

СОГЛАСОВАНО:
ГЛАВНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ
ДЕТСКИЙ ГЕМАТОЛОГ
МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ
ПРОФЕССОР, АКАДЕМИК РАН
А.Г.РУМЯНЦЕВ



УТВЕРЖДАЮ:
ПРЕЗИДЕНТ НАЦИОНАЛЬНОГО
ОБЩЕСТВА ДЕТСКИХ
ГЕМАТОЛОГОВ
ОНКОЛОГОВ РОССИИ
ПРОФЕССОР

А.А.МАСЧАН
«ОВ» 2014

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

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

- Лунякова Мария Анатольевна — канд. мед. наук., зав. отделом гематологии и онкологии Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

- Инякова Наталья Викторовна — 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

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

Диагностика и лечение анемии хронических болезней

МКБ-10: рубрикой D63.8

АНЕМИЯ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Син.: анемия воспаления

Код по МКБ-1 D63.8

Анемия хронических болезней (АХБ) является второй по распространенности после ЖДА и наблюдается у пациентов с острой или хронической активацией иммунной системы вследствие различных как инфекционных, так и неинфекционных заболеваний (рис. 1).

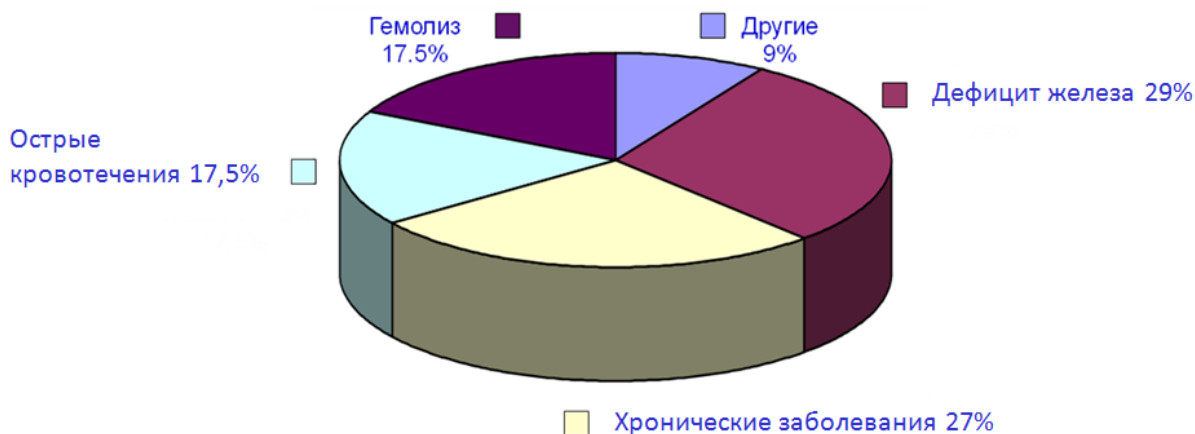


Рис. 1. Наиболее частые причины анемий в клинической практике.

Наиболее частые состояния, которые могут приводить к развитию АХБ, представлены в таблице 1.

В настоящее время считается, что образование гепцидина – ключевой механизм развития АХБ. Являясь гормоном, секретуемым гепатоцитами в условиях воспаления, гепцидин блокирует всасывания железа в кишечнике и реутилизацию железа из депо (депонирование железа в клетках моноцитарно-макрофагальной системы), тем самым снижая концентрацию железа в плазме крови, что способствует развитию железодефицитного эритропоэза. Другим важным фактором развития АХБ является неадекватно низкая продукция ЭПО вследствие избыточной продукции провоспалительных цитокинов. Таким образом, ведущую роль в развитии АХБ играет комплекс факторов, основными из которых являются нарушение гомеостаза железа вследствие повышенной продукции гепцидина и нарушение эритропоэза в виде неадекватно низкой продукции ЭПО степени анемии, что является патогенетическим обоснованием терапевтического применения при них эритропоэзстимулирующих препаратов (ЭСП).

АХБ развивается не только при хронических, но и острых воспалительных заболеваниях. Снижение уровня Hb можно обнаружить уже менее, чем через 2 недели от начала заболевания. Обычно это умеренная, микроцитарная анемия с уровнем Hb 90-130 г/л и гематокритом 30-40%. Лишь у 20% пациентов гематокрит может снижаться меньше 25%. При хроническом течении анемии, она становится более гипохромной с более выраженным воспалительным компонентом в ее этиологии. При острой инфекции, когда анемия развивается быстро, она часто нормохромная.

