

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "VICTOR BABES"
TIMIȘOARA**

FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ

Department XII – Obstetrică și Ginecologie

BILAV OANA CRISTINA



TEZĂ DE DOCTORAT

**IMPLICAȚIILE UTILIZĂRII ERITROPOIETINEI ÎN
PATOLOGIA PERINATALĂ**

Coordonator științific

PROF. UNIV. DR. HABIL. BOIA MARIOARA

Timisoara

2024

CUPRINS

CONTRIBUȚII PERSONALE

LISTA DE ABREVIERI

RECUNOAȘTERI

INTRODUCERE

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1: RISCURILE ȘI COMPLICAȚIILE PREMATURITĂȚII

CAPITOLUL 2: VENTRICULOMEGALIA ȘI HEMORAGIA INTRAVENTRICULARĂ

CAPITOLUL 3: ENCEFALOPATIA HIPOXIC-ISCHEMICĂ

CAPITOLUL 4: ANEMIA DE PREMATURITATE

CAPITOLUL 5: ADMINISTRAREA DE FIER ȘI TERAPIA CU ERITROPOIETINĂ

PARTEA SPECIALĂ

I. STUDIUL 1: ROLUL ERITROPOIETINEI ÎN PREVENIREA ANEMIEI LA NOU-NĂSCUTUL PREMATUR

I.1 INTRODUCERE

I.2 MATERIALE ȘI METODE

I.3 REZULTATE

I.4 DISCUȚII

I.5 CONCLUZII

II. STUDIU 2: EFECTELE ADMINISTRĂRII DE FIER ÎN A 7-A ȘI A 21-A ZI DE VIAȚĂ LA NOU-NĂSCUȚII PREMaturi

II.1 INTRODUCERE

II.2 MATERIALE ȘI METODE

II.3 REZULTATE

II.4 DISCUȚII

II.5 CONCLUZII

III. STUDIUL 3: IMPACTUL TERAPIEI TIMPURII CU ERITROPOIETINĂ ASUPRA DEZVOLTĂRII NEUROLOGICE ȘI A PREVENIRII HEMORAGIEI INTRAVENTRICULARE ȘI A ENCEFALOPATIEI HIPOXIC-ISCHEMICE LA NOU-NĂSCUȚI

III.1 INTRODUCERE

III.2 MATERIALE ȘI METODE

III.3 REZULTATE

III.4 DISCUȚII

III.5 CONCLUZII

IV. CONCLUZII FINALE ȘI PERSPECTIVE VIITOARE

BIBLIOGRAFIE:

ANEXA

STUDIUL 1: ROLUL ERITROPOIETINEI ÎN PREVENIREA ANEMIEI LA NOU-NĂSCUTUL PREMATUR.

CONTEXT

Anemia prematurității (AOP) este o afecțiune multifactorială care apare de obicei între a doua și a șasea săptămână de viață, fiind influențată de factori precum scăderea nivelului de eritropoietină (EPO), pierderea iatrogenă de sânge și supraviețuirea redusă a globulelor roșii. Afectează cu precădere nou-născuții prematuri sub 35 de săptămâni de gestație, răspunsul lent al ficatului la anemie și testele de laborator frecvente exacerband afecțiunea. Această incidență ridicată a AOP, împreună cu simptomatologia sa și nevoia crescută de transfuzii, subliniază provocările pe care le ridică în asistența medicală pediatrică, determinând o reevaluare a protocoalelor actuale de tratament pentru a îmbunătăți rezultatele.

În ultimii patruzeci de ani, EPO uman recombinant (rhEPO) a apărut ca un tratament esențial pentru AOP, demonstrând capacitatea sa de a stimula eritropoieza și de a diminua necesitatea transfuziilor de celule roșii din sânge. În ciuda cercetărilor extinse privind eficacitatea rhEPO și potențialele efecte secundare, continuă dezbaterile cu privire la momentul optim pentru administrarea acesteia, dovezile sugerând efecte variate asupra creșterii numărului de reticulocite și a nivelului de hemoglobină. Utilizarea rhEPO, în special la nou-născuții prematuri, a arătat rezultate promițătoare în reducerea frecvenței și a dozei de transfuzii necesare, marcând o schimbare semnificativă în managementul AOP.

