

Т.Е. Панкратенко¹, Т.Ю. Абасеева¹, Т.В. Маргиева²

¹ Московский областной научно-исследовательский и клинический институт им. М.Ф. Владимирского

² Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Анемия у детей с хронической болезнью почек

Контактная информация:

Маргиева Теа Валикоевна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник нефрологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 132-72-04

Статья поступила: 18.03.2011 г., принята к печати: 23.05.2011 г.

Анемия является одним из наиболее важных вопросов при ведении пациентов с хронической почечной патологией. Как правило, она связано с дефицитом эритропоэтина, вырабатываемого в почке. Исследования последних лет показали, что немаловажное значение имеет и дефицит железа — относительный или абсолютный. Авторы статьи продемонстрировали, что частота и степень анемии нарастают по мере прогрессирования болезни почек, т. е. ухудшения функции почек. Изучив показатели обмена железа и результаты проводимой терапии, они рекомендуют пути оптимизации коррекции анемии у этих больных с учетом возможных причин развития резистентности к лечению.

Ключевые слова: анемия, хроническая болезнь почек, классификация, обмен железа, трансферрин, ферритин, дети.

80

В последние годы представление о классификации болезней почек претерпело большие изменения. Целью многолетних научных поисков была оптимизация тактики ведения пациентов с почечной патологией, а также максимальная унификация терминологии и выбора методов лечения. Среди основных вопросов рассматривались возможность продолжения патогенетической терапии, время начала заместительной почечной терапии, своевременное обнаружение всех проявлений и осложнений почечной недостаточности, адекватная их коррекция. Были созданы международные клинические рекомендации, основными из которых стали NKF K/DOQI (The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification — Клинические практические рекомендации по хронической болезни почек:

оценка, классификация и стратификация. В современной нефрологии появился термин «хроническая болезнь почек», который определяется наличием или отсутствием повреждения почек и уровнем почечной функции — независимо от типа заболевания почек (диагноза) [1]. Критериями хронической болезни почек являются (K/DOQI, 2006):

- повреждение почек в течение 3 мес и более, определяемое как структурное или функциональное нарушение (по данным лабораторно-инструментальных методов исследования) с наличием или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ); или
- СКФ < 60 мл/1,73 м² в мин в течение 3 мес и более с наличием или без признаков повреждения почек.

Хроническая болезнь почек (ХБП) устанавливается при наличии любого из этих двух критериев.

Т.Е. Pankratenko¹, Т.Ю. Abaseeva¹, Т.В. Margieva²

¹ M.F. Vladimirskiy's Moscow Regional Research and Clinical Institute

² Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Anemia in children with chronic kidney disease

Anemia is one of the most important issues in the chronic kidney disease treatment. As a rule, anemia is associated with a deficit of erythropoietin syntheses in the kidney. Recent studies have shown also the importance of iron deficiency — a relative or absolute. The authors demonstrate that the frequency and degree of anemia increases with progression of kidney disease i. e. losing of renal function. The iron metabolism investigation and the analysis of the therapy incomes lead the recommendations for optimization the treatment in consideration the potential causes of the therapy resistance.

Key words: anemia, chronic kidney disease, classification, iron methabolizm, transferrin, ferritin, children.

Таблица 1. Классификация ХБП (K/DOQI, 2006)

Стадия	Характеристика	СКФ мл/1,73 м ² в мин
1	Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ	90 и более
2	Повреждение почек с легким снижением СКФ	60–89
3	Умеренное снижение СКФ	30–59
4	Выраженное снижение СКФ	15–29
5	Почечная недостаточность	менее 15

Примечание. СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ХБП — хроническая болезнь почек. Показатель СКФ на уровне 90 мл/мин принят за нижнюю границу нормы. Значение СКФ < 60 мл/мин (для диагностики ХБП) выбрано ввиду соответствия гибели более 50% нефронов.

ХБП делится на 5 стадий в зависимости от величины скорости клубочковой фильтрации (табл. 1). Подтверждение ХБП и установление ее стадии у пациента не заменяет точную оценку причины болезни почек, ее тяжести; уровня почечной функции; сопутствующей патологии; осложнений, вызванных снижением функции почек; риска потери функции почек или развития сердечно-сосудистой патологии у больного. Разделение ХБП на стадии призвано оптимизировать оказание медицинской помощи пациентам, облегчить применение практических клинических рекомендаций.