Таблица 1. Основные заболевания, сопровождающиеся развитием анемии хронических болезней.

Заболевания, ассоциируемые с анемией хронических болезней	Предположительная распространенность анемии при данном заболевании (%)
Инфекции (острые и хронические) <ul style="list-style-type: none"> * вирусные (в том числе ВИЧ) * бактериальные * паразитарные * грибковые 	18 – 95
Рак <ul style="list-style-type: none"> * гемобластозы * солидные опухоли 	30 – 77
Аутоиммунные реакции <ul style="list-style-type: none"> * ревматоидный артрит * системная красная волчанка * диффузные заболевания соединительной ткани * васкулиты * саркоидоз * заболевания кишечника 	8 – 71
Хроническая реакция трансплантат против хозяина после органной трансплантации	8 – 70
Хронические заболевания почек	23 – 50

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Принципиальное различие между ЖДА и АХБ заключается в том, что ЖДА имеет отношение к абсолютному дефициту железа, тогда как патофизиология АХБ является мультифакторной. С высокой долей вероятности об АХБ следует думать, если анемия развилась на фоне тяжелых заболеваний. АХБ необходимо также исключить в случаях, когда пероральная ферротерапия в течение 4 нед не привела к повышению НЬ >10 г/л. С этой целью проводится определение биохимических показателей обмена железа с

расчетом коэффициента НТЖ и концентрации сывороточного ферритина СФ (см. клинические рекомендации по ЖДА, дифференциальная диагностика). Следует учитывать, что уровень СФ повышается в условиях воспаления (острые и хронические инфекции, болезни печени, аутоиммунные и онкологические заболевания), что может маскировать наличие дефицита железа (ДЖ). Поэтому при повышенном уровне СРБ (>10 мкг/л) ДЖ констатируется при СФ <50 мкг/л.

Для выявления ДЖ в случаях часто встречающегося сочетания ЖДА и АХБ, при котором ФС, как правило, нормальный или повышен, в клинической практике рекомендуется использование коэффициента НТЖ. У пациентов с АХБ в сочетании с ДЖ НТЖ меньше возрастного уровня, представленного в таблице 2.

Таблица 2. Показатели НТЖ при ДЖ у детей и подростков.

<p>Насыщение трансферрина железом, % (НТЖ) = (железо сыворотки (ЖС)*: общую железосвязывающую способность сыворотки* (ОЖСС)) × 100%</p>	<ul style="list-style-type: none"> – 1–2 года - < 9% – 3–5 лет - < 13% – 6–15 лет - < 14% – старше 15 лет- <16%
---	---

* - не имеют самостоятельного значения для диагностики ДЖ

Нормальный уровень сывороточного трансферринового рецептора 1 (сТФР) и высокая концентрация гепцидина, характерные для АХБ, вероятно, имеют высокую диагностическую ценность. Однако их применение в клинической практике ограничивается отсутствием доступных коммерческих тест-систем и стандартизации в педиатрической практике.

Лечение АХБ

Адекватное лечение основного заболевания – наиболее эффективный способ лечения АХБ. Однако лечение АХБ необходимо при всех хронических заболеваниях трудно поддающихся терапии (системные заболевания соединительной ткани, хронические воспалительные заболевания кишечника, ВИЧ-инфекция и др.), поскольку анемия значительно ухудшает прогноз и исходы этих заболеваний и является независимым фактором риска повышенной летальности. Поскольку гепцидин блокирует всасывания железа в кишечнике, лечение АХБ пероральными препаратами железа не эффективно. Частичный эффект от пероральной ферротерапии может наблюдаться у пациентов с АХБ, развившейся на фоне ДЖ. Внутривенная ферротерапия с патогенетической точки

зрения более целесообразна при АХБ, однако если она используется в виде монотерапии (только в случаях доказанного при АХБ ДЖ по низкому уровню НТЖ или ФС) следует ожидать высокого уровня резистентности (около 50%) к терапии. Это связано с неадекватно низкой продукцией ЭПО степени тяжести анемии, характерной для АХБ. Поэтому наиболее эффективной схемой лечения АХБ является комбинированное использование ЭСП и внутривенных препаратов железа. Использование пероральных препаратов железа вместо внутривенной ферротерапии допустимо, но может снижать ответ на рчЭПО терапию.

