферритин	0,7385
сТФР	0,1679
ФНО-альфа	0,6821
ИНФ-гамма	0,5033
Интерлейкин-1	0,8678

--	--

Для множественного регрессионного анализа были отобраны факторы с $p < 0,25$: ЭПО, ретикулоциты и сТФР, показавшие $p = 0,001$, $p = 0,0129$ и $p < 0,1679$ соответственно. Проведенный анализ корреляций зависимой (Hb) и независимых переменных (ЭПО, Rt, сТФР) показал наличие корреляции ($r = 0,594$) между ЭПО и Rt, что послужило поводом для исключения Rt из дальнейшего множественного регрессионного анализа, поскольку корреляция ЭПО-Hb ($-0,677$) является более высокой, чем Rt-Hb ($-0,545$) (Табл. 13).

Таблица 13

Корреляции зависимой и независимых переменных

	ЭПО	Rt	TFR	Hb
ЭПО	1,000000	0,594065	-0,048631	-0,677489
Rt	0,594065	1,000000	-0,145358	-0,545416
TFR	-0,048631	-0,145358	1,000000	-0,320780
Hb	-0,677489	-0,545416	-0,320780	1,000000

По этой же причине из анализа был исключен ФНО-альфа, показавший корреляцию с ИНФ-гамма.

Основные результаты множественного регрессионного анализа с 6 независимыми переменными представлены в таблице 14.

Таблица 14

Результаты множественного регрессионного анализа с 6 независимыми переменными

Regression Summary for Dependent Variable: Hb

(прогностические факторы)

$R = ,78878943$ $R^2 = ,62218876$ Adjusted $R^2 = ,44781434$

$F(6,13) = 3,5681$ $p < ,02589$ Std.Error of estimate: 6,8654

	Бета	Std.Err.	B	Std.Err.	t(13)	p-level
отрезок			102,2677	14,19706	7,20344	0,000007

EPO	-0,709937	0,173682	-0,0941	0,02302	-4,08756	0,001283
RBC	0,090027	0,209285	1,5572	3,62006	0,43017	0,674120
Ferritin	0,019049	0,193800	0,0075	0,07667	0,09829	0,923201
TFR	-0,373966	0,197784	-1,0838	0,57322	-1,89078	0,081149
INF	-0,179131	0,215043	-0,0051	0,00612	-0,83300	0,419886
IL-1	-0,052043	0,220278	-0,6566	2,77927	-0,23626	0,816912

Полученные данные показали, что наиболее информативным предиктором эффективности рчЭПО терапии является исходный уровень сывороточного ЭПО, а наиболее информативной парой являются независимые переменные (ЭПО, сТФР). Вычисление скорректированного коэффициента детерминации (adjusted R²) для этой пары было максимальным (0,5355) при p<0,05 для обеих переменных (Табл. 15).

Таблица 15

Результаты множественного регрессионного анализа с 2 независимыми переменными (ЭПО, сТФР)

Regression Summary for Dependent Variable: Hb

(прогностические факторы)

R= ,76446780 R²= ,58441102 Adjusted R²= ,53551820

F(2,17)=11,953 p<,00057 Std.Error of estimate: 6,2966

	Бета	Std.Err.	B	Std.Err.	t(17)	p-level
отрезок			105,9918	2,308297	45,91777	0,000000
EPO	-0,694732	0,156539	-0,0921	0,020752	-4,43809	0,000361
TFR	-0,354566	0,156539	-1,0276	0,453683	-2,26504	0,036867

Таким образом, множественный регрессионный анализ показал, что исходные уровни сывороточного ЭПО и сТФР являются предикторами эффективного ответа на рчЭПО терапию. Результатом анализа является:

$$Hb = 105,99 - 0,09 \times \text{ЭПО} - 1,03 \times \text{сТФР}$$

Конечный уровень Hb у беременных с анемией, получающих рчЭПО терапию,

обратно пропорционален исходной концентрации сывороточного ЭПО и сТФР. Чем ниже исходные уровни ЭПО и сТФР, тем выше эффективность рчЭПО терапии при АБ.

