



Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012

KDIGO Clinical Practice Guideline 2012 for Anemia in Chronic Kidney Disease

Ключевые слова: анемия при ХБП, Клинические практические рекомендации, эритропоэз-стимулирующие средства, KDIGO, рекомендации, основанные на доказательствах, железо, систематический обзор.

Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек (ХБП) 2012 г. имеют своей целью обеспечить необходимую информацию для диагностики, оценки, ведения и лечения всех пациентов с ХБП (детей и взрослых на додиализной стадии, на диализе и после трансплантации почки) с анемией или риском развития анемии. Формированию рекомендаций предшествовал длительный процесс сбора и оценки доказательств. Рекомендации содержат главы, касающиеся диагностики и оценки анемии при ХБП и использования различных терапевтических средств (препаратов железа, эритропоэз-стимулирующих средств и др.) и гемотрансфузий как методов лечения анемии. Подходы к лечению рассмотрены в отдельных главах, рекомендации основаны на систематическом обзоре соответствующих исследований. Оценка качества доказательности и силы рекомендаций построена на системе присвоения СТЕПЕНЕЙ. Обсуждаются противоречия и ограничения доказательности, приводятся предложения по проведению дальнейших исследований.

The 2012 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease aims to provide guidance on diagnosis, evaluation, management and treatment for all CKD patients (non-dialysis, dialysis, kidney transplant recipients and children) at risk of or with anemia. Guideline development followed an explicit process of evidence review and appraisal. The guideline contains chapters addressing diagnosis and evaluation of anemia in CKD and the use of various therapeutic agents (iron, ESAs and other agents) and red cell transfusion as means of treatment. Treatment approaches are addressed in each chapter and guideline recommendations are based on systematic reviews of relevant trials. Appraisal of the quality of the evidence and the strength of recommendations followed the GRADE approach. Ongoing areas of controversies and limitations of the evidence are discussed and additional suggestions are also provided for future research.

Key words: Anemia in CKD, Clinical practice guideline, erythropoiesis-stimulating agent, KDIGO, evidence-based recommendation, iron, systematic review.

*Перевод с английского АЮ. Земченкова под редакцией Е.В. Захаровой.
Перевод вытиснен по поручению и одобрен KDIGO.*

Цитирование. При цитировании этого документа необходимо соблюдать следующий формат: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2.

Члены рабочей группы

Председатели рабочей группы

Джон МакМюррей, Великобритания; Патрик Пэрфри, Канада

Рабочая группа

Джон Адамсон, США; Педро Альяма, Испания; Джеффри Бернс, США; Джулия Болиус, Швейцария; Тильман Дрюке, Франция; Фредерик Финкельштейн, США; Стивен Фишдейн, США; Томас Ганц, США; Йен Макдугал, Великобритания; Рут Макдоналд, США; Лоренс МакМагон, Австралия; Грегорио Обрадор, Мексика; Джованни Стриполи, Италия; Гюнтер Вейсс, Австрия; Анджей Виечек, Польша

Предисловие

Мы надеемся, что этот документ будет служить нескольким полезным целям. Наша первичная цель – улучшение медицинской помощи пациенту. Короче говоря, мы рассчитываем достичь ее, помогая клиницистам в ознакомлении и лучшем понимании доступных доказательств (или отсутствия таковых), которые определяют текущую клиническую практику. Представляя всесторонние доказательные рекомендации, этот документ также определяет области, где доказательства недостаточны и требуются исследования. Помощь в определении актуальных областей исследований является часто игнорируемой, но очень важной функцией в развитии клинических практических рекомендаций.

Мы использовали систему GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) для оценки силы доказательств и убедительности рекомендаций. В целом только 2 рекомендациям (5,4%) по общему качеству доказательности присвоен уровень «А», тогда как 9 (24,3%) оценены как «В», 14 (37,8%) – как «С», а 12 (32,4%) – как «D». Хотя помимо качества доказа-

тельств имеются и другие причины, чтобы оценить силу рекомендаций как «1» или «2», в целом она коррелирует с качеством доказательств. Так, 15 рекомендаций (40,5%) имеют степень «1», а 22 рекомендации (59,5%) имеют степень «2». Таким образом, 2 рекомендации (5,4%) оцениваются как «1А», 8 (21,6%) – «1В», 1 (2,7%) – «1С» и 4 (10,8%) – «1D». Ни одна рекомендация не оценена как «2А»; 1 рекомендация (2,7%) имеет оценку «2В», 13 рекомендаций (35,1%) – «2С» и 8 рекомендаций (21,6%) – «2D». 22 рекомендации (37,3%) не имеют оценки.

Существует мнение, что по тем вопросам, где доказательства слабы, создавать рекомендации не следует. Однако клиницисты в своей ежедневной практике должны принимать клинические решения, и часто звучит вопрос: «Что делают эксперты в таких условиях?» Мы предпочитаем дать рекомендации, а не хранить молчание. Эти рекомендации часто оцениваются как имеющие низкие уровни силы рекомендаций и качества доказательств или вовсе не имеют оценки. Важно, чтобы пользователи рекомендаций были осведомлены об этом (смотри Примечание). В любом случае рекомендации для клиницистов обозначают точку старта, а не финиша в их обращении к специфическим вопросам лечения, имеющим отношение к пациентам, которых они видят в ежедневной практике.

Мы благодарим сопредседателей Рабочей группы, Джона МакМюррея и Пэта Пэрфри, а также всех членов Рабочей группы, которые пожертвовали многими часами своего времени, разрабатывая рекомендации. Мы благодарим также членов команды обзора доказательств и персонал Национального почечного фонда, которые сделали возможным реализацию проекта. Наконец, отдельную благодарность мы хотели бы выразить многим членам Совета KDIGO и специалистам, которые потратили свое время, анализируя рекомендации и высказывая очень полезные предложения.

Бертрам КАЗИСКЕ,
сопредседатель KDIGO

Дэвид ВЕЛЕР,
сопредседатель KDIGO

ПРИМЕЧАНИЯ

Раздел I. Применение Клинических практических рекомендаций

Данные Клинические практические рекомендации основаны на систематическом литературном обзоре, проведенном до октября 2010 года и дополненном доказательствами, полученными к марту 2012 года. Рекомендации созданы для представления доступной информации и содействия в принятии решений. Они не предназначены для определения стандарта медицинской помощи и не должны рассматриваться как таковой, равно как и интерпретироваться как назначение единственно возможного курса лечения. Разнообразие в практике неизбежно и адекватно, когда клиницист принимает во внимание нужды каждого пациента, доступность ресурсов и ограничения, присущие медицинскому учреждению. Каждый профессионал в сфере здравоохранения, использующий рекомендации, берет на себя ответственность за оценку соответствия применяемых рекомендаций для каждой практической кли-

нической ситуации. Рекомендации по исследованиям, содержащиеся в этом документе, носят общий характер и не представляют собой конкретного протокола.

Раздел II. Раскрытие конфликта интересов

KDIGO прилагает все усилия для того, чтобы избежать любых возможных конфликтов интересов, которые могут возникнуть в результате личных, профессиональных и деловых взаимоотношений членов Рабочей группы. Все члены Рабочей Группы были обязаны заполнить и подписать специальные формы и раскрыть все отношения, которые могли бы быть источником действительных или кажущихся конфликтов интересов. Эти документы обновлялись ежегодно, и вся информация уточняется. Все сообщенные данные хранятся в Национальном почечном фонде и приведены в опубликованном окончательном варианте рекомендаций.

Сокращения			
НТС	– насыщение трансферрина	CHOIR	– исследование Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency
ПККА	– парциальная красно-клеточная аплазия	CREATE	– исследование Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment With Epoetin Beta Trial
РКИ	– рандомизированные клинические исследования	EQ-5D	– опросник оценки качества жизни (A measure of health status from the EuroQol Group)
рчЭПО	– рекомбинантный человеческий эритропоэтин	FACT-fatigue	– опросник оценки качества жизни (Functional Assessment of Cancer Therapy–Fatigue)
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации	ISN	– Международное общество нефрологов
ХБП	– хроническая болезнь почек	SF-36	– опросник для оценки качества жизни (36-Item Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey)
ЭПО	– эритропоэтин	TREAT	– исследование Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy
ЭПО-альфа	– эритропоэтин альфа		
ЭПО-бета	– эритропоэтин бета		
ЭСС	– эритропоэз-стимулирующие средства		
CERA	– длительно-действующий активатор рецепторов эритропоэтина (Continuous erythropoietin receptor activator)		

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Глава 1. Диагностика и оценка анемии при ХБП

ВЫЯВЛЕНИЕ АНЕМИИ

Частота проведения тестов на анемию

1.1.1. У пациентов без анемии (смотри определение ниже в Рекомендации 1.3.1 для взрослых и в Рекомендации 1.3.2 для детей) измеряйте концентрацию гемоглобина при наличии клинических показаний и (*нет степени*):

- по меньшей мере, ежегодно у пациентов с ХБП 3;
- по меньшей мере, дважды в год у пациентов с ХБП 4–5 до диализа;
- по меньшей мере, каждые три месяца у пациентов с ХБП 5 на гемодиализе и на перитонеальном диализе.

1.1.2. У пациентов с анемией, не получающих лечения ЭСС, измеряйте концентрацию гемоглобина при наличии клинических показаний и (*нет степени*):

- по меньшей мере, каждые три месяца у пациентов с ХБП 3–5 до диализа и на перитонеальном диализе;
- по меньшей мере, ежемесячно у пациентов с ХБП 5 на гемодиализе [смотри Рекомендации 3.12.1–3.12.3 об измерении концентрации гемоглобина у пациентов, получающих лечение ЭСС].

Диагностика анемии

1.2.1. Анемия диагностируется у взрослых и детей старше 15 лет с ХБП, если концентрация гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и ниже 120 г/л у женщин (*нет степени*).

1.2.2. Анемия диагностируется у детей с ХБП, если концентрация гемоглобина ниже 110 г/л у детей от полугода до 5 лет, ниже 115 г/л у детей 5–12 лет и ниже 120 г/л у детей 12–15 лет (*нет степени*).

Обследование при анемии

1.3. Для пациентов с ХБП и анемией (независимо от возраста и стадии ХБП) в первичное обследование включаются (*нет степени*):

- анализ крови клинический (АКК), включающий концентрацию гемоглобина, индексы эритроцитов, количество и дифференциальный подсчет лейкоцитов, количество тромбоцитов;
- абсолютное число ретикулоцитов;
- уровень ферритина сыворотки;
- насыщение трансферрина сыворотки (НТС);
- уровни витамина В₁₂ и фолатов в сыворотке.

Глава 2. Использование железа для лечения анемии при ХБП

ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА

2.1.1. При назначении терапии железом следует соотносить потенциальные преимущества предотвращения или минимизации переливания крови, терапии ЭСС и связанных с анемией симптомов с рисками вреда для отдельных пациентов (анафилактикоидные или другие острые реакции, неизвестные долгосрочные эффекты) (*нет степени*).

2.1.2. У пациентов с ХБП и анемией, не получающих терапии железом или ЭСС, мы предлагаем провести пробную терапию внутривенными препаратами железа (или 1–3-месячный курс пероральных препаратов железа у пациентов на додиализных стадиях ХБП, если (2С):

- желательнее добиться увеличения концентрации гемоглобина без начала терапии ЭСС и
- НТС (TSAT) \leq 30% и ферритин \leq 500 нг/мл (мкг/л).

2.1.3. У пациентов с ХБП на терапии ЭСС, которые не получают дополнительной терапии железом, мы предлагаем провести пробную

терапию внутривенными препаратами железа (или 1–3-месячный курс пероральных препаратов железа у пациентов на додиализных стадиях ХБП), если (2C):

- желательно добиться увеличения концентрации гемоглобина или снизить дозу ЭСС и
- НТС (TSAT) \leq 30% и ферритин \leq 500 нг/мл (мкг/л).

2.1.4. У пациентов с додиализной стадией ХБП, которым требуется восполнение железа, выбирайте путь введения железа, основываясь на тяжести дефицита железа, наличии венозного доступа, ответе на предшествовавшую терапию пероральными препаратами, наличии побочных эффектов при лечении пероральными и внутривенными препаратами, приверженности пациента лечению и стоимости лечения (*нет степени*).

2.1.5. Руководствуйтесь в последующем применении препаратов железа ответом гемоглобина на проведенную терапию железом, наличием продолжающихся потерь железа, результатами тестов на запасы железа (НТС – TSAT и уровнем ферритина), концентрацией гемоглобина, ответом на терапию ЭСС и их дозой, происходящим изменением каждого параметра и клиническим состоянием пациента (*нет степени*).

2.1.6. Для всех детей с ХБП с анемией, не находящихся на терапии железом и ЭСС, мы рекомендуем пероральные препараты железа (или внутривенные – для пациентов на гемодиализе), если НТС (TSAT) \leq 20% и ферритин \leq 100 нг/мл (мкг/л) (1D).

2.1.7. Для всех детей с ХБП с анемией, находящихся на терапии ЭСС и не получающих препаратов железа, мы рекомендуем пероральные препараты железа (или внутривенные – для пациентов на гемодиализе) для поддержания НТС (TSAT) $>$ 20% и ферритина $>$ 100 нг/мл (мкг/л) (1D).

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА

2.2.1. Оценивайте состояние обмена железа (НТС – TSAT и ферритин), по меньшей мере, каждые 3 месяца терапии ЭСС, а также для решения о старте или продолжении терапии железом (*нет степени*).

2.2.2. Оценивайте состояние (НТС – TSAT и ферритин) чаще в начале терапии ЭСС или при увеличении их дозы, при наличии кровопотерь, при оценке ответа на терапию после курса внутривенного железа и при других обстоятельствах, когда запасы железа могут истощаться (*нет степени*).

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ В ОТНОШЕНИИ ТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОМ

2.3. При внутривенном введении начальной дозы декстрана железа мы рекомендуем (1B), а при внутривенном введении начальной дозы

препарата железа не на основе декстрана мы предлагаем (2C), чтобы пациент наблюдался в течение 60 минут после инфузии; при этом должно быть доступно реанимационное оборудование и медикаменты, а также подготовленный персонал – для оценки и лечения серьезных побочных эффектов.

Терапия железом во время инфекций

2.4. Избегайте внутривенного применения железа при активных системных инфекциях (*нет степени*).

Глава 3. Использование ЭСС и других препаратов для лечения анемии при ХБП

НАЧАЛО ТЕРАПИИ ЭСС

3.1. Исключите все корректируемые причины анемии (включая дефицит железа и состояние воспаления) до начала терапии ЭСС (*нет степени*).

3.2. При назначении и продолжении терапии ЭСС мы рекомендуем соотносить потенциальные преимущества уменьшения частоты переливаний крови и связанных с анемией симптомов с рисками вреда для отдельных пациентов (инсульт, утрата сосудистого доступа, гипертензия) (1B).

3.3. Мы рекомендуем использовать ЭСС с большой осторожностью (если использовать вообще) у пациентов с ХБП и активными злокачественными новообразованиями (особенно если ожидаемый исход – излечение) (1B), у пациентов с инсультом в анамнезе (1B) или злокачественными опухолями в анамнезе (2C).

3.4.1. У взрослых пациентов с ХБП без диализа при концентрации гемоглобина \geq 100 г/л мы предлагаем не начинать терапию ЭСС (2D).

3.4.2. У взрослых пациентов с ХБП без диализа при концентрации гемоглобина $<$ 100 г/л мы предлагаем индивидуализировать решение о начале терапии ЭСС на основании скорости снижения гемоглобина, предшествовавшем ответе на терапию железом, риска потребности в трансфузиях, рисков, связанных с терапией ЭСС, и наличия симптомов, относящихся к анемии (2C).

3.4.3. У пациентов с ХБП 5 на диализе мы предлагаем, чтобы терапия ЭСС использовалась для предотвращения падения гемоглобина ниже 90 г/л путем начала терапии ЭСС при концентрации гемоглобина 90 и 100 г/л (2B).

3.4.4. Обоснована индивидуализация терапии, поскольку у некоторых пациентов может улучшиться качество жизни при более высоком гемоглобине, и терапия ЭСС может быть начата при гемоглобине выше 100 г/л (*нет степени*).

3.4.5. Для всех детей с ХБП мы предлагаем, чтобы выбор концентрации гемоглобина, при котором начинается терапия ЭСС у каждого пациента, основывался бы на рассмотрении

потенциальных преимуществ (например, улучшение качества жизни, посещение школы/успеваемость, предотвращение гемотрансфузий) и потенциальных рисков (2D).

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ЭСС

3.5.1. В целом мы предлагаем не использовать ЭСС для поддержания концентрации гемоглобина выше 115 г/л у взрослых пациентов с ХБП (2C).

3.5.2. Индивидуализация терапии будет необходима, поскольку у некоторых пациентов может улучшаться качество жизни при концентрациях гемоглобина выше 115 г/л, и они будут готовы мириться с риском осложнений (*нет степени*).

3.6. Мы рекомендуем, чтобы у всех взрослых пациентов ЭСС не использовались для намеренного увеличения концентрации гемоглобина выше 130 г/л (1A).

3.7. У всех детей с ХБП, получающих ЭСС, мы предлагаем, чтобы целевая концентрация гемоглобина находилась в диапазоне 110–120 г/л (2D).

ДОЗИРОВАНИЕ ЭСС

3.8.1. Мы рекомендуем определять начальную дозу ЭСС, основываясь на концентрации гемоглобина, массе тела и клинической ситуации (1D).

3.8.2. Мы рекомендуем, чтобы коррекция дозы ЭСС основывалась на концентрации гемоглобина, скорости изменения концентрации гемоглобина, текущей дозе ЭСС и клинической ситуации (1B).

3.8.3. Мы предлагаем при необходимости понизить концентрацию гемоглобина отдавать предпочтение снижению дозы ЭСС, а не его полной отмене (2C).

3.8.4. Оцените повторно дозу ЭСС, если (*нет степени*):

- пациент испытывает побочные эффекты ЭСС;
- у пациента имеется острое или прогрессирующее заболевание, которое может снизить чувствительность к ЭСС (смотри Рекомендации 3.13.1–3.13.2).

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭСС

3.9.1. У пациентов с ХБП 5 на гемодиализе, гемофильтрации или гемодиафильтрации мы предлагаем внутривенный или подкожный путь введения ЭСС (2C).

3.9.2. У пациентов с ХБП без диализа и с ХБП 5 на перитонеальном диализе мы предлагаем подкожный путь введения ЭСС (2C).

Частота применения

3.10. Мы предлагаем определять частоту введения ЭСС, основываясь на стадии ХБП, условиях лечения, рассмотрении эффективности,

переносимости, предпочтений пациента и типа ЭСС (2C).

ТИП ЭСС

3.11.1. Мы рекомендуем выбирать ЭСС, основываясь на балансе информации по фармакодинамике, безопасности, данных по клиническим результатам, стоимости и доступности (1D).

3.11.2. Мы предлагаем использовать только ЭСС, одобренные независимым регуляторным агентством. Среди «копийных» образцов ЭСС следует использовать только истинные биоаналоги (2D).

ИССЛЕДОВАНИЕ И КОРРЕКЦИЯ ПРИЧИН НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ДОСТИЖЕНИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ НАМЕЧЕННОГО УРОВНЯ ГЕМОГЛОБИНА

Частота мониторинга

3.12.1. В начальной фазе терапии ЭСС измеряйте концентрацию гемоглобина, по меньшей мере, ежемесячно (*нет степени*).

3.12.2. У пациентов с ХБП без диализа в поддерживающей фазе измеряйте концентрацию гемоглобина, по меньшей мере, каждые три месяца (*нет степени*).

3.12.3. У пациентов с ХБП 5 на диализе в поддерживающей фазе измеряйте концентрацию гемоглобина, по меньшей мере, ежемесячно (*нет степени*).

Исходно пониженная чувствительность к ЭСС

3.13.1. Если концентрация гемоглобина не увеличилась за месяц терапии ЭСС в соответствующей массе тела дозе, следует рассматривать пациента как имеющего пониженную чувствительность к ЭСС (*нет степени*).

3.13.2. У пациентов с пониженной чувствительностью к ЭСС мы предлагаем избегать повторных увеличений доз выше двойной начальной скорректированной по массе тела дозы (*нет степени*).

Приобретенная пониженная чувствительность к ЭСС

3.14.1. Если после лечения стабильной дозой ЭСС для поддержания гемоглобина потребовалось два увеличения дозы до 50% сверх той, на которой концентрация гемоглобина была стабильной, следует рассматривать пациента как имеющего приобретенную пониженную чувствительность к ЭСС (*нет степени*).

3.14.2. У пациентов с приобретенной пониженной чувствительностью к ЭСС мы предлагаем избегать повторных увеличений доз более чем в два раза по сравнению с той, на которой был достигнут стабильный эффект (2D).