В настоящее время самый большой опыт применения рч ЭПО у детей и подростков имеется у пациентов с хронической почечной недостаточностью (см. соответствующие клинические рекомендации). В литературе доступны немногочисленные публикации о эффективности рч ЭПО в сочетании с препаратами железа при АХБ у детей.

С практической точки зрения уровень сывороточного ЭПО (с-ЭПО), определяемый у пациента с анемией, не может просто сравниваться с нормальным значением ЭПО. Продукция ЭПО почками увеличивается обратно пропорционально степени гипоксии (снижения концентрации Hb). Поэтому уровень с-ЭПО следует оценивать относительно степени тяжести анемии. В каждой лаборатории рекомендуется на основании анализа данных обследования популяции пациентов с анемией (чаще с ЖДА) рассчитать уравнение регрессии Hb-ЭПО, которое будет моделью адекватности продукции ЭПО степени тяжести анемии.

Для врача-клинициста важно все анемии разделить на две большие группы: I – анемии с адекватной продукцией ЭПО и II – анемии с неадекватно низкой продукцией ЭПО степени тяжести анемии.

Оценку адекватности продукции ЭПО проводят на основании определения отношения логарифма, определяемого (O) уровня ЭПО (в исследуемой сыворотке) к логарифму предполагаемого (П) уровня ЭПО (в контрольной сыворотке пациента с ЖДА с тем же уровнем Hb) – коэффициент O/П ($\log \text{ЭПО}$). Продукцию ЭПО считают неадекватно низкой степени анемии при O/П ($\log \text{ЭПО}$) < 0,8.

При анемии с адекватной продукцией ЭПО выявляется высокая степень обратной зависимости уровня Hb от концентрации сывороточного ЭПО. То есть, чем ниже уровень Hb, тем выше концентрация ЭПО в сыворотке крови. Моделью адекватной продукции ЭПО степени анемии является ЖДА (верхняя прямая на рисунке 2). При анемиях с неадекватно низкой продукцией ЭПО обратная зависимость уровня Hb от

концентрации ЭПО низкая (нижняя прямая на рисунке 2). Уровень эндогенного ЭПО при этом виде анемии, если и повышается, то незначительно, и не соответствует степени снижения уровня Hb (неадекватно низкая степени анемии продукция ЭПО). В группу ЭДА относятся: анемия при хронической почечной недостаточности, АХБ, ранняя анемия недоношенных, анемия при злокачественных новообразованиях, анемия при хронической сердечной недостаточности, анемия беременных.