Анемия — одно из характерных проявлений ХБП у детей, диагностируется при снижении уровня гемоглобина (Hb) ниже 5-го перцентиля для данного возраста и пола (по K/DOQI). Уровни Hb, при выявлении которых необходимо начинать лечение анемии, представлены в табл. 2 [2].

Известно, что частота и тяжесть анемии нарастают по мере ухудшения почечных функций, т.е. в зависимости от стадии ХБП. Низкий уровень гемоглобина (ниже 99 г/л; $p < 0,05$) у детей с ХБП ассоциирован с высоким уровнем смертности [3, 4]. В 2 исследованиях была обнаружена связь между гипертрофией миокарда левого желудочка и анемией при ХБП у детей. Показано, что тяжелая степень анемии в 5-й стадии ХБП приводит к увеличению конечного диастолического объема левого желудочка и его массы [5, 6]. Кроме того, анемия является одним из важных признаков, определяющих

качество жизни пациента [7, 8], влияющих на когнитивные функции [9, 10]. В литературе имеются сведения, что некорригированная анемия способствует прогрессированию ХБП до терминальной стадии (B. Chavers et al., 2004; H. Wong et al., 2006). Исследования, проведенные в последнее десятилетие, выявили значительно более высокий риск госпитализации детей с ХБП, у которых показатели Hb были снижены [2, 4]. Адекватная коррекция анемии может способствовать замедлению прогрессирования почечной недостаточности, поэтому является важной составляющей частью ведения пациента с ХБП.

Анемия при ХБП может развиваться в любой стадии, но чаще — с 3-й (начальная стадия ХПН). Причина ее развития, в первую очередь, — дефицит эритропоэтина, а также ряд других факторов: уменьшение продолжительности жизни эритроцитов (в результате метаболического ацидоза) и дефицит железа.

Стандартом лечения анемии при ХБП является применение препаратов эритропоэтина (ЭПО) короткого (эпоэтин α , эпоэтин β) или длительного (дарбэпоэтин α) действия. Однако, в некоторых случаях, даже максимальные дозы ЭПО не обеспечивают достижение целевого уровня Hb (резистентность к ЭПО). Частой причиной резистентности к ЭПО становится дефицит железа, как абсолютный, так и относительный (функциональный), когда повышенные потребности в железе на фоне терапии ЭПО не могут быть обеспечены имеющимися запа-

Таблица 2. Рекомендованные значения Hb для стартовой терапии анемии [2]

Возраст, лет	Мальчики (NHANES III, 1994)		Девочки (NHANES III, 1994)	
	Средний Hb (г/л)	5%	Средний Hb (г/л)	5%
≤ 1 год	146,7	121,0	131,9	114,0
1–2	120,1	107,0	120,2	108
3–5	123,5	111,5	123,9	111,1
6–8	128,8	115,1	128,2	115,0
9–11	132,8	119,6	131,0	118,5
12–14	141,4	124,1	132,9	117,0
15–19	150,7	134,6	131,5	114,6

сами. Дефицит железа может возникать вследствие недостаточного его потребления с пищей, хронических кровопотерь (например, у лиц, находящихся на хроническом гемодиализе, при язвенно-эрозивных поражениях желудочно-кишечного тракта). Кроме того, для больных с ХПН характерны нарушения обмена железа: снижение транспорта железа в клетки эритроидного ряда из-за снижения содержания трансферрина и нарушение высвобождения железа из пула хранения в гепатоцитах и клетках ретикуло-эндотелиальной системы [11, 12].

Кроме железodefицита, причинами резистентности к ЭПО могут быть хроническое воспаление, гиперпаратиреозидизм, дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, побочные эффекты лекарственной терапии (в частности, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента) и др.

Для компенсации железodefицита применяют препараты железа как перорально (сульфат железа, глюконат железа, полимальтозный комплекс гидроокиси железа), так и внутривенно (сахарат железа) [13, 14], однако схемы их применения, особенно у детей раннего возраста, требуют дальнейшей оптимизации. Целью терапии препаратами железа при анемии у детей с ХБП являются:

- предотвращение истощения депо железа;
- профилактика железodefицитного эритропоэза;
- достижение и поддержание целевого уровня Hb [2].

Лечение анемии у больного с ХПН должно проводиться постоянно, практически пожизненно. Целью нашего исследования стала оптимизация лечения анемии у детей с ХПН.

В Центре детского гемодиализа МОНИКИ было обследовано 64 ребенка с ХПН (38 мальчиков, 26 девочек) в возрасте от 1 мес до 18 лет.