Коррекция низкой чувствительности к ЭСС

3.15.1. Обследуйте пациентов с исходной или приобретенной низкой чувствительностью и

проведите коррекцию ее специфических причин (*нет степени*).

3.15.2. Для пациентов с пониженной чувствительностью к ЭСС, сохраняющейся после устранения корректируемых причин, мы предлагаем индивидуализацию терапии в соответствии с относительными рисками и преимуществами (2D):

- снижения концентрации гемоглобина;
- продолжения ЭСС, если это требуется для поддержания концентрации гемоглобина, с тщательным рассмотрением требуемых доз;
- гемотрансфузий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

3.16.1. Мы не рекомендуем использование андрогенов в качестве дополнительной терапии (1B).

3.16.2. Мы предлагаем не использовать дополнения к терапии, включая витамин С, витамин D, витамин Е, фолиевую кислоту, L-карнитин и пентоксифиллин (2D).

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ ПАРЦИАЛЬНОЙ КРАСНО-КЛЕТОЧНОЙ АПЛАЗИИ (ПККА)

3.17.1. Обследуйте пациента на предмет возможной опосредованной антителами ПККА, если у пациента, получавшего лечение ЭСС более 8 нед., развивается следующее состояние (*нет степени*):

- внезапно снижается концентрация гемоглобина со скоростью 5–10 г/л за неделю *или* требуется 1–2 гемотрансфузии в неделю *и*
- число тромбоцитов и лейкоцитов в норме *и*
- абсолютное число ретикулоцитов менее 10 000/мкл.

3.17.2. Мы рекомендуем остановить терапию ЭСС у пациента с ПККА, опосредованной антителами (1A).

3.17.3. Мы рекомендуем использовать пегинесатид для лечения пациентов с ПККА, опосредованной антителами (1B).

ГЛАВА 1. ДИАГНОСТИКА И ОЦЕНКА АНЕМИИ ПРИ ХБП

ВЫЯВЛЕНИЕ АНЕМИИ

Исходная информация

У многих лиц анемия может быть начальным лабораторным признаком существующей медицинской проблемы. Следовательно, полный анализ крови, включая измерение концентрации гемоглобина, является стандартной частью общей оценки здоровья у большинства взрослых, страдают они ХБП или нет. У пациентов с ХБП, но со стабильной функцией почек появление или прогрессирование анемии может свидетельствовать о новой проблеме, которая приводит к кровопотере или влияет на продукцию эритроцитов. Анемию следует оценивать независимо от стадии ХБП для того, чтобы выявить все обратимые процессы,

Глава 4. Переливание эритроцитов в лечении анемии при ХБП

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЕРЕЛИВАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

4.1.1. При лечении хронической анемии мы рекомендуем избегать, где возможно, переливания эритроцитов для минимизации общих рисков, связанных с их использованием (1B).

4.1.2. У пациентов, подходящих для трансплантации, мы особенно рекомендуем избегать, где возможно, переливания эритроцитов для минимизации риска аллосенсибилизации (1C).

4.1.3. Мы предлагаем считать, что при лечении хронической анемии выгода от переливания эритроцитов может превысить риски в случаях когда (2C):

- терапия ЭСС неэффективна (например, гемоглобинопатия, недостаточность костно-мозгового кроветворения, резистентность ЭСС);
- риски терапии ЭСС могут превысить выгоды (например, предшествовавшее или существующее злокачественное новообразование, инсульт в анамнезе).

4.1.4. Мы предлагаем, чтобы решение о проведении гемотрансфузии основывалось бы не на произвольно выбранном критическом уровне гемоглобина, а определялось бы появлением симптомов, вызванных анемией (2C).

НЕОТЛОЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ

4.2. В определенных острых клинических ситуациях мы предлагаем проводить пациенту гемотрансфузию, когда выгоды от переливания эритроцитов перевесят риски; эти ситуации включают в себя случаи (2C):

- когда быстрая коррекция анемии требуется для стабилизации состояния пациента (например, острое кровотечение, нестабильная ишемическая болезнь сердца);
- когда требуется быстрая предоперационная коррекция уровня гемоглобина.

вносящие вклад в развитие анемии. Причины приобретенной анемии бесчисленны и слишком многочисленны, чтобы включить их в рекомендации, подобные настоящим. Исчерпывающий перечень причин и подходы к диагностике можно найти в стандартных учебниках по терапии и гематологии. Наиболее часто встречающаяся обратимая причина хронической анемии или ухудшения течения анемии у пациентов с ХБП иная, чем непосредственно связанная с ХБП анемия – дефицит железа.

Частота проведения тестов на анемию

1.1.1. У пациентов без анемии (смотри определение ниже в Рекомендации 1.3.1 для взрослых

и в Рекомендации 1.3.2 для детей) измеряйте концентрацию гемоглобина при наличии клинических показаний и (нет степени):

- по меньшей мере, ежегодно у пациентов с ХБП 3;
- по меньшей мере, дважды в год у пациентов с ХБП 4–5 до диализа;
- по меньшей мере, каждые три месяца у пациентов с ХБП 5 на гемодиализе и на перитонеальном диализе.

1.1.2. У пациентов с анемией, не получающих лечения ЭСС, измеряйте концентрацию гемоглобина при наличии клинических показаний и (нет степени):

- по меньшей мере, каждые три месяца у пациентов с ХБП 3–5 до диализа и на перитонеальном диализе;
- по меньшей мере, ежемесячно у пациентов с ХБП 5 на гемодиализе [смотри Рекомендации 3.12.1–3.12.3 об измерении концентрации гемоглобина у пациентов, получающих лечение ЭСС].

Обоснование

О развитии и прогрессировании анемии у пациентов с ХБП известно относительно немного. Следовательно, нельзя определить точно, с какой оптимальной частотой следует мониторировать возможное прогрессирование анемии. Рекомендация о том, что у пациента с ХБП следует регулярно проводить тесты на анемию, основана на данных, свидетельствующих, что в отсутствие применения эритропоэз-стимулирующих средств (ЭСС) по мере снижения скорости клубочковой фильтрации наблюдается прогрессирующее снижение уровня гемоглобина [1], указывая на потребность в регулярном наблюдении за его уровнем. На частоту мониторинга гемоглобина, независимо от стадии ХБП, должны влиять уровень гемоглобина (то есть более частое определение адекватно у пациентов с более тяжелой анемией) и скорость снижения уровня гемоглобина. По мере снижения функции почек и у пациентов с более далеко зашедшей стадией ХБП частота возникновения и распространенность анемии возрастает. Таким образом, для выявления пациентов с ХБП, которые нуждаются во вмешательстве в виде применения железа, ЭСС или даже требуют трансфузии, необходима большая частота определения уровня гемоглобина на более поздних стадиях ХБП.

Более частое определение гемоглобина рекомендуется у пациентов с анемией, не получающих ЭСС, с ХБП 5 на гемодиализе и на перитонеальном диализе: по меньшей мере, ежемесячно для пациентов на гемодиализе и, по меньшей мере, каждые три месяца у пациентов на перитонеальном диализе. У пациентов с ХБП 5 на гемодиализе анализ крови традиционно выполняется перед сеансом диализа в середине недели. Хотя это и необязательное требование, его выполнение уменьшит вариабельность значений гемоглобина из-за длительного перерыва между последним сеансом на одной неделе и первым – на следующей. Как и у всех пациентов, оценивать уровень гемоглобина следует и по клиническим показаниям: после значительных хи-

рургических вмешательств, госпитализаций, эпизодов кровотечений.

Не существует прямых доказательств для того, чтобы рекомендовать иную частоту мониторинга анемии у детей в сравнении со взрослыми. В исследовании CKiD (Chronic Kidney Disease in Children Prospective Cohort Study), оценивавшем 340 детей с ХБП в Северной Америке с использованием иогексола для определения СКФ [2], при величине последней ниже 43 мл/мин/1,73 м² наблюдалась линейная зависимость между уровнями гемоглобина и СКФ (3 г/л снижения гемоглобина на 5 мл/мин/1,73 м² уменьшения СКФ). Выше этой величины связь была незначимой (1 г/л снижения гемоглобина на 5 мл/мин/1,73 м² уменьшения СКФ). Поскольку расчетная СКФ (на основе креатинина сыворотки по формуле Шварца) может превышать истинную СКФ у детей [3], следует ожидать возможного снижения гемоглобина на более ранних стадиях ХБП, что требует соответствующего мониторинга. У детей с ХБП 5 на гемодиализе и на перитонеальном диализе ежемесячное мониторирование анемии является стандартной практикой.

Диагностика анемии

1.2.1. Анемия диагностируется у взрослых и детей старше 15 лет с ХБП, если концентрация гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин и ниже 120 г/л у женщин (нет степени).

1.2.2. Анемия диагностируется у детей с ХБП, если концентрация гемоглобина ниже 110 г/л у детей от полугода до 5 лет, ниже 115 г/л у детей 5–12 лет и ниже 120 г/л у детей 12–15 лет (нет степени).

Обоснование

Уровень гемоглобина, который трактуется как анемия и служит основанием для начала выявления ее причин, зависит от возраста и пола.

Рекомендованные уровни гемоглобина, начиная с которых диагностируется анемия, представляют определение анемии ВОЗ и обозначают отправную точку для обследования по поводу анемии применительно к общей популяции [4]. Дополнительным источником послужили результаты исследования NHANES III (США, 1988–94) среди детей от 1 до 19 лет [5] – табл. 1. Для детей от рождения до двух лет величины взяты из нормальных референтных значений [6] – табл. 2.

Эти уровни гемоглобина определены для установления диагноза анемии и начала обследования с целью поиска причин анемии, но не являются основанием для начала лечения анемии. При выявлении низкого гемоглобина следует, не основываясь в выводах на единственном определении, повторить его перед началом диагностического поиска.

Обследование при анемии

1.3. Для пациентов с ХБП и анемией (независимо от возраста и стадии ХБП) в первичное обследование включаются (нет степени):

- анализ крови клинический (АКК), включающий концентрацию гемоглобина, индексы

Таблица 1

Уровни гемоглобина, при которых следует начинать обследование по поводу анемии^a

Все расы и этнич. группы	Число детей	Средний Hb, г/дл (г/л)	Станд. отклон., г/дл (г/л)	Уровень для диагноза анемии (<5 перцентили), г/дл (г/л)
Мальчики				
1 год и старше	12623	14,7 (147)	1,4 (14)	12,1 (121)
1–2 года	931	12,0 (120)	0,8 (8)	10,7 (107)
3–5 лет	1281	12,4 (124)	0,8 (8)	11,2 (112)
6–8 лет	709	12,9 (129)	0,8 (8)	11,5 (115)
9–11 лет	773	13,3 (133)	0,8 (8)	12,0 (120)
12–14 лет	540	14,1 (141)	1,1 (11)	12,4 (124)
15–19 лет	836	15,1 (151)	1,0 (10)	13,5 (135)
Девочки				
1 год и старше	13749	13,2 (132)	1,1 (11)	11,4 (114)
1–2 года	858	12,0 (120)	0,8 (8)	10,8 (108)
3–5 лет	1337	12,4 (124)	0,8 (8)	11,1 (111)
6–8 лет	675	12,8 (128)	0,8 (8)	11,5 (115)
9–11 лет	734	13,1 (131)	0,8 (8)	11,9 (119)
12–14 лет ^b	621	13,3 (133)	1,0 (10)	11,7 (117)
15–19 лет ^b	950	13,2 (132)	1,0 (10)	11,5 (115)

Примечание. ^a данные NHANES III, США, 1988–94 (5); ^b месячные кровопотери способствуют снижению среднего уровня и 5-й перцентили.

эритроцитов, количество и дифференциальный подсчет лейкоцитов, количество тромбоцитов;

- абсолютное число ретикулоцитов;
- уровень ферритина сыворотки;
- насыщение трансферрина сыворотки (НТС);
- уровни витамина В₁₂ и фолатов в сыворотке.

Обоснование**Анализ крови клинический**

Клинический анализ крови дает информацию о тяжести анемии и адекватности реакции на нее костного мозга. Тяжесть анемии оценивается по гемоглобину, а не по гематокриту. Последний показатель относительно нестабилен, измерения его не стандартизованы и зависят от оборудования, его расчет на автоматическом анализаторе ведется опосредованно [7–9]. Не существует доказательств, поддерживающих иные рекомендации по началу оценки анемии у детей в сравнении со взрослыми.

В дополнение к концентрации гемоглобина важную информацию могут давать другие показатели клинического анализа крови. Анемия при ХБП гипопролиферативная, как правило, нормохромная и нормоцитарная, то есть морфологически неотличима от анемии хрониче-

Таблица 2

Уровни гемоглобина у детей от рождения до 24 месяцев, при которых следует начинать обследование по поводу анемии

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

ческих заболеваний [10]. Дефицит фолатов и витамина В₁₂ может привести к макроцитозу, а дефицит железа и врожденные нарушения синтеза гемоглобина (например, α- или β-талассемия) – к микроцитозу. Дефицит железа, особенно длительно существующий, проявляется гипохромией (низкое содержание гемоглобина в эритроците [MCH]). Макроцитоз с лейкопенией или тромбоцитопенией указывает на генерализованное нарушение гемопоэза, вызванное токсинами (например, алкоголем), нутриционным дефицитом (витамины В₁₂ и фолаты) или миелодисплазией. Требуется продолжение обследования.

Низкая эритропоэтическая активность, которая характеризует анемию при ХБП, связана с недостаточной стимуляцией эритропоэтином. Определение уровня эритропоэтина рутинно не используется для выделения недостаточности эритропоэтина из других причин анемии у пациентов с ХБП в большинстве клинических ситуаций. Измерение уровня эритропоэтина обычно не рекомендуется [11, 12]. Эритропоэтическая пролиферативная активность наиболее просто оценивается по абсолютному числу ретикулоцитов. Отклонения в количестве и дифференциальном подсчете лейкоцитов и тромбоцитов нетипичны для анемии при ХБП и требуют продолжения обследования.

Число ретикулоцитов (которое может оцениваться автоматическим анализатором) может быть высоким у пациентов с продолжающимися кровопотерями или гемолизом или низким – при гипопролиферативном эритропоэзе с анемией.

Состояние обмена железа

Имеется два важных отдельных аспекта оценки состояния обмена железа: наличие или отсутствие запасов железа и доступность железа для обеспечения эффективного эритропоэза. Уровень сывороточного ферритина – наиболее часто применяемая оценка запасов железа, «золотым стандартом» для которой остается окраска аспирата костного мозга на железо [13]. Насыщение трансферрина (НТС – TSAT), рассчитываемое по формуле (TSAT × 100 : [общую железосвязывающую способность сыворотки]) – наиболее часто используе-

мая мера доступности железа для эритропоэза. На уровень сывороточного ферритина влияет воспаление, он является «реактантом острой фазы» [13], поэтому его величину надо интерпретировать с осторожностью у пациентов с ХБП, особенно диализных, у которых может присутствовать субклиническое воспаление [14]. Сывороточный ферритин менее 30 мкг/л указывает на тяжелый дефицит железа и с высокой точностью предсказывает отсутствие запасов железа в костном мозге [15, 16]. Величина ферритина выше 30 мкг/л не обязательно свидетельствует о наличии нормальных или адекватных запасов железа в костном мозге. Исследования, проведенные в поиске уровня ферритина, выше которого все или почти все пациенты с ХБП имеют нормальные запасы железа в костном мозге, давали различные результаты, но большинство пациентов с ХБП, включая тех, что получают гемодиализ, имеют нормальные запасы железа в костном мозге, когда сывороточный ферритин не ниже 300 мкг/л. Даже при ферритине 100 мкг/л большинство пациентов с ХБП имеют окрашиваемые отложения железа в костном мозге [16–21]. Как будет обсуждаться в главе 2, уровень ферритина и НТС часто используются вместе для оценки статуса обмена железа, диагностики его дефицита и прогнозирования эритропоэтического ответа на терапию железом (дополнительная табл. 1 on-line).

Процент гипохромных эритроцитов или содержание гемоглобина в ретикулоците можно использовать вместо или вместе с НТС и ферритином, если они доступны. Не продемонстрировано, что измерение гепсидина имеет большую ценность, чем более стандартные тесты на состояние обмена железа у пациентов с ХБП [22, 23].

Витамин В₁₂ и фолаты

Дефицит фолатов и витамина В₁₂ – нечастая, но важная корректируемая причина анемии, обычно сочетающейся с макроцитозом. Ограниченные данные указывают на распространенность этого дефицита менее 10% среди гемодиализных пациентов; распространенность среди пациентов с ХБП неизвестна. Тем не менее, поскольку эти дефициты легко корректируемы, а в случае с витамином В₁₂ могут указывать на другие патологические процессы, оценка уровней фолатов и витамина В₁₂ рассматривается обычно как стандартный компонент обследования при анемии, особенно в присутствии макроцитоза. Дефицит фолатов лучше

всего выявляется у большинства пациентов по уровню фолатов сыворотки; исследование уровня фолатов в эритроцитах можно проводить при пограничных значениях фолатов сыворотки или если есть предположение, что недавнее их пищевое потребление могло скрыть дефицит фолатов при исследовании только сывороточного их уровня.

Дополнительные тесты

В особых клинических обстоятельствах для отдельных пациентов могут быть целесообразными другие тесты помимо указанных выше. Например, измерение С-реактивного белка высокочувствительной методикой показано при подозрении на скрытое воспаление. В некоторых странах и/или у пациентов определенных национальностей могут быть целесообразны тесты на гемоглобинопатию, паразитарные инфекции и другие состояния.

ЗАЯВЛЕНИЕ

Хотя издателями, редакционным советом и ISN были предприняты все усилия, чтобы неточные или искаженные данные, мнения и утверждения не появились в журнале, они хотят уточнить, что за информацию, изложенную в статье и рекламе, ответственность несут автор, держатель авторских прав и рекламодатель. Соответственно, издатель, редакционный совет и его сотрудники, офисы и агенты не принимают на себя никакой ответственности за все подобные неточные или искаженные данные, мнения или утверждения. Хотя предприняты все усилия, чтобы дозы лекарств и другие количественные данные были представлены точно, советуем читателям в использовании новых методов и технологий с применением лекарственных препаратов, описанных в журнале, действовать в согласии с инструкциями производителя лекарств.

Дополнительные материалы

Дополнительная таблица 1. Связи между статусом обмена железа и уровнями анемии при множественном анализе.

Дополнительные материалы – смотри on-line версию этой публикации http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/anemia.php

ГЛАВА 2. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЖЕЛЕЗА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ ПРИ ХБП

ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТАМИ ЖЕЛЕЗА

Исходная информация

Коррекция дефицита железа пероральными или внутривенными препаратами может снизить выраженность анемии у пациентов с ХБП [25, 26]. Нескорректированный дефицит железа – важная причина пониженной чувствительности к терапии ЭСС [27, 28]. Важно выявлять дефицит железа, поскольку его коррекция может быстро компенсировать связанную с ним анемию, а исследование причин дефицита железа, которое должно последовать за его выявлением, может

привести к установке важного диагноза. В отсутствие менструальных кровопотерь истощение запасов железа и его дефицит могут быть связаны с кровопотерями через желудочно-кишечный тракт. У пациентов с ХБП возможны и другие причины. Например, гемодиализный пациент может страдать от повторных кровопотерь вследствие задержки крови в диализаторе и магистралах. Кроме того, у гемодиализных и других пациентов с ХБП причинами дефицита железа могут стать частый забор крови, кровопотери при хирургических процедурах (таких как создание сосудистого доступа), влияние на абсорбцию железа таких медикаментов, как противоязвенные и фосфат-связываю-

щие препараты, а также сниженная абсорбция железа вследствие воспаления [29]. Мы рекомендуем читателям обратиться к руководствам по терапии и педиатрии для более полной информации об обследовании и оценке пациентов с известным или предполагаемым дефицитом железа.

Препараты железа широко используются у пациентов с ХБП для коррекции дефицита железа, предотвращения развития его дефицита при терапии ЭСС, для увеличения уровня гемоглобина у пациентов, получающих и не получающих ЭСС, и для уменьшения доз ЭСС. Применение железа адекватно, когда костно-мозговые запасы его истощены или есть вероятность получения клинически значимого ответа со стороны эритропоэза. Разумно, однако, отказаться от терапии железом в такой ситуации, когда маловероятно получение значимых клинических преимуществ: отказа от гемотрансфузий, уменьшения симптоматики; связанной с анемией, а также когда риски лечения перевешивают потенциальные преимущества [23, 30–32]. Имеется относительно немного данных о долгосрочных преимуществах терапии железом – за исключением прямого влияния на уровень гемоглобина. Аналогично мало информации и о долгосрочных побочных последствиях терапии железом, проводимой в объеме, превышающем необходимый для обеспечения адекватного запаса железа в костном мозге [33–35]. Поскольку исследование аспирата костного мозга для оценки запаса железа редко выполняется в клинической практике, терапия железом, как правило, оценивается по анализам периферической крови без информации о запасах железа в костном мозге [27, 28, 36–38].