Având în vedere aceste constatări, este esențial un studiu controlat non-randomizat care să evalueze impactul administrării timpurii a rhEPO asupra incidenței și severității AOP, precum și asupra necesității transfuziilor de hematii. Prin examinarea efectelor rhEPO în prima săptămână de viață asupra ratei de incidență a AOP la 21 de zile, a diferitelor niveluri de severitate a AOP și a impactului ulterior asupra hemoglobinei, hematocritului și a nivelurilor serice de EPO la trei săptămâni, acest studiu urmărește să lumineze potențialul rhEPO ca agent neuroprotector în îngrijirea neonatală. Această investigație nu numai că contribuie la înțelegerea noastră privind gestionarea AOP, dar deschide și căi pentru cercetări viitoare axate pe perfecționarea protocoalelor de tratament pentru a îmbunătăți rezultatele neonatale în materie de sănătate.

REZUMAT AL CONSTATĂRILOR

Acest studiu explorează incidența anemiei prematurității (AOP) în rândul nou-născuților în raport cu mai mulți markeri biochimici și intervenții terapeutice. S-a constatat că nou-născuții cu niveluri patologice de lactat dehidrogenază (LDH), timp de protrombină (PT) și eritropoietină serică (EPO) în prima zi de viață au prezentat rate semnificativ mai mari de AOP. În schimb, nou-născuții cu niveluri anormale ale timpului de tromboplastină parțială activată (aPTT) au prezentat o incidență mai mică de AOP în comparație cu cei cu niveluri normale. Este interesant faptul că administrarea de fier între a 7-a și a 21-a zi de viață a fost asociată cu o incidență crescută a AOP, în timp ce administrarea timpurie de EPO a părut să reducă incidența AOP.

Studiul a aprofundat în continuare relația dintre acești factori și necesitatea transfuziilor de globule roșii în primele 21 de zile de viață. S-a observat că un procent mai mare de nou-născuți de sex masculin a necesitat transfuzii în comparație cu nou-născuții de sex feminin. Nevoia de transfuzii a scăzut odată cu creșterea vârstei gestaționale (GA) și a greutății la naștere (BW). Nou-născuții cu niveluri patologice ale PT au fost mai susceptibili de a necesita transfuzii decât cei cu niveluri normale, o tendință care nu a fost observată la nou-născuții cu niveluri anormale ale aPTT. Similar cu constatările privind incidența AOP, suplimentarea cu fier a fost legată de o rată mai mare de transfuzii, în timp ce administrarea de EPO în prima săptămână a fost asociată cu o nevoie redusă de transfuzii.

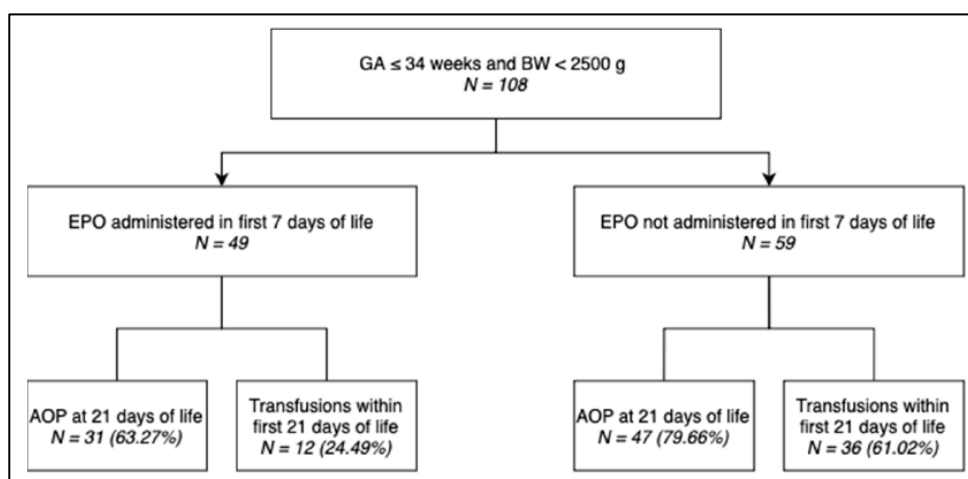
O analiză univariată detaliată nu a evidențiat diferențe inițiale semnificative între nou-născuții care au primit și nu au primit tratament cu EPO în primele 7 zile, cu excepția nivelurilor serice de EPO. Această analiză a avut ca scop identificarea oricăror disparități care ar putea

