

© Е.В.Лысова, Н.Д.Савенкова, 2015
УДК 616.61-036.12-053.32:616.155.194(047)

Е.В. Лысова¹, Н.Д. Савенкова¹

ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА АНЕМИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, Россия

E. V. Lysova¹, N. D. Savenkova¹

TREATMENT OF ANEMIA SYNDROME IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE (LITERATURE REVIEW)

¹The Department of faculty Pediatric of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russian Federation

РЕФЕРАТ

В обзоре литературы обобщены особенности лечения синдрома анемии при хронической болезни почек у детей.

Ключевые слова: синдром анемии, хроническая болезнь почек, препараты железа, эритропоэтин, HIF-1a, HIF-стабилизаторы, дети.

ABSTRACT

Literature review summarizes features of anemia syndrome treatment in children with chronic kidney disease.

Key words: anemia syndrome, chronic kidney disease, iron, erythropoietin, HIF-1a, HIF-stabilizers, children.

В отечественной нефрологии проблема хронической болезни почек (ХБП) у взрослых пациентов вынесена на обсуждение А.В. Смирновым и соав. [1–4]. Лечебные и диагностические мероприятия, направленные на коррекцию анемии у детей и взрослых больных с ХБП, активно разрабатываются в последнее десятилетие [1–7, 9]. Результаты международных исследований легли в основу практических рекомендаций по диагностике и лечению анемии (KDOQI, 2006; NICE, 2011; KDIGO, 2012) [8, 10, 11], но многие вопросы стратегии терапии синдрома анемии при ХБП у детей освещены кратко. Дальнейшее изучение проблемы особенностей синдрома анемии у детей при ХБП необходимо с целью оптимизации лечения.

Коррекция анемии является ключевым фактором, который снижает смертность детей с ХБП [6]. Лечение анемии при ХБП у детей с использованием эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) приводит к улучшению качества жизни, аппетита, повышению толерантности к физическим нагрузкам [7].

В соответствии с рекомендациями KDIGO (2012), раннее выявление синдрома анемии у детей с ХБП и своевременно начатое лечение может предотвратить развитие осложнений [8]. Согласно данным KDIGO (2012), в первичное обследование детей с анемией при ХБП входит: клинический анализ крови, абсолютное число ретикулоцитов, насыщение трансферрина сыворотки, концентрация в сыворотке крови ферритина, витамина B₁₂ и фолатов [8]. В соответствии с рекомендациями KDIGO(2012) с целью выявления анемии, частота проведения лабораторных исследований у детей с установленной ХБП: на III стадии ХБП – один раз в год, на IV–V стадиях ХБП на додиализном этапе – дважды в год, на V стадии ХБП на перитонеальном диализе – один раз в три месяца, у пациентов на V стадии ХБП на гемодиализе – один раз в месяц [9]. У детей с анемией при ХБП на III–IV стадиях и при IV стадии на перитонеальном диализе, не получающих лечения ЭСП, обследование по поводу анемии следует проводить каждые три месяца, при V стадии ХБП на гемодиализе – один раз в месяц [9].

В настоящее время существуют две главных составляющих эффективной терапии синдрома анемии при ХБП у детей – это препараты железа и эритропоэтина [6].

Лысова Е.В. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: 416-52-86. E-mail: lva-elena@rambler.ru

Лечение синдрома анемии при ХБП препаратами железа

Коррекция дефицита железа пероральными или внутривенными препаратами снижает выраженность анемии у пациентов с ХБП. Нескорректированный дефицит железа считается важной причиной пониженной чувствительности к терапии эритропоэтином [9].

В соответствии с данными The National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE (2011), абсолютный дефицит железа диагностируют при уровне ферритина менее чем 100 мкг/л на III–IV, V стадиях ХБП. Функциональный дефицит железа определяется при уровне ферритина более 100 мкг/л при ХБП, но при содержании гипохромных эритроцитов более 6% (при доступности данного исследования) или если насыщение трансферрина менее 20% [10].

В соответствии с рекомендациями KDIGO (2012), у всех детей с анемией при ХБП, не находящихся на терапии железом и препаратами эритропоэтина, назначают курс пероральных препаратов железа при условии, если насыщение трансферрина (НТС-TSAT) $\leq 20\%$ и концентрация ферритина ≤ 100 мкг/л [8]. Детям, находящимся на терапии ЭСП и не получающих препараты железа, рекомендуют пероральные препараты железа (или внутривенные для пациентов на гемодиализе), для поддержания НТС $> 20\%$ и ферритина > 100 нг/мл (мкг/г) [8].

По данным NKF- KDOQI (2006), прием препаратов железа назначается в дозах от 2–3 мг/кг до 6 мг/кг элементарного железа в день в течение 2–3 разделенных доз в день [11]. Препараты железа следует принимать за 2 ч до или через 1 ч после приема продуктов, содержащих кальций для того, чтобы улучшить желудочно-кишечное всасывание железа. Всасывание может быть также снижено у пациентов, которые принимают ингибиторы протонного насоса, например, омепразол [11].

В соответствии с рекомендациями NICE (2011) [10], коррекция дозы железа для лечения анемии при ХБП поддерживается в следующем диапазоне: ферритин в сыворотке более 200 мкг/л; насыщение трансферрина более 20% (при уровне ферритина не более 800 мкг/л); процент гипохромных эритроцитов менее 6% (при уровне ферритина не более 800 мкг/л). Необходимо контролировать дозу железа, если ферритин в сыворотке достигает 500 мкг/л (уровень ферритина не должен превышать 800 мкг/л) [10].

По данным KDIGO (2012), пробная терапия пероральными препаратами железа у пациентов

на додиализных стадиях ХБП рекомендуется в течение 1–3 мес с целью увеличения концентрации гемоглобина без начала терапии ЭСП. При этом следует поддерживать уровень насыщения трансферрина $\leq 30\%$ и ферритин ≤ 500 (мкг/л) [9].

В соответствии с рекомендациями KDIGO (2012), назначение элементарного железа в дозе 2–6 мг/кг/день в 2–3 приема является обязательным [8]. У пациентов на додиализной стадии ХБП, которым требуется восполнение железа, путь введения железа выбирают, основываясь на тяжести дефицита железа [8]. Решение о пути введения основывается на тяжести анемии и дефиците железа, переносимости предшествовавшей терапии пероральными препаратами железа и приверженности к ней, а также на возможности обеспечения венозного доступа без ущерба для создания гемодиализного доступа. В рекомендации KDIGO (2012) подчеркивается преимущество внутривенного пути в сравнении с пероральным приемом препаратов железа у пациентов с ХБП до диализа [8].

Путь введения железа пациентам может быть как пероральным, так и внутривенным. При желании избежать венепункций и сохранить венозный доступ используют пероральный путь, особенно при умеренном дефиците железа. Если на терапии железом reg os у пациента рекомендуемые значения гемоглобина не достигнуты, то через 1–3 мес следует рассмотреть внутривенный путь введения [9]. В табл. 1 представлены преимущества и недостатки пероральных и внутривенных препаратов железа.

