

**СОГЛАСОВАНО:**  
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ  
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ  
МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ  
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН

А.Г.РУМЯНЦЕВ

2014



**УТВЕРЖДАЮ:**  
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО  
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ  
ГЕМАТОЛОГОВ  
ОНКОЛОГОВ РОССИИ  
ПРОФЕССОР

А.А.МАСЧАН

«06»

2014



**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО  
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

**Организации-разработчики:**

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ  
Национальное общество детских гематологов, онкологов РОССИИ

**Коллектив авторов:**

Румянцев Александр Григорьевич

Масчан Алексей Александрович

Директор ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени  
Дмитрия Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ  
профессор, академик РАН

Директор Института гематологии  
иммунологии и клеточных технологий  
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ имени Дмитрия  
Рогачева» МИНЗДРАВА РОССИИ  
профессор, д.м.н.

Ответственные исполнители:

- Демихов Валерий Григорьевич — д-р мед. наук, проф., директор Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

- Морщакова Елена Федоровна — д-р мед. наук, заместитель директора по науке Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

- Скобин Владимир Борисович — канд. мед. наук, научный сотрудник Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

- Сигарева Ирина Александровна — врач детский онколог Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Рецензирование, обсуждение содержания рекомендации проводилось на сайте НОДГО, совещаниях, съездах педиатров, гематологов России

## **Диагностика и лечение анемии при хронической почечной недостаточности**

**МКБ-10: D63.8**

### **ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ**

Развитие анемии при хронической почечной недостаточности (ХПН) обусловлено нарушением выработки эритропоэтина (ЭПО) в почках. ЭПО — гликопротеид с молекулярной массой 4 0-60 кД, продуцируется интерстициальными клетками коры почек. Образовавшийся эндогенный эритропоэтин не накапливается в клетках, а сразу секретируется в кровь. Обладая сравнительно небольшой молекулярной массой, он фильтруется в клубочках и подвергается деградации в ткани почек. Неотличающийся по строению и биологической активности эндогенный ЭПО секретируется также гепатоцитами, интерстициальными клетками печени, макрофагами, однако суммарная доля этих внепочечных источников эндогенного ЭПО в норме не превышает 10-15% общей продукции. Скорость образования эндогенного ЭПО обратно пропорциональна кислородотранспортной функции крови, уровню гипоксии, анемии.

Тяжесть анемии коррелирует со степенью нарушения функции почек. В патогенезе анемии играют роль дефицит железа и повышенный уровень воспалительных цитокинов. Анемия является предиктором развития гипертрофии левого желудочка, ассоциируется с ухудшением качества жизни, ростом кардиоваскулярных осложнений и увеличением частоты госпитализаций. Повышение нагрузки на сердце за счет тахикардии и увеличения ударного объема, обусловленные анемией, вызывают почечную вазоконстрикцию и задержку жидкости. Таким образом, возникает порочный круг, в котором застойная сердечная недостаточность, заболевание почек и анемия взаимно усугубляют друг друга.

### **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Клиническая картина складывается из симптомов, характерных для анемии: слабости, головокружения, одышки, сердцебиения при физической нагрузке, повышенной утомляемости, нарушения успеваемости в школе. У детей раннего возраста развиваются гипотрофия, отставание в росте,

раздражительность.

## **ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА**

Диагностическим триггером для начала гематологического обследования является выявление заболевания почек. У всех пациентов с заболеваниями почек необходимо определение уровня эритроцитов, ретикулоцитов, гемоглобина, гематокрита, эритроцитных индексов, минимальный лабораторный скрининг включает определение уровня сывороточного железа, ОЖСС, ферритина, креатинина, мочевины, трансаминаз.

Снижение продукции эндогенного ЭПО наблюдается во всех случаях анемии на фоне ХПН, поэтому определение уровня сывороточного ЭПО не является обязательным (С).