Следующие положения представляют рекомендации по терапии железом у пациентов с ХБП.

2.1.1. При назначении терапии железом следует соотносить потенциальные преимущества предотвращения или минимизации переливаний крови, терапии ЭСС и связанных с анемией симптомов – с рисками вреда для отдельных пациентов (анафилактоидные или другие острые реакции, неизвестные долгосрочные эффекты) (нет степени).

2.1.2. У пациентов с ХБП и анемией, не получающих терапии железом или ЭСС, мы предлагаем провести пробную терапию внутривенными препаратами железа (или 1–3-месячный курс пероральных препаратов железа у пациентов на додиализных стадиях ХБП), если (2С):

- **желательно добиться увеличения концентрации гемоглобина без начала терапии ЭСС¹ и**
- **НТС (TSAT) \leq 30% и ферритин \leq 500 нг/мл (мкг/л).**

2.1.3. У пациентов с ХБП на терапии ЭСС, которые не получают дополнительной терапии железом, мы предлагаем провести пробную терапию внутривенными препаратами железа (или 1–3-месячный курс пероральных препара-

тов железа у пациентов на додиализных стадиях ХБП), если (2С):

- **желательно добиться увеличения концентрации гемоглобина² или снизить дозу ЭСС³ и**
- **НТС (TSAT) \leq 30% и ферритин \leq 500 нг/мл (мкг/л).**

2.1.4. У пациентов с додиализной стадией ХБП, которым требуется восполнение железа, выбирайте путь введения железа, основываясь на тяжести дефицита железа, наличии венозного доступа, ответе на предшествовавшую терапию пероральными препаратами, наличии побочных эффектов при лечении пероральными и внутривенными препаратами, приверженности пациента лечению и стоимости лечения (нет степени).

2.1.5. Руководствуйтесь в последующем применении препаратов железа ответом гемоглобина на проведенную терапию железом, наличием продолжающихся потерь железа, результатами тестов на запасы железа (НТС – TSAT и уровнем ферритина), концентрацией гемоглобина, ответом на терапию ЭСС и их дозой, происходящим изменением каждого параметра и клиническим состоянием пациента (нет степени).

2.1.6. Для всех детей с ХБП с анемией, не находящихся на терапии железом и ЭСС, мы рекомендуем пероральные препараты железа (или внутривенные – для пациентов на гемодиализе), если НТС (TSAT) \leq 20% и ферритин \leq 100 нг/мл (мкг/л) (1D).

2.1.7. Для всех детей с ХБП с анемией, находящихся на терапии ЭСС и не получающих препаратов железа, мы рекомендуем пероральные препараты железа (или внутривенные – для пациентов на гемодиализе) для поддержания НТС (TSAT) $>$ 20% и ферритина $>$ 100 нг/мл (мкг/л) (1D).

Обоснование

У пациентов с анемией, связанной с ХБП, терапия железом направлена на обеспечение адекватных запасов железа для эритропоэза, коррекции дефицита железа и (у пациентов, получающих ЭСС) – для предотвращения его развития. Терапия железом, особенно внутривенно, способна усилить эритропоэз, поднять уровень гемоглобина у пациентов с анемией, даже если уровни НТС и ферритина не указывают на абсолютный дефицит железа, и даже тогда, когда исследование костного мозга выявляет адекватные запасы железа [38–40]. Терапия железом, особенно внутривенно, стабильно обеспечивает улучшение ответа на ЭСС [27, 28, 32, 36, 37, 41–43]. Оптимальное соотношение между уровнем гемоглобина и дозами ЭСС и железа, при котором клинические преимущества максимальны, а потенциальные риски минимизированы, для каждого отдельного пациента не известно. Назначение терапии железом у пациентов с ХБП затруднено относительно невысокой диагностической ценностью сывороточ-

¹ Основываясь на симптомах, общих клинических целях, включая предотвращение гемотрансфузий, улучшение симптоматики, связанной с анемией, и после исключения признаков активного воспаления.

² В соответствии с рекомендациями 3.4.2 и 3.4.3.

³ Основываясь на симптомах пациента и общих клинических целях, включая предотвращение гемотрансфузий, улучшение симптоматики, связанной с анемией, и после исключения активного воспаления и других причин низкой чувствительности к ЭСС.

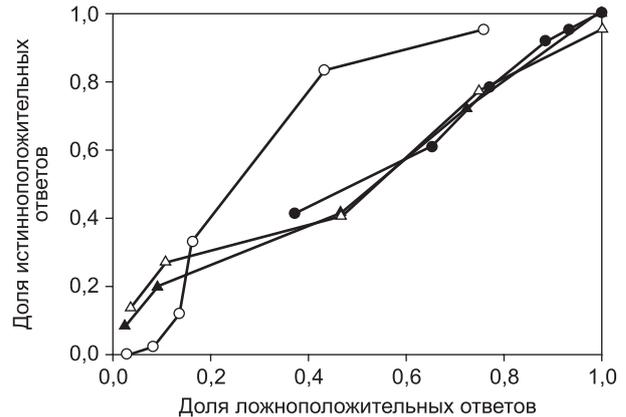
ного ферритина и НТС в оценке дефицита железа и в предсказании ответа гемоглобина на терапию железом [23, 30]. Даже исследование костномозговых запасов железа, рассматриваемое как «золотой стандарт» в оценке запасов железа, не предсказывает с высокой точностью ответ на терапию железом у пациентов с ХБП [16, 23, 30, 40]. Важно, чтобы краткосрочная и долгосрочная безопасность пероральных и внутривенных препаратов железа (если она известна) тщательно учитывалась при их назначении и возможное существование еще не выявленной токсичности также принималось во внимание. У каждого пациента следует рассмотреть текущий и желательный уровни гемоглобина, дозы ЭСС и их динамику, оценить ответ гемоглобина на терапию железом, продолжающиеся кровопотери, изменения в параметрах обмена железа. Хотя наблюдательные исследования и не дали убедительных доказательств значимой токсичности применяемого внутривенно железа, клинические преимущества от такого лечения также не были убедительно продемонстрированы. Однако недавнее рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) у пациентов с сердечной недостаточностью (часть которых имела умеренные стадии ХБП) является обнадеживающим [44].

НТС и уровень ферритина

Двумя наиболее широко применяемыми тестами для оценки состояния обмена железа являются НТС и уровень ферритина. Очень низкий уровень ферритина (<30 мкг/л) указывает на дефицит железа. За этим исключением НТС и уровень ферритина имеют ограниченную чувствительность и специфичность в определении уровня запасов железа в костном мозге и антианемического ответа на терапию железом у пациентов с ХБП [16–221, 40, 45] (рис. 1 и 2). Их ценность еще более снижается из-за существенной вариабельности между пациентами, не связанной с состоянием обмена железа [46].

Доказательства в поддержку рекомендаций о конкретных уровнях НТС и ферритина, при которых следует начинать терапию железом или которые надо рассматривать как «целевые», ограничены, а РКИ очень малочисленны [16–21]. Не проведены клинические исследования достаточной статистической мощности или достаточной продолжительности, чтобы оценить долгосрочную безопасность, равно как и исследования, направленные на оценку клинических преимуществ, соотношения цена/эффективность и риски/преимущества для разных уровней НТС и ферритина в качестве критериев диагностики дефицита железа или основания для начала терапии железом.

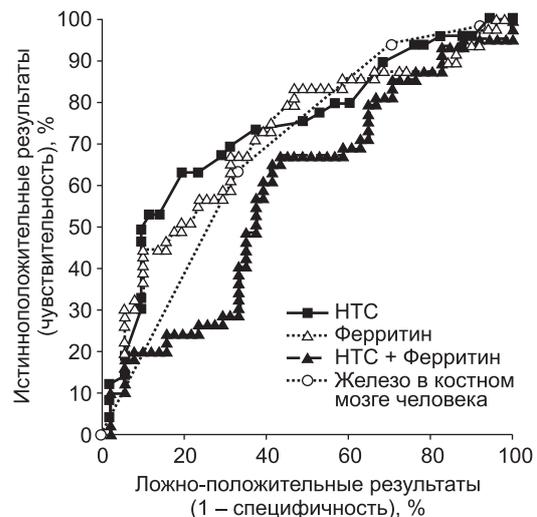
Рабочая группа стремилась рекомендовать целевые параметры обмена железа, исходя из баланса диагностической чувствительности и специфичности с учетом соображений безопасности. Предшествующие клинические практические рекомендации (KDOQI 2006 и другие), в основном базировавшиеся на мнениях экспертов, указывали, что терапию железом следует проводить в расчете на поддержание уровня ферритина выше 200 мкг/л у пациентов с ХБП 5 на гемодиализе, и выше 100 мкг/л у пациентов с ХБП 5 до диализа и на



Тесты на статус обмена железа (диагностические уровни)

- ▲ TSAT (5, 10, 15, 20, 25%)
- CHr (25, 27, 29, 31, 33, 35 г/л)
- Ферритин (50, 100, 150, 200, 250, 300 нг/мл)
- △ TSAT вместе с ферритином < 100 нг/мл

Рис. 1. Операционная характеристика методов, ROC-анализ полезности тестов на статус обмена железа для разделения пациентов с дефицитом и без дефицита железа. Воспроизведено с разрешения Macmillan Publishers Ltd: Kidney International [45]; accessed <http://www.nature.com/kidneyjournal/v68/n6/full/4495631a.html>



Тест	AUROC (95% CI)	ΔHb ≥ 10 г/л
НТС	0,73 (0,63 to 0,83)	have lower values
Ферритин	0,71 (0,61 to 0,82)	have lower values
НТС + Ферритин	0,59 (0,47 to 0,70)	have lower values
Железо в костном мозге	0,68 (0,59 to 0,78)	have lower values

Рис. 2. Чувствительность и специфичность тестов: насыщение трансферрина сыворотки (НТС), ферритина, их комбинации и уровня железа в костном мозге – для предсказания эритропоэтического ответа (увеличение Hb > 10 г/л) на терапию внутривенным железом у 100 пациентов с ХБП без диализа (площадь под кривой ROC). Воспроизведено с разрешения American Society of Nephrology [40]; разрешение получено в Copyright Clearance Center; accessed <http://cjasn.asnjournals.org/content/5/3/409.long>

перитонеальном диализе при уровне НТС выше 20%. Указывалось также, что для того чтобы рекомендовать в качестве стандартной внутривенную терапию железом при уровне ферритина выше 500 мкг/л, доказательств недостаточно.

Большинство пациентов с ХБП при уровне ферритина выше 100 мкг/л имеют достаточные запасы железа в костном мозге [16–21]. Тем не менее у многих из этих пациентов возрастет гемоглобин и/или снизится доза ЭСС, если провести терапию железом [16, 23, 30, 31, 40, 50]. Существенная доля пациентов с НТС выше 20% отвечают на терапию железом увеличением гемоглобина и/или снижением дозы ЭСС. Поэтому для пациентов с ХБП и анемией, которые не получали терапии железом, мы рекомендуем ее при НТС ниже 30% и ферритине ниже 500 мкг/л, если желательно увеличение гемоглобина, особенно имеющее целью избежать гемотрансфузий, уменьшить связанную с анемией симптоматику и/или снизить дозу ЭСС (после учета потенциальных рисков применения железа). Безопасность дополнительной терапии железом для умеренного поддержания НТС выше 30% и ферритина выше 500 мкг/л исследована у очень небольшого числа пациентов. Мы не рекомендуем в качестве стандартной терапию железом у пациентов с НТС выше 30% и ферритином выше 500 мкг/л, поскольку, как указано выше, преимущества и риски такой тактики недостаточно исследованы. У всех пациентов, получающих железо, важно оценивать как краткосрочную, так и острую токсичность терапии и исключать наличие активной инфекции (Рекомендация 2.4) перед началом внутривенного курса железа.

Существуют очень ограниченные доказательства, которые позволили бы принять решение о конкретном верхнем пределе целевых показателей обмена железа для определения тактики его применения [47, 48]. Предшествующие рекомендации (KDOQI 2006 и другие) определяли уровень ферритина, при превышении которого внутривенная терапия железом, как правило, не рекомендуется [8, 49–52], – это уровень выше 500–800 мкг/л. Однако нет рандомизированных и очень мало других исследований, оценивающих эффективность и безопасность проведения внутривенной терапии железом для поддержания уровня ферритина выше 500–800 мкг/л. Большинство исследований ретроспективны, а несколько проспективных исследований включали малое число пациентов, были короткими и использовали суррогатные «конечные точки» (уровень гемоглобина и доза ЭСС), а не значимые пациент-ориентированные, такие как риск инфекций или летальность. У большинства пациентов с НТС выше 30% и ферритином выше 500 мкг/л любой ответ на терапию железом как таковую (т. е. увеличение гемоглобина и/или снижения дозы ЭСС) будет незначительными. В одном РКИ, проведенном среди пациентов с ХБП 5 ГД с анемией, ферритином сыворотки 500–1200 мкг/л и НТС < 25%, пациентам была увеличена доза ЭСС на 25% и они были рандомизированы в контрольную (без терапии железом) и лечебную (1000 мг железа внутривенно) группы. Через 6 недель возрастание гемоглобина было большим в лечебной группе [53]. Это исследование не рассматривалось в данных рекомендациях как относящееся к выбору целевого уровня

ферритина или НТС отчасти потому, что включало в себя только ограниченную группу пациентов, которым была увеличена доза ЭСС. Число пациентов было также слишком малым, а длительность наблюдения слишком небольшой, чтобы оценить клиническую важность исходов или токсичность.

Высокий уровень ферритина в некоторых исследованиях был связан с более высокой летальностью, но является ли повышенный уровень ферритина маркером избыточного применения железа, а не неспецифическим реактантом острой фазы – неясно. Существуют доказательства тому, что возрастающий и высокий уровень ферритина указывает на увеличение отложений железа в печени [54, 55]. Клинические последствия этого не документированы, хотя такие отложения в печени могут вызывать особое беспокойство в отношении пациентов с гепатитом С [56]. Хотя имеются некоторые данные, связывающие уровень ферритина у пациентов с гемохроматозом (без ХБП) и отложениями железа в тканях, неясно, в какой степени это может относиться к пациентам с ХБП и должно учитываться при определении клинической тактики у пациентов с ХБП.

Некоторые наблюдательные исследования фокусировались не на уровне сывороточного ферритина как предикторе результатов, а изучали связь между результатами и количеством полученного пациентом железа. В одном таком исследовании не было обнаружено связи двухлетней выживаемости с дозой железа, когда она не превышала 1000 мг за 6 месяцев, но летальность статистически значимо возрастала при дозах выше 1000 мг (скорректированное отношение рисков – 1,09 [95% ДИ – 1,01 ÷ 1,17] для доз 1000–1800 мг и 1,18 [95% ДИ – 1,09 ÷ 1,27] для доз более 1800 мг [33]). Однако в модели, включающей учет времени измерения параметров и времени применения железа, статистически значимой связи между летальностью с дозой железа не было. В другом ретроспективном исследовании множественный анализ с коррекцией на состав пациентов и с учетом времени продемонстрировал, что дозы железа до 400 мг/мес. связаны с меньшей летальностью, чем дозы более 400 мг/мес. [35] (дополнительная табл. 5 on-line).

Рабочей группой был достигнут консенсус и принято положение, что дополнительную терапию железом, как правило, не следует использовать при ферритине сыворотки, постоянно превышающем 500 мкг/л. У пациентов с уровнем гемоглобина ниже желательного и ферритином выше 500 мкг/мл, получающих относительно высокие дозы ЭСС, или которым предпочтительно отменить ЭСС (например, пациентам со злокачественными опухолями), можно провести пробный курс дополнительной терапии железом (например, один курс в 1000 мг за несколько недель, который может быть при необходимости повторен) после тщательного рассмотрения потенциальной острой токсичности и долгосрочных рисков. Решение о последующем лечении следует принимать, основываясь на клиническом состоянии пациента, включая тенденции в уровнях НТС, ферритина, гемоглобина, а также на дозах ЭСС и чувствительности к ним.

Уровни ферритина следует интерпретировать с осторожностью у пациентов с возможными воспали-

тельными состояниями, поскольку ферритин в таких случаях может не отражать запасы железа и не предсказывать чувствительность к терапии железом в той же мере, как при отсутствии воспаления. При отсутствии клинически очевидной инфекции или воспалительного состояния оценка уровня С-реактивного белка может указывать на присутствие скрытого воспаления, с которым может быть связан повышенный уровень ферритина и сниженная чувствительность к ЭСС (дополнительная табл. 6 on-line).

Иные, не такие доступные, как НТС и ферритин, тесты – процент гипохромных эритроцитов, содержание гемоглобина в ретикулоцитах, уровни цинк-протопорфирина, растворимых рецепторов к трансферрину – могут применяться для оценки состояния обмена железа, но они изучены меньше [22, 23].

Доказательств тому, что более высокий уровень ферритина в 200 мкг/л является адекватной или неадекватной границей для детей с ХБП 5 на гемодиализе, нет. Поэтому остались неизменными рекомендации KDOQI 2006 для детей с ХБП и анемией, которые предлагали целевой уровень ферритина выше 100 мкг/л для пациентов с ХБП 5 на гемодиализе, равно как и для ХБП 5 на перитонеальном диализе или ХБП 5 без диализа, которые не получают терапии ЭСС [58].

Терапия железом

Решение о назначении конкретному пациенту терапии железом следует основывать: 1) на оценке потребности в увеличении уровня гемоглобина, например, для предотвращения гемотрансфузий или для уменьшения связанной с анемией симптоматики и 2) на оценке результатов рассмотрения потенциальных побочных эффектов терапии железом (пероральным или внутривенным), если они указывают на то, что риски определенно перевешиваются ожидаемыми выгодами от лечения. Такая дополнительная терапия может быть проведена перорально или внутривенно. Внутримышечное введение, как правило, не используется. Каждый путь введения имеет свои преимущества и недостатки. Пероральные препараты железа дешевы, доступны и не требуют венозного доступа, что особенно актуально для пациентов на додиализной стадии. Их применение не связано с серьезными побочными эффектами, но часто встречающиеся желудочно-кишечные осложнения могут ограничить приверженность к лечению. Это обстоятельство в сочетании с вариабельной абсорбцией в желудочно-кишечном тракте ограничивает эффективность пероральных препаратов железа. Внутривенные препараты переносятся лучше, что снимает проблему приверженности к лечению, они более эффективны в коррекции дефицита железа, но требуют наличия венозного доступа и связаны с нечастыми, но серьезными побочными эффектами. Решение о предпочтительном пути введения следует основывать на тяжести анемии и степени дефицита железа, переносимости предшествовавшей терапии пероральным железом и приверженности к ней, стоимости, а также на возможности обеспечения венозного доступа без ущерба для создания гемодиализного доступа.

Для пациентов с ХБП до диализа имеются доказательства преимущества в эффективности внутривенно-

го пути в сравнении с пероральным, хотя и небольшие: взвешенная средняя разница в уровнях гемоглобина составила 3,1 г/л [45, 59–63]. Насколько небольшое преимущество внутривенного введения у пациентов с ХБП без диализа клинически значимо и насколько оно оправдывает небольшой риск серьезных побочных явлений и неизвестных долгосрочных последствий – неясно. Рабочая группа достигла консенсуса и приняла положение, что четких преимуществ и предпочтений внутривенного в сравнении с пероральным путем введения железа у пациентов с ХБП до диализа, которые бы поддерживались доступными доказательствами, нет. Поэтому путь введения железа может быть как внутривенным, так и пероральным. Желание избежать венопункций и сохранить венозный доступ может у некоторых пациентов склонять решение в пользу перорального пути, особенно при умеренном дефиците железа.

Пероральное железо назначается, как правило, в такой дозе, чтобы обеспечить поступление 200 мг элементарного железа в сутки (например, сульфат железа – 325 мг три раза в день; каждая таблетка содержит 65 мг элементарного железа). У некоторых пациентов могут быть полезны и лучше переноситься и меньшие дозы. Хотя сульфат железа легкодоступен и не дорог, могут использоваться и другие препараты. Не существует значимых доказательств того, что иные пероральные препараты более эффективны или связаны с меньшим числом побочных эффектов, чем сульфат железа. Если цели дополнительной терапии железом не достигнуты за 1–3 месяца, следует рассмотреть внутривенный путь введения в соответствии с изложенными выше рекомендациями и следующим далее обсуждением.