Выявлены следующие причины ХПН: врожденные структурные и урологические нарушения органов мочевой системы — у 44 детей (69%), приобретенные гломерулярные болезни — у 14 (22%), утрата функции почечного трансплантата — у 4 (6%) и билатеральная нефрэктомия по поводу врожденного нефротического синдрома — у 2 (3%).

Анемией считали снижение уровня Hb ниже 110 г/л; целевым уровнем Hb, согласно рекомендациям K/DOQI, — 110–120 г/л.

У детей ежемесячно исследовали уровень гемоглобина, показатели функции почек (концентрацию мочевины, креатинина, СКФ по формуле Шварца), показатели обмена железа (концентрацию сывороточного

железа, ферритина, трансферрина, насыщение трансферрина — TSAT). Учитывалась проводимая терапия — препараты эритропоэтина, препараты железа внутрь и внутривенно.

Абсолютный дефицит железа диагностировали по снижению уровня ферритина менее 100 мкг/л (по рекомендациям, принятым для детей с ХПН), функциональный дефицит железа — по снижению содержания железа в сыворотке крови менее 9 мкмоль/л и TSAT менее 20%.

Распространенность анемии была максимальной у детей с ХБП 5-й стадии (74,3%), уровень Hb у них был достоверно ниже, чем у больных с ХБП 3–4-й стадии (может быть связано с нарушением мобилизации железа из депо при дефиците эритропоэтина и хроническом воспалении). Для детей с ХБП 5-й стадии оказался характерным также низкий уровень трансферрина (менее 200 мг/дл), что может быть следствием нарушений нутритивного статуса.

У детей с ХБП 3-й стадии анемия выявлена в 1/3 случаев; в то же время у подавляющего большинства детей этой группы обнаружены признаки абсолютного железodefицита, уровень ферритина в этой группе был минимальным (табл. 3, 4).

Всем пациентам с анемией ($n = 38$) была назначена (или продолжена проводившаяся ранее) терапия препаратами эритропоэтина (Рекормон в дозе от 1000 до 6000 ед/нед — у 35 человек, Аранесп — по 20–40 мкг/нед — у 3). Препараты железа внутривенно (Венофер в дозе 0,5–2 мг/кг на введение с кратностью от 1 до 3 введений в месяц, всего от 20 до 300 мг/мес) назначены 22 больным, лечение пероральными препаратами железа (Мальтофер в дозе 3–5 мг/кг в сут по элементарному железу) — 12. Переливание эритроцитарной массы потребовалось 11 больным, ранее не лечившимся по поводу ХПН и поступившим в тяжелом состоянии с глубокой анемией.

Анализ данных в конце периода наблюдения (табл. 5) показал, что распространенность анемии и железodefицита существенно не изменилась у больных с ХБП 3–5-й стадии, не получающих диализ. У детей на заместительной почечной терапии (ЗПТ) достигнуто достоверное снижение распространенности анемии (58,5 против 36,5%; $p < 0,05$) и функционального дефицита железа (17,1 против 39%; $p < 0,03$). Средний уровень гемоглобина существенно не изменился в группе детей, не получающих диализ ($117,3 \pm 19,2$ против $114,7 \pm 21,5$ г/л; $p = 0,6$),

Таблица 3. Распространенность анемии, абсолютного и функционального дефицита железа у детей с ХБП 3–5-й стадии (до лечения)

Патологическое состояние	ХБП 3-й стадии, $n = 9$ (%)	ХБП 4-й стадии, $n = 20$ (%)	ХБП 5-й стадии, $n = 35$ (%)
Анемия (Hb < 110г/л)	3 (33,3)	9 (45,0)	26 (74,3)*
Абсолютный железodefицит (ферритин < 100 мкг/л)	8 (88,9)	14 (70)	14 (40,0)*
Функциональный железodefицит (сыв. Fe < 10 мкмоль/л и/или TSAT менее 20%)	4 (50)	8 (40,0)	17 (48,6)

Примечание. * — различия достоверны по сравнению с ХБП 3-й стадии; $p < 0,05$. TSAT — насыщение трансферрина.