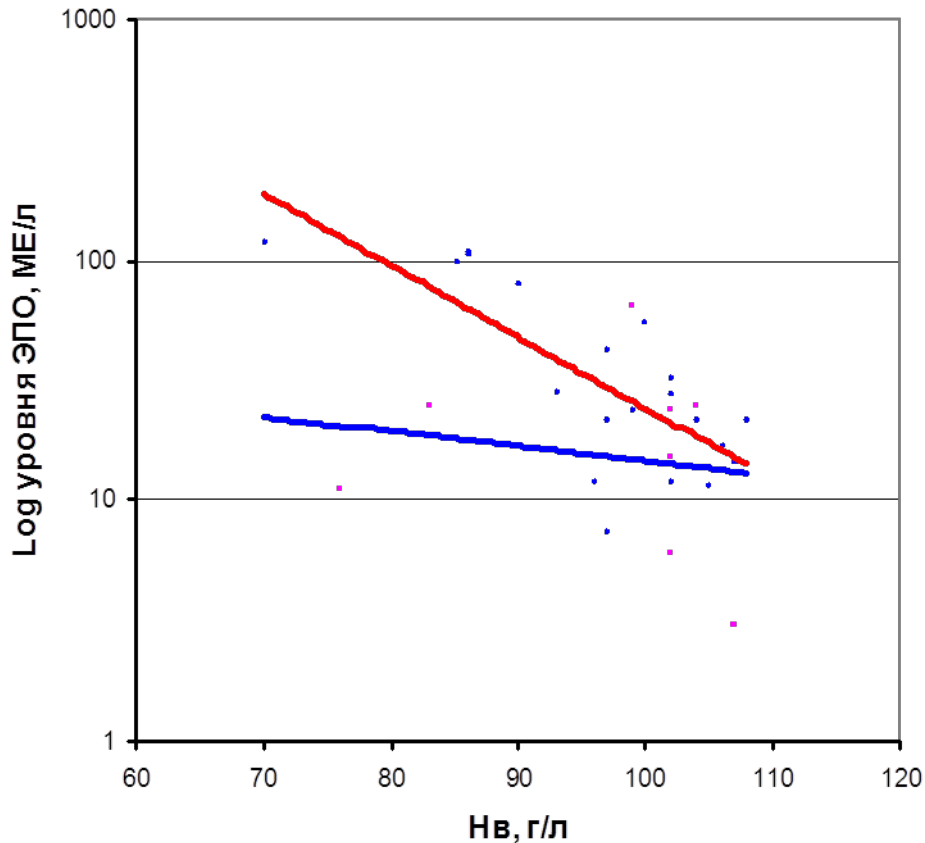


Рис. 2. Зависимость между уровнем Hb и концентрацией сывороточного эритропоэтина (ЭПО) (Log шкала) при анемии с адекватной (верхняя прямая) и неадекватно низкой (нижняя прямая) продукцией ЭПО.

В клинической практике уровень с-ЭПО <100 МЕ/л при Hb <100 г/л может служить индикатором неадекватно низкой продукции ЭПО степени тяжести анемии и предиктором эффективного ответа на рчЭПО-терапию.

Уменьшение продукции ЭПО при ЭДА приводит к гипопролиферативному эритропоэзу. Получен ряд убедительных данных, что неадекватно низкая продукция ЭПО является следствием воздействия провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- α и INF- γ). Повышенные плазменные концентрации этих цитокинов описаны у

пациентов с различными ЭДА. Выявление неадекватно низкой продукции ЭПО у пациента с анемией.

Протокол применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения АХБ у детей и подростков

Показания к применению:

Hb < 100 г/л

Противопоказания к применению:

- гематокрит свыше 0,6;
- лейкоцитоз свыше $40 \times 10^9/\text{л}$;
- тромбоцитоз свыше $700 \times 10^9/\text{л}$;
- индивидуальная непереносимость препарата

Сроки лечения:

- продолжительность терапии до 12 недель.

Режимы дозирования:

150-300 МЕ/кг 3 раза в неделю подкожно или 600 МЕ/кг 1 раз в неделю внутривенно.

Терапевтический режим:

- стартовая доза рч ЭПО - 150 МЕ/кг
- на фоне лечения рчЭПО необходимо дополнительно назначать внутрь или внутривенно препараты железа в суточной дозе не более 5 мг/кг для профилактики функционального дефицита железа.

Лабораторный контроль:

- общий анализ крови с подсчетом количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, ретикулоцитов, тромбоцитов перед началом терапии и на фоне лечения каждые 7-10 дней.

Требования к результатам лечения:

- целевой уровень Hb – 110 г/л

Коррекция дозы рч ЭПО:

При отсутствии полного терапевтического ответа через 2 недели применения рч-ЭПО в дозе 150 МЕ/кг, определяемого как повышение уровня гемоглобина на ≥ 10 г/л от исходного при отсутствии трансфузий эритроцитарной массы, разовая доза препарата увеличивается на 50 МЕ/кг. Последующее увеличение дозы рч-ЭПО предусматривается каждые 2 недели на 50 МЕ/кг при условии недостаточной скорости прироста уровня гемоглобина (< 5 г/л в неделю), максимально 300 МЕ/кг. Если доза в 300 МЕ/кг не дает эффекта, дальнейшее повышение дозы нецелесообразно. Максимальная продолжительность введения рч-ЭПО – 12 недель. Если уровень Hb

повышается чрезмерно быстро (более чем на 20 г/л в неделю) или если его концентрация превышает 120 г/л, следует прекратить введение препарата.

Применение ЭСП при АХБ у детей патогенетически обосновано, однако имеет недостаточную доказательную базу. Необходимы многоцентровые рандомизированные исследования для того, чтобы высказаться за или против применения ЭСП при АХБ в педиатрической практике. До этих пор применение ЭСП возможно в рамках исследовательских протоколов, а также в некоторых исключительных случаях, например, по религиозным убеждениям, как альтернатива гемотрансфузиям.

Диспансерное наблюдение

Учитывая симптоматический характер анемического синдрома, продолжительность наблюдения определяется клиникой основного заболевания.