influența rezultatele studiului. În ceea ce privește factorii de risc pentru AOP și transfuzii, vârsta gestațională, greutatea la naștere, nivelul hemoglobinei, hematocritul și numărul de globule roșii au apărut ca factori de protecție împotriva AOP, în timp ce administrarea de fier a fost identificată ca factor de risc. Dimpotrivă, nivelurile serice de EPO au fost semnalate ca factor de risc semnificativ pentru necesitatea transfuziilor în primele 21 de zile.

Analiza multivariată a confirmat faptul că administrarea de fier între zilele 7 și 21 a crescut semnificativ riscul de a dezvolta AOP, subliniind complexitatea gestionării anemiei la nou-născuții prematuri. Această constatare a fost consecventă în diverse analize, sugerând o relație nuanțată între suplimentarea cu fier și dezvoltarea AOP. În plus, studiul a investigat asocierile cu stadii specifice ale AOP și cu cerințele de transfuzie, subliniind influența administrării timpurii de EPO asupra reducerii incidenței moderate a AOP.

Constatările studiului sugerează un echilibru delicat în gestionarea anemiei la nou-născuții prematuri, indicând faptul că, în timp ce anumite intervenții pot reduce riscul de AOP și de necesitate de transfuzii, altele pot crește involuntar aceste riscuri. Aceste informații despre natura multifacțată a îngrijirii neonatale subliniază importanța abordărilor medicale adaptate pe baza markerilor biochimici individuali și a intervențiilor din primii ani de viață.

Figura 1 - Distribuția nou-născuților incluși în studiu.



CONCLUZII

În acest studiu, s-a confirmat că tratamentul cu rhEPO în primele 7 zile de viață reduce incidența moderată a AOP și crește Hb, HCT și nivelurile serice de EPO la 21 de zile de viață. În plus, tratamentul cu rhEPO a fost asociat în mod semnificativ cu o incidență redusă a transfuziilor în primele 21 de zile de viață. Aceste rezultate subliniază beneficiile multiple ale tratamentului cu rhEPO la nou-născuții prematuri.

STUDIU 2: EFECTELE ADMINISTRĂRII DE FIER ÎN A 7-A ȘI A 21-A ZI DE VIAȚĂ LA NOU-NĂSCUȚII PREMaturi.

CONTEXT

Fierul joacă un rol critic în dezvoltarea și funcționarea diferitelor organe, în special la nou-născuți, unde sprijină dezvoltarea neurologică prin mielinizare, sinteza neurotransmițătorilor și transportul metaboliților energetici. Cu toate acestea, deficitul de fier (DI) rămâne o tulburare nutrițională globală, care duce la provocări semnificative în ceea ce privește dezvoltarea, în special în zonele creierului responsabile de memorie, învățare și activități motorii. Alocarea fierului în primul rând pentru eritropoieză în timpul dezvoltării fetale și a nou-născutului, adesea din cauza diabetului matern și a disfuncției placentare, exacerbează riscul de DI, cu impact asupra hipocampusului și a altor regiuni critice implicate în procesele cognitive.

Administrarea de suplimente de fier la nou-născuți a fost recunoscută pentru efectele sale protectoare împotriva ID și anemiei, deși efectele pe termen lung ale supraîncărcării cu fier rămân insuficient cercetate. În timp ce majoritatea studiilor nu sugerează efecte adverse semnificative ale suplimentării cu fier asupra dezvoltării neurologice, au fost exprimate îngrijorări cu privire la potențialele efecte secundare, inclusiv probleme gastrointestinale, întârzieri de creștere și infecții respiratorii. Cu toate acestea, nu există dovezi care să facă legătura între suplimentarea cu fier și boli grave ale nou-născutului, cum ar fi leucomalacia periventriculară, boli pulmonare, enterocolita necrozantă sau retinopatia de prematuritate, și nici un risc crescut de anemie de prematuritate (AOP).