Доказательства, поддерживающие рекомендацию внутривенного пути введения железа у пациентов с ХБП на гемодиализе, получены из РКИ и других исследований, сравнивающих внутривенные препараты с пероральными препаратами и с плацебо, сопутствующим применением ЭСС или без него [27, 32, 62, 64, 65]. В большинстве этих исследований внутривенное введение железа приводило к большему возрастанию гемоглобина, меньшим дозам ЭСС или к тому и другому вместе. У пациентов с ХБП 5 на гемодиализе наличие внутривенного доступа и удобство применения препарата во время диализа делает предпочтительным внутривенный путь введения.

В предшествующих рекомендациях по анемии [50] пациенты с ХБП 5 на перитонеальном диализе рассматривались как более близкие по своим особенностям к пациентам с ХБП до диализа, чем к пациентам с ХБП 5 на гемодиализе, в том числе в отношении отсутствия готового венозного доступа. Но небольшое число исследований по применению железа у пациентов с ХБП 5 на перитонеальном диализе указывают на ограниченную эффективность перорального железа и на преимущества внутривенного железа в сравнении с пероральным в отношении достигнутых уровней гемоглобина и доз ЭСС. Следовательно, этот путь введения предпочтителен у данных пациентов, хотя у каждого пациента необходимо учесть желательность сохранения венозного доступа для будущего использования [66–70].

Внутривенное введение может быть проведено одной большой дозой или повторными меньшими

дозами в зависимости от конкретного используемого препарата (с учетом разных максимальных разовых доз для каждого препарата). Типичной практикой является введение в ходе начального курса примерно 1000 мг железа; курс может быть повторен, если первоначальный курс не привел к увеличению гемоглобина и/или не позволил снизить дозу ЭСС и если НТС остается ниже 30%, а ферритин – ниже 500 мкг/л [38].

Решение о продолжении терапии железом следует принимать с учетом недавнего ответа пациента на такую терапию, состояния обмена железа (НТС и ферритин), уровня гемоглобина, чувствительности пациента к терапии ЭСС и дозы ЭСС (у пациентов, получающих ЭСС), а также продолжающихся кровопотерь, динамики каждого из этих параметров и клинического состояния пациента. Ферритин сыворотки и НТС не следует измерять, если не прошла, по меньшей мере, одна неделя после последнего внутривенного введения железа. Предположение об ожидаемой потребности в железе и оценка продолжающихся кровопотерь определяет применение внутривенного железа. Кровопотери, вероятно, минимальны у пациентов с ХБП без диализа и на перитонеальном диализе, но у пациентов на гемодиализе могут составлять 1–2 грамма в год в связи с процедурами гемодиализа и другими сопутствующими обстоятельствами [71–73]. Таким образом, очевидна продолжающаяся потребность в каком-либо объеме терапии железом для пациентов с ХБП до диализа и на перитонеальном диализе, или потребность более 1–2 г в год для пациентов на гемодиализе требует тщательного поиска источника активных кровопотерь. Необходимость следить за динамикой параметров обмена железа подчеркивается рассмотрением ситуации с пациентом со снижающимися уровнями ферритина и НТС, что может означать наличие желудочно-кишечных кровотечений или избыточные потери крови на сеансах диализа. Другой пример с увеличивающимися уровнями ферритина и НТС может иллюстрировать избыточность терапии железом и необходимость снизить дозу или отменить эту терапию. Наконец, увеличивающийся уровень ферритина в сочетании со снижающимися НТС и уровнем гемоглобина указывает на опосредованную воспалением ретикуло-эндотелиальную блокаду железа [14].

Существуют два типичных подхода к поддерживающей терапии железом у пациентов с ХБП 5 на гемодиализе: 1) периодическое восполнение запасов железа, состоящее в серии вводимых внутривенно доз, назначаемых эпизодически для восполнения запасов железа, когда тесты состояния обмена железа указывают на вероятность дефицита железа или снижаются ниже установленных целевых значений; 2) поддерживающее лечение, состоящее во введении меньших доз через регулярные интервалы для поддержания параметров обмена железа стабильными внутри установленного диапазона с намерением предотвратить дефицит железа или снижение параметров ниже установленного диапазона. Ограниченные доказательства указывают на то, что регулярная поддерживающая терапия связана с меньшими дозами ЭСС и меньшими кумулятивными дозами железа [41, 74, 75], но этих данных недостаточно, чтобы поддержать рекомендацию в пользу какой-либо конкретной стратегии дозирования внут-

ривенного железа у данной популяции. По природе организации лечения у пациентов с ХБП 5 на перитонеальном диализе терапия внутривенным железом часто проводится при периодических (например, ежемесячных) визитах.

В целом изложенные выше рекомендации в отношении ферритина и НТС применимы и к детям с ХБП на терапии ЭСС. Однако не существует доказательств того, адекватным или неадекватным является более высокий порог в 200 мкг/л для детей с ХБП 5 на гемодиализе. Поэтому без изменений остались рекомендации KDOQI 2006 года о целевом уровне ферритина выше 100 мкг/л для детей с ХБП 5 как на гемодиализе, так и на перитонеальном диализе и до диализа, находящихся на терапии ЭСС [58].

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА

2.2.1. Оценивайте состояние обмена железа (НТС – TSAT и ферритин), по меньшей мере, каждые 3 месяца терапии ЭСС, а также для решения о старте или продолжении терапии железом (нет степени).

2.2.2. Оценивайте состояние (НТС – TSAT и ферритин) чаще в начале терапии ЭСС или при увеличении их дозы, при наличии кровопотерь, при оценке ответа на терапию после курса внутривенного железа и при других обстоятельствах, когда запасы железа могут истощаться (нет степени).

Обоснование

В отсутствие клинических исследований, специально отвечающих на вопрос об оптимальной частоте оценки состояния обмена железа, и в соответствии с предыдущими рекомендациями [50] Рабочая группа достигла консенсуса и приняла положение о том, что у пациентов на терапии ЭСС, независимо от наличия сопутствующей терапии железом, состояние обмена железа следует оценивать не реже чем каждые три месяца. Снижение НТС и/или ферритина, вероятно, отражает продолжающиеся кровопотери или потребление доступных запасов железа и может использоваться для предсказания потребности в железе в будущем или необходимости увеличить текущую дозу железа. У пациентов на пероральной терапии параметры обмена железа могут использоваться и для оценки приверженности к лечению. Возрастание НТС и/или ферритина может указывать на избыточность терапии железом и на необходимость отменить ее или снизить дозу. Возрастание уровня ферритина в сочетании со стабильным или снижающимся НТС может указывать на воспаление, инфекцию или другую клиническую ситуацию, включая реакции острой фазы, в течение которых обоснованность применения железа следует пересмотреть [14].

Более частое тестирование может быть обосновано при некоторых обстоятельствах, включая планируемое начало терапии ЭСС или железом, или когда увеличивается доза ЭСС. Оценка состояния обмена железа также важна, когда пациент становится менее чувствительным к терапии ЭСС.

Несмотря на отсутствие специальных данных для детей с ХБП, настоящая рекомендация применима и в

педиатрической практике, поскольку нет оснований давать иную рекомендацию. Со времени публикации Рекомендаций KDOQI 2006 года по анемии у детей [50] не появилось новых доказательств в отношении терапии железом у детей с ХБП. При пероральной терапии предлагается 2–6 мг/кг/день элементарного железа в 2–3 приема [76, 77]. В РКИ у 35 детей с ХБП 5 на гемодиализе оценивался ответ на внутривенную еженедельную терапию декстраном железа (по массе тела) или пероральную терапию 6 мг/кг/день. Только терапия декстраном привела к значимому увеличению ферритина и значимому снижению дозы ЭСС, необходимой для поддержания целевого уровня гемоглобина [78]. В международном многоцентровом двойном слепом РКИ оценивали эффективность и безопасность двух режимов дозирования (1,5 мг/кг и 3 мг/кг) глюконата железа у детей на гемодиализе с железodefицитом, получающих терапию ЭСС. Эффективность и безопасность были сравнимы, неожиданных побочных эффектов на обеих дозах не было [79]. Основываясь на этих исследованиях, рекомендуется начальная доза глюконата железа в 1,5 мг/кг (8 доз) для детей на гемодиализе с дефицитом железа и 1 мг/кг в неделю – без дефицита железа с последующей коррекцией дозы в соответствии с уровнем НТС и ферритина [79, 80]. Сахарат железа также используется у детей с ХБП [81], но к настоящему времени у детей не проведены РКИ. Хотя нередко дети с ХБП 5 на перитонеальном диализе и до диализа не отвечают на пероральную терапию железом или плохо ее переносят, необходимость в венозном доступе часто ограничивает парентеральное применение железа.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ В ОТНОШЕНИИ ТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОМ

2.3. При внутривенном введении начальной дозы декстрана железа мы рекомендуем (1В), а при внутривенном введении начальной дозы препарата железа не на основе декстрана мы предлагаем (2С), чтобы пациент наблюдался в течение 60 минут после инфузии; при этом должно быть доступно реанимационное оборудование и медикаменты, а также подготовленный персонал – для оценки и лечения серьезных побочных эффектов.

Обоснование

Любые формы внутривенного железа могут быть связаны с потенциально тяжелыми острыми побочными реакциями [82–91]. Наиболее тревожные симптомы – гипотония и одышка, которые в наиболее тяжелых случаях могут быть катастрофическими и сопровождаться проявлениями анафилаксии. Причины реакций полностью не охарактеризованы, но могут включать иммунный механизм и/или высвобождение в циркуляцию свободных реактивных ионов железа, индуцирующих оксидативный стресс. Механизмы острых реакций могут различаться для разных препаратов. В частности, декстран железа связывают с реакциями анафилаксии. Частота таких реакций оценивается в 0,6–0,7% леченых пациентов. Частота серьезных побочных эффектов может быть ниже при использовании

низкомолекулярного декстрана в сравнении с высокомолекулярным [92–96].

Считается, что при применении недекстрановых препаратов железа частота анафилактических и других серьезных и жизнеугрожающих побочных эффектов ниже, но эти данные не были четко подтверждены. Серьезные побочные реакции, включая тяжелую гипотонию, происходят, хотя и нечасто, при использовании всех недекстрановых препаратов железа. Поскольку все препараты внутривенного железа связаны с серьезными немедленными реакциями, их следует применять с осторожностью. Поскольку частота таких реакций, возможно, выше для декстрана железа, мы рекомендуем, чтобы средства реанимации и персонал, подготовленный для оценки и лечения тяжелых побочных реакций, были доступны при введении первой дозы декстрана железа. Данные для такой же рекомендации в отношении недекстрановых препаратов железа не столь убедительны. В США введенное решением FDA (Food and Drug Administration – Управление по безопасности лекарств и пищевых продуктов) указание в инструкции по применению ферумоксифола требует, чтобы пациенты наблюдались 60 минут после введения препарата. Этот совет, вероятно, является разумным и для всех внутривенных препаратов железа, включая новые препараты железа – карбомальтозу и изомальтозид. Врач, назначающий каждый препарат железа, должен быть знаком с его профилем безопасности, предупреждениями в инструкции по применению и рекомендациями по использованию, а также наблюдать пациента во время и после внутривенного введения.

Терапия железом во время инфекций

2.4. Избегайте внутривенного применения железа при активных системных инфекциях (нет степени).

Железо необходимо для роста и пролиферации большинства патогенных организмов, включая бактерии, вирусы, грибы, паразитов и гельминтов, а также оказывает подавляющий эффект на иммунную систему и реакцию организма на микробы [97]. Существуют теоретические и экспериментальные доказательства, позволяющие предположить, что применение железа может ухудшить течение инфекции, но клинические доказательства недостаточны. В экспериментальных работах перегрузка железом приводила к ухудшению контроля над инфекцией, особенно для внутриклеточных бактерий и грибов [98–101]. У человека перегрузка тканей железом рассматривается как фактор риска развития некоторых инфекций и неблагоприятного течения инфекций. Данные для пациентов с ХБП противоречивы [102–104]. Поскольку текущие доказательства не дают ясного ответа на вопрос, повышен ли риск инфекций у определенных групп пациентов с ХБП и имеют ли они худшие исходы инфекций при лечении анемии препаратами железа, Рабочая группа предлагает, чтобы внутривенные препараты железа не применялись при наличии активно текущей инфекции. В каждом индивидуальном случае требуется клиническое решение: имеется ли неотложная потребность во внутривенном введении железа (в сравнении с отсро-

ченной терапией по разрешении инфекции); какова вероятность достижения выгоды от внутривенного введения железа в условиях активной инфекции; какова тяжесть инфекции?

Рекомендации по исследованиям

Многое в отношении оценки статуса обмена железа и применения железа, особенно внутривенно, у пациентов с ХБП на всех стадиях остается неизвестным. Seriously не хватает больших проспективных исследований по оценке клинически значимых исходов и токсичности железа, поскольку большинство проведенных были небольшими, короткими и фокусировались на суррогатных исходах, таких как увеличение уровня гемоглобина или снижение дозы ЭСС. Некоторые из важных вопросов для будущих исследований:

- Каков сравнительный баланс рисков/преимуществ различных терапевтических стратегий, которые включают разные соотношения доз ЭСС и железа, для достижения определенных уровней гемоглобина?
- Какова роль и каковы условия лечения анемии при ХБП одним железом без ЭСС (или при использовании ЭСС в качестве только «спасающей» терапии при очень низких уровнях гемоглобина)?
- Существует ли долгосрочная токсичность вводимого внутривенно железа, и если да, то при каких условиях и у каких групп пациентов с ХБП?
- Является ли применение железа внутривенно с или без сопутствующего увеличения дозы ЭСС безопасным и клинически выгодным у пациентов с уровнем ферритина выше 500–800 мкг/л?
- Каковы лучшие лабораторные тесты для принятия решения в отношении начала, продолжения или прекращения лечения железом?
- Является ли терапия анемии у детей с ХБП адекватной?

ЗАЯВЛЕНИЕ

Хотя издателями, редакционным советом и ISN были предприняты все усилия, чтобы неточные

или искаженные данные, мнения и утверждения не появились в журнале, они хотят прояснить, что за данные мнения, изложенные в статье и рекламе, ответственность несет автор, держатель авторских прав и рекламодатель. Соответственно, издатель, редакционный совет и его сотрудники, офисы и агенты не принимают на себя никакой ответственности за все подобные неточные или искаженные данные, мнения или утверждения. Хотя предприняты все усилия, чтобы дозы лекарств и другие количественные данные были представлены точно, советуем читателям в использовании новых методов и технологий с применением лекарственных препаратов, описанных в журнале, действовать в согласии с инструкциями производителя лекарств.

Дополнительные материалы

Дополнительная таблица 2. Суммарная таблица РКИ, исследовавших эффект внутривенного железа + ЭСС в сравнении с лечением только ЭСС у пациентов с ХБП на ГД (категориальные исходы).

Дополнительная таблица 3. Суммарная таблица РКИ, исследовавших эффект внутривенного железа + ЭСС в сравнении с лечением только ЭСС у пациентов с ХБП на ГД (исходы по непрерывным величинам).

Дополнительная таблица 4. Суммарная таблица побочных эффектов в РКИ, исследовавших эффект внутривенного железа + ЭСС в сравнении с лечением только ЭСС у пациентов с ХБП на ГД (исходы по непрерывным величинам).

Дополнительная таблица 5. Связь между кумулятивной дозой железа и клиническими исходами при множественном анализе.

Дополнительная таблица 6. Связь между статусом обмена железа и клиническими исходами при множественном анализе.

Дополнительные материалы – смотри on-line версию этой публикации http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/anemia.php.

ГЛАВА 3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭСС И ДРУГИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИИ ПРИ ХБП

НАЧАЛО ТЕРАПИИ ЭСС

Исходные положения

Введение в клиническую практику рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) в 1980-х было главным прорывом в лечении анемии у пациентов с ХБП. Разработка рчЭПО имела целью заместить недостаточную эндогенную продукцию ЭПО на фоне прогрессирования ХБП. Остается неясным, является ли главной причиной анемии утрата почками способности продуцировать ЭПО или, как это стали предполагать недавно – нарушение чувствительности к кислороду [105].

В ранние годы применение рчЭПО рассматривалось нефрологическим сообществом как выгодная терапия для долгосрочного лечения гемодиализных пациен-

тов, у которых гемоглобин падал до исключительно низких уровней, делая пациентов зависимыми от гемотрансфузий. Непосредственная выгода от рчЭПО для пациентов с тяжелой анемией и связанными с ней признаками и симптомами была ясна. Уменьшение потребности в гемотрансфузиях было вторым главным преимуществом, поскольку снижало частоту передачи с кровью вирусных заболеваний (таких как гепатиты В и С), уменьшало аллосенсибилизацию (приводившую к длительному ожиданию трансплантации, невозможности ее проведения или частым отторжениям), а также уменьшало выраженность трансфузионного гемосидероза [106–109].

После введения рчЭПО в клиническую практику его применение было ограничено поначалу лишь самыми тяжелыми формами анемии. Постепенно его применение распространилось на большинство

диализных пациентов с анемией, а затем и на пациентов с ХБП 4–5 в тех странах, где высокая цена рчЭПО не ограничивала число пациентов, подходящих для лечения.

Целевые значения гемоглобина прогрессивно возрастали, часто до диапазона нормальных значений. Идея о том, что анемия должна быть полностью скорректирована, базировалась на патофизиологических соображениях, а также на демонстрации в многочисленных наблюдательных исследованиях обратной связи между уровнем гемоглобина (вплоть до нормальных значений) и промежуточными исходами (такими как левожелудочковая гипертрофия [110]) и такими значимыми пациент-ориентированными исходами, как сердечно-сосудистые события [111–113], частота госпитализаций [114] и смерть [115, 116]. Известно, что недавнее исследование также продемонстрировало, что пациенты с ХБП 5 на гемодиализе, самостоятельно поддерживающие уровень гемоглобина выше 120 г/л, не имели повышенного риска смерти [117]. Однако выведенное из эпидемиологических исследований предположение, что анемия подлежит полной коррекции, не было подтверждено в исследовании Normal Hematocrit Study среди пациентов с ХБП на гемодиализе [118] и в нескольких недавних РКИ, выполненных на больших когортах пациентов с ХБП (дополнительная табл. 7 on-line).

У пациентов с ХБП на диализе гемоглобин обычно падает ниже 80 г/л, если анемию не лечить, тогда как для пациента с ХБП до диализа типичны более высокие уровни гемоглобина до тех пор, пока пациент не приближается к диализу или если он не имеет дополнительных причин для анемии. Решение о назначении ЭСС следует основывать на доказательствах, полученных в РКИ. Однако имеется существенная разнородность в исследованиях, проведенных для оценки терапии ЭСС, особенно в отношении классификации пациентов, дизайна исследований, исходных и целевых значений гемоглобина, оцениваемых клинических исходов и определения клинически значимых улучшений.

Оцениваемые исходы в РКИ по анемии включают в себя летальность, сердечно-сосудистые и почечные «конечные точки», безопасность, качество жизни, переливание крови и стоимость лечения. Параметры качества жизни особенно важны для пациентов с ХБП 5 на диализе, и для некоторых больных могут быть важнее сердечно-сосудистых событий или летальности, поскольку эти пациенты имеют относительно короткий срок ожидаемой жизни, а симптомы, связанные с анемией (недостаточная энергичность, слабость, сниженная физическая активность и переносимость нагрузок), проявляются часто и могут вести к ограничению качества жизни [119]. Однако качество жизни, равно как и клиническую значимость выявленных изменений, крайне трудно оценить количественно. Более того, если изменения в качестве жизни не оцениваются в строгих условиях двойного слепого контроля, достоверность этих измерений остается под вопросом. Важным является возможность избегать трансфузий, как отмечено ранее.

Рекомендации, лечить или не лечить анемию у пациентов с ХБП, также действительны для пациен-

тов с ХБП 4–5 с функционирующим трансплантатом. Известно, что переливания крови могут увеличить риски аллореактивности и эпизодов отторжения после трансплантации почки [120]. Кроме того, недавнее РКИ продемонстрировало, что ранняя коррекция анемии ЭСС после трансплантации замедляет прогрессирование нефропатии трансплантата, хотя влияние этой терапии на значимые исходы в данной популяции остается неизвестным [121].

3.1. Исключите все корректируемые причины анемии (включая дефицит железа и состояние воспаления) до начала терапии ЭСС (нет степени)

Обоснование

После выявления анемии у пациента с ХБП следует устранить все корректируемые причины анемии перед рассмотрением вопроса о терапии ЭСС. В первую очередь эта рекомендация основывается на наблюдениях, что терапия железом, проведенная пациенту с доказанным дефицитом железа или со сниженной доступностью железа («функциональный дефицит железа»), обычно ведет к увеличению уровня гемоглобина (см. главу 2). Однако и коррекция других дефицитов также может облегчить течение анемии. У пациентов с воспалительными заболеваниями, включая бактериальные и вирусные инфекции, коррекция воспалительного статуса часто приводит к увеличению гемоглобина.

