

С.В. Кушниренко, к.м.н., кафедра нефрологии и почечно-заместительной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Современные подходы к диагностике и лечению анемии у детей с хронической болезнью почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) – поражение почек любой этиологии продолжительностью более 3 мес, которое проявляется нарушением их функции и/или структуры.

Большинство данных относительно эпидемиологии ХБП у детей концентрируются, в основном, на терминальной стадии (ХБП V ст.). В 2008 г. заболеваемость ХБП V ст. по всему миру в среднем составила 9 на 1 млн детского населения в возрастной категории 4–18 лет. Распространенность заместительной почечной терапии в 2008 г. колебалась от 18 до 100 на 1 млн детского населения.

В отличие от взрослых, у которых преобладающими причинами ХБП являются сахарный диабет и артериальная гипертензия, для детей характерны врожденные и наследственные заболевания почек, на долю которых, по данным разных авторов, приходится от 60 до 70% случаев.

Среди врожденных аномалий развития мочевыделительной системы к развитию ХБП наиболее часто приводят врожденные обструктивные уropатии, осложняющиеся микробно-воспалительными процессами, рефлюкс-нефропатией и дисплазией почечной ткани. Среди наследственных заболеваний почек значительный удельный вес занимают тубулопатии.

У детей, как и у взрослых, анемия является наиболее частым проявлением и осложнением ХБП (табл. 1). По данным NAPRTCS, анемия регистрируется у 73% детей с ХБП III ст., у 87% с ХБП IV ст. и у >93% с ХБП V ст.

Хотя анемия при ХБП может вызываться целым рядом причин, основной из них является дефицит гормона почек – эритропоэтина.

Патогенетические факторы развития анемии у детей с ХБП:

- дефицит эритропоэтина;
- дефицит железа (абсолютный, функциональный);
- нутритивная недостаточность витамина В₁₂, фолиевой кислоты, карнитина;
- уремия;
- нарушения костно-минерального метаболизма;
- лекарственные средства;
- красноклеточная аплазия.

Клиническая картина ХБП состоит из симптомов, характерных для анемии: слабости, головокружения, одышки и сердцебиения при физической нагрузке, повышенной утомляемости, а также при данном заболевании отмечается ухудшение успеваемости в школе. У детей раннего возраста развиваются гипотрофия, отставание в росте, раздражительность.

В соответствии с положениями KDIGO (2012), анемия диагностируется у взрослых и детей в возрасте старше 15 лет с ХБП, если:

- концентрация гемоглобина (Hb) <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин.

Анемия диагностируется у детей с ХБП, если:

- концентрация Hb <110 г/л у детей в возрасте от 6 мес до 5 лет, <115 г/л у детей 5–12 лет и <120 г/л у детей 12–15 лет.

Для пациентов с ХБП и анемией (независимо от возраста и стадии ХБП) в первичное обследование входят:

- общий анализ крови, включающий концентрацию Hb, показатели эритроцитов, количество и дифференциальный подсчет лейкоцитов, количество тромбоцитов;
- абсолютное число ретикулоцитов;
- уровень ферритина в сыворотке крови;
- сатурация трансферрина в сыворотке крови;
- уровни витамина В₁₂ и фолатов в сыворотке крови.

Витамин В₁₂ – норма 100–250 пг/мл, фолиевая кислота – норма 125–600 нг/мл (Федеральные клинические рекомендации

по диагностике и лечению железодефицитной анемии у детей, 2013).

Железодефицитная анемия диагностируется у пациентов с уровнем ферритина <100 нг/мл (D). У пациентов с уровнем ферритина >100 нг/мл следует диагностировать функциональный дефицит железа, если процент гипохромных эритроцитов >6% или насыщение трансферрина <20% (B) (табл. 2).

Даже при нормальных исходных показателях обмена железа на фоне лечения эритропоэстимулирующими препаратами (ЭСП) может развиваться функциональный дефицит железа, связанный с повышенным его потреблением эритроидными клетками костного мозга. Функциональный дефицит железа приводит к снижению эффективности ЭСП. Поэтому ориентиром при назначении препаратов железа являются не нормы показателей обмена данного вещества, а целевые значения показателей его обмена.