Acest studiu își propune să investigheze eficacitatea și potențialele efecte secundare ale suplimentării cu fier între a 7-a și a 21-a zi de viață la nou-născuții prematuri, analizând modul în care această intervenție și alți factori perinatali afectează rezultatele, cum ar fi severitatea AOP și nivelurile serice de feritină și fier. Este subliniată necesitatea unor cercetări suplimentare în ceea ce privește strategiile optime de dozare și administrare, având în vedere abordările variate ale suplimentării și lipsa studiilor pe termen lung care abordează consecințele supraîncărcării cu fier. Acest lucru subliniază importanța găsirii unui echilibru în administrarea fierului pentru a sprijini dezvoltarea nou-născutului, minimizând în același timp riscurile potențiale.

REZULTATE

Studiul a evaluat impactul suplimentării cu fier asupra anemiei de prematuritate (AOP) în rândul a 108 nou-născuți prematuri cu vârste gestaționale (GA) cuprinse între 24 și 34 de săptămâni și greutatea la naștere (BW) cuprinse între 650 și 2500 de grame. Acesta i-a analizat în mod specific pe cei care au primit fier între a 7-a și a 21-a zi de viață în comparație cu cei care nu au primit fier. Constatările au indicat o diferență semnificativă în ceea ce privește incidența AOP, nivelurile anormale ale feritinei serice și nivelurile anormale ale fierului seric între cele două grupuri, cu rate mai mari observate în grupul care a primit suplimente de fier.

O analiză detaliată a distribuției AOP și a nivelurilor serice anormale în funcție de diferite caracteristici de bază a relevat un impact mai larg. Studiul a observat că 80% dintre nou-născuții care au primit fier au dezvoltat AOP, un contrast puternic față de cei 62,5% din grupul de control. Această tendință a fost consecventă și la alte măsurători, feritina serică anormală și nivelurile de fier fiind, de asemenea, mai răspândite în grupul suplimentat cu fier. Aceste rezultate sugerează o relație complexă între suplimentarea cu fier și rezultatele neonatale în materie de sănătate, în special în ceea ce privește AOP.

Investigarea caracteristicilor de bază și compararea nou-născuților care au primit suplimente de fier cu cei care nu au primit nu au evidențiat diferențe semnificative în majoritatea parametrilor, inclusiv sexul, AG, greutatea corporală, scorurile Apgar și hemoglobina în ziua 1, hematocritul, numărul de globule roșii, timpul de tromboplastină parțială activată, timpul de protrombină, nivelul de lactat dehidrogenază și eritropoietina serică. Cu toate acestea, o excepție notabilă a fost constatată în ceea ce privește nivelurile

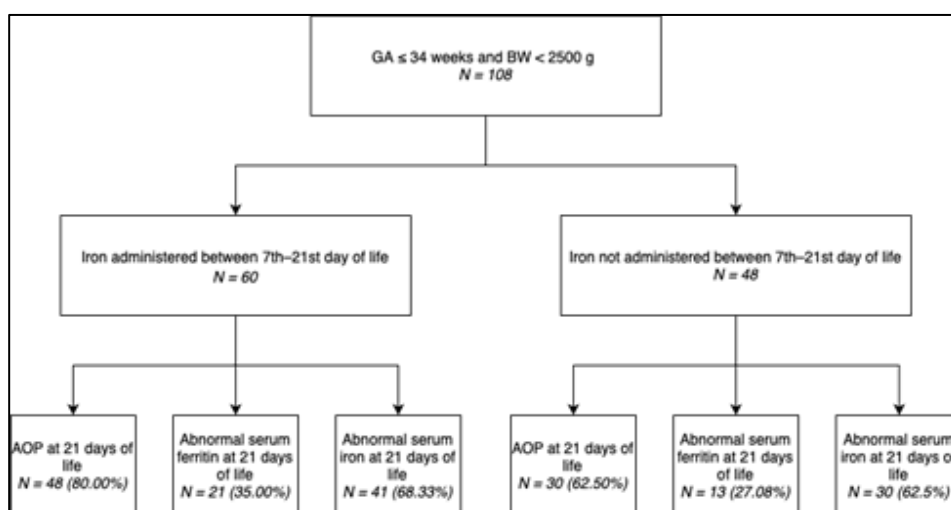
serice de eritropoietină din ziua 1, care au fost semnificativ mai mari în grupul de intervenție. Acest lucru subliniază importanța luării în considerare a rolului multifacțat al eritropoietinei în sănătatea și dezvoltarea neonatală.