Поведенный анализ чувствительности выявленных предикторов показал, что наиболее высокую эффективность рчЭПО терапии следует ожидать при исходном уровне сывороточного ЭПО < 35 МЕ/л и сТФР < 2,4 ммоль/л (Табл. 16)

Таблица 16

Конечные уровни гемоглобина в зависимости от значений выявленных предикторов эффективности рчЭПО терапии

Значение прогностического фактора	Конечный уровень Hb, г/л	p
ЭПО < 35 МЕ/л (n=12)	102,67 ± 1,26	<0,01
ЭПО > 35 МЕ/л (n=8)	90,75 ± 3,61	
сТФР < 2,4 ммоль/л (n=14)	100,93 ± 2,45	<0,01
сТФР > 2,4 ммоль/л (n=6)	90,83 ± 1,85	

Резюме.

Эффективность рчЭПО терапии АБ зависит от исходных уровней ЭПО и с-ТФР, которая выражается уравнением - $Hb = 105,99 - 0,09 \times \text{ЭПО} - 1,03 \times \text{сТФР}$. Наиболее высокую эффективность рчЭПО терапии следует ожидать при исходном уровне сывороточного ЭПО < 35 МЕ/л и сТФР < 2,4 ммоль/л.

Выводы

1. Неадекватно низкая продукция ЭПО степени тяжести анемии – характерная особенность патогенеза анемий беременных.
2. Наиболее эффективной схемой применения рчЭПО при анемиях беременных является: 100 МЕ/кг × 3 раза в неделю подкожно в сочетании с 200 мг сульфата железа (II) в сутки ежедневно. Продолжительность курса терапии не менее 2^x недель.

3. Применение рчЭПО при анемиях беременных имеет выраженный дозозависимый эффект.

4. Основными предикторами эффективного ответа на рчЭПО-терапию являются исходные уровни эндогенного ЭПО и с-ТФР. Наиболее высокую эффективность рчЭПО терапии следует ожидать при исходном уровне сывороточного ЭПО < 35 МЕ/л и сТФР < 2,4 ммоль/л.

Практические рекомендации

Применение рчЭПО в сочетании с препаратами железа является патогенетически обоснованным и эффективным методом лечения анемий беременных, резистентных к начальной ферротерапии. В результате проведенного исследования установлена наиболее эффективная схема рчЭПО терапии АБ: 100 МЕ/кг×3 раза в неделю в сочетании с 200 мг сульфата железа (II) в сутки ежедневно. Продолжительность курса терапии не менее 2х недель. Представленная схема лечения АБ рекомендуется для широкого внедрения в клиническую практику.

Предикторами эффективного ответа на рчЭПО терапию являются исходный уровень эндогенного ЭПО < 35 МЕ/л и концентрации сТФР < 2,4 ммоль/л.

Список опубликованных научных работ.

1. Демихова Е.В., Демихов В.Г., Климовская Е.В., Журина О.Н., Морщакова Е.Ф. Сывороточные уровни провоспалительных цитокинов и прогепцидина при анемиях беременных// Тезисы докладов, II междисциплинарная конференция по акушерству, перинатологии, неонатологии "Здоровая женщина-здоровый новорожденный", Санкт-Петербург 2007, С.7-9
2. Климовская Е.В., Демихов В.Г., Демихова Е.В., Морщакова Е.Ф. Сравнительная характеристика эффективности применения различных доз рекомбинантного человеческого ЭПО для лечения анемии беременных// Тезисы докладов, II Междисциплинарная конференция "Здоровая женщина-здоровый новорожденный", Санкт-Петербург 2007, С.34
3. Демихов В.Г., Климовская Е.В., Демихова Е.В., Соловьева Л.И., Морщакова Е.Ф. Нарушение регуляции эритропоэза при анемиях беременных// Тезисы докладов. Межрегиональная научно-практическая конференция "Актуальные вопросы акушерства и гинекологии", Красноярск 2008, С.16-19
4. Demikhov V.G., Morshchakova E.F., Pavlov A.D., Demikhova E.V., Klimovskaya E.V. Blunted erythropoiesis in anemia during is obviously related to increased production of inflammatory cytokines pregnancy pathogenesis// Abstract book, 13th Congress of the European Hematology Association, Hematologica 2008, 93 (s.1), Copenhagen, Denmark, p.444
5. Климовская Е.В., Демихов В.Г., Журина О.Н., Морщакова Е.Ф. Предикторы эффективности применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина при анемии беременных// Тезисы докладов XVII Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", Москва 2010, С. 134