Напротив, J. Albaranki и соавт. (2012) [13] в рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали применение внутривенного и перорального применения препаратов железа у детей и взрослых. Результаты убедительно доказывают увеличение уровня насыщения трансферрина, ферритина, гемоглобина у пациентов с ХБП, которые получали препараты железа внутривенно, в сравнение с теми, кто принимал их перорально. Определено значительное снижение доз ЭСП у пациентов с внутривенным введением железа. В сравниваемых группах не обнаружено существенных различий в смертности. В 50% случаев у пациентов, получавших терапию железом внутривенно, зарегистрированы побочные эффекты в виде аллергических реакций и снижения артериального давления. При пероральном применении развивались изменения со стороны желудочно-кишечного тракта [13].

В рандомизированном контролируемом исследовании В.А. Warady и соавт. (2004) оценили ответ на внутривенную терапию декстраном железа (по

Таблица 1

Преимущества и недостатки пероральных и внутривенных препаратов железа
(О.А. Эттингер, И.К. Зеновко, Т.Е. Гендин, 2012) [12]

Препараты	Достоинства	Недостатки
Пероральные	Повышение уровня гемоглобина только на 2–4 дня позже, чем при парентеральном введении. Прием препаратов трехвалентного железа не приводит к развитию гемосидероза. Приемлемая цена. Возможность амбулаторного приема. Различные лекарственные формы (таблетки, сироп, капли)	Зависимость всасывания от приема пищи/лекарств. Лекарственные взаимодействия. Относительно частая диспепсия/боли в животе. Трудность дозирования для части жидких форм. Сульфат железа – вероятное токсическое действие на слизистую оболочку желудка (на животных). Железа протеин сукциниллат – лекарственные взаимодействия, неприятный вкус, трудно дозировать, возможны селективные токсические и антипролиферативные эффекты в отношении Т-лимфоцитов. Железа глюконат-лекарственные взаимодействия, трудность дозирования, окрашивание зубов
Внутривенные	Большая биодоступность, безопасность и эффективность. Возможность быстрой коррекции железодефицитного состояния, преодоление функционального дефицита, в том числе при использовании рЭПО. Эффективность при нарушении всасывания железа из желудочно-кишечного тракта. Возможность введения во время диализа (под контролем врача)	Высокая стоимость. Необходимость обеспечения венозного доступа. Вероятное потенцирование системного воспаления/окислительного стресса (нет четких доказательств)

Примечание. Гидроксид полимальтозат железа (Мальтофер) лишен всех вышеперечисленных недостатков.

массе тела)/неделю и пероральную терапию 6 мг/кг/день у 35 детей на IV стадии ХБП на гемодиализе. Только терапия декстраном привела к значимому увеличению ферритина и значительному снижению дозы ЭСП, необходимой для поддержания целевого уровня гемоглобина [14].

В. Rozen-Zvi и соавт. (2008) сравнили внутривенное введение препаратов железа у гемодиализных больных и пероральное применение у детей с анемией при ХБП до диализа. У пациентов на гемодиализе уровень гемоглобина повысился значительно больше, чем у детей с анемией при ХБП до диализа при пероральном применении препаратов железа [15]. Н.Е. Morgan и соавт. (2007) отметили, что назначение препаратов железа внутривенно у детей с анемией при ХБП на додиализной стадии, не получающих ЭСП, значительно повышает уровень гемоглобина [16].

Терапия железом, особенно внутривенно, приводит к активации эритропоэза, повышению уровня гемоглобина у пациентов с анемией, даже если уровень насыщения трансферрина и ферритина не указывают на абсолютный дефицит железа, и даже тогда, когда исследование костного мозга выявляет адекватные запасы железа. Терапия железом, особенно внутривенно, стабильно обеспечивает улучшение эритропоэтического ответа на ЭСП у больных с анемией при ХБП [6].

В отечественной педиатрической нефрологической практике для внутривенного введения при-

меняют карбоксимальтозат железа («Феринжент»), сахарат железа («Венофер»), глюконат железа («Феррлецит») и декстран железа («КосмоФер»), которые представляют собой сферические железоуглеводные коллоиды. Углеводная оболочка придает комплексу стабильность, замедляет высвобождение железа и поддерживает образующиеся формы в коллоидной суспензии [17].

В настоящее время для терапии анемии при ХБП у детей широко применяется внутривенно глюконат железа. Начальная доза глюконата железа – 1,5 мг/кг (8 доз) для детей на диализе с дефицитом железа и 1 мг/кг в неделю – без дефицита железа с последующей коррекцией дозы в соответствии с уровнем насыщения трансферрина и ферритина [8].

В.А. Warady, R.H. Zobrist, J. Wu и соавт. (2006) в международном многоцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) оценивали эффективность и безопасность двух режимов дозирования (1,5 мг/кг и 3 мг/кг) глюконата железа у детей с ХБП на гемодиализе с дефицитом железа, получающих терапию ЭСП. Эффективность и безопасность двух режимов введения железа оказалась одинакова, неожиданных побочных эффектов не наблюдалось [18].

У детей с анемией при ХБП для коррекции дефицита железа используется сахарат железа. S.L. Goldstein, D.Morris, В.А. Warady (2013) в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) сравнили безопасность и эффективность

трех режимов дозирования сахара железа у детей и подростков с ХБП. В исследование включены 45 детей с ХБП, которые получали ЭСП. Детей разделили на группы (на гемодиализе – I группа, на перитонеальном диализе и до диализа – II группа) и на весовые категории (дети с массой тела <50 кг и ≥ 50 кг). Пациенты получали следующие режимы дозирования препаратов: 0,5; 1,0 или 2,0 мг/кг (максимальная разовая доза 100 мг). Пациенты I группы получали сахарат железа один раз в неделю, всего 6 доз. Пациенты II группы получали препарат один раз в 4 нед, всего 3 дозы. При сравнении у детей I и II группы трех режимов дозирования никаких различий не отмечено, побочные эффекты незначительны. Авторы пришли к заключению, что внутривенное применение сахара железа в дозе 0,5 мг/кг не уступает более высоким дозам препарата для поддержания уровня гемоглобина $> 10,5$ г/дл у детей и подростков, получающих терапию ЭСП [19].

K.N. Moorani, S.Asim (2011) продемонстрировали эффективность сахара железа в лечении дефицита железа при ХБП у детей [20]. Значительных побочных эффектов при этом не наблюдалось. В исследование включены дети в возрасте от 6 мес до 14 лет, учитывались II–IV стадии ХБП, дефицит железа. У 35 детей средний возраст $6,97 \pm 4,13$ года, креатинин сыворотки достигал $3,78 \pm 3,1$ мг/дл. Большинство детей находились на IV–V стадиях ХБП и получали консервативное лечение. Основные причины ХБП – гипоплазия – дисплазия (40%), нефронофтиз (17, 4%), клапан задней уретры и камни. Базовый гемоглобин и насыщение трансферрина $7,38 \pm 1,38$ г/дл и $11,19 \pm 5,28\%$ соответственно. После коррекции дефицита железа средний уровень гемоглобина увеличился до $9,22 \pm 16,32$ г/дл ($p < 0,001$), средний процент насыщения трансферрина увеличился до $49,13 \pm 18\%$ ($p < 0,001$). Никаких серьезных побочных эффектов не наблюдалось, за исключением перегрузки железом, которая определялась при уровне насыщения трансферрина $> 50\%$. Авторы показали, что сахарат железа можно использовать для лечения дефицита железа при ХБП с соблюдением правил мониторинга уровней ферритина и насыщения трансферрина для предотвращения перегрузки железом [20].