Таблица 4. Уровень гемоглобина и показатели обмена железа у детей с ХБП 3–5-й стадии (до лечения)

Показатель	ХБП 3-й стадии, n = 9	ХБП 4-й стадии, n = 20	ХБП 5-й стадии, n = 35
Гемоглобин, г/л	119,4 ± 15,8	106,1 ± 20,5	87,7 ± 22,1**
Сывороточное железо, мкмоль/л	11,3 ± 6,4	12,1 ± 6,1	10,1 ± 4,4
Ферритин, мкг/л	39,0 ± 19,9	176,6 ± 248,9	270,3 ± 246,2*
Трансферрин, мг/дл	246,0 ± 47,3	236,9 ± 58,0	169,2 ± 54,3**
Насыщение трансферрина, %	17,9 ± 11,8	23,2 ± 19,1	26,1 ± 14,4

Примечание. * — различия достоверны по сравнению с первой группой, $p < 0,02$; ** — различия достоверны по сравнению с другими группами, $p < 0,005$.

Таблица 5. Распространенность анемии, абсолютного и функционального дефицита железа у детей с ХБП 3–5-й стадии (2010)

Патологическое состояние	ХБП 3–4-й стадии (не получающие ЗПТ, n = 23 (%))	ХБП 5-й стадии, находящиеся на ЗПТ, n = 41 (%)
Анемия (Hb < 110г/л)	8 (34,7)	15 (36,5)
Абсолютный железodefицит (ферритин < 100 мкг/л)	13 (56,5)	5 (12,2)*
Функциональный железodefицит (сыв. Fe < 10 мкмоль/л и/или TSAT менее 20%)	10 (43,5)	7 (17,1)**

Примечание. ЗПТ — заместительная почечная терапия; * — различия с другой группой достоверны, $p < 0,001$; ** — различия с другой группой достоверны, $p < 0,05$. TSAT — насыщение трансферрина.

Таблица 6. Биохимические показатели у детей с ХБП 3–5-й стадии с анемией и без нее

Показатель	Дети с анемией (Hb 98,4 ± 7,1 г/л), n = 23	Дети без анемии (Hb 124,2 ± 10,2 г/л), n = 41
Альбумин, г/л	36,8 ± 6,2	40,7 ± 6,9*
Сывороточное железо, мкмоль/л	13,8 ± 6,3	14,6 ± 7,3
Ферритин, мкг/л	202,5 ± 199,2	238,2 ± 206,5
Трансферрин, мг/дл	188,2 ± 37,5	215,5 ± 49,1*
Насыщение трансферрина, %	31,7 ± 15,0	27,8 ± 15,1
ПТГ, пг/л	572,2 ± 592,8	557,7 ± 564,2

Примечание. ПТГ — паратиреоидный гормон; * — различия с другой группой достоверны; $p < 0,05$.

и достоверно вырос во второй ($111,6 \pm 13,1$ против $99,9 \pm 21,0$ г/л). Средние значения показателей обмена железа в обеих группах значимо не изменились.

При анализе биохимических показателей (табл. 6) обнаружено: у детей с анемией достоверно ниже средний уровень альбумина и трансферрина, чем у детей без анемии, что указывает на нутритивную недостаточность у больных с анемией; гипоальбуминемия может быть также ассоциирована с хроническим воспалением. Группы не отличались по выраженности гиперпаратиреоза.

Интересно, что средние значения показателей обмена железа существенно не различались между группами. Распространенность показателей абсолютного и относительного железodefицита также значимо не различалась у больных с анемией и без нее: низкий уро-

вень ферритина выявлен, соответственно, у 8 (34,7%) и 9 (21,9%) больных; низкий уровень сывороточного железа и/или TSAT — у 7 (30,4%) и 12 (29,2%).

При корреляционном анализе выявлена положительная связь между уровнем гемоглобина и трансферрина ($r = 0,39$; $p < 0,05$), уровнем трансферрина и альбумина ($r = 0,55$; $p < 0,05$), уровнем сывороточного железа и ферритином ($r = 0,54$; $p < 0,05$). При отдельном анализе в группах детей с анемией и без нее эти связи сохранялись.

Таким образом, складывается впечатление об отсутствии явной связи между показателями содержания железа в организме и уровнем гемоглобина у детей с ХПН, длительно получающих терапию препаратами ЭПО и дотацию железа.

Этому можно найти несколько объяснений:

- в условиях постоянной дотации препаратами железа не развивается тяжелый железodefицит, и уровень гемоглобина в большей степени зависит от адекватности дозы эритропоэтина;
- эффективный эритропоэз сопровождается активным потреблением железа и появлением биохимических признаков функционального дефицита железа в отсутствие анемии;
- снижение эритропоэза (из-за недостаточной дозы ЭПО или выраженного воспаления) приводит к анемии без дефицита железа или даже с признаками перегрузки железом; высокий уровень ферритина может быть следствием не столько повышенного поступления железа в организм, сколько активизации хронического воспаления.