Целевые уровни показателей обмена железа на фоне терапии ЭСП: ферритин – 200–500 нг/мл, процент насыщения трансферрина – 30–50%, количество гипохромных эритроцитов – <6%. Показатели обмена железа следует регулярно контролировать. При уровне ферритина >500 нг/мл безопасность и эффективность назначения препаратов железа не подтверждены и при приближении уровня ферритина к данному уровню дозировка препаратов железа должна быть пересмотрена.

Для всех детей с ХБП и анемией, не получающих терапию железом и ЭСП, рекомендуются пероральные препараты железа (или внутривенные – для пациентов, находящихся на гемодиализе), если сатурация трансферрина ≤20% и уровень ферритина ≤100 нг/мл.

У всех детей с ХБП и анемией, получающих терапию ЭСП и не принимающих препараты железа, мы рекомендуем применять пероральные препараты железа (или внутривенные – для пациентов, находящихся на гемодиализе) для поддержания сатурации трансферрина >20% и уровня ферритина >100 нг/мл.

У пациентов, получающих ЭСП, необходимо оценивать состояние обмена железа (сатурацию трансферрина, уровень ферритина в сыворотке крови) по меньшей мере каждые 3 мес терапии данными препаратами, а также для решения о начале или продолжении лечения железом (табл. 3).

У детей с ХБП выбор концентрации Hb, при которой начинается терапия ЭСП, у каждого пациента должен основываться на рассмотрении потенциальных преимуществ (например, улучшении качества жизни, посещении школы/успеваемости, предотвращении гемотрансфузий) и потенциальных рисков (2D).

Начинать терапию ЭСП следует при снижении уровня Hb <100 г/л.

Мы предлагаем, чтобы у всех детей с ХБП, получающих ЭСП целевая концентрация Hb находилась в диапазоне 110–120 г/л (2D).

Выбор ЭСП основывается на балансе информации по фармакодинамике, безопасности, данных по клиническим исходам, стоимости и доступности (1D).

Сегодня список ЭСП далеко не ограничен рекомбинантными человеческими эритропоэтинами.

Пациентам с ХБП V ст., находящимся на гемодиализе, гемодиализации или гемодиализации, рекомендуется внутривенный или подкожный путь введения ЭСП (2C); лицам с ХБП без диализа и с ХБП V ст., находящимся на перитонеальном

диализе, – подкожный путь введения ЭСП (2C). Частота применения этой группы препаратов основывается на стадии ХБП, условиях лечения, рассмотрении эффективности, переносимости, предпочтений пациента и типа ЭСП (2C). Их дозу следует подбирать с учетом исходного уровня Hb, массы тела и клинической ситуации (1D).

Начальными дозами ЭПО-альфа и ЭПО-бета обычно являются 20–50 МЕ/кг массы тела 3 раза в неделю. Применение darbepoэтина-альфа обычно начинают с дозы 0,45 мкг/кг 1 раз в неделю подкожно или внутривенно или 0,75 мкг/кг 1 раз в 2 нед подкожно. Доза CERA стартует с 0,6 мкг/кг каждые 2 нед подкожно или внутривенно для гемодиализных и диализных пациентов соответственно или 1,2 мкг/кг подкожно каждые 4 нед для гемодиализных пациентов.

Недельную дозу ЭПО-альфа и ЭПО-бета можно в дальнейшем увеличивать каждые 4 нед на 3×20 МЕ/кг, если повышение уровня Hb недостаточное. Увеличение дозы не должно происходить чаще 1 раза в месяц. Если уровень Hb повышается и приближается к 115 г/л, дозу ЭПО следует уменьшить примерно на 25%. Если уровень Hb продолжает повышаться, терапию следует временно приостановить до тех пор, пока он не начнет снижаться, в этот момент терапию следует возобновить в дозе примерно на 25% ниже предыдущей. А в целом задачей начальной терапии ЭСП является нарастание уровня Hb в диапазоне от 10 до 20 г/л за месяц. Однако нарастания >20 г/л за 4 нед следует избегать. Тем не менее ряд клинических исследований (NAPRTCS) демонстрирует использование у детей с ХБП более высоких доз ЭСП – от 275 до 350 МЕ/кг/нед у новорожденных и от 200 до 250 МЕ/кг/нед у детей старшего возраста.