В соответствии с рекомендациями KDIGO (2012), оценивать состояние обмена железа (насыщение трансферрина и ферритин) при терапии ЭСП, а также для решения о начале или продолжении терапии железом необходимо каждые три месяца. Оценивать состояние насыщения трансферрина и ферритина необходимо при начале терапии или

увеличении дозы ЭСП, при наличии кровопотерь, при оценке ответа на терапию после курса внутривенного железа и при других обстоятельствах, когда запасы железа могут истощаться [8].

Эффективность внутривенного применения препаратов железа доказана у детей, но его перенасыщение в организме ведет к серьезным последствиям. Не рекомендуют назначать препараты железа при уровне ферритина > 1124 – 1798 пмоль/л [9]. Известно, что перегрузка организма железом ведет к большому количеству неблагоприятных последствий, в том числе к развитию окислительного стресса, поэтому увеличение дозировок препаратов железа при терапии анемии у детей с ХБП не рекомендуют [6].

Железо необходимо использовать разумно у пациентов с анемией при ХБП, которые требуют применения эритропоэтина. Пероральные препараты предпочтительно назначать пациентам на додиализной стадии. У пациентов с выраженной воспалительной реакцией не следует назначать внутривенное лечение препаратами железа, так как внутривенное введение железа может усугубить воспалительную реакцию и увеличить смертность [8].

В обзоре P. Van Buren и соавт. (2012) подчеркивается, что внутривенное введение препаратов железа может ассоциироваться с окислительным стрессом, эндотелиальной дисфункцией, воспалением, нарушением иммунитета и прогрессированием почечной недостаточности, что является главными причинами смертности пациентов с ХБП [21]. Применение внутривенных препаратов железа является весьма эффективным для восполнения его запасов в организме, но его чрезмерное использование в стремлении к более высоким уровням гемоглобина может быть опасным для больных с ХБП [21].

В соответствии с рекомендациями KDIGO (2012), при внутривенном введении начальной дозы препаратов железа необходимо, чтобы пациент наблюдался в течение 60 мин после инфузии; при этом должны быть доступны реанимационное оборудование и медикаменты, а также персонал, подготовленный для оценки и лечения серьезных побочных эффектов [8].

Как указано в рекомендациях KDIGO (2012), любые формы внутривенного железа могут вызывать у пациентов потенциально тяжелые острые побочные реакции. Наиболее тревожными симптомами являются артериальная гипотензия и одышка, которые в наиболее тяжелых случаях могут быть катастрофическими и сопровождаться проявлениями анафилаксии [9].

Указаны риски токсических эффектов и анафилактических реакций при внутривенном применении некоторых препаратов железа [17]. Считают, что эффективность и безопасность внутривенных препаратов железа зависят от их молекулярной массы, стабильности и состава [17]. Комплексы с низкой молекулярной массой, такие как глюконат железа, менее стабильны и быстрее высвобождают в плазму железо, которое в свободном виде может катализировать образование реактивных форм кислорода, вызывающих повреждение тканей за счет активации перекисного окисления липидов. Значительная часть дозы подобных препаратов выводится через почки у больных в течение 4 ч после приема препарата и не используется для эритропоэза. Хотя препараты декстрана железа обладают высокими молекулярной массой и стабильностью, но их недостатком является повышенный риск аллергических реакций у больных с железodefицитной анемией [17].

Механизмы острых реакций могут различаться. В частности, декстран железа связывают с реакциями анафилаксии. Частота таких реакций оценивается в 0,6–0,7%. Частота серьезных побочных эффектов может быть ниже при использовании низкомолекулярного декстрана по сравнению с высокомолекулярным [8].

Карбоксимальтозат железа сочетает в себе положительные свойства высокомолекулярных комплексов железа, но не вызывает реакции гиперчувствительности, которые возникают при применении препаратов, содержащих декстран и, в отличие от сахара и глюконата железа, может вводиться в более высокой дозе [22].

Применение карбоксимальтозата железа позволяет вводить за одну инфузию до 1000 мг железа (внутривенно капельно в течение 15 мин), в то время как максимальная доза железа в виде сахара составляет 500 мг и вводится в течение 3,5 ч, а длительность инфузии декстрана железа достигает 6 ч. Причем в двух последних случаях перед началом инфузии необходимо ввести тестовую дозу препарата. Введение большой дозы железа позволяет сократить необходимое число инфузий и затраты на лечение. Помимо удобства применения, важными свойствами карбоксимальтозата железа являются низкая токсичность и отсутствие оксидативного стресса, которые определяются медленным и физиологичным высвобождением железа из стабильного комплекса с углеводом, по структуре сходного с ферритином [17].

В.А. Warady и соавт. (2005) [23] показали безопасность терапии железа комплексом с глюконатом

натрия (Sodium ferric gluconate complex – SFGC) у детей с ХБП на гемодиализе, выявили у одного пациента следующие побочные эффекты: тошнота, диарея, рвота и прогрессирование степени тяжести анемического синдрома. Анафилактических реакций в этом исследовании не зарегистрировано [23].

Ранее Н.Е. Morgan, М. Gautam, D.F. Geary (2001), оценивая поддерживающую терапию сахаром железа у детей на диализе, не отметили никаких побочных эффектов, хотя эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, из-за небольшого объема выборки [24].

Лечение препаратами эритропоэтина

В соответствии с рекомендациями KDIGO (2012), для всех детей с ХБП выбор концентрации гемоглобина, при котором начинается терапия ЭСП у каждого пациента, основывается на рассмотрении потенциальных преимуществ (например, улучшение качества жизни, посещение школы/успеваемость, предотвращение гемотрансфузий) и потенциальных рисков [8].

Согласно рекомендациям NICE (2011), начинать обследование и терапию ЭСП следует при уровне гемоглобина ниже 105 г/л у детей до двух лет и 110 г/л и меньше у детей старше двух лет; а также при развитии симптомов, характерных для анемического синдрома [10]. Более ранние исследования поддерживали рекомендации, что терапию детей ЭСП следует начинать с эпоэтина- α и эпоэтина- β в начальной дозе 150 ЕД/кг/нед [7].

У детей на додиализном и диализном этапах лечения при уровне гемоглобина <90 г/л целесообразно назначение ЭСП в дозе 50 МЕ/кг/нед подкожно, при уровне гемоглобина <90 г/л – 100 МЕ/кг/нед у подростков и детей с массой тела свыше 20 кг, у детей с массой тела до 20 кг – 200 МЕ/кг/нед. Кратность введения ЭСП составляет от 1 до 3 раз в неделю [7].