Имеется несколько причин, по которым следует активно искать корректируемые причины анемии, помимо дефицита эритропоэтина. Как и в любом болезненном состоянии, патологические условия, которые можно исправить, следует скорректировать с самого начала. Например, терапия ЭСС едва ли будет полностью эффективна, пока тяжелая системная бактериальная инфекция или тяжелый вторичный гиперпаратиреоз не будут адекватно пролечены (дополнительная табл. 8 on-line). Когда несколько различных факторов вносят свой вклад в анемию при ХБП, даже если главная причина – нарушение синтеза эритропоэтина (ЭПО) почками, адекватная медицинская помощь требует коррекции всех лежащих в основе причин.

3.2. При назначении и продолжении терапии ЭСС мы рекомендуем соотносить потенциальные преимущества уменьшения частоты переливаний крови и связанных с анемией симптомов с рисками вреда для отдельных пациентов (инсульт, утрата сосудистого доступа, гипертензия) (1B)

Обоснование

Лечение тяжелой анемии

Объективные доказательства, поддерживающие коррекцию анемии при гемоглобине ниже 90 г/л, вполне твердые, так как преимущества, связанные с отказом от гемотрансфузий, и существенное улучшение качества жизни клинически значимы. Однако безопасность терапии ЭСС при тяжелой анемии не была оценена в больших плацебо-контролируемых исследованиях.

Canadian Erythropoietin Study Group сообщила о РКИ в группе 110 пациентов с ХБП 5 на гемодиализе в 1990 г. ЭСС применяли у пациентов с гемоглобином ниже 90 г/л; пациенты были рандомизированы: плацебо, целевой гемоглобин 95–110 г/л и целевой гемоглобин больше 110 г/л [122]. Исходный уровень гемоглобина составлял 70 г/л, а потребность в гемотрансфузиях составляла 7 переливаний в год. После 8 недель лечения 58% (N = 23/40) пациентов в группе плацебо потребовали переливания крови и только 2,5% (N = 1/40) – в группе с целевым гемоглобином 95–110 г/л. После 6 месяцев лечения отмечено значимое уменьшение в слабости, улучшение физической функции в тесте 6-минутной ходьбы в группе с низким целевым гемоглобином в сравнении с группой плацебо. Различий между группами с низким и высоким целевым гемоглобином отмечено не было. Существенное улучшение этих параметров было также отмечено в открытом РКИ, в котором участвовали только 83 пациента с ХБП до диализа с гемоглобином менее 100 г/л [123].

Лечение умеренной анемии

Имеется несколько больших РКИ по терапии ЭСС, где исходный гемоглобин был более 100 г/л [118, 124–128]. В пяти из этих исследований полная коррекция анемии сравнивалась с частичной коррекцией [118, 124–126, 128], а в одном – с плацебо [127]. Двойной слепой дизайн необходим, чтобы точно оценить субъективные или управляемые клиницистами «конечные точки», особенно качество жизни, начало диализа, потребность в гемотрансфузиях. Известно, что только 3 из 6 исследований были двойными слепыми – Normal Hematocrit Study, опубликованное в 1998 году [118], Canada-Europe Study, опубликованное в 2005 г. [126], и TREAT – 2009 года [127]. Исследования Scandinavian Study [125], CREATE [124] и CHOIR [128] были открытыми.

Исследование Besarab и соавт. [118] в США было первым из серии РКИ, посеявших серьезные сомнения в справедливости предположения, что следует достигать полной коррекции анемии у большинства пациентов. Когорта 1233 пациентов с симптомами сердечной недостаточности или ишемической болезнью сердца была рандомизирована в группы полной и частичной коррекции анемии ЭПО-альфа. Фактически были достигнуты уровни гематокрита в 31 и 40% соответственно. В группе с нормализацией гематокрита было 183 смерти и 19 инфарктов миокарда, всего – 202 первичных события; в группе частичной коррекции – 164 события (150 смертей, 14 инфарктов миокарда). Относительный риск первичной конечной точки составил 1,3 (95% ДИ – 0,9–1,9), что не удовлетворяло заранее установленному критерию статистической значимости (несмотря на то что номинально $p = 0,03$) после коррекции для промежуточного анализа. Исследование было остановлено, когда доказательство проверяемой гипотезы стало маловероятным, а тестируемое вмешательство приводило к неблагоприятным последствиям: у 39% пациентов произошли тромбозы сосудистого доступа в лечебной группе против 29% – в контрольной ($p = 0,001$).

В двойном слепом канадско-европейском исследовании Parfrey и соавт. [126] среди 596 инцидентных

гемодиализных пациентов без симптомов сердечной патологии (18% – с диабетической нефропатией) проверялась гипотеза о том, что полная коррекция анемии ЭПО-альфа в группе с целевым уровнем гемоглобина 135–145 г/л, в сравнении с группой частичной коррекции анемии (95–115 г/л) имеет преимущество во влиянии на объем и индекс массы левого желудочка. Фактически достигнутыми уровнями гемоглобина были 131 и 108 г/л соответственно. В течение двухлетнего наблюдения не было различий в объеме и индексе массы левого желудочка между группами. Следует отметить, что у пациентов с полной коррекцией анемии достоверно чаще развивался инсульт (вторичная конечная точка), чем в группе с частичной коррекцией. Однако абсолютное число случаев инсульта было малым. Как следовало ожидать, пациенты группы полной коррекции получили значимо меньшее число трансфузий, однако величина этого эффекта была умеренной: хотя 9% пациентов из лечебной группы получили гемотрансфузии в сравнении с 19% в контрольной группе ($p = 0,004$) за два года, частота трансфузий составила 0,3 против 0,7 на пациента в год соответственно ($p < 0,0001$). Кроме того, сообщалось о значимом улучшении в качестве жизни по *a priori* избранным доменам витальности и слабости [126, 130].

Целью исследования CREATE Drueke и соавт. [124] было продемонстрировать преимущество полной коррекции анемии в отношении сердечно-сосудистых событий в сравнении с частичной коррекцией при помощи терапии ЭСС, начатой ранее конечной стадии болезни почек. В этом исследовании 603 пациента с ХБП 3–5 (26% – с диабетом) были рандомизированы в группы с целевым гемоглобином 130–150 или 105–115 г/л, достигаемым использованием ЭПО-бета. Фактически достигнутые уровни гемоглобина составили 135 и 113 г/л соответственно. Потребность в диализе возникла у статистически значимо большего числа пациентов из группы высокого гемоглобина. Однако скорость падения СКФ в двух группах за трехлетний период наблюдения не различалась. У пациентов из группы высокого гемоглобина наблюдалось статистически значимое улучшение в нескольких доменах шкалы качества жизни, включая физическое функционирование и витальность, однако эти результаты нужно интерпретировать с осторожностью, поскольку исследование было открытым.

В проведенном в США исследовании CHOIR Singh и соавт. [128], также ставившим целью продемонстрировать преимущества полной коррекции анемии применением ЭСС в терминах сердечно-сосудистых событий и смерти в сравнении с частичной коррекцией у пациентов с ХБП без диализа. В этом исследовании 1432 пациента с ХБП 3–4-й стадии (49% с диабетом) были рандомизированы в группы с целевым гемоглобином 135 и 113 г/л, достигаемым применением ЭПО-альфа. Частота выбытия была высокой – 17% вследствие начала заместительной почечной терапии и 21% по другим причинам. Исследование было преждевременно остановлено после промежуточного анализа при медиане сроков наблюдения в 16 месяцев. Достигнутыми уровнями гемоглобина стали 126 и 113 г/л. К этому времени конечной комбинированной точки сердечно-сосудистых исходов достигли 125 пациентов из группы

полной коррекции анемии, но только 97 пациентов из группы частичной коррекции ($p = 0,03$). Не было выявлено различий в качестве жизни, хотя эти данные также следует интерпретировать с осторожностью, поскольку исследование было открытым.

Наконец, в международном исследовании с дарбэпоэтином альфа у пациентов со вторым типом сахарного диабета и ХБП (TREAT) Pfeffer и соавт. [127] изучали сердечно-сосудистые и почечные исходы у 4038 пациентов с ХБП 3–4. Отметим, что это исследование было намного крупнее всех остальных и имело наилучший дизайн – плацебо-контролируемое и двойное слепое. Пациенты получали или дарбэпоэтин для достижения целевого гемоглобина в 130 г/л, или плацебо (но с назначением дарбэпоэтина при уровне гемоглобина ниже 90 г/л). Достигнутый гемоглобин составил 125 и 106 г/л соответственно. Медиана длительности наблюдения – 29 месяцев. Не было различий в двух первичных конечных точках: составная конечная точка (1-я первичная) – смерть или сердечно-сосудистое событие и составная конечная точка (2-я первичная) – смерть или развитие конечной стадии болезни почек. Отношение рисков по первому исходу составило 1,05 (95% ДИ – 0,94–1,17) и по второму – 1,06 (95% ДИ – 0,96–1,19). Однако отмечен существенно повышенный риск инсульта – 1,92 (95% ДИ – 1,38–2,68), хотя абсолютный риск был умеренным – 5% пациентов с инсультом в лечебной группе против 2,6% – в группе плацебо. Относительное возрастание риска инсульта было схожим у пациентов с инсультом в анамнезе и без него. В результате абсолютный риск инсульта был существенен для 11% пациентов с инсультом в анамнезе: 12% в лечебной группе против 4% в группе плацебо. Венозные тромбозы встречались значимо чаще в группе с высоким гемоглобином (2%), чем в группе плацебо (1,1%; $p = 0,02$). Информация о том, что нормализация гемоглобина с помощью дарбэпоэтина может быть опасной у пациентов со злокачественными опухолями в анамнезе, поступила после *post-hoc* анализа: 14/188 (7,4%) пациентов со злокачественными опухолями в анамнезе умерли от рака в группе дарбэпоэтина, против 1/160 (0,6%) – в группе плацебо ($p = 0,002$). Статистически значимое улучшение по шкале FACT-fatigue (Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue) отмечено на 26-й неделе в пользу группы дарбэпоэтина, хотя клиническое значение этого было невелико: 55% пациентов в лечебной группе имели клинически важное улучшение в сравнении с 50% в группе плацебо. Гемотрансфузии назначались относительно часто, и чаще использовались в плацебо группе (25%) в сравнении с группой высокого гемоглобина (15%). Соотношение вред/выгода в исследовании составила: 1 инсульт на 5 предотвращенных трансфузий благодаря высокому гемоглобину [131] (дополнительные табл. 9–19 on-line). В большой подгруппе пациентов TREAT оценено качество жизни на протяжении 97 недель при помощи опросников FACT-fatigue, SF-36 и EQ-5D. В сравнении с плацебо дарбэпоэтин обеспечил постоянное, но небольшое уменьшение слабости и улучшение при общей оценке качества жизни, но не в физическом функционировании. Перенесенный за этот период инсульт оказывал существенное негативное влияние (увеличивалась слабость, ухудшалось физическое функционирование).

Метаанализ

Оценка использования ЭСС при ХБП в рамках метаанализа проблематична из-за разнородности включенных групп пациентов, различий в качестве и дизайне выполненных РКИ и определений конечных точек. Кроме того, соединение укрупненных данных из отчетов о результатах РКИ для создания общей базы данных для метаанализа также является ограничением, поскольку предпочтительны были бы индивидуальные данные пациентов. При недавнем метаанализе [133] сделано заключение, что более высокий уровень гемоглобина повышает риск инсульта (относительный риск [ОР] 1,51, 95% ДИ 1,03–2,21), гипертензии (ОР 1,67, 95% ДИ 1,31–2,12) и тромбоза (ОР 1,33; 95% ДИ 1,16–1,53), а также может увеличивать риск смерти (ОР 1,09; 95% ДИ 0,99–1,2), серьезных сердечно-сосудистых событий (ОР 1,15, 95% ДИ 0,98–1,33) или терминальной ХПН (ОР 1,08; 95% ДИ 0,97–1,20). По нашему мнению, из-за разнородности состава пациентов и вмешательств в разных исследованиях, включенных в метаанализ, большего доверия заслуживают результаты очень крупного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования TREAT, чем результаты метаанализа в тех вопросах, где эти результаты различаются: в исследовании TREAT не выявлено различия между группой высокого гемоглобина (дарбэпоэтина) и низкого гемоглобина (плацебо) в отношении двух первичных составных конечных точек (смерть или сердечно-сосудистое событие; смерть или почечное событие) [127].

Существующий метаанализ исходов в отношении качества жизни дополнительно отягощен включением данных из открытых исследований, использованием различных инструментов для оценки качества жизни, различиями в дизайне разных РКИ, неполной информацией о том, что в некоторых исследованиях *a priori* были избраны специфические домены в качестве исходов исследования, а также различиями в определении клинически значимого улучшения по доменам качества жизни [119]. Результаты двух систематических обзоров, опубликованных недавно [134, 135], позволяют предположить, что улучшение параметров качества жизни максимально в диапазоне уровней гемоглобина 100–120 г/л. Обзор, посвященный додиализным пациентам, сфокусирован на шкалах энергичности и физического функционирования, обзор по диализным пациентам – на шкале физического функционирования, а метаанализ – на переносимости физических нагрузок [135].

3.3. Мы рекомендуем использовать ЭСС с большой осторожностью (если использовать вообще) у пациентов с ХБП и активными злокачественными новообразованиями (особенно если ожидаемый исход – излечение) (1B), у пациентов с инсультом в анамнезе (1B) или злокачественными опухолями в анамнезе (2C).

Обоснование

Объединенные рекомендации Американского общества клинической онкологии [136] и Американского общества гематологии [137] предлагают использовать терапию ЭСС с большой осторожностью у пациентов

с активной злокачественной опухолью, особенно если ожидаемым исходом является излечение. Эта рекомендация для пациентов с ХБП поддерживается *post hoc* анализом данных TREAT, который продемонстрировал значимо более высокую летальность от рака у леченых дарбэпоэтином пациентов в сравнении с группой плацебо среди имевших в анамнезе онкологические заболевания [127].

Относительный риск инсульта у леченых дарбэпоэтином пациентов в исследовании TREAT был одинаков в группах пациентов, перенесших в прошлом инсульт, и не переносившем его (примерно удваивался). Однако абсолютный риск инсульта (для обеих групп пациентов TREAT) был значительно выше у пациентов, перенесших инсульт в прошлом, а абсолютный риск инсульта за 29 месяцев наблюдения в группе высокого гемоглобина/дарбэпоэтина был особенно высоким среди пациентов, перенесших инсульт ранее – 8% против 1% среди пациентов, не переносивших инсульт [138].

Следовательно, заключает Рабочая группа, ЭСС должны применяться у пациентов с инсультом в анамнезе с большой осторожностью.

3.4.1. У взрослых пациентов с ХБП без диализа при концентрации гемоглобина ≥ 100 г/л мы предлагаем не начинать терапию ЭСС (2D).

3.4.2. У взрослых пациентов с ХБП без диализа при концентрации гемоглобина < 100 г/л мы предлагаем индивидуализировать решение о начале терапии ЭСС на основании скорости снижения гемоглобина, предшествовавшем ответе на терапию железом, риска потребности в трансфузиях, рисков, связанных с терапией ЭСС, и наличия симптомов, относящихся к анемии (2C).

3.4.3. У пациентов с ХБП 5 на диализе мы предлагаем, чтобы терапия ЭСС использовалась для предотвращения падения гемоглобина ниже 90 г/л путем начала терапии ЭСС при концентрации гемоглобина 90 и 100 г/л (2B).

3.4.4. Обоснована индивидуализация терапии, поскольку у некоторых пациентов может улучшиться качество жизни при более высоком гемоглобине, и терапия ЭСС может быть начата при гемоглобине выше 100 г/л (нет степени).

3.4.5. Для всех детей с ХБП мы предлагаем, чтобы выбор концентрации гемоглобина, при котором начинается терапия ЭСС у каждого пациента, основывался бы на рассмотрении потенциальных преимуществ (например, улучшение качества жизни, посещение школы/успеваемость, предотвращение гемотрансфузий) и потенциальных рисков (2D).

Обоснование

Исследование TREAT продемонстрировало, что у взрослых пациентов до диализа рандомизация в группу высокого гемоглобина на терапии дарбэпоэтином была связана с неблагоприятными последствиями. В группе плацебо, где разрешалось «спасающее» лечение дарбэпоэтином при гемоглобине ниже 90 г/л, медиана достигнутого уровня гемоглобина составила 106 г/л,

несмотря на то что большинство пациентов не получали дарбэпоэтин или получали минимальную дозу [127] (дополнительные табл. 15–19 on-line).

Убедительных доказательств тому, что активное увеличение уровня гемоглобина до нормальных значений ведет к демонстрируемым преимуществам у взрослых пациентов с ХБП 3–5, не существует. Более того, Рабочая группа не убеждена, что когда уровень гемоглобина у додиализных пациентов падает ниже 100 г/л, во всех случаях следует начинать терапию ЭСС, особенно если скорость снижения гемоглобина мала. Предлагается начинать терапию ЭСС пациентам до диализа при снижении гемоглобина в диапазоне 90–100 г/л индивидуально, в зависимости от соотношения риска гемотрансфузий и наличия симптомов, связанных с анемией, особенно учитывая то, что некоторые пациенты имеют более высокий риск потребности в гемотрансфузиях, а некоторые более подвержены симптомам и проблемам, связанным с анемией (дополнительные табл. 15–19 on-line).

Могут, однако, существовать группы взрослых пациентов с ХБП 3–5 как до диализа, так и на диализе, для которых нерационально иметь уровень гемоглобина ниже 100 г/л, особенно у пожилых пациентов, более склонных к развитию симптомов и признаков, связанных с анемией, а также более склонных к потребности в гемотрансфузиях.

Более того, физическая и умственная работоспособность и качество жизни могут серьезно страдать при выраженной анемии. РКИ, проведенные при регистрации ЭПО-альфа для лечения анемии у диализных пациентов, продемонстрировали, что терапия ЭСС у пациентов с гемоглобином менее 100 г/л до целевого гемоглобина 100–120 г/л улучшала оцениваемое пациентом физическое функционирование [134, 135]. Вопрос об уровне гемоглобина, выше которого дальнейшего улучшения этих показателей происходить не будет, остался неразрешенным, особенно у додиализных пациентов без диабета и пациентов на диализе с диабетом и без него.

У детей с ХБП и анемией не проведены РКИ по влиянию применения ЭСС на значимые результаты. Следовательно, любые предположения о целевом уровне гемоглобина для этой подгруппы могут основываться на результатах, полученных во взрослой популяции или на клиническом опыте в педиатрии. В отсутствие специфических доказательств в педиатрии верхний и нижний уровень целевого гемоглобина остается основанным на мнении экспертов. Существует ряд факторов, специфических для детей, которые делают необоснованной попытку опираться только на доказательства, полученные у взрослых: варибельность нормальных значений уровня гемоглобина и параметров качества жизни у детей, в отличие от взрослых, связаны с ростом, развитием и психологическими особенностями [58]. Существуют ограниченные данные в пользу того, что дети с ХБП и уровнем гемоглобина ниже 99 г/л имеют повышенный риск смерти [139], развития левожелудочковой гипертрофии [140, 141] и снижения физической работоспособности [142] в сравнении с теми, у кого гемоглобин выше 99 г/л. Когда гематокрит рассматривался как непрерывная величина, среди детей с ХБП он был прямо связан с

параметрами здоровья и физического функционирования, оцениваемыми с помощью опросников по качеству жизни [143].

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ЭСС

3.5.1. В целом мы предлагаем не использовать ЭСС для поддержания концентрации гемоглобина выше 115 г/л у взрослых пациентов с ХБП (2С).

3.5.2. Индивидуализация терапии будет необходима, поскольку у некоторых пациентов может улучшаться качество жизни при концентрациях гемоглобина выше 115 г/л, и они будут готовы мириться с риском осложнений (нет степени).

Обоснование

Предложение установить верхний предел уровня гемоглобина у пациентов с ХБП в целом не выше 115 г/л базируется на интерпретации объединенных результатов недавних крупных РКИ, указывающей на то, что при более высоких уровнях гемоглобина вреда может быть больше, чем пользы. Известно, что в обновлениях 2007 года положений KDOQI по анемии (2006) уже устанавливалась рекомендация ограничить верхний уровень целевого диапазона в 120 г/л и не превышать 130 г/л [51]. Нынешнее предложение не превышать в целом уровня в 115 г/л сформулировано под влиянием того факта, что таким был верхний предел уровня гемоглобина в контрольных группах крупных РКИ; не существует данных в пользу какого-либо целевого уровня гемоглобина в диапазоне 115–130 г/л; более высокие целевые уровни связаны с неблагоприятными исходами.