6. Демихов В.Г., Климовская Е.В., Мирон И.М., Журина О.Н., Головицына О.А., Морщакова Е.Ф. Применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемий в акушерской практике: сравнительная характеристика эффективности различных доз.// Гинекология. 2010- Том 12, №6 С.46-49
7. Демихов В.Г., Климовская Е.В., Мирон И.М., Журина О.Н., Головицына О.А., Морщакова Е.Ф. Эффективность применения различных доз рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемии беременных// Акушерство и гинекология №1/2011, С. 32-35
8. Климовская Е.В., Демихов В.Г., Мирон И.М. Применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемии беременных// Тезисы докладов, VI Международная пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых, 2011, С.14
9. Климовская Е.В., Демихов В.Г., Мирон И.М., Курников В.С., Морщакова Е.Ф. Прогностические факторы эффективности терапии анемий беременных рекомбинантным человеческим эритропоэтином // Тезисы докладов. Межрегиональная научно-практическая конференция: "Диагностика и лечение анемий в XXI веке"

Список сокращений

АБ-анемия беременных

ДЖ-дефицит железа

ЖДА-железодефицитная анемия

НТЖ-насыщение трансферрина железом

ОЖСС-общая железосвязывающая способность сыворотки

ЖС-железо сыворотки

ФС-ферритин сыворотки

сТФР-сывороточный трансферриновый рецептор

ЭПО-эритропоэтин

рчЭПО-рекомбинантный человеческий эритропоэтин

ИЛ-1-интерлейкин-1

Нб-гемоглобин

Hct-гематокрит

MCV-средний объем эритроцита

MCH- среднее содержание гемоглобина в одном эритроците

MCHC- средняя концентрация гемоглобина в эритроците

RDW-широта распределения эритроцита по объему

Rt-ретикулоциты

IFN- γ -интерферон- γ

TNF- α -фактор некроза опухоли- α

RBC-эритроциты

EPO-эритропоэтин

TFR-трансферриновый рецептор

Протокол 1

Применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) для лечения анемии беременных.

Цели и задачи исследования:

Оценить эффективность различных схем применения рчЭПО для лечения анемии беременных.

Дизайн исследования:

Простое контролируемое рандомизированное исследование.

Критерии включения в протокол:

1. Уровень гемоглобина < 95 г/л.
2. Резистентность к предшествующей терапии препаратами железа (отсутствие увеличения уровня Hb не менее 10 г/л, повышения количества ретикулоцитов в два раза по сравнению с исходным (ретикулярный криз) через две недели лечения препаратами железа в суточной дозе 120-160 мг железа.

Критерии исключения из протокола:

1. Неконтролируемая артериальная гипертензия.
2. Предшествующие нарушения мозгового и/или коронарного кровообращения.
3. Индивидуальная непереносимость рчЭПО
4. Тромбоз в анамнезе.

Терапевтический режим:

Препарат рчЭПО вводился подкожно в зависимости от выбранной дозы и кратности введения. Продолжительность терапии составляла две недели.

Дополнительно всем беременным назначали 200 мг сульфата железа (II) в сутки перорально.

Все 55 беременных женщин были рандомизированы по дозе и кратности введения рч-ЭПО на три группы.

1 группа: рч-ЭПО вводился по 75 МЕ/кг×3 раза в неделю (225 МЕ/кг в неделю)

2 группа: рч-ЭПО вводился по 100 МЕ/кг×3 раза в неделю (300 МЕ/кг в неделю)

3 группа: рч-ЭПО вводился по 120 МЕ/кг× два раза в неделю (240 МЕ/кг в неделю)

Критерии эффективности:

1. Достижение целевой концентрации гемоглобина ($Hb \geq 105$ г/л во II триместре и $Hb \geq 110$ г/л в III триместре) и/или повышение его на 14 г/л и более от исходной за время терапии.

Лабораторные исследования:

Перед началом рчЭПО терапии

1. Общий анализ крови с подсчетом количества эритроцитов, ретикулоцитов, определением уровня гемоглобина, показателей MCV, MCH, MCHC и RDW.

2. Концентрация железа сыворотки, общей железосвязывающей способности сыворотки, ферритин сыворотки, насыщения трансферрина.

3. Сывороточный эритропоэтин

В процессе лечения

1. Общий анализ крови с подсчетом количества эритроцитов, ретикулоцитов, концентрации гемоглобина 1 раз в неделю.

После окончания рчЭПО терапии

1. Общий анализ крови с подсчетом количества эритроцитов, ретикулоцитов, концентрации гемоглобина.

Неблагоприятные побочные явления:

1. Аллергические реакции

2. Повышение артериального давления

3. Тромбоэмболические осложнения