Подводя итоги, необходимо отметить, что анемия встречается примерно у 60% пациентов с ХПН. Распространенность анемии зависит от стадии ХПН и достигает почти 75% у детей с ХБП 5-й стадии. Абсолютный железodefицит отмечается у 40% больных ХБП 5-й стадии и почти в два раза чаще (90%) у больных с ХБП 3-й стадии. Частота функционального дефицита железа

практически не меняется в зависимости от стадии ХБП и составляет 40–50%.

По результатам нашего исследования, представляется целесообразным всем детям с ХБП 3-й стадии (даже при отсутствии анемии) проводить курсы терапии пероральным препаратом железа для лечения функционального железodefицита, а для профилактики развития указанного состояния — и на более ранних стадиях, после изучения показателей обмена железа. Среди препаратов железа для перорального применения наиболее эффективным и безопасным средством, по данным ряда исследований, является полимальтозный комплекс гидроокиси железа (Мальтофер) [15–17]. Детям с ХБП 5-й стадии для обеспечения достаточного поступления железа в организм, целесообразно начинать терапию препаратами железа для парэнтерального введения (Венофер).

Причинами неэффективности лечения анемии при ХБП 3–5-й стадии могут служить сопутствующие состояния — нарушения питания, синдром хронического воспаления. При учете и коррекции факторов, которые могут вызывать резистентность к терапии препаратами эритропоэтина, дозировку последних следует повышать до достижения клинического эффекта (при отсутствии осложнений).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. URL: <http://www.kidney.org/>
2. K/DOQI; National Kidney Foundation III Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease in Children // *Am. J. Kidney Dis.* — 2006; 47 (Suppl. 3): 86–108.
3. Greenbaum L.A. Anemia management in children, in Nissenson AR, Fine RN (eds): *Clinical Dialysis.* — New York, NY, McGraw Hill, 2005. — P. 1111–1134.
4. Warady B.A., Ho M. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis // *Pediatr Nephrol.* — 2003; 18: 1055–1062.
5. Mitsnefes M.M., Daniels S.R., Schwartz S.M. et al. Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: Prevalence and predictors // *Pediatr Nephrol.* — 2000; 14: 898–902.
6. Mitsnefes M.M., Kimball T.R., Border W.L. et al. Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure // *Kidney Int.* — 2004; 65: 1461–1466.
7. Gerson A., Hwang W., Fiorenza J. et al. Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* — 2004; 44: 1017–1023.
8. Van Damme-Lombaerts R., Broyer M., Businger J. et al. A study of recombinant human erythropoietin in the treatment of anaemia of chronic renal failure in children on haemodialysis // *Pediatr Nephrol.* — 1994; 8: 338–342.
9. Halterman J.S., Kaczorowski J.M., Aligne C.A. et al. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States // *Pediatrics.* — 2001; 107: 1381–1386.
10. Burke J.R. Low-dose subcutaneous recombinant erythropoietin in children with chronic renal failure. Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association // *Pediatr Nephrol.* — 1995; 9: 558–561.
11. Seeherunvong W., Rubio L., Abitbol C.L. et al. Identification of poor responders to erythropoietin among children undergoing hemodialysis // *J. Pediatr.* — 2001; 138: 710–714.
12. Muller-Wiefel D.E., Sinn H., Gilli G., Scharer K. Hemolysis and blood loss in children with chronic renal failure // *Clin. Nephrol.* — 1977; 8: 481–486.
13. Lenga I., Lok C. et al. Role of Oral Iron in the Management of Long-Term Hemodialysis Patients // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2007; 2: 688–693.
14. Port R.E., Kiepe D., Van Guilder M. et al. Recombinant human erythropoietin for the treatment of renal anaemia in children: no justification for bodyweight-adjusted dosage // *Clin. Pharmacokin.* — 2004; 43: 57–70.
15. Lundqvist H., Sjoberg F. Food interaction of oral uptake of iron. A clinical trial using ^{59}Fe // *Arzneimittel-Forschung (Drug Research).* — 2007; 57 (6a): 401–416.
16. Funk F., Canclini C., Geisser P. Interactions between iron (III)-hydroxide polymaltose complex and commonly used medications. Laboratory studies in rats // *Arzneimittel-Forschung (DrugResearch).* — 2007; 57 (6a): 370–375.
17. Geisser P., Burckhardt S. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Iron Preparations // *Pharmaceutics.* — 2011; 3: 12–33.