Рабочая группа установила, что некоторые пациенты выигрывают в качестве жизни при уровнях гемоглобина более 115 г/л. Это мнение поддерживается разнородностью данных по качеству жизни в крупных РКИ: в двойном слепом канадско-европейском исследовании и в открытом исследовании CREATE при высоком уровне гемоглобина наблюдалось статистически значимое улучшение по некоторым параметрам качества жизни, которое могло быть и клинически значимым [124, 126, 130]. В двойном слепом исследовании TREAT выгода от высокого уровня гемоглобина в отношении качества жизни была умеренной [127, 132], а в открытом исследовании CHOIR преимуществ не было получено [128] (дополнительные табл. 15–19 on-line).

Поскольку все пациенты с ХБП в исследовании TREAT имели сахарный диабет, не исключено, что выгоды в качестве жизни труднее достичь в этой популяции в сравнении с теми пациентами, которые не страдают сахарным диабетом.

Увеличение уровня гемоглобина выше 115 г/л – до значения 130 г/л – может быть обосновано у отдельных пациентов с тенденцией к значительным кровопотерям, поскольку такое увеличение приводит к меньшей потребности в гемотрансфузиях, что показано в 8 РКИ [133].

Очевидно, увеличение уровня гемоглобина выше 115 г/л (до 130 г/л) должно быть сопоставлено с возможным возрастанием вреда. Эта перспектива должна быть четко объяснена каждому пациенту, который

желает получить возможные преимущества от более полной коррекции анемии.

3.6. Мы рекомендуем, чтобы у всех взрослых пациентов ЭСС не использовались для намеренного увеличения концентрации гемоглобина выше 130 г/л (1А).

Обоснование

Твердая рекомендация не стремиться к повышению гемоглобина выше 130 г/л основывается на интерпретации объединенных результатов недавних крупных РКИ, выявивших больше вреда, чем пользы, при более высоком уровне гемоглобина в сравнении с более низкими, включая увеличение риска инсульта [126, 127], гипертензии [133] и тромбоза сосудистого доступа (у гемодиализных пациентов) [118]. TREAT не выявил значимых различий в частоте серьезных сердечно-сосудистых или почечных событий при сравнении групп коррекции анемии darbэпоэтином и плацебо [127]. Тем самым повышенный риск почечных событий, выявленный в исследовании CREATE [124], и сердечно-сосудистых событий, выявленный в исследовании CHOIR [128], не нашел подтверждения в намного более крупном исследовании TREAT [127]. Однако последний метаанализ указывает на увеличенную летальность при более высоких целевых уровнях гемоглобина [133] (дополнительные табл. 15–19 on-line).

Исключение в отношении рекомендации не превышать уровень гемоглобина в 130 г/л можно сделать для пациентов с сопутствующей патологией, сопровождающейся обычно повышенными уровнями гемоглобина (например, сердечно-сосудистая патология, сопровождаемая цианозом).

3.7. У всех детей с ХБП, получающих ЭСС, мы предлагаем, чтобы целевая концентрация гемоглобина находилась в диапазоне 110–120 г/л (2D).

Обоснование

Как отмечалось выше, наблюдательные исследования у детей связывают более высокий гемоглобин с лучшей выживаемостью [139] и/или повышенной способностью к физической активности [142]. Более того, недавнее ретроспективное исследование North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) выявило повышенный риск госпитализации у детей с ХБП и низким уровнем гемоглобина в сравнении с нормальным [144]. Однако недавний опыт лечения во взрослой популяции не позволяет экстраполировать результаты наблюдательных исследований на заключения по значимым исходам. Как сказано ранее, прямая экстраполяция результатов исследований, проведенных на взрослых, на детскую популяцию представляется необоснованной, принимая во внимание различия в причинах ХБП, влияние возраста на рост и развитие, а также воздействие сопутствующей патологии на результаты лечения.

ДОЗИРОВАНИЕ ЭСС

3.8.1. Мы рекомендуем определять начальную дозу ЭСС, основываясь на концентрации

гемоглобина, массы тела и клинической ситуации (1D).

3.8.2. Мы рекомендуем, чтобы коррекция дозы ЭСС основывалась на концентрации гемоглобина, скорости изменения концентрации гемоглобина, текущей дозе ЭСС и клинической ситуации (1B).

3.8.3. Мы предлагаем при необходимости понизить концентрацию гемоглобина отдавать предпочтение снижению дозы ЭСС, а не его полной отмене (2C).

3.8.4. Оцените повторно дозу ЭСС, если (нет степени):

- **пациент испытывает побочные эффекты ЭСС;**
- **у пациента имеется острое или прогрессирующее заболевание, которое может снизить чувствительность к ЭСС (смотри Рекомендации 3.13.1–3.13.2).**

Обоснование

Положения о начале терапии ЭСС, коррекции дозы ЭСС и частоте ее изменений остались схожими с таковыми в Рекомендациях KDOQI по анемии 2006 года [50]. В целом задачей начальной терапии ЭСС является нарастание уровня гемоглобина в диапазоне от 10 до 20 г/л за месяц. Это согласуется с данными исследований по коррекции связанной с ХБП анемии, где начальная скорость увеличения уровня гемоглобина составляла от 7 до 25 г/л за первые 4 недели. Однако нарастания выше 20 г/л за 4 недели следует избегать.

Скорость увеличения зависит от индивидуальной чувствительности к ЭСС. Более низкая чувствительность связана с женским полом, сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, признаками железодефицита и воспаления, а также с избытком массы тела [145]. Ответ также зависит от начальной дозы, частоты и пути применения препарата. Зависимость от частоты применения относится к эпоэтинам альфа и бета, дарбэпоэтину, но не к CERA (continuous erythropoietin receptor activator – продолжительный активатор рецепторов эритропоэтина – [methoxypolyethylene glycol-epoetin-beta]). Когда более 20 лет назад ЭСС были введены в клиническую практику, в первые три месяца после начала терапии у пациентов с тяжелой анемией часто регистрировалась артериальная гипертензия и в редких случаях – судороги. Возможно, хотя и не доказано, что это происходило из-за слишком быстрого увеличения уровня гемоглобина.

Начальными дозами ЭПО-альфа и ЭПО-бета обычно являются 20–50 МЕ/кг массы тела три раза в неделю. Дарбэпоэтин-альфа обычно начинают с дозы 0,45 мкг/кг массы тела один раз в неделю подкожно (п/к) или внутривенно (в/в), или 0,75 мкг/кг массы тела один раз в две недели п/к. Доза CERA стартует с 0,6 мкг/кг массы тела каждые две недели п/к или в/в для додиализных и диализных пациентов соответственно, или 1,2 мкг/кг массы тела п/к каждые 4 недели для додиализных пациентов. При более высоком уровне гемоглобина требуется меньшая начальная доза, за исключением CERA, для которого начальная доза не меняется. У пациентов с сердечно-сосудистой патологией, тромбозами и судорогами в анамнезе следует снижать начальную дозу. Недельную

дозу ЭПО-альфа и ЭПО-бета можно в дальнейшем увеличивать каждые 4 недели на 3×20 МЕ/кг, если увеличение гемоглобина недостаточное. Увеличение дозы не должно происходить чаще раза в месяц. Если уровень гемоглобина увеличивается и приближается к 115 г/л, дозу ЭПО следует уменьшить примерно на 25%. Если гемоглобин продолжает подниматься, терапию следует временно приостановить до тех пор, пока гемоглобин не начнет снижаться, в этот момент терапию следует возобновить в дозе примерно на 25% ниже предыдущей дозы. Альтернативно можно просто повторить определение гемоглобина с коротким интервалом (например, недельным) и интерпретировать любые дальнейшие изменения, особенно с учетом числа ретикулоцитов и его динамики – перед рассмотрением назначения дозы. Если уровень гемоглобина вырос более чем на 10 г/л за две недели, дозу ЭПО следует снизить на 25%. Смотри рекомендации 3.13.1–3.15.2 в отношении снижения чувствительности к ЭСС и утраты ответа на них (дополнительная табл. 20 on-line).

Коррекция дозы может потребоваться при достижении целевого уровня гемоглобина. Учтите, что в клинической практике достигнутый гемоглобин может легко повышаться и понижаться, отклоняясь от оптимального диапазона. Требуется осторожная адаптация доз. В целом коррекция дозы проводится только после 4 недель от начала терапии ЭПО. Частота коррекции дозы должна определяться скоростью увеличения уровня гемоглобина на начальном этапе лечения, стабильностью уровня гемоглобина в поддерживающую фазу и частотой измерения уровня гемоглобина. Минимальный интервал между коррекциями дозы в амбулаторных условиях обычно составляет две недели, поскольку эффект от изменения дозы не будет заметен за более короткий период. Дозу ЭСС следует снижать, а не обязательно приостанавливать лечение, если требуется понижение уровня гемоглобина. Приостановление терапии ЭСС, особенно на длительный промежуток времени, может привести к отсроченному снижению уровня гемоглобина ниже целевого диапазона. Такое снижение может запустить периодические колебания уровня гемоглобина в диапазонах выше и ниже целевого [146]. Продемонстрировано, что вариабельность гемоглобина явилась независимым предиктором в большой популяции гемодиализных пациентов в США [147], хотя это наблюдение не нашло подтверждения в большой европейской когорте гемодиализных пациентов [148].

Каждый раз, когда пациент с ХБП госпитализируется, лечащему врачу следует оценить потребность пациента в ЭСС. Сопутствующие заболевания, такие как тяжелые инфекции и послеоперационный статус, могут значимо изменить чувствительность к терапии ЭСС. В случае тяжелой анемии и значимо сниженного ответа на ЭСС гемотрансфузии могут оказаться предпочтительнее применения ЭСС или увеличения доз ЭСС.

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭСС

3.9.1. У пациентов с ХБП 5 на гемодиализе, гемофильтрации или гемодиализации мы

предлагаем внутривенный или подкожный путь введения ЭСС (2С).

3.9.2. У пациентов с ХБП без диализа и с ХБП 5 на перитонеальном диализе мы предлагаем подкожный путь введения ЭСС (2С).

Обоснование

Как отмечено в Рекомендациях KDOQI 2006 [50], путь введения ЭСС следует выбирать исходя из стадии ХБП, условий оказания помощи, соображений эффективности и используемого класса ЭСС. У пациентов с ХБП 5, получающих интермиттирующий гемодиализ или гемодиафильтрацию, возможен как подкожный, так и внутривенный путь введения. В амбулаторных условиях у пациентов с ХБП 3–5 и на перитонеальном диализе подкожный путь введения остается единственным подходящим. Для короткодействующих ЭСС эффективность подкожного введения у гемодиализных пациентов, возможно, выше, чем внутривенного, как показано в крупном многоцентровом РКИ [149]. Однако другие РКИ со значительно меньшим числом пациентов не показали преимуществ подкожного введения перед внутривенным у пациентов с ХБП5 на гемодиализе [150]. Для долгодействующих ЭСС эффективность подкожного и внутривенного введения представляется эквивалентной при исследованных частотах дозирования [151–153]. Более того, гемодиализные пациенты предпочитают внутривенный путь введения ЭСС, поскольку подкожное введение может быть болезненным (дополнительные табл. 21–24 on-line).

Частота применения

3.10. Мы предлагаем определять частоту введения ЭСС, основываясь на стадии ХБП, условиях лечения, рассмотрении эффективности, переносимости, предпочтений пациента и типа ЭСС (2С)

Обоснование

Частота введения ЭСС определяется по соображениям эффективности, удобства и комфорта. Максимальная эффективность достигается при частоте, специфичной для каждого класса ЭСС. Например, у гемодиализного пациента, получавшего подкожно или внутривенно короткодействующие ЭСС, эффективность ЭПО-альфа снизится при переходе от частоты в 3 раза в неделю на введение один раз в неделю [154] и снизится еще больше при переходе на введение раз в две недели [155]. Среди долгодействующих препаратов дарбэпоэтин-альфа проявляет максимальную эффективность при введении раз в две недели, а метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин-бета (CERA) – каждые четыре недели [156]. При переводе пациентов с короткодействующих препаратов на долгодействующие следует учитывать различия во времени полужизни. Для сравнения: перевод с трехразового введения в неделю ЭПО-альфа на дарбэпоэтин-альфа, вводимый раз в месяц, приведет к снижению частоты инъекций, необходимых для поддержания уровня гемоглобина в приемлемом диапазоне [157] (дополнительные табл. 25–28 on-line).

При переводе пациента с одного ЭСС на другое требуется учитывать фармакокинетические и фармакоди-

намические характеристики нового препарата. Производители предоставляют порядок перевода пациентов с ЭПО-альфа или бета на дарбэпоэтин-альфа или CERA. Обратите внимание, что отношение эквивалентных доз эпоэтина и дарбэпоэтина нелинейно.

При использовании различных типов ЭСС (биоаналоги, которые получили одобрение официальными регуляторными органами, такими как FDA или EMEA) необходимо принимать во внимание лицензионную информацию, предоставляемую компанией.

ТИП ЭСС

3.11.1. Мы рекомендуем выбирать ЭСС, основываясь на балансе информации по фармакодинамике, безопасности, данных по клиническим результатам, стоимости и доступности (1D).

3.11.2. Мы предлагаем использовать только ЭСС, одобренные независимым регуляторным агентством. Среди «копийных» образцов ЭСС следует использовать только истинные биоаналоги (2D).

Обоснование

Как отмечено выше, в выборе короткодействующих или долгодействующих ЭСС необходимо принимать во внимание ряд различных аспектов, охватывающих пациент-ориентированные вопросы и специфические для страны условия. В настоящее время не существует доказательств того, что какой-то конкретный препарат превосходит другие по результатам, за одним историческим исключением – когда 10–20 лет назад временно возростала частота опосредованной антителами парциальной красноклеточной аплазии (ПККА – PRCA), что было связано с подкожным применением ЭПО-альфа в виде препарата, доступного в Европе, но не в США [158, 159]. Общее мнение членов Рабочей группы состоит в том, что вероятность различий в клинических исходах между разными препаратами низка, хотя и не существует строгих доказательств, поддерживающих это мнение (дополнительные табл. 29–32 on-line).

В настоящее время ряд разных типов короткодействующих и долгодействующих ЭСС доступен в мире, включая оригинальные препараты, биоаналоги и «копийные» ЭСС, которые не подвергались строгой научной оценке, поскольку узаконены регуляторными органами до подтверждения. Их доступность и цена варьируют в разных странах. Истинные биоаналоги, по определению Европейского агентства по лекарственным препаратам (EMA), не идентичны оригинальному продукту, но они прошли минимальное число регистрационных исследований по «эквивалентности». Подтверждено, что они «не хуже» препаратов сравнения, чтобы получить маркетинговую авторизацию в Европе. В других странах вне Европы продаются некоторые «копийные» ЭСС, которые могли не пройти такого же строгого тестирования [160]. Поскольку безопасность пациента – одна из наиболее важных характеристик препарата, для лечения пациентов следует использовать только биоаналоги, принятые независимыми регуляторными агентствами.

ИССЛЕДОВАНИЕ И КОРРЕКЦИЯ ПРИЧИН НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ДОСТИЖЕНИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ НАМЕЧЕННОГО УРОВНЯ ГЕМОГЛОБИНА

Частота мониторинга

3.12.1. В начальной фазе терапии ЭСС измеряйте концентрацию гемоглобина, по меньшей мере, ежемесячно (*нет степени*).

3.12.2. У пациентов с ХБП без диализа в поддерживающей фазе измеряйте концентрацию гемоглобина, по меньшей мере, каждые три месяца (*нет степени*).

3.12.3. У пациентов с ХБП 5 на диализе в поддерживающей фазе измеряйте концентрацию гемоглобина, по меньшей мере, ежемесячно (*нет степени*).

Обоснование

Начальная фаза. Предложение определять уровень гемоглобина, по меньшей мере, ежемесячно у пациентов, начинающих терапию ЭСС, направлено на получение достаточной информации для безопасного достижения и поддержания желательного уровня гемоглобина в соответствии с обычной практикой [50]. Минимальный интервал между коррекциями дозы ЭСС определен в 2 недели, поскольку эффект от большинства изменений дозы не будет замечен за более короткий срок. Соображения о коррекции дозы основываются на предполагаемом уровне гемоглобина при следующем определении. Поскольку точность прогноза (экстраполяция) возрастает с увеличением включенных в анализ точек, частота определения гемоглобина, вероятно, является важной детерминантой точности в коррекции дозы. Однако доказательства этому положению – непрямые. В нескольких РКИ рандомизировали гемодиализных пациентов, находившихся в целевом диапазоне гемоглобина, в группы с изменением частоты введения ЭСС, класса ЭСС, или по обоим параметрам. Ежедневный контроль уровня гемоглобина и коррекция дозы ЭСС каждые две недели приводили к стабильным уровням гемоглобина в ранний период после рандомизации [152, 161, 162]. Напротив, при помесечном мониторинговании уровня гемоглобина и решении вопроса о коррекции дозы 1 раз в месяц требовалось от 6 до 9 месяцев после рандомизации [163], чтобы стабилизировать уровень гемоглобина, но средний уровень гемоглобина в этой группе оставался в целевом диапазоне весь период исследования.

Поддерживающая фаза. В рамках рекомендованной частоты мониторинга уровня гемоглобина и коррекции доз такие факторы, как нестабильный или неадекватно высокий или низкий уровень гемоглобина, лечение гемодиализом склоняют в пользу более коротких интервалов. Напротив, стабильный уровень гемоглобина в пределах целевого диапазона, лечение перитонеальным диализом или додиализная стадия ХБП и возможность минимизации использования лабораторных ресурсов склоняют к удлинению интервалов для долгодействующих ЭСС, таких как дарбэпоэтин. На частоту коррекции дозы не влияет дли-

тельность действия препарата: в течение 8-недельного еженедельного мониторинга уровня гемоглобина примерно одинаковое количество пациентов, получавших или короткодействующие ЭСС трижды в неделю, или дарбэпоэтин один раз в неделю, требовали коррекции дозы (44 и 49% соответственно) [162].

Исходно пониженная чувствительность к ЭСС

3.13.1. Если концентрация гемоглобина не увеличилась за месяц терапии ЭСС в соответствующей массе тела дозе, следует рассматривать пациента как имеющего пониженную чувствительность к ЭСС (*нет степени*).

3.13.2. У пациентов с пониженной чувствительностью к ЭСС мы предлагаем избегать повторных увеличений доз выше двойной начальной скорректированной по массе тела дозы (*нет степени*).

Приобретенная пониженная чувствительность к ЭСС

3.14.1. Если после лечения стабильной дозой ЭСС для поддержания гемоглобина потребовалось два увеличения дозы до 50% сверх той, на которой концентрация гемоглобина была стабильной, следует рассматривать пациента как имеющего приобретенную пониженную чувствительность к ЭСС (*нет степени*).

3.14.2. У пациентов с приобретенной пониженной чувствительностью к ЭСС мы предлагаем избегать повторных увеличений доз более чем в два раза по сравнению с той, на которой был достигнут стабильный эффект (2D).

Коррекция низкой чувствительности к ЭСС

3.15.1. Обследуйте пациентов с исходной или приобретенной низкой чувствительностью и проведите коррекцию ее специфических причин (*нет степени*).

3.15.2. Для пациентов с пониженной чувствительностью к ЭСС, сохраняющейся после устранения корректируемых причин, мы предлагаем индивидуализацию терапии в соответствии с относительными рисками и преимуществами (2D):

- снижения концентрации гемоглобина;
- продолжения ЭСС, если это требуется для поддержания концентрации гемоглобина, с тщательным рассмотрением требуемых доз;
- гемотрансфузий.

Обоснование

Относительная резистентность к эффекту ЭЭС – общая проблема в лечении анемии у пациентов с ХБП, остающаяся предметом неизменного интереса, особенно с тех пор, как было продемонстрировано, что сниженная чувствительность к ЭСС является наиболее значимым предиктором сердечно-сосудистых событий и летальности [164]. Недавно по данным исследования TREAT был оценен начальный ответ на две дозы (рассчитанные по массе тела) дарбэпоэтина за две недели у 1842 пациентов с ХБП и диабетом [145]. Пациенты со

слабым ответом (нижняя квартиль пациентов, имевших <2% рост гемоглобина через месяц) характеризовались большей частотой сердечно-сосудистых событий (скорректированное отношение рисков 1,41, 95% ДИ 1,12–1,78) в сравнении с пациентами с лучшим ответом. Хотя это различие могло быть обусловлено сопутствующей патологией у пациентов со сниженной чувствительностью, не исключено, что высокие дозы ЭСС, используемые у данных пациентов, могли быть токсичны. Хотя и не протестированное эмпирически *само по себе*, определение начальной сниженной чувствительности, согласованное Рабочей группой, выведено из вторичного анализа исследования TREAT [145]. Поскольку рост гемоглобина менее чем на 2% укладывается в индивидуальную вариабельность уровня гемоглобина, эта величина обозначена как «без ответа». Определение изначально сниженной чувствительности основывается на принятых в настоящее время начальных дозах, описанных в Рекомендациях 3.8.1–3.8.4. Отметим, что рассчитанные по массе тела дозы при внутривенном и подкожном введении не различаются для дарбэпоэтина, но различаются для ЭПО-альфа.