Анемия диагностируется с учетом возрастных норм. Анемия при ХПН является нормохромной, нормоцитарной. Показатели обмена железа (железо сыворотки, ОЖСС, процент насыщения трансферрина) могут быть в пределах нормы, снижены или повышены. При интерпретации уровня ферритина следует помнить, что данный показатель повышается при воспалительном процессе.

## **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА**

Проводится при выявлении рефрактерности к лечению эритропоэз-стимулирующим препаратом (ЭСП). Если у больного ХПН со сниженным ответом отсутствуют признаки дефицита железа, необходимо искать другие причины сниженного ответа на ЭСП. Среди них неадекватный режим программного гемодиализа, бактериальные инфекции, системные заболевания соединительной ткани, хронические кровотечения, тяжелый уремический гиперпаратиреоз, хроническая интоксикация малюминием, онкологические заболевания, влияние лекарств (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов А-II, цитостатики, блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов, теофиллин, витамин А). Индикатором текущего активно-воспалительного процесса является повышение уровня С –реактивного белка (СРБ) крови более 50 мг/мл. Крайне редким, но грозным осложнением, ведущим к резистентности к ЭСП и усугублению исходной анемии, является появление нейтрализующих АТ к ЭСП.

## **ЛЕЧЕНИЕ**

- Уровень ферритина следует использовать для оценки наличия дефицита железа у больных с хроническими заболеваниями почек.
- Поскольку ферритин является острофазным белком, диагностическое значение следует оценивать отлично от пациентов, не страдающих хроническим заболеванием почек (А).
- Железодефицитная анемия диагностируется у пациентов с уровнем ферритина ниже 100 нг/мл (D).
- У пациентов с уровнем ферритина выше 100 нг/мл следует диагностировать функциональный дефицит железа, если процент гипохромных эритроцитов выше 6% или насыщение трансферрина ниже 20% (B).
- Даже при нормальных исходных показателях обмена железа на фоне лечения ЭСП может развиваться функциональный дефицит железа, связанный с повышенным потреблением железа эритроидными клетками костного мозга. Функциональный дефицит железа приводит к снижению эффективности ЭСП. Поэтому ориентиром при назначении препаратов железа являются не нормы показателей обмена железа, а целевые значения показателей обмена железа.
- Целевые уровни показателей обмена железа на фоне терапии ЭСП: ферритин 200 - 500 мкг/л, процент насыщения трансферрина 30 - 40% количество гипохромных эритроцитов менее 6%. Показатели обмена железа следует регулярно контролировать. При уровне ферритина выше 500 нг/мл безопасность и эффективность назначения препаратов железа не подтверждена, и при приближении уровня ферритина к данному уровню дозировка препаратов железа должна быть пересмотрена.
- Следует обеспечить насыщение трансферрина выше 20% и уровень ферритина выше 100 нг/мл. При более низких показателях у пациентов на преддиализном этапе проводится лечение препаратами железа до начала введения ЭСП. У пациентов, находящихся на диализе, введение препаратов железа проводится одновременно с терапией ЭСА.
- Для достижения целевых показателей препараты железа назначаются внутривенно пациентам на гемодиализе, внутрь или внутривенно остальным. Препараты железа используются в стандартных дозах, определяемых безопасностью и переносимостью.
- Лабораторный контроль показателей обмена железа проводится с интервалом от 1 до 3 мес в зависимости от клинических показаний.
- Поддерживающая доза составляет для внутривенных препаратов железа (декстран железа, сахарат железа) 1 мг элементарного железа на 1 кг веса в неделю.
- Выбор целевого уровня гемоглобина и уровня, при котором начинается терапия ЭСП, у каждого пациента является индивидуальным и определяется многими клиническими факторами. Следует взвесить потенциальную пользу (в том числе улучшение качества жизни, отсутствие необходимости в трансфузиях) и потенциальный вред лечения. Начинать терапию ЭСП

следует при снижении уровня гемоглобина ниже 100 г/л. Как правило, целевой уровень гемоглобина выбирается с учетом возрастных норм в пределах 100-110 г/л у детей в возрасте до 2 лет и 110-120 г/л у подростков и юношей. Следует избегать повышения уровня гемоглобина выше 120 г/л. Более высокий уровень гемоглобина может ассоциироваться с ухудшением почечного и кардиоваскулярного прогноза.