Analiza de regresie logistică univariată a elucidat în continuare factorii care influențează incidența AOP, identificând GA, BW, nivelurile de hemoglobină și hematocrit din ziua 1 și numărul de globule roșii din ziua 1 ca fiind factori de protecție împotriva AOP. Dimpotrivă, suplimentarea cu fier a fost evidențiată ca factor de risc pentru dezvoltarea AOP, sugerând că, deși fierul este esențial pentru dezvoltarea neonatală, administrarea sa trebuie gestionată cu atenție pentru a evita rezultate adverse precum AOP.

Analiza de regresie logistică multivariată a rafinat aceste perspective, identificând administrarea de fier în perioada critică cuprinsă între a 7-a și a 21-a zi de viață ca fiind un factor de risc semnificativ pentru AOP, cu o creștere de peste două ori a riscului. Această analiză reafirmă natura complexă a rolului fierului în îngrijirea neonatală, subliniind necesitatea utilizării judicioase a suplimentelor pentru a echilibra beneficiile prevenirii deficitului de fier cu riscurile de a contribui la dezvoltarea AOP.

În cele din urmă, analiza ANCOVA a studiului privind feritina serică și nivelurile de fier după administrarea de fier nu a evidențiat nicio corelație semnificativă, ceea ce indică faptul că, deși suplimentarea cu fier în intervalul de timp specificat influențează incidența AOP, aceasta nu se corelează direct cu modificările feritinei serice sau ale nivelurilor de fier la 21 de zile de viață. Acest lucru sugerează că mecanismele prin care suplimentarea cu fier influențează rezultatele neonatale pot implica căi biochimice mai complexe sau interacțiuni mai complicate decât cele înțelese anterior, subliniind necesitatea unor cercetări suplimentare pentru a optimiza strategiile de suplimentare cu fier la nou-născuții prematuri.

Figura 2 - Distribuția nou-născuților în funcție de starea de administrare a fierului și stratificată ulterior în funcție de frecvența AOP și a nivelurilor anormale de feritină și fier seric.



CONCLUZII

Acest studiu confirmă eficacitatea limitată a suplimentării timpurii cu fier la nou-născuții prematuri între a 7-a și a 21-a zi de viață în reducerea riscului de DI și în stabilizarea sau creșterea fierului seric și a feritinei și prezintă o constatare nouă, și anume riscul crescut de a dezvolta AOP la 21 de zile de viață. Prin urmare, se recomandă reanalizarea ulterioară a cercetărilor privind dozarea optimă a fierului pentru a obține un raport beneficiu/risc mai bun, precum și a strategiilor alternative de suplimentare cu nutrienți care pot preveni mai bine ID, pre-sentând în același timp mai puține riscuri pentru nou-născuți.

STUDIUL 3: IMPACTUL TERAPIEI TIMPURI CU ERITROPOIETINĂ ASUPRA DEZVOLTĂRII NEUROLOGICE ȘI PREVENIREA HEMORAGIEI INTRAVENTRICULARE ȘI A ENCEFALOPATIEI HIPOXIC-ISCHEMICE LA NOU-NĂSCUȚI.

CONTEXT

Eritropoietina (EPO), cunoscută în mod tradițional pentru rolul său de stimulare a producției de globule roșii, a câștigat interes pentru potențialele sale efecte neuroprotectoare în medicina neonatală. Producția de EPO este un mecanism de răspuns la hipoxie, reglând nu numai eritropoieza, ci și jucând un rol semnificativ în răspunsul creierului la leziuni. Această funcție dublă a EPO o poziționează ca agent critic în abordarea leziunilor cerebrale neonatale, care sunt deosebit de îngrijorătoare din cauza vulnerabilității nou-născuților la hipoxie-ischemie, inflamație și hemoragie, precum și a riscurilor asociate de hemoragie intraventriculară (IVH) și encefalopatie hipoxic-ischemică (HIE) care predomină la copiii prematuri.