С 2005 г., согласно приказу № 365 МЗ Украины (Протокол лікування дітей з хронічною нирковою недостатністю), дети с хронической почечной недостаточностью, находящиеся на консервативной стадии лечения и получающие заместительную почечную терапию – гемодиализ или перитонеальный диализ, бесплатно получают эритропоэтин-бета – препарат Рекормон. Согласно приказу, препарат Рекормон назначается подкожно или внутривенно из расчета 80–100 МЕ/кг/нед при уровне Hb >90 г/л у детей в возрасте старше 5 лет и 100–300 МЕ/кг/нед при уровне Hb <90 г/л у детей в возрасте младше 5 лет. Максимально допустимая доза составляет 300 МЕ/кг/нед. Кратность введения – 1–3 раза в неделю. Поддерживающая доза Рекормона – 25–50% от дозы фазы коррекции, кратность введения – 1 раз в 1–2 нед.

Частота мониторинга: в начальной фазе терапии ЭСП необходимо измерять концентрацию Hb как минимум 1 раз в месяц. У пациентов с ХБП без диализа в поддерживающей фазе следует определять концентрацию Hb по меньшей мере каждые 3 мес; у лиц с ХБП V ст., находящихся на диализе, – ежемесячно.

В качестве дополнительной терапии не рекомендуется использование витаминов С, D, E, фолиевой кислоты, L-карнитина и пентоксифиллина (2D).

При лечении хронической анемии рекомендуется избегать, где возможно, переливания эритроцитов для минимизации общих рисков, связанных с их использованием (1B). Решение о необходимости проведения гемотрансфузии должно основываться не на произвольно выбранном критическом уровне Hb, а определяться появлением симптомов, вызванных анемией (2C).

Побочные эффекты ЭПО-терапии: гриппоподобная симптоматика (в начале лечения), повышение артериального давления, аллергические реакции, реакции в месте инъекции, гиперкалиемия, гиперфосфатемия и др. Артериальная гипертензия не является противопоказанием к терапии ЭСП. Если в процессе лечения анемии отмечается повышение уровня артериального давления, следует провести адекватную гипотензивную терапию.

Препараты эпоэтина как средство патогенетической заместительной терапии существенно увеличивают выживаемость и повышают качество жизни больных с хронической почечной недостаточностью. Безопасность и эффективность лечения эпоэтином определяются правильностью выбора препарата, его дозы, целевого уровня Hb и скоростью его прироста, адекватностью контроля артериального давления, а также улучшением когнитивных функций, состояния сердечно-сосудистой системы, снижением частоты госпитализаций и смертности пациентов с ХБП.

Таким образом, анемия является частым и ранним осложнением ХБП и ассоциируется с неблагоприятными сердечно-сосудистыми осложнениями и плохой выживаемостью пациентов. Почечная анемия может эффективно управляться ЭСП, которые способны повысить уровень Hb и значительно улучшить прогноз больных ХБП. Эпоэтин бета – Рекормон – представляет собой один из ЭСП, доступных на украинском фармацевтическом рынке для лечения почечной анемии. Доказанные эффективность и профиль безопасности препарата в сочетании с удобством его дозировки обеспечивают оптимальный вариант лечения и дают возможность пациентам достигать своих терапевтических целей в управлении почечной анемией.

Список литературы находится в редакции.

Возраст	Средний уровень Hb, г/дл (г/л)	- 2 SD Hb, г/дл (г/л)
Новорожденный (из пуповины)	16,5 (165)	13,5 (135)
1–3 дня	18,5 (185)	14,5 (145)
1 нед	17,5 (175)	13,5 (135)
2 нед	16,5 (165)	12,5 (125)
1 мес	14,0 (140)	10,0 (100)
2 мес	11,5 (115)	9,0 (90)
3–6 мес	11,5 (115)	9,5 (95)
6–24 мес	12,0 (120)	10,5 (105)

Дефицит железа	Ферритин, нг/мл	Сатурация трансферрина, %	Средний объем эритроцитов (MCV)
Функциональный	>100	<20	Норма
Абсолютный	<100	<20	Снижен

Стадия ХБП	Пациенты без анемии	Пациенты с анемией, не получающие ЭСП
III	Ежегодно	Каждые 3 мес
VI–V, без гемо- и перитонеального диализа	Каждые 6 мес	Каждые 3 мес
V, гемо- или перитонеальный диализ	Каждые 3 мес	Каждые 3 мес – перитонеальный диализ, ежемесячно – гемодиализ