■ Доза ЭСП должна подбираться с учетом исходного уровня гемоглобина, целевого гемоглобина, скорости повышения уровня гемоглобина и клинических обстоятельств. Ориентировочная начальная доза ЭСП короткого действия (рчЭПО) составляет 50-100 Ед/кг 2 раза в неделю. Препарат вводится внутривенно у пациентов на гемодиализе. У остальных пациентов (преддиализная стадия, перитонеальный диализ) следует вводить ЭСА подкожно. Для дарбопоэтина альфа (Ара- несп4) начальная доза при п/к или в/в введении препарата составляет 0,45 мкг/кг массы тела один раз в неделю. У пациентов, не получающих диализ, может применяться начальная доза, равная 0,75 мкг/кг, п/к один раз в 2 нед.

■ Целевая скорость повышения уровня гемоглобина составляет 10 г/л за первые 2 нед. Если увеличение уровня гемоглобина происходит недостаточно быстро (менее 10 г/л за 4-недельный период), следует увеличить дозу препарата примерно на 25%. Увеличение дозы должно проводиться не чаще одного раза в 4 нед. У маленьких детей, по сравнению со взрослыми, повышение уровня гемоглобина может начинаться позднее. Поэтому увеличение дозы ЭСА проводится, если уровень гемоглобина повышается на 20 г/л за 8 нед или уровень гемоглобина недостаточен для того, чтобы предотвратить гемотрансфузии.

■ При переводе с рчЭПО на дарбопоэтин альфа используется коэффициент пересчета, равный 240 (недельная доза рчЭПО в международных единицах делится на 240, и получается разовая недельная доза дарбо- поэтина альфа в мкг).

■ Повышение уровня гемоглобина не должно превышать 10 г/л за любой 2-недельный период.

■ Снижение дозы проводится при приближении уровня гемоглобина к 120 г/л (110 г/л у детей до 2 лет) или при скорости роста уровня гемоглобина выше чем 10 г/л за 2 нед.

■ Пациенты с сердечно-сосудистыми нарушениями должны наблюдаться особенно тщательно. Артериальная гипертензия не является противопоказанием к терапии ЭСП. Если в процессе лечения анемии отмечается повышение уровня АД, следует проводить адекватную гипотензивную терапию.

■ Побочное действие ЭСП. В период повышения уровня гемоглобина может наблюдаться усугубление артериальной гипертензии. У пациентов с ХПН может наблюдаться гиперкалиемия. Редко наблюдаются головная боль, боли в суставах, гриппоподобный синдром, повышение уровня тромбоцитов в крови, аллергические реакции. При подкожном введении отмечаются боли в области инъекции. У детей до 3 лет противопоказано

использование лекарственных форм, содержащих бензиловый спирт в качестве консерванта из-за возможного токсического эффекта.

■ Информирование пациента: следует обсудить с пациентом (родителями) возможную пользу и риск относительно высокого или низкого уровня гемоглобина и принять решение о целевом уровне гемоглобина с учетом их мнения.

■ Мониторинг: контроль показателей крови проводится один раз в неделю при подборе дозы ЭСП и переводе с рчЭПО на дарбопоэтин, затем\_один раз в 2 нед.

### **ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА АНЕМИИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Первичная профилактика заключается в рациональном питании, своевременной диагностике и лечении дефицита железа, своевременном начале диализа. Около 47% пациентов уже на преддиализной стадии нуждаются в назначении ЭСП. После начала гемодиализа перитонеального диализа практически все пациенты требуют назначения ЭСП.

### **ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

Проводится пожизненно.