По данным KDIGO (2012), стартовая доза эпоэтина- α и эпоэтина- β для лечения анемии при ХБП 20–50 ЕД/кг/ 3 раза в неделю, для darbэпоэтина 0,45 пг/кг/нед или 0,75 пг/кг/ 2 нед. Целью терапии ЭСП является повышение уровня гемоглобина от 10 до 20 г/л в течение 4 нед до достижения целевого уровня, при условии повышения дозы ЭСП не более 2 раза за неделю [8]. Важно отметить, что потребности в дозе ЭСП существенно различаются для взрослых и детей. Результаты исследования NAPRTCS свидетельствуют о том, что дети младшего возраста требуют более высоких доз ЭСП: 275–350 МЕ/кг/нед для детей раннего возраста и 200–250 МЕ/кг/нед для детей старше 6 лет [6].

Необходимость в более высоких дозах ЭСП у

детей младшего возраста может быть связана с существованием и элиминацией негемопозных связей у этих пациентов. Также увеличенные дозы могут требоваться во время ускоренного роста тела. Авторы указывают, что еще не проведено рандомизированное контролируемое исследование для установления адекватного дозирования ЭСП у детей, требуются дальнейшие исследования для создания рекомендаций по дозированию ЭСП у детей, особенно младшего возраста [25].

О.Ф. Vamgbola и соавт. (2009) среди пациентов на хроническом гемодиализе установили, что дети и подростки требуют более высоких абсолютных доз ЭСП по сравнению со взрослыми для поддержания целевых уровней гемоглобина, несмотря на факт более низкой массы тела у детей [26]. В отличие от дозировки многих лекарственных средств у детей, которые, как правило, основаны на массе тела для учета уменьшения объема распределения, в отличие от взрослых, требования к дозам ЭСП для успешного достижения целевых уровней гемоглобина у детей с анемией при ХБП могут не зависеть от массы тела [26].

Вместо определения доз ЭСП у детей, исходя из массы тела, предложено дозирование, основанное на дефиците гемоглобина [6]. Есть доказательства того, что однократное введение эритропоэтина в дозе 1000 МЕ внутривенно может увеличить концентрацию гемоглобина на 0,4 г/л у детей и взрослых [6]. Основные механизмы, связанные с увеличением потребностей в ЭСП у детей, полностью не выяснены, но это может быть обусловлено увеличенным присутствием некроветворных клеточных депо, удерживающих эритропоэтин (например, эндотелия сосудов почек, скелетных мышц, головного мозга, сердца и клеток сетчатки), которые могут привести к уменьшению концентрации препарата. Основная функция эритропоэтина в этих клетках – ингибирование апоптоза. Потребность в высоких дозах эритропоэтина у детей также может быть связана с периодами повышенных темпов роста, особенно у детей младшего возраста [6].

К настоящему времени не существует данных, подтверждающих, что расчет дозы ЭСП у детей можно проводить по величине дефицита гемоглобина, а не по массе тела [25]. Результаты исследования IPPN (2013) выявили, что дозировки, рассчитанные на массу тела, обратно пропорционально связаны с возрастом, средняя ежемесячная доза ЭСП подбирается к площади поверхности тела: 4,208 ЕД/м² площади поверхности тела [25].

Повышенная потребность в эритропоэтине у детей может быть обусловлена периодами уско-

ренного роста тела, что четко прослеживается у детей младшего возраста и новорожденных [7]. У всех детей с ХБП, получающих ЭСП, целевая концентрация гемоглобина должна находиться в диапазоне 110–120 г/л [6].

Рекомбинантный человеческий эритропоэтин, который можно вводить внутривенно или подкожно, эффективен при лечении анемии как у детей до диализа, так и тех, кто находится на гемодиализе или перитонеальном диализе [8].

В табл. 2 представлены основные препараты, стимулирующие эритропоэз при лечении анемии у детей с ХБП [25].

Эпоэтин-β широко используется в Европе [7]. Дарбэпоэтин-альфа, аналог эритропоэтина, в настоящее время чаще применяется у детей с ХБП. Немногочисленные публикации свидетельствуют о том, что дарбэпоэтин-альфа («Анаресп») эффективен в педиатрической практике. Препарат ЭПО второго поколения «Анаресп» («непатентованное название дарбэпоэтин-альфа»), молекула которого содержит 2 дополнительные N-связанные карбогидратные цепочки, это обеспечивает большую метаболическую стабильность *in vivo*. Фармакокинетика препарата позволяет вводить его 1 раз в 2 нед пациентам на диализе и в преддиализный период [7].

Дарбэпоэтин-альфа является привлекательной альтернативой для лечения анемии при ХБП у детей младшего возраста. Дарбэпоэтин-альфа можно назначать внутривенно или подкожно. Время полувыведения и биодоступность одинаковы, независимо от пути введения. Всасывание препарата при подкожном введении может быть более быстрым у детей, чем у взрослых [7].

T. De Palo, M. Giordano, F. Palumbo и соавт. (2004) в небольшом исследовании 7 детей (средний возраст 11,5 лет), находящихся на гемодиализе, получали внутривенно эпоэтин-α в течение 6 мес, затем дарбэпоэтин-альфа 1 раз в неделю в дозе 1,59 мкг/кг внутривенно. Такой режим привел к избыточному первоначальному повышению гемоглобина у 6 детей, что потребовало временного прекращения введения дарбэпоэтин-альфа и последующего снижения дозы. Далее в течение 3 мес средний уровень гемоглобина стабилизировался и составил 11,8 г/дл, а доза дарбэпоэтина альфа оказалась равной 0,51 мкг/кг/нед. Через 6 мес гемоглобин оставался 11,4 г/дл, а средняя доза 0,55 мкг/кг/нед [27].

В другом мультицентровом педиатрическом исследовании продолжительностью 6 мес 10 пациентам (средний возраст 11,2 года) с анемией при

ХБП, еще не находящимся на диализе, назначался дарбэпоэтин в дозе 0,45 мкг/кг/нед. 29 детей, получавших рекомбинантный человеческий – ЭПО (рч-ЭПО), из которых 23 находились на диализе, переведены с рч-ЭПО на дарбэпоэтин. Доза дарбэпоэтина устанавливалась на основании коэффициента конверсии рч-ЭПО: дарбэпоэтин альфа 200:1. У пациентов, не получавших ранее рч-ЭПО, уровень гемоглобина вырос с 9,5 до 11,7 г/дл, при этом средняя доза дарбэпоэтина составила 0,34 мкг/кг/нед; у больных, переведенных с рч-ЭПО на дарбэпоэтин, уровень гемоглобина через 6 мес терапии вырос с 11,1 до 11,5 г/дл, а средняя доза дарбэпоэтина-альфа равнялась 0,73 мкг/кг/нед [28].