Dezvoltarea neurologică a nou-născuților, în special a nou-născuților prematuri, se confruntă cu riscuri semnificative, cu o incidență ridicată a tulburărilor de dezvoltare neurologică și a complicațiilor precum HIV și HIE. Căutarea unor strategii neuroprotectoare eficiente a evidențiat potențialul EPO datorită rolurilor sale dincolo de eritropoieză, inclusiv neuroprotecție, angiogeneză și antiinflamare. Studiile, inclusiv cercetările de referință din 2016, sugerează că administrarea de doze mari de EPO la copiii prematuri poate duce la îmbunătățirea rezultatelor neurodezvoltării, o constatare susținută de modelele animale care demonstrează capacitatea EPO de a atenua leziunile cerebrale.

Cu toate acestea, aplicarea EPO în îngrijirea neonatală aduce provocări, inclusiv determinarea dozei optime, a momentului și a duratei terapiei, alături de preocupările legate de potențialele efecte pe termen lung, cum ar fi retinopatia. Având în vedere cercetările în curs de desfășurare privind efectele EPO asupra plasticității sinaptice, neurogenezei și mielinizării, acest studiu își propune să investigheze în continuare impactul EPO asupra dezvoltării neurologice neonatale. Scopul este de a stabili eficacitatea administrării timpurii de EPO asupra îmbunătățirii rezultatelor neurologice la nou-născuții cu risc de tulburări de neurodezvoltare, de a evalua rezultatele pe termen scurt și de a evalua profilul de siguranță al terapiei cu EPO, contribuind astfel la îmbunătățirea standardelor de îngrijire neuroprotectoare neonatală.

REZULTATE

Studiul a analizat cu meticulozitate caracteristicile de bază ale nou-născuților și nu a evidențiat nici o diferență semnificativă în ceea ce privește indicatorii critici, cum ar fi vârsta gestațională, greutatea la naștere, distribuția pe sexe și scorurile APGAR între grupurile cu EPO și fără EPO. Această echivalență a condițiilor de bază între cele două cohorte a permis o examinare concentrată a impactului eritropoietinei (EPO), stabilind o bază solidă pentru analiza ulterioară a rezultatelor. Investigațiile de laborator au îmbogățit și mai mult studiul prin identificarea unor disparități semnificative în ceea ce privește markerii biochimici postnatali timpurii. În special, nivelurile inițiale de lactat dehidrogenază (LDH) au fost mai ridicate în grupul tratat cu EPO, o diferență care s-a inversat în mod intrigant până în a doua săptămână, sugerând un potențial impact timpuriu al EPO asupra proceselor metabolice neonatale. În plus, o serie de alți markeri metabolici și inflamatori, inclusiv glucoza din sânge, ureea, creatinina și proteina C reactivă, au prezentat valori medii mai mici în grupul EPO, indicând efectele sistemice mai largi ale hormonului dincolo de eritropoieză.

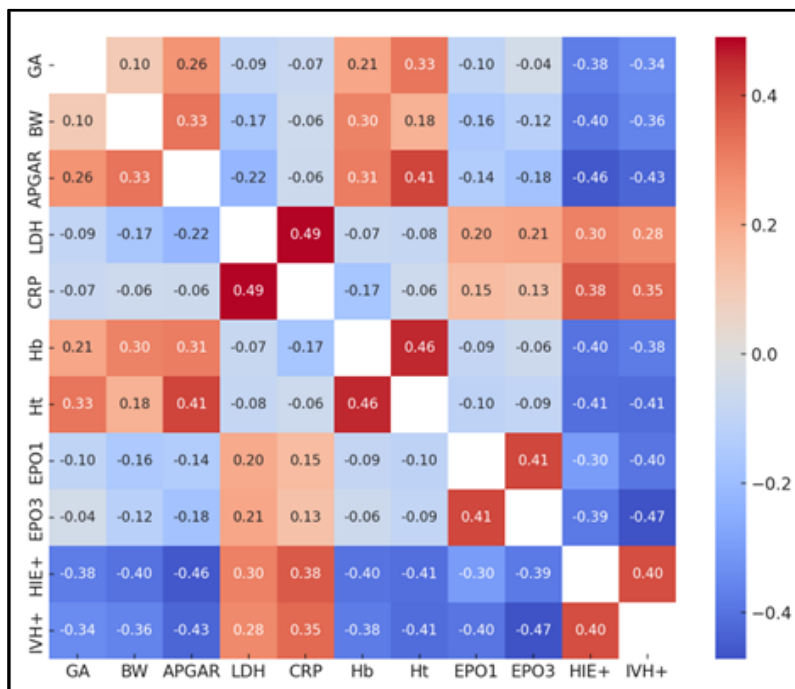
Analiza rezultatelor studiului a oferit constatări interesante cu privire la implicațiile clinice ale administrării EPO. Inițial, incidența ventriculomegaliei și a hemoragiei intraventriculare (IVH) nu a prezentat diferențe semnificative între grupuri, sugerând un efect neutru al EPO asupra acestor afecțiuni în perioada imediat postnatală. Cu toate acestea, o