Если используются более низкие начальные дозы, чем в TREAT, необходимо учитывать это в установлении диагноза сниженной чувствительности. Например, в США в настоящее время инструкция рекомендует начальную дозу дарбэпоэтина-альфа 0,45 мкг/кг на 4 недели – значительно ниже, чем в исследовании TREAT или в Европе (0,45 мкг/кг в неделю или 0,75 мкг/кг на 2 недели). Если используются такие низкие стартовые дозы, следует считать допустимым повторное увеличение дозы до достижения двойной от использованной в TREAT.

Хотя различие между изначально сниженной чувствительностью к ЭСС и приобретенной частичной или полной утратой ответа на ЭСС у пациентов с уже леченой стабильной анемией представляется несколько искусственным, такое разделение, по мнению Рабочей группы, полезно в клинической практике.

В исследовании Normal Hematocrit Study группы как с высоким, так и с низким гемоглобином продемонстрировали обратную зависимость между достигнутым гемоглобином и первичным исходом (смерть или инфаркт миокарда) [118]. Это согласуется с идеей, что не достигшие целевого гемоглобина пациенты не смогли сделать этого из-за наличия сопутствующей патологии, которая препятствовала достижению цели. Таким образом, сниженная чувствительность могла быть маркером неблагоприятных исходов, хотя не может быть исключена и возможность токсичности высоких доз ЭСС, использовавшихся у пациентов со сниженным ответом. Подобная предвзятость в оценке дозы продемонстрирована в NEMO STUDY [165]. В этом РКИ пациенты были рандомизированы в группы с высокой и низкой дозой диализа, измеренной по Kt/V; продемонстрирована обратная связь между достигнутым Kt/V и летальностью. Интерпретация состояла в том, что у пациентов с сопутствующей патологией невозможно было достичь более высокого Kt/V, и коморбидность вела этих пациентов к более ранней смерти.

Такой же подход, как и с дарбэпоэтином, можно применить и к раннему ответу на коротко действующие

ЭСС, но нельзя к более длительно действующим средствам, таким как CERA. В этом случае адекватной будет оценка чувствительности к терапии через два месяца. Ранняя сниженная чувствительность или последующее ее развитие у пациентов с ХБП с ранее стабильными уровнями гемоглобина требует интенсивного поиска потенциально корректируемых факторов, которые могли бы быть причиной. К сожалению, за исключением дефицита железа, существует очень немного факторов, вовлеченных в снижение чувствительности к ЭСС, которые легко исправить; они представлены в табл. 3. Если выявляются другие факторы, их следует также корректировать. Хотя большинство нарушений, связанных со сниженной чувствительностью, вполне очевидны, таких пациентов нужно обследовать и на онкологическую и гематологическую патологию – гематологические и негематологические опухоли, а также такие состояния, как талассемия, серповидно-клеточная анемия и анемия, связанная с другими хроническими болезнями. Частный случай – миелодиспластический синдром. Если при этой патологии анемия и отвечает на ЭСС, то это происходит медленнее. Тогда одного месяца будет недостаточно, чтобы установить диагноз сниженной чувствительности. Более того, пациентам с миелодиспластическим синдромом может потребоваться большая доза. Наконец, такое редкое состояние, как ПККА, требует специального рассмотрения (смотри 3.17.1–3.17.3). Подтверждение утраты чувствительности к ЭСС может потребовать более длительного наблюдения в некоторых случаях. Отметим, что сниженный ответ (в начальной фазе или в последующем) часто является преходящим состоянием. Полная утрата чувствительности – исключительно редкое явление. Пациентов со сниженной чувствительностью следует периодически проверять на уровень чувствительности, в том числе – после исправления корректируемых условий.

Таблица 3

Потенциально корректируемые и некорректируемые факторы, вовлеченные в развитие анемии при ХБП в дополнение к дефициту ЭПО

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

Примечание. АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; ПККА – парциальная красная-клеточная анемия.

Важно отметить, что потребности в дозе ЭСС могут существенно различаться для взрослых и детей. Данные из регистра NAPRTCS указывают, что дети младшего возраста требуют более высоких доз ЭСС, чем взрослые: 275–350 МЕ/кг/неделю для младенцев

и 200–250 МЕ/кг/неделю для остальных детей [166]. Другой ретроспективный анализ данных по гемодиализным пациентам показал, что для поддержания уровня гемоглобина дети и подростки требуют больших абсолютных доз ЭСС, чем взрослые, несмотря на меньшую среднюю массу тела у детей [167]. К сожалению, не проведено РКИ для установления адекватного дозирования ЭСС у детей. Требуются дальнейшие исследования для создания рекомендаций по дозированию ЭСС у детей, особенно для младенцев и детей младшего возраста.

Возможно, более высокие дозы ЭСС, особенно в сочетании с достижением высоких уровней гемоглобина, обладают токсичностью, что позволяет предположить, хотя и не доказывают, недавние *post-hoc* анализы крупных исследований по ЭСС [145, 168]. Следовательно, в целом наращивания доз ЭСС следует избегать. Предложение Рабочей группы по исходной и приобретенной сниженной чувствительности к ЭСС состоит в том, что максимальная доза не должна превышать четырехкратную адекватную начальную дозу, рассчитанную по массе тела.

Табл. 3 и 4 помогут в клинической практике диагностировать и скорректировать причину сниженной чувствительности к ЭСС. Пациентам, у которых все корректируемые причины исправлены в максимально возможной степени, но недостаточная чувствительность сохраняется, можно осторожно продолжить терапию ЭСС, увеличивая дозу до четырехкратной начальной дозы для предотвращения дальнейшего снижения гемоглобина. Гемотрансфузии можно использовать для предотвращения или лечения симптомов и признаков, связанных с анемией. В терапии следует принимать во внимание толерантность к анемии каждого пациента, потенциальные преимущества и риски, связанные с увеличением гемоглобина только за счет высоких доз ЭСС.

Таблица 4

Практические подходы к лечению при сниженной чувствительности к ЭСС

Тест	Находки и действия
Оценить податливость	Если низкая, попытаться улучшить (при самостоятельном введении ЭСС)
Число ретикулоцитов	Если > 130 000/мкл, искать кровопотери (эндоскопия, колоноскопия), исключить гемолиз
уровень В ₁₂ , фолатов	Если низкие, восполнить
обмен железа	Если показатели низкие, восполнить
уровень ПТТ	Если повышенный, корректировать гиперпаратиреоз
уровень СРБ	Если повышенный, найти и лечить инфекцию и воспаление
недодиализ терапия и АПФ/БРА	Повысить эффективность диализа 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; ПТТ – паратиреоидный гормон.

Принимая во внимание непропорционально высокие летальность и морбидность среди популяции пациентов со сниженной чувствительностью и дополнительные расходы на терапию ЭСС, порождаемые сниженной чувствительностью, требуются дальнейшие исследования по поиску ее причин и методов коррекции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

3.16.1. Мы не рекомендуем использование андрогенов в качестве дополнительной терапии (1В).

3.16.2. Мы предлагаем не использовать дополнения к терапии, включая витамин С, витамин D, витамин Е, фолиевую кислоту, L-карнитин и пентоксифиллин (2D).

Обоснование

Предложено несколько дополнительных методов лечения анемии, как с целью ограничить использование более дорогих ЭСС, так и для повышения чувствительности к ЭСС.

Андрогены. Использование андрогенов для лечения анемии было предложено задолго до того, как рчЭПО стал доступен в клинической практике. Андрогены регулярно использовались во многих центрах для лечения анемии, несмотря на необходимость внутримышечных инъекций и ряд побочных эффектов, включая акне, вирилизацию, приапизм, нарушение функции печени, боли в месте инъекций и риск развития гепатита и гепатоцеллюлярной карциномы. Три РКИ, тестирующие применение андрогенов вместе с ЭСС у гемодиализных пациентов, были небольшими и короткими. Рекомендованные уровни гемоглобина не были достигнуты, и в двух из трех исследований дозы ЭСС были ниже обычных для текущей практики [170–172]. Исследования не включали пациентов со сниженной чувствительностью, поэтому эффект андрогенов на сниженную чувствительность к ЭСС неизвестен. Риски терапии андрогенами и их неопределенные выгоды в отношении влияния на уровень гемоглобина и на клинические исходы свидетельствуют против их использования в качестве дополнительной терапии к ЭСС.

Витамин С. Сообщалось, что витамин С увеличивает высвобождение железа из ферритина и ретикулоэндотелиальной системы и увеличивает потребление железа в ходе синтеза гема [173, 174]. Недавний метаанализ использования витамина С у гемодиализных пациентов [175] и недавнее небольшое РКИ [176] показали, что витамин С может привести к большему нарастанию гемоглобина и может уменьшить использование ЭСС. В семи исследованиях пациенты имели, как правило, дефицит железа, и в трех исследованиях отмечалась сниженная чувствительность к ЭСС (различные определения) [176–178]. Однако число включенных в исследования пациентов было недостаточным, чтобы сделать выводы о безопасности. Таким образом, долгосрочная безопасность внутривенного введения аскорбиновой кислоты остается неподтвержденной; неясна обоснованность беспокойства в отношении возникновения вторичного оксалоза.

Не существует убедительных данных в отношении других потенциальных дополнительных средств, включая витамин D, витамин E, фолиевую кислоту, L-карнитин и пентоксифиллин. Несколько единичных сообщений, малые серии случаев и нерандомизированные исследования, преимущественно у гемодиализных пациентов, опубликованы, но не предоставляют достаточных доказательств, на которых могла бы основываться рекомендация. Будущие РКИ, очевидно, нужны для оценки роли дополнительной терапии к ЭСС.

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ ПАРЦИАЛЬНОЙ КРАСНО-КЛЕТОЧНОЙ АПЛАЗИИ (ПККА)

3.17.1. Обследуйте пациента на предмет возможной опосредованной антителами ПККА, если у пациента, получавшего лечение ЭСС более 8 недель, развивается следующее состояние (нет степени):

- **внезапно снижается концентрация гемоглобина со скоростью 5–10 г/л за неделю или требуется 1–2 гемотрансфузии в неделю и**
- **число тромбоцитов и лейкоцитов в норме и**
- **абсолютное число ретикулоцитов менее 10 000/мкл.**

3.17.2. Мы рекомендуем остановить терапию ЭСС у пациента с ПККА, опосредованной антителами (1A).

3.17.3. Мы рекомендуем использовать пегинесатид для лечения пациентов с ПККА, опосредованной антителами (1B).

Обоснование

Очень редко у пациентов, получающих терапию ЭСС, вырабатываются нейтрализующие антитела к ЭСС и к эндогенному ЭПО. В результате развивается парциальная красная-клеточная аплазия (ПККА), опосредованная антителами – синдром, характеризующийся внезапным развитием тяжелой анемии, требующей гемотрансфузий. Быстрое выявление, адекватная оценка и неотложное вмешательство может быть эффективно в ограничении последствий этого жизнеугрожающего состояния. ПККА, опосредованная антителами, хотя и редка у пациентов, получающих ЭСС, привлекла к себе экстренное внимание после 1998 года. Между 1989 и 1998 годами появились три сообщения, описывающие развитие ПККА у небольшого числа пациентов с ХБП, получавших ЭСС. Сообщения о ПККА резко участились в 1998 году и достигли пика в 2002 году [159, 179]. Эти сообщения касались подкожного применения препарата ЭПО-альфа, не доступного в США. После изъятия этого препарата с рынка частота новых случаев снизилась до уровня 1998 года. Изолированные случаи ПККА наблюдались и при применении других ЭСС [159, 179, 180]. Вне этого исторического эпизода частота новых случаев ПККА составляет 0,5/10 000 пациенто-лет лечения. ПККА, опосредованная антителами, связана с внутривенным введением ЭСС, редка и известна лишь по единичным сообщениям [181].

Рекомендации, основанные на мнении экспертов, опубликованы в качестве руководства для ведения и

лечения пациентов с подозрением на ПККА, опосредованную антителами, [179, 182–184]. Две главные отличительные особенности ПККА, опосредованной антителами – снижение уровня гемоглобина со скоростью примерно 40 г/л за месяц и снижение числа циркулирующих ретикулоцитов ниже 10 000/мкл [185]. Биопсия костного мозга характеризуется уменьшением числа или отсутствием эритробластов. Окончательный диагноз устанавливается на основании обнаружения нейтрализующих антител к эритропоэтину. Следует также искать и исключить признаки парвовирусной инфекции – другой причины ПККА.

После установления диагноза ПККА, опосредованной антителами, следует немедленно прекратить лечение ЭСС, с которым связывается аплазия, и не возобновлять терапию тем же или другим средством, основанным на эритропоэтине [184]. Иммуносупрессивная терапия может ускорить исчезновение антител у пациентов с ПККА, индуцированной ЭПО, и позволить эндогенному эритропоэтину восстановиться до исходных уровней. В ретроспективном исследовании среди 47 пациентов, перенесших ПККА при терапии ЭПО (преимущественно Эпрексом), 29 из 37 (78%) получавших иммуносупрессивную терапию выздоровели, в то время как не выздоровел никто из 9 пациентов, не получавших иммуносупрессивной терапии. Возобновление терапии ЭПО или дарбэпоэтином-альфа может привести к повторной индукции образования антител [186]. Сообщалось об анафилактикоидных реакциях после повторных инъекций эпоэтина или дарбэпоэтина-альфа у пациентов с ПККА [187]. Новый подход к лечению этого состояния с использованием синтетического пептидного агониста рецепторов к эритропоэтину (пегинесатид) продемонстрировал обнадеживающие результаты [188], его преимущество состоит и в возможности избежать иммуносупрессивной терапии.

Появление опосредованной антителами ПККА у пациентов, леченных рекомбинантными эпоэтинами, подчеркивает необходимость полного клинического документирования и постмаркетингового наблюдения за всеми новыми ЭСС и биоаналогами, равно как и за всеми находящимися в терапевтическом использовании рекомбинантными белками [189].

Если принимается решение лечить пациента пегинесатидом, его можно начать в дозе 0,05–0,075 мг/кг массы тела подкожными инъекциями один раз в четыре недели. В последующем доза требует коррекции для достижения целевого гемоглобина.

Рекомендации по исследованиям

При обсуждении в Рабочей группе подняты следующие вопросы, нуждающиеся в проведении исследований.

- В когортных исследованиях умеренная анемия связана с увеличенной частотой сердечно-сосудистых событий. Является ли анемия реальным фактором риска для этих событий или маркером для других сердечно-сосудистых факторов риска?
- Существует неопределенность в отношении оптимального целевого уровня гемоглобина при терапии ЭСС. Каково соотношение риск/выгода

для низких целевых уровней <100 г/л или высоких – 115–130 г/л в сравнении с обычными целевыми уровнями – 100–115 г/л?

- В настоящих Рекомендациях сделан акцент на индивидуализацию в терапии анемии. Должно ли быть целью терапии анемии улучшение клинических исходов (обеспеченных при уровне гемоглобина <130 г/л), а не достижение определенных целевых диапазонов гемоглобина? Должны ли эти клинические исходы включать в себя параметры качества жизни, и если да, то как определить клинически значимые улучшения?
- Поскольку связь между ответом на ЭСС и клиническими результатами может быть следствием сопутствующих заболеваний или применения высоких доз ЭСС, каково воздействие высоких vs низких доз на клинические исходы у пациентов со сниженным ответом на ЭСС?
- Одинаково ли соотношение риск/выгода при коррекции анемии у пациентов с ХБП с диабетом и без диабета?
- Существуют ли различия в неблагоприятных клинических исходах при сравнении внутривенного и подкожного пути введения ЭСС?
- Сопоставимо ли соотношение риск/выгода для биоаналогов ЭСС в сравнении с применяемыми в настоящее время ЭСС?
- Каков патогенез цереброваскулярной и сосудистой токсичности при нормализации гемоглобина при помощи ЭСС?
- Находятся ли пациенты с ХБП и онкологическими заболеваниями (в том числе в анамнезе), получающие ЭСС, под большим сердечно-сосудистым риском, чем пациенты без ХБП с онкологическими заболеваниями (в том числе в анамнезе)?
- Каков эффект применения витамина С при функциональном дефиците железа и каково воздействие повышенного уровня оксалатов?
- Видимо, существуют различия в результатах лечения анемии между географическими регионами. Каковы причины этих различий?
- Каковы риски и выгоды применения ЭСС в отношении клинических исходов у детей с ХБП?
- Каковы адекватные режимы дозирования ЭСС в зависимости от веса тела, особенно у детей младше 2 лет?

ЗАЯВЛЕНИЕ

Хотя издателями, редакционным советом и ISN были предприняты все усилия, чтобы неточные или искаженные данные, мнения и утверждения не появились в журнале, за данные и мнения, изложенные в статье и рекламе, ответственность несут автор, держатель авторских прав и рекламодатель. Соответственно, издатель, редакционный совет и его сотрудники, офисы и агенты не берут на себя никакой ответственности за все подобные неточные или искаженные данные, мнения или утверждения. Хотя предприняты все усилия, чтобы дозы лекарств и другие количественные данные были представлены точно, советуем читателям в использовании новых методов и технологий с применением лекарственных препаратов, описанных в журнале, действовать в согласии с инструкциями производителя лекарств.

Дополнительные материалы

Дополнительная таблица 7. Связь между тяжестью анемии (до применения ЭСС) и клиническими исходами при множественном анализе.

Дополнительная таблица 8. Связь между гиперпаратиреозом и ответом на ЭСС при множественном анализе.

Дополнительная таблица 9. Профиль доказательств в РКИ, сравнивавших высокие и низкие целевые уровни гемоглобина/дозы ЭСС у пациентов с ХБП на гемодиализе и перитонеальном диализе.

Дополнительная таблица 10. Суммарная таблица РКИ, сравнивавших различные целевые уровни гемоглобина/дозы ЭСС и ключевые клинические результаты у пациентов с ХБП на гемодиализе и перитонеальном диализе.

Дополнительная таблица 11. Суммарная таблица РКИ, сравнивавших различные целевые уровни гемоглобина/дозы ЭСС и качество жизни у пациентов с ХБП на гемодиализе и перитонеальном диализе.

Дополнительная таблица 12. Суммарная таблица РКИ, сравнивавших различные целевые уровни гемоглобина/дозы ЭСС и шкалы слабости, витальности/энергичности и физического функционирования у пациентов с ХБП на гемодиализе и перитонеальном диализе.

Дополнительная таблица 13. Суммарная таблица РКИ, сравнивавших различные целевые уровни гемоглобина/дозы ЭСС и не сердечно-сосудистые побочные эффекты/летальность у пациентов с ХБП на гемодиализе и перитонеальном диализе.

Дополнительная таблица 14. Суммарная таблица РКИ, сравнивавших различные целевые уровни гемоглобина/дозы ЭСС и способность к выполнению физических упражнений у пациентов с ХБП на гемодиализе и перитонеальном диализе.

Дополнительная таблица 15. Профиль доказательств в РКИ, сравнивавших различные целевые уровни гемоглобина/дозы ЭСС у пациентов с ХБП до диализа.

Дополнительная таблица 16. Суммарная таблица РКИ, сравнивавших различные целевые уровни гемоглобина/дозы ЭСС и ключевые клинические исходы у пациентов с ХБП до диализа.

Дополнительная таблица 17. Суммарная таблица РКИ, сравнивавших различные целевые уровни гемоглобина/дозы ЭСС и качество жизни у пациентов с ХБП до диализа.

Дополнительная таблица 18. Суммарная таблица РКИ, сравнивавших различные целевые уровни гемоглобина/дозы ЭСС и шкалы слабости, витальности/энергичности и физического функционирования у пациентов с ХБП до диализа.

Дополнительная таблица 19. Суммарная таблица РКИ, сравнивавших различные целевые уровни гемоглобина/дозы ЭСС и не сердечно-

сосудистые побочные эффекты/летальность у пациентов с ХБП до диализа.

Дополнительная таблица 20. Протоколы применения ЭСС из основных исследований в популяции пациентов с ХБП.

Дополнительная таблица 21. Профиль доказательств в РКИ, сравнивавших подкожный и внутривенный путь применения ЭСС у пациентов с ХБП и анемией.