С. Р. Schmitt и соавт. (2006) по результатам рандомизированного контролируемого исследования у детей с ХБП на терминальных стадиях заболевания почек показали, что подкожное введение дарбэпоэтина-α связано со значительно повышенным восприятием боли, чем подкожные инъекции эпозтин-β ($p < 0,05$) [29].

В исследовании М. Nattori и соавт. (2014) изучена эффективность и безопасность дарбэпоэтина-альфа при анемии у детей с ХБП на перитонеальном диализе, гемодиализе и до диализа. В исследование включен 31 ребенок с ХБП (13 – на перитонеальном диализе, 2 – на гемодиализе и 16 – до диализа). Детям на перитонеальном диализе и детям до диализа дарбэпоэтина-альфа вводили один раз в 2 нед внутривенно или подкожно. Пациентам на

гемодиализе препарат вводился внутривенно раз в неделю в течение 6 мес. Целевой гемоглобин определен как 11,0 до $\leq 13,0$ г/дл. У пациентов, получающих ЭСП (эпозтин-α или -β), начальная доза дарбэпоэтина-альфа рассчитывалась на 1 мкг дарбэпоэтина альфа для 200 МЕ эпозтин-α или -β. Начальная доза дарбэпоэтина альфа для пациентов, ранее не получавших ЭСП, определена на массу тела, не превышала 0,5 мкг/кг за одно введение. Данные исследования показали, что средние значения гемоглобина увеличились с $10,5 \pm 1,1$ до $11,1 \pm 1,1$ г/дл после 4 нед лечения дарбэпоэтином-альфа. Уровень целевого гемоглобина достигнут у всех пациентов, 64,5% из которых поддерживали его значение, при завершении исследования. Повышение гемоглобина наблюдались как при внутривенном, так и при подкожном введении препарата. Из 31 пациента у 27 (87,1%) отмечены неблагоприятные побочные реакции, ни одна из которых не связана с применением дарбэпоэтина-альфа. Частота дозирования сокращена до одного раза в 4 нед в 37,9% у детей на перитонеальном диализе и до диализа. Результаты указывают на безопасность и эффективность внутривенного и подкожного введения дарбэпоэтина-альфа при лечении анемии у детей с ХБП [30].

С. Can и соавт. (2013) сравнили рекомбинантный человеческий эритропоэтин и дарбэпоэтин-альфа в лечении анемии у детей с ХБП. В исследование включено 34 ребенка (13 девочек, 21 мальчик).

Таблица 2

Препараты, стимулирующие эритропоз при лечении анемии у детей с ХБП

[B.A. Warady, D.M. Silverstein (2014)]

Группа препаратов	Международное название (торговое название)
Эпозтин-альфа (α)	«ЕРОад» («Sankyo»), «ЭПОген» («Amgen»), «ЭПОпен» («Esteve»), «ЭПОкситин» («Janssen-Cilag»), «Эпрекс» («Ortho Biologics»), «Эрипо» («Janssen-Cilag»), «Эспо» («Kirin»), «Глобурен» («Cilag»), «Прокрит» («Ortho Biotech»), «Эпозтин альфа Гексал» («Hexal AG»), «Бинокрит» («Sandos»), «Абсимид» («Medikce Arzneimittel Putter GmbH & Co KG»), «ЭПОстим» («Reliance GeneMedix Pic»)
Эпозтин-бета (β)	«ЭПОх» («Chugai»), «ЭПОкин» («Chugai»), «Эритроген» («Roche»), «Эрантин» («Boehringer Mannheim»), «Мароген» («Chugai»), «Неорекормон» («Rache»), «Рекормон» («Rache»)
Эпозтин-тета (θ)	«Рацисэпо» («Ratiopharm GmbH»), «ЭПОрацио» («Ratiopharm GmbH»), «Биопоин» («CT Arzneimittel GmbH»).
Эпозтин-зета (ζ)	«Ретрацит» («BIOCEUTIKALS») «Arzneimittel AG», «Силапо» («Stada Arzneimittel»), «Ретакрит» («Hospira UK Limited»)
Эпозтин-омега (ω)	«ЭПОмакс» («Elanex»), «Гемакс» («Elanex»)
Эпозтин-дельта (δ)	«Динэпо» («Aventis Pharma»)
Дарбэпоэтин-альфа	«Аранесп» («Amgen»)
ЭПО миметик пептиды	«Peginesatide» («Affymax and Takeda»), «CNT0528» («Ortho Biotech»), «CNT0530» («Ortho Biotech»)
Метоксипоэтиленгликоль-эпозтин-бета (C.E.R.A.)	Micera («Roche»)
HIF-стабилизаторы	«FG-4592» («FibroGen»), «GSK1278863» («GlaxoSmithKline»), «AKB-6548» («Akebia Therapeutics, Inc.»), «BAY85-3934» («Bayer Healthcare»)
ACE-011	«Acceleron and Celgen Corporation»

Средний возраст $11,42 \pm 4,05$ лет. Девять пациентов находились на гемодиализе, 18 на перитонеальном диализе и семь пациентов до диализа. 17 больных получали эпоэтин- α или - β , а остальные 17 пациентов получили дарбэпоэтина-альфа. Гемоглобин достоверно не различался между группами в течение месяца и до конца исследования, всего 6 мес ($p > 0,05$), произошло значительное увеличение гемоглобина в каждой группе в конце 6-го месяца ($p = 0,01$ для эпоэтина- α или - β , $p = 0,02$ для дарбэпоэтина-альфа). Гемоглобин не отличался между пациентами ни на диализе в обеих группах, ни в конце исследования ($p > 0,05$). Эффективность подкожного и внутривенного введения схожа внутри каждой группы ($p > 0,05$). Артериальная гипертензия наблюдалась только у одного пациента в группе с применением дарбэпоэтина-альфа, других неблагоприятных последствий не выявлено. Авторы пришли к выводу, что дарбэпоэтин-альфа является разумной альтернативой эпоэтинам- α или - β в лечении анемии у детей с ХБП в связи с его клинической эффективностью, удобством в применении, а также его переносимостью [31].

У взрослых пациентов с ХБП, получающих препараты ЭСП, целевые уровни гемоглобина определены, но изменились в связи с выполненными несколькими РКИ на большой группе пациентов с ХБП. В этих работах доказано, что повышенное значение уровня гемоглобина (>13 г/дл) связано с большим вредом, чем пользой [25]. Из-за различий в нормальных значениях уровней гемоглобина у детей, причин ХБП и сопутствующей патологии оптимальные терапевтические уровни гемоглобина в детском возрасте при ХБП на всех стадиях при терапии ЭСП еще не определены, необходимы перспективные исследования [25]. При отсутствии рандомизированных исследований в педиатрии по CHOIR, CREATE, TREAT, KDIGO (2012) рекомендован для детей с ХБП, получающих ЭСП, целевой уровень гемоглобина 11–12 г/дл. Терапия ЭСП может быть инициирована при рассмотрении важности таких факторов, как качество жизни, успеваемость в школе [25].