diferență marcantă a apărut până în a patra săptămână, grupul EPO prezentând o incidență semnificativ mai mică a encefalopatiei hipoxic-ischemice (HIE) moderate și severe și o reducere notabilă a cazurilor de HIV severe. Această schimbare subliniază potențialul terapiei cu EPO în atenuarea complicațiilor de neurodezvoltare pe termen lung la nou-născuți, evidențiind rolul său în consolidarea strategiilor neuroprotectoare în cadrul îngrijirii neonatale. În plus, apariția bradicardiei a fost semnificativ mai mare la nou-născuții tratați cu EPO, semnalând necesitatea unei monitorizări vigilente pentru potențialele efecte adverse asociate cu administrarea de EPO.

O analiză suplimentară prin regresie logistică a subliniat rolul protector al administrării timpurii de EPO împotriva apariției HIV, evidențiind o reducere cu 41% a șanselor de apariție a acestei afecțiuni în grupul EPO. Această constatare semnificativă sugerează că terapia cu EPO în timp util ar putea servi drept intervenție crucială pentru reducerea riscului de HIV, o complicație frecventă și severă la nou-născuții prematuri. Analiza a evidențiat, de asemenea, vârsta gestațională și greutatea la naștere ca fiind predictori semnificativi ai riscului de HIV, subliniind vulnerabilitatea crescută a nou-născuților extrem și foarte prematur la această afecțiune. Aceste informații sunt esențiale pentru adaptarea strategiilor de îngrijire neonatală în vederea reducerii eficiente a riscului de HIV.

Analiza de regresie liniară multiplă a extins domeniul de aplicare al studiului prin examinarea severității HIE, dezvăluind că administrarea timpurie de EPO a diminuat semnificativ severitatea HIE. Această constatare coroborează potențialul neuroprotector al EPO, sugerând eficacitatea acesteia nu numai în reducerea incidenței, ci și a severității tulburărilor de neurodezvoltare. Analiza a evidențiat, de asemenea, influența critică a vârstei gestaționale și a greutății la naștere asupra severității HIE, gestațiile extrem și foarte premature, precum și greutatea mai mici la naștere, fiind asociate cu o severitate mai mare a HIE. Aceste rezultate delimitează în continuare profilul de risc pentru HIE, subliniind importanța intervențiilor specifice în aceste grupuri cu risc ridicat.

Figura 3 - Analiza de corelație.



CONCLUZII

În concluzie, există dovezi că administrarea timpurie de EPO în primele 48 de ore de la naștere joacă un rol critic în atenuarea riscurilor și a gravității complicațiilor neonatale, cum

ar fi HIV și HIE. Reducerea substanțială a apariției și a gravității acestor afecțiuni, indicată prin măsuri statistice semnificative, subliniază potențialul terapeutic al EPO în îngrijirea neonatală. În plus, studiul a evidențiat corelații cheie care ne aprofundează înțelegerea sănătății neonatale, în special vulnerabilitatea crescută a nou-născuților extrem de prematuri și a celor cu greutate mai mică la naștere la HIE și IVH grave. Aceste informații sunt de neprețuit pentru progresul practicilor clinice neonatale și al cercetării, subliniind necesitatea unei intervenții timpurii și a unei monitorizări cuprinzătoare în gestionarea nou-născuților cu risc.