Дополнительная таблица 22. Суммарная таблица РКИ, сравнивавших подкожный и внутривенный путь введения ЭСС (категориальные шкалы исходов).

Дополнительная таблица 23. Суммарная таблица РКИ, сравнивавших подкожный и внутривенный путь введения ЭСС (непрерывные шкалы исходов).

Дополнительная таблица 24. Суммарная таблица побочных эффектов в РКИ, сравнивавших подкожный и внутривенный путь введения ЭСС у пациентов с ХБП и анемией.

Дополнительная таблица 25. Профиль доказательств в РКИ, сравнивавших различные режимы дозирования ЭСС у пациентов с ХБП и анемией.

Дополнительная таблица 26. Суммарная таблица РКИ, сравнивавших различные режи-

мы дозирования ЭСС (категориальные шкалы исходов).

Дополнительная таблица 27. Суммарная таблица РКИ, сравнивавших различные режимы дозирования ЭСС (непрерывные шкалы исходов).

Дополнительная таблица 28. Суммарная таблица побочных эффектов в РКИ, сравнивавших различные режимы дозирования ЭСС у пациентов с ХБП и анемией.

Дополнительная таблица 29. Профиль доказательств в РКИ, сравнивавших различные ЭСС у пациентов с ХБП и анемией.

Дополнительная таблица 30. Суммарная таблица РКИ, сравнивавших различные ЭСС (категориальные шкалы исходов).

Дополнительная таблица 31. Суммарная таблица РКИ, сравнивавших различные ЭСС (непрерывные шкалы исходов).

Дополнительная таблица 32. Суммарная таблица побочных эффектов в РКИ, сравнивавших различные ЭСС у пациентов с ХБП и анемией.

Дополнительные материалы – смотри on-line версию этой публикации http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/anemia.php.

ГЛАВА 4. ПЕРЕЛИВАНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ ПРИ ХБП

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЕРЕЛИВАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АНЕМИИ

Возможными вариантами лечения анемии при ХБП являются терапия ЭСС или повторные гемотрансфузии. Выбор между этими опциями зависит от соотношения их преимуществ и вреда, которые варьируют у разных пациентов. Например, пациент с инсультом в анамнезе имеет наибольший абсолютный риск связанного с ЭСС инсульта [127], а повторно рожавшая женщина имеет наибольший риск аллосенсибилизации при гемотрансфузиях [190, 191]. Хотя клиническое значение аллосенсибилизации оспаривается, она может задержать или снизить вероятность пересадки почки в будущем.

4.1.1. При лечении хронической анемии мы рекомендуем избегать, где возможно, переливания эритроцитов для минимизации общих рисков, связанных с их использованием (1B).

4.1.2. У пациентов, подходящих для трансплантации, мы особенно рекомендуем избегать, где возможно, переливания эритроцитов для минимизации риска аллосенсибилизации (1C).

4.1.3. Мы предлагаем считать, что при лечении хронической анемии выгода от переливания эритроцитов может превысить риски в случаях когда (2C):

- терапия ЭСС неэффективна (например, гемоглобинопатия, недостаточность костно-мозгового кроветворения, резистентность ЭСС);
- риски терапии ЭСС могут превысить выгоды (например, предшествовавшее или существующее злокачественное новообразование, инсульт в анамнезе).

4.1.4. Мы предлагаем, чтобы решение о проведении гемотрансфузии основывалось бы не на произвольно выбранном критическом уровне гемоглобина, а определялось бы появлением симптомов, вызванных анемией (2C).

Обоснование

Как и для любого другого лечения, использование переливания эритроцитов следует рассматривать с учетом баланса потенциальных выгод и вреда. Первичной выгодой является поддержание способности крови переносить кислород и уменьшать симптоматику, связанную с анемией [192]. Отрицательные последствия суммированы в табл. 5 и 6 и обсуждаются ниже. Этот баланс следует также рассматривать параллельно с балансом позитивных и негативных эффектов при проведении терапии ЭСС, которая является методом лечения анемии, альтернативным гемотрансфузиям. Преимущества и риски лечения ЭСС обсуждены в главе 3. Кратко: первые включают уменьшение симптомов, связанных с анемией, и снижение потребности в гемотрансфузиях; а наиболее важные вторые – увеличение риска инсульта, тромбоэмболических осложнений и прогрессирования или рецидива опухолей. При выборе между этими двумя видами терапии следует учитывать индивидуальные характеристики пациента, влияющие на преимущества и риски каждого лечения: инсульт в анамнезе, предшествующее или текущее онкологическое заболевание, которые ставят пациента, получающего ЭСС, под более высокий абсолютный риск двух этих проблем. Напротив, пациенты – потенциальные кандидаты на трансплантацию почек имеют наибольший риск трансфузий в смысле аллосенсибилизации [191,

Таблица 5
Оценка риска, связанного с трансфузиями (в расчете на число трансфузий)

Побочный эффект	Оценка риска*
<i>Иммунные</i>	
Реакция «трансплантат против хозяина» (ТПХ)	Необычно
Уртикарная сыпь и другие кожные реакции	1 на 50–100
Лихорадка	1 на 300
Связанное с трансфузией острое повреждение легких	1 на 5000
Гемолитическая реакция	1 на 6000
Анафилактоидная реакция	1 на 20 000–50 000
Фатальный гемолиз	1 на 1 000 000
Иммуномодуляция	Неизвестно
<i>Другие</i>	
Переливание иногруппной крови	1 на 14 000–19 000

Примечание. * – данные по США, адаптировано из Klein H.G., Spahn D.R., Carson J.L. Red blood cell transfusion in clinical practice // Lancet. 2007. Vol. 370. P. 415–426 (212) с разрешения Elsevier; доступ [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)61197-0/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)61197-0/fulltext).

Таблица 6
Частота связанных с трансфузией инфекций в расчете на число трансфузий

Потенциальные риски, связанные с трансфузиями	Частота осложнений*
Гепатит В	1 на 282 000–357 000 ^a
Вирус West Nile	1 на 350 000 ^b
Смерть от бактериального сепсиса	1 на 1 000 000 ^b
Гепатит С	1 на 1 149 000
Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	1 на 1 467 000

Примечание. * – данные по США; а) данные Carson J.L., Grossman B.J., Kleinman S. et al. (213); б) данные Rawn J. (214).

193, 194], хотя клиническая значимость сенсibilизации оспаривается. Пациенты, ранее перенесшие трансплантацию и повторно рожавшие женщины, вероятно, имеют наибольший абсолютный риск аллосенсibilизации [190, 191].

Вопрос, связанный с предыдущим: когда следует принимать решение о лечении пациента ЭСС или гемотрансфузиями? Решения несколько различаются для двух типов лечения, поскольку ЭСС могут применяться для того, чтобы предотвратить гемотрансфузии, и следовательно, до того, как встанет вопрос о гемотрансфузии, то есть в профилактических целях. Далее, величина потенциального риска гемотрансфузий (например, инфекций) и некоторые преимущества от применения ЭСС (например, предотвращение гемотрансфузий) зависят от избранного критического

уровня гемоглобина для назначения трансфузий. Если порог высокий (например, гемотрансфузия откладывается до развития тяжелых симптомов анемии или до достижения очень низкого гемоглобина), риски, связанные с гемотрансфузией, будут низкими, и преимущества от терапии ЭСС в предотвращении трансфузий будут небольшими. К сожалению, не достигнуто консенсуса в отношении того, когда показана трансфузия, хотя хорошо известно, что частота переливаний крови значительно возрастает при падении гемоглобина ниже 100 г/л [122, 127]; неясно, отражает ли это просто сложившуюся практику или реальную клиническую необходимость. Следующие исследования представляют частоту гемотрансфузий у диализных и додиализных пациентов с ХБП. Исследование, проведенное Canadian Erythropoietin Study Group в 1990 году, включало 118 гемодиализных пациентов с гемоглобином ниже 90 г/л, 49 из которых (42%) описаны как «зависимые от трансфузий». Среднее число трансфузий составило 7 за предыдущие 12 месяцев. Эти пациенты были рандомизированы в группу плацебо и в группы ЭПО с целевым гемоглобином 95–110 и 115–130 г/л – на 6 месяцев. За 8 недель 23 пациента в группе плацебо получили трансфузии, но только по одному пациенту – в группах ЭПО (в связи с желудочно-кишечным кровотечением и последующим хирургическим вмешательством). Позднее в исследовании TREAT, опубликованном в 2009 году, 4038 пациентов с диабетом и додиализной ХБП и анемией (гемоглобин менее 110 г/л) были рандомизированы на две группы – получающие дарбэпоэтин-альфа с целевым гемоглобином 130 г/л или плацебо с добавлением «спасающей» терапии дарбэпоэтином при снижении гемоглобина <90 г/л [127]. За время наблюдения (с медианой в 29 месяцев) 297/2012 (15%) пациентов, рандомизированных в группу дарбэпоэтина, и 496/2026 (24%) пациента из группы плацебо получили гемотрансфузии (отношение рисков 0,56, 95% ДИ 0,49–0,65, $p < 0,001$).

Мы предлагаем, чтобы решение, проводить ли пациенту с неострой анемией, связанной с ХБП, лечение гемотрансфузией, было основано не на произвольно выбранном критическом уровне гемоглобина, а на появлении симптомов и признаков, вызванных анемией. Мы осознаем, что симптомы, такие как одышка и слабость, неспецифичны, и связанные с анемией симптомы могут развиваться при различных уровнях гемоглобина.

Риски гемотрансфузий

Риски, связанные с гемотрансфузией, включают в себя ошибки при переливании, перегрузку жидкостью, токсичность цитрата (метаболический алкалоз и гипокальциемия), гипотермию, коагулопатию, иммунологически опосредованные трансфузионные реакции, включая связанное с трансфузией острое легочное повреждение (transfusion-related acute lung injury – TRALI) и перегрузку железом; все осложнения редки (табл. 5) [190, 195–207]. Трансмиссивные инфекции, хотя и редкие, представляют особую опасность, и этот риск варьирует между странами (табл. 6) [208–211]. Эти осложнения подробно описаны ранее. Важность сенси-

билизации по HLA некоторыми авторами оспаривается и детально обсуждается ниже.

Сенсибилизация по HLA. Оценка риска сенсибилизации после переливаний крови менялась со временем, возможно, хотя бы отчасти, из-за изменения практики гемотрансфузий и использования более точных методов измерения аллосенсибилизации.

В начале 1980-х Opelz с соавт. изучали риск сенсибилизации у 737 гемодиализных пациентов (рис. 3, а и б), из которых 331 были прослежены проспективно (рис. 3, в) [190]. Примерно 90% всех гемотрансфузий проводилось в виде эритроцитарной массы, а антитела измерялись в лимфоцитарном тесте цитотоксичности. В целом у 28% проспективно прослеженных пациентов

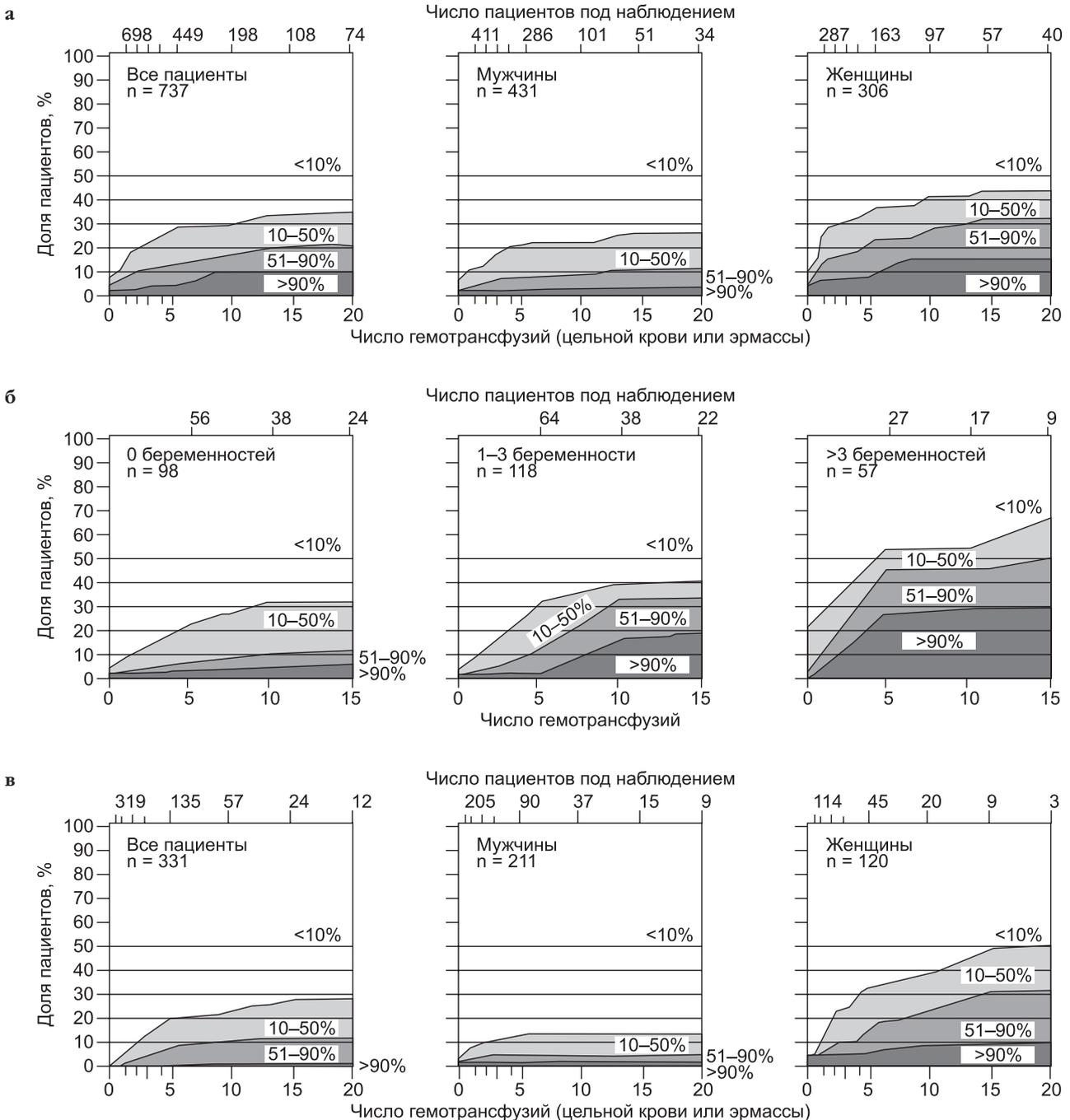


Рис. 3. Реактивность лимфоцитотоксичных антител против случайной донорской тестовой панели в зависимости от числа гемотрансфузий. Фракции пациентов, реагирующих на <10%, 10–50%, 51–90%, >90% донорской панели. Все 737 пациентов находились на лечении хроническим гемодиализом, ожидали первую трансплантацию. Число пациентов, получивших более 2, 5, 10, 15, 20 гемотрансфузий, указано над графиками: а – мужчины и женщины; б – женщины, разделенные в группы по числу беременностей; в – лимфоцитотоксичные антитела у пациентов, проспективно прослеженных в ходе лечения [190] (с разрешения Lippincott Williams & Wilkins; http://journals.lww.com/transplantjournal/Abstract/1981/09000/Lymphocytotoxic_Antibody_Responses_to_Transfusions.2.aspx)

появились HLA антитела. Из них у 18% развилась реактивность к 10–50% образцов панели, у 7% – к 50–90% образцов панели и у <3% пациентов – к >90% панели после гемотрансфузий в количестве до 20 процедур (рис. 3, в). Среди мужчин 90% остались «неотвечающими» (<10% панели), а 10% продемонстрировали реакцию на 10–50% панели. Напротив, после 10 трансфузий только 60% женщин остались «резистентными», 11% продемонстрировали реакцию на 10–50% панели, 23% – 51–90% реактивности и 6% – >90% реактивности (рис. 3, в). Эти данные дают основание предположить, что основным фактором сенсibilизации, следующей за переливанием эритроцитов, являются предшествовавшие беременности и трансплантации. Мужчины имеют значительно меньший риск сенсibilизации по HLA после гемотрансфузий, чем женщины, а повторно рожавшие женщины – значительно больший риск, чем нерожавшие. Однако недавние данные из отчетаUSRDS за 2010 год [191] опровергают это предположение, демонстрируя, что получавшие трансфузии мужчины также находятся под повышенным риском.

Исследования двух последних десятилетий показывают, что риск сенсibilизации в результате гемотрансфузий явно ниже, чем сообщалось ранее – от 2% до 21% [216–218]. Возможное, хотя и противоречивое объяснение снижению риска сенсibilизации состоит в том, что переливание эритроцитов в последние годы менее иммуногенно благодаря меньшему содержанию лейкоцитов, достигаемому широким использованием фильтров по крови.

Другие ориентировочные заключения по предшествующим исследованиям: а) отмытые эритроциты не представляют менее иммуногенными, чем неотмытые [190]; б) не продемонстрировано устойчивого снижения сенсibilизации после донор-специфичных [217] и совместимых по HLA-DR трансфузий [219]; в) в некоторых исследованиях [220, 221], хотя и не во всех [190, 222], большее число трансфузий связывалось с большим риском сенсibilизации.

Тем не менее недавние данныеUSRDS указывают на то, что риск сенсibilизации в связи с переливаниями крови существен. Например, пациенты, получавшие трансфузии, имели риск >80% реакции на панели в 2,38 раза больший, чем не получавшие [191].

Интересно, что в этом анализе риск высокой сенсibilизации ко времени трансплантации был выше у мужчин, чем у женщин.

Эффект переливания обедненной лейкоцитами крови на сенсibilизацию. Хотя лейкоциты могут вносить вклад, если не служить причиной ряда побочных последствий гемотрансфузий, включая иммунологически опосредованные эффекты, передачу инфекционных заболеваний, повреждения, связанные с реперфузией, обеднение крови лейкоцитами не снижает сенсibilизацию у ранее трансплантированных пациентов или у потенциальных будущих реципиентов почки [223–225]. Одно недавнее исследование продемонстрировало, что у мужчин, ожидающих первой трансплантации, в четыре раза повышается риск появления HLA антител при наличии трансфузий в анамнезе в сравнении с не получавшими переливание крови [226]. Таким образом, гемотрансфузии при использовании методов обеднения крови лейкоцитами

продолжают представлять собой значимый риск в развитии сенсibilизации. Возможным объяснением этих данных служит факт, что число HLA молекул, представляемых эритроцитами и лейкоцитами, сопоставимо [227].

Связь между сенсibilизацией и задержкой в трансплантации органов. По даннымUSRDS 2010 года, среднее время ожидания трансплантации в интервале 1991–2008 у пациентов, получавших гемотрансфузии, было на 2 месяца дольше, чем у не получавших [191]. Более выраженная реакция на панели, вследствие ли переливания крови или по другим причинам, связана с более длительным ожиданием совместимого органа и может вовсе исключить трансплантацию для некоторых пациентов. Пациенты без сенсibilизации (0% реакции на панели) имели наименьшее время ожидания трансплантации (медиана – 2,5 года в 2005 году); при реакции в 1–19% и 20–79% время ожидания составило 2,0 и 4,3 года, соответственно. Высокосенсibilизированные пациенты (>80%) ожидали трансплантацию дольше всех, и медиану срока ожидания для 2005 года рассчитать было нельзя. В результате задержки с трансплантацией доля этих пациентов увеличивалась от 7,5% в момент создания листа ожидания до 13% через 5 лет.

Если пациенту не проводится трансплантация или ему приходится дольше ожидать трансплантации, выживаемость снижается [228, 229]. Переливания крови в период ожидания трансплантации связаны с пятикратным увеличением риска смерти в период ожидания трансплантации и с уменьшением на 11% шансов на пересадку почки в первые 5 лет [191, 230]. Наличие предшествующих HLA антител у трансплантированных пациентов связано с увеличенным риском ранней и поздней потери трансплантата [193, 194, 231, 232]. Недавние данные также указывают на то, что предшествующие донор-специфические HLA антитела, выявляемые моноантигенным методом (Luminex) при трансплантации, связаны с большей частотой опосредованных антителами отторжений и худшей выживаемостью трансплантата [233].

НЕОТЛОЖНОЕ ЛЕЧЕНИЕ АНЕМИИ

4.2. В определенных острых клинических ситуациях мы предлагаем проводить пациенту гемотрансфузию, когда выгоды от переливания эритроцитов перевесят риски; эти ситуации включают в себя случаи (2C):

- **когда быстрая коррекция анемии требуется для стабилизации состояния пациента (например, острое кровотечение, нестабильная ишемическая болезнь сердца);**
- **когда требуется быстрая предоперационная