Новая стратегия в лечении анемии при ХБП

Лечение анемии ЭСП является экономически невыгодным. Таким образом, возник вопрос, есть ли альтернатива терапевтическим возможностям [25]. Во-первых, есть химические вещества, которые стимулируют факторы, индуцированные гипоксией (hypoxia inductor factors – HIF's) при сниженном синтезировании (HIF-стабилизаторы), это приводит к эндогенной выработке ЭПО [25].

Факторы, индуцированные гипоксией (hypoxia

inductor factors – HIF's): HIF-1 и HIF-2, являются ключевыми медиаторами клеточного гомеостаза кислорода, контролируют передачу кислорода тканям и адаптацию к кислородному истощению путем регуляции экспрессии генных продуктов, включающихся в клеточный энергетический метаболизм, вазомоторную регуляцию, транспорт глюкозы, эритропоэз, ангиогенез, апоптоз, клеточную пролиферацию и другие процессы, влияя как на межклеточное взаимодействие (клетка – клетка), так и взаимодействие клетка – субстрат [32].

В условиях гипоксии α -субъединица накапливается и связывается с β -субъединицей, активируя ген ЭПО. По данным М. Nangaku и соавт. (2007), ген транскрипции эритропоэтина стимулируется при условии связывания HIF с hypoxia-responsive element HRE (гипоксией ответственным элементом) [33]. Синтез ЭПО индуцируется путем активации клеток-предшественников эритрона через рецептор ЭПО (EPOR). В свою очередь путь передачи сигнала контролируется факторами передачи и активации транскрипции [33].

HIF-стабилизаторы являются химической субстанцией, которая имитирует ответ на гипоксию, ингибирует фермент пролилгидролазу, продотвращает инактивацию HIF's и стимулирует эритропоэз путем активации генов транскрипции ЭПО. В предыдущих исследованиях выявлены польза их назначения, снижение уровня гепсидина и увеличение способности эндогенного синтеза ЭПО у больных с ХБП, а также экстраренальный синтез HIF (например печень) [33].

В настоящее время опубликована фаза клинических испытаний с конкурентом кетоглутарата FG-4592 (FibroGen) и GlaxoSmithKline (GSK1278863) у пациентов с ХБП [26]. Существует много разных стабилизаторов HIF, определенных совсем недавно. Тем не менее, стабилизаторы HIF индуцируют экспрессию многочисленных генов, а не только синтез эритропоэтина, что может привести к побочным эффектам [25].

Другая стратегия терапии анемии при ХБП состоит в том, чтобы воздействовать на гены ЭПО. Проведены исследования на клетках дермы иммунодефицитной мыши. Активированы гены ЭПО путем имплантации мыши вектора аденовируса, вследствие чего мышь синтезирует повышенный уровень эритропоэтина. Исследования, в которых использованы человеческие мезенхимальные клетки стромы, а вектор для гена ЭПО – модель мыши, привели к пожизненному синтезу ЭПО. В исследование включено небольшое количество пациентов [25].

Ингибиторы GATA (Gata-2 inhibitors). Факторы транскрипции GATA ингибируют экспрессию генов ЭПО путем воздействия на промоторы гена ЭПО. Исследования на животных выполнены для оценки доступности ингибиторов GATA, небелковых органических соединений, которые стимулируют экспрессию генов ЭПО, эритропоэз. В исследованиях на мышцах назначение K-11706 (Gata inhibitor) привело к повышению уровня гемоглобина, числа ретикулоцитов и ЭПО [25].

В настоящее время разрабатываются новые подходы к коррекции анемии при ХБП, одним из которых является воздействие на медиаторы выживания эритроида – белковый продукт роста тормозного специфического гена (Gas-6), который опосредует выживание клеточных линий эритроида. Повышенный уровень Gas-6 и его белковых соединений может уменьшить количество экзогенного эритропоэтина, необходимого для достижения целевых уровней гемоглобина [25].

В эксперименте изучаются модуляторы гепсидина. Основное действие гепсидина – это связывание и усвоение железа с помощью белка-транспортера – ферропортина, который представлен на энтероцитах, макрофагах, гепатоцитах. В нормальных условиях железо проникает в организм

путем адсорбции через двенадцатиперстную кишку и теряется через слущенный эпителий при кровопотере. При повышении уровня гепсидина последний связывает и блокирует ферропортин, предотвращая всасывание железа из желудочно-кишечного тракта, а также уменьшает высвобождение железа из макрофагов и паренхиматозных органов. Это, в свою очередь, приводит к снижению как железа сыворотки, так и насыщению трансферрина. Существуют следующие регуляторы уровня гепсидина в крови: запасы железа, анемия, гипоксия, воспаление [32].

Повышенный уровень гепсидина, наблюдаемый у больных с ХБП, может быть изменен путем снижения его синтеза или путем воздействия его антагонистов. Такие работы по изучению модуляторов гепсидина уже ведутся на мышцах. Что касается подхода к терапии, то не ясно, насколько велик риск повышения случаев развития инфекционного процесса у пациентов с ХБП, получающих терапию при использовании этих препаратов [25].

Гипореактивность к ЭСП

Состояние, когда повышение доз ЭСП не вызывает увеличение уровня гемоглобина, называют гипореактивностью к ЭСП или «устойчивостью». Гипореактивность к ЭСП в терапии анемии при

Таблица 3

Потенциально корректируемые и некорректируемые причины, вовлеченные в развитие анемии при ХБП [9]

Легко корректируемые	Потенциально корректируемые	Некорректируемые
Абсолютный дефицит железа Дефицит В ₁₂ / фолатов Гипотиреоз Ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина Неподатливость терапии	Инфекция/воспаление Недодиализ Гемолиз Кровотечения Гиперпаратиреоз ПКА Опухоли Белково-энергетическая недостаточность	Гемоглобинопатии Патология костного мозга

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; ПКА – парциальная красно-клеточная анемия.

Таблица 4

Практические подходы к лечению при сниженной чувствительности к ЭСП [9]

Тест	Результаты и действия
Оценить чувствительность препарата	Если низкая, попытаться улучшить (при самостоятельном введении ЭСП)
Число ретикулоцитов	Если >130 000/мкл, искать кровопотери (эндоскопия, колоноскопия), исключить гемолиз
Уровень В ₁₂ /фолатов	Если низкие, восполнить
Показатели обмена железа	Если показатели низкие, восполнить
Уровень ПТГ	Если повышенный, скорректировать гиперпаратиреоз
Уровень СРБ	Если повышен, выявить и лечить инфекцию и воспаление
Недостаточная «доза» диализа	Повысить эффективность диализа
Терапия иАПФ/БРА	Рассмотреть снижение дозы или отмену
Биопсия костного мозга	Воздействия в соответствии с выявленным диагнозом: дискразия, инфильтрация, фиброз

Примечание. иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина; СРБ – С-реактивный белок; ПТГ – паратиреоидный гормон.

ХБП у детей является актуальной проблемой. В исследовании NAPRTCS > 20% детей с IV стадией ХБП имеют низкий уровень гемоглобина, не смотря на лечение ЭСП. В большинстве центров лечение гипореактивности ЭСП подразумевает увеличение доз ЭСС [8].

Гипореактивность к ЭСП у детей и взрослых, по данным KDIGO (2012) [25], можно разделить на исходную и приобретенную: исходная (начальная), если не достигнуто повышение уровня гемоглобина от базового в течение одного месяца от начала терапии ЭСП, последующая (приобретенная). Необходимость в повышении доз ЭСП на 50% предыдущей дозы, при которой уровень гемоглобина стабилизируется [25].

O.F Vamgbola и соавт. (2009) выявили клинические факторы, ассоциированные с плохим ответом на ЭСП, среди детей на гемодиализе (хроническое воспаление, дефицит питания, неадекватный диализ, высокий индекс массы тела, сахарный диабет, предикторы плохой реакции) [26].

В табл. 3 представлены основные потенциально корректируемые и некорректируемые причины, вовлеченные в развитие анемии при ХБП в дополнение к дефициту ЭПО.

В табл. 4 представлены практические подходы к лечению анемии у пациентов с ХБП при сниженной чувствительности к ЭСП.

Согласно рекомендациям KDIGO (2012), пациентам, у которых все корректируемые причины исправлены в максимально возможной степени, но недостаточная чувствительность сохраняется, показано осторожное продолжение терапии ЭСП с увеличением дозы до величины, в 4 раза превышающей начальную для предотвращения дальнейшего снижения гемоглобина. Гемотрансфузию можно использовать для предотвращения или лечения связанных с анемией симптомов и признаков. В терапии следует принимать во внимание толерантность к анемии каждого пациента, потенциальные преимущества и риски, связанные с увеличением гемоглобина только за счет высоких доз ЭСП [9].

Принимая во внимание непропорционально высокие летальность и заболеваемость среди пациентов со сниженной чувствительностью и дополнительные расходы на терапию ЭСП, вызванные сниженной чувствительностью, требуются дальнейшие исследования по поиску причин ее и методов коррекции [8].

В соответствии с рекомендациям K/DOQI (2006) и KDIGO(2012), L-карнитин, пентоксифиллин, андрогены, витамин С, витамин D, витамин Е, фолиевую кислоту не рекомендовано использовать в лечении анемии при ХБП [8, 11]. В настоящее время доказательных результатов в пользу использования этих средств не существует.

Таблица 5

Показания к гемотрансфузиям [9]

Показание	Комментарий
При необходимости быстрой коррекции анемии, для стабилизации состояния пациента (например, при острой кровопотере, при ишемии миокарда)	Инфузия эритроцитной массы показана в следующих ситуациях: а) быстрая острая кровопотеря; б) оценка кровопотери в 30–40% объема крови – 1500–2000 мл – с симптомами тяжелой кровопотери; в) оценка кровопотери в <25–30% без признаков продолжающегося кровотечения, но при наличии симптомов гиповолемии, не уступающих восполнению объема коллоидами/кристаллоидами; г) у пациентов с сопутствующей патологией гемотрансфузия может потребоваться при кровопотере меньшей степени тяжести
При необходимости быстрой предоперационной коррекции уровня гемоглобина	Не показаны при уровне гемоглобина более 100 г/л, но должны проводиться при гемоглобине ниже 70 г/л. Если уровень гемоглобина ниже 70 г/л, и пациент стабилен, следует перелить две дозы эритроцитной массы и повторно оценить клиническое состояние и уровень гемоглобина. Для диапазона уровня гемоглобина от 70 до 100 г/л точная тактика не ясна
Присутствие симптомов и признаков анемии у пациентов, у которых терапия ЭСП неэффективна (например, патология костного мозга, гемоглобинопатии, резистентность к ЭСП)	Пациенты с хронической анемией (например с синдромами патологии костного мозга) могут быть зависимы от инфузий эритроцитной массы на протяжении месяцев или лет, что может привести к перегрузке железом. Приблизительно 200 мг железа вводится с каждой дозой эритроцитов; это железо освобождается из гемоглобина введенных эритроцитов и метаболизируется после распада клеток. Принимая во внимание прогрессирующую утрату жизнеспособности эритроцитов в ходе хранения, для максимизации длительности циркуляции введенных эритроцитов следует использовать наиболее свежие дозы. Гемосидероз может приводить к повреждению органов, когда доза введенного железа приближается к 15–20 г; это количество содержится в 75–100 дозах эритроцитов. Вопрос об инфузии эритроцитной массы пациентам с приобретенной или врожденной гемолитической анемией – более сложный
Присутствие симптомов и признаков анемии у пациентов, для которых риск применения ЭСП выше преимуществ	ЭСП следует применять с большой осторожностью (если вообще применять) при онкологических заболеваниях в анамнезе

Неотложное лечение анемии

В определенных острых клинических ситуациях проводится гемотрансфузия, когда выгоды от переливания эритроцитов превышают риски, эти ситуации включают в себя коррекцию анемии для стабилизации состояния пациента (например, острое кровотечение, нестабильная ишемическая болезнь сердца); быструю предоперационную коррекцию уровня гемоглобина [9].

В некоторых экстренных клинических ситуациях для немедленной коррекции анемии может потребоваться инфузия эритроцитарной массы. Такие ситуации включают в себя острую тяжелую кровопотерю и другие состояния, вызванные анемией, например, острая ишемия миокарда. Когда требуется срочная операция, то гемотрансфузия может быть проведена для быстрой предоперационной коррекции уровня гемоглобина. Критический уровень гемоглобина для таких ситуаций не определен, но, по данным KDIGO (2012), предлагается рассматривать необходимость в гемотрансфузии при уровне гемоглобина менее 70 г/л [8].

Табл. 5 суммирует подходы к использованию гемотрансфузий для лечения анемии при ХБП по данным KDIGO (2012) [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование препаратов железа и ЭСП является золотым стандартом терапии анемии при ХБП на додиализной и диализной стадиях у детей. Разработка новых препаратов для лечения анемии при ХБП у детей продолжается. В новой стратегии терапии анемии при ХБП разрабатываются HIF-стабилизаторы, которые стимулируют факторы, индуцированные гипоксией (hypoхia inductor factors – HIF's) при сниженном синтезировании; изучается воздействие на гены ЭПО для повышенного синтеза уровня эритропоэтина; выполняется оценка доступности ингибиторов ГАТА, которые стимулируют экспрессию генов ЭПО, эритропоэз; исследуется воздействие на медиаторы выживания эритроида белкового продукта роста тормозного специфического гена (Gas-6), который опосредует выживание клеточных линий эритроида; в экспериментах изучаются модуляторы гепсидина. Важно проводить стандартизированное лечение анемии при ХБП у детей и минимизировать риски побочных эффектов и осложнений, связанных с использованием препаратов железа и ЭПО.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6 (4): 11-17 (Smirnov AV, Esajan AM, Kajukov IG. Hronicheskaja bolezn' pochek: na puti k edinstvu predstavlenij. *Nefrologija* 2002; 6 (4): 11-17)
2. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. *Нефрология* 2006; 10 (1): 7-13 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kajukov IG i dr. Jepidemiologija i social'no-jekonomicheskie aspekty hronicheskoy boleznj pochek. *Nefrologija* 2006; 10 (1): 7-13]
3. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Рекомендации Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых. Левша, СПб, 2008; 51 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Kajukov IG i dr. Rekomendacii Nauchno-issledovatel'skogo instituta nefrologii Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. akad. I.P. Pavlova: opredelenie, klassifikacija, diagnostika i osnovnye napravlenija profilaktiki hronicheskoy boleznj pochek u vzroslyh. Levsha, SPb, 2008; 51]
4. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Проблема модификации классификации хронической болезни почек. *Нефрология* 2010; 15(2):7-15 [Smirnov AV, Dobronravov VA, IG i dr. Problema modifikacii klassifikacii hronicheskoy boleznj pochek. *Nefrologija* 2010; 15(2):7-15]
5. Greenbaum LA. Anemia in Chronic Renal Disease. In: Geary DF, Schaefer F, eds. *Comprehensive pediatric nephrology*. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2008;761-772
6. Atkinson MA, Furth SL. Anemia in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 635-641
7. Koshiy SM, Geary DF. Anemia in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2008; 23: 209-219
8. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter. Suppl* 2012; 2: 331-335
9. Практические клинические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012. *Нефрология и диализ* 2012; 15 (1): 14-53 [Prakticheskie klinicheskie rekomendacii KDIGO po anemii pri hronicheskoy boleznj pochek 2012. *Nefrologija i dializ*. 2012; 15 (1): 14-53]
10. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). National costing report: anaemia management in people with CKD. Implementing NICE guidance in England. Issued: February 2011. This updates and replaces NICE clinical guideline 39
11. K/DOQI; National Kidney Foundation III Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease in Children. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47 (3): 86-108
12. Эттингер ОА, Зеновко ИК, Гендин ТЕ. Анемия при хронической болезни почек: роль препаратов железа. *Лечебное дело* 2012; 4: 38-46 [Jettinger OA, Zenovko IK, Gendin TE. Anemija pri hronicheskoy boleznj pochek: rol' preparatov zheleza. *Lechebnoe delo* 2012; 4: 38-46]
13. Albaramki J, Hodson EM, Craig JC, Webster AC. Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1: CD 007857. doi
14. Warady BA, Kausz A, Lerner G et al. Iron therapy in the pediatric hemodialysis population. *Pediatr Nephrol* 2004; 19 (6): 655-661
15. Rozen-Zvi B, Gaftor-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gaftor U. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52 (5): 897-906
16. Morgan HE, Holt RC, Jones CA, Judd BA. Intravenous iron treatment in paediatric chronic kidney disease patients not on erythropoietin *Pediatr Nephrol* 2007; 22 (11): 1963-1965
17. Моисеев СВ. Железа карбоксимальтозат (Феринжект®) – новый внутривенный препарат для лечения железодефицитной анемии. *Клиническая фармакология и терапия* 2012; 21 (2): 2-7 [Moiseev SV. Zheleza karboksimal'tozat (Ferinzhjekt®) – novyj vnutrivennyj preparat dlja lechenija zhelezodeficitnoj anemii. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*

2012; 21 (2): 2-7]

18. Warady BA, Zobrist RH, Finan E. Sodium ferric gluconate complex maintenance therapy in children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2006; 21 (4): 553–560

19. Goldstein SL, Morris D, Warady BA. Comparison of the safety and efficacy of 3 iron sucrose iron maintenance regimens in children, adolescents, and young adults with CKD: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2013; 61 (4): 588- 597

20. Moorani KN, Asim S. Parenteral iron sucrose in iron deficiency anaemia of paediatric chronic kidney disease. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2011; 23 (3): 47-50

21. Van Buren P, Velez RL, Vaziri ND, Zhou XJ. Iron overload: a contributor to adverse outcomes in randomized trials of anemia correction in CKD. *Int Urol Nephrol*. 2012; 44 (2): 499-507

22. Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject®): structure/reactivity relationships of iron preparations. *Port. J. Nephrol. Hypert* 2009; 23 (1): 11-16

23. Warady BA, Zobrist RH, Wu J, Finan E. Ferrlecit Pediatric Study Group. Sodium ferric gluconate complex therapy in anemic children on hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: 1320–1327

24. Morgan HE, Gautam M, Geary DF. Maintenance intravenous iron therapy in pediatric hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 779–783

25. Warady BA, Silverstein DM. Management of anemia with erythropoietic-stimulating agents in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29 (9): 1493-1505

26. Bamgbola OF, Kaskel FJ, Coco M. Analyses of age, gender and other risk factors of erythropoietin resistance in pediatric and adult dialysis cohorts. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 571–579

27. De Palo T., Giordano M., Palumbo F. et al. Clinical experience with darbepoietin alfa (NESP) in children undergoing hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2004; 19 (3): 337–340

28. Шило В.Ю. Новый эритропоэз-стимулирующий препарат Аранесп (дарбэпоэтин альфа) в коррекции анемии

почечного генеза Рабочая группа по анемии (РГА); Центр диализа при ГКБ № 20, г. Москва. *Нефрология и диализ* 2007, 9 (3): 216-223 [Shilo VJu. Novyj jeritropojez-stimulirujushhij preparat Aranesp (darbepojetin al'fa) v korrekcii anemii pochechnogo geneza Rabochaja gruppa po anemii (RGA); Centr dializa pri GKB № 20, g. Moskva. *Nefrologija i dializ* 2007, 9 (3): 216-223]

29. Schmitt CP, Nau B, Brummer C, Rosenkranz J, Schaefer F. Increased injection pain with darbepoetin-alpha compared to epoetin-beta in paediatric dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant* 2006; 21: 3520–3524

30. Hattori M, Uemura O, Hataya H, Ito S, Hisano M, Ohta T, Fujinaga S, Kise T, Gotoh Y, Matsunaga A, Ito N, Akizawa T; The KRN321 Pediatric Study Group. Efficacy and safety of darbepoetin alfa for anemia in children with chronic kidney disease: a multicenter prospective study in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2014; 18 (4): 634- 641

31. Can C, Emre S, Bilge I, Yilmaz A, Şirin A. Comparison of recombinant human erythropoietin and darbepoetin alpha in children. *Pediatr Int*. 2013;55(3):296-299

32. Лысова. Е.В., Савенкова Н.Д. Особенности синдрома анемии при хронической болезни почек у детей. *Нефрология* 2014, 18(3):34-44 [Lysova. E.V., Savenkova N.D. Osobennosti sindroma anemii pri hronicheskoy bolezni pochek u detej. *Nefrologija* 2014, 18(3): 34-44]

33. Nangaku M, Eckardt KU. Hypoxia and the HIF system in kidney disease. *J Mol Med*. 2007; 85(12): 1325–1330

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 21.10.2014 г.
Принята в печать: 05.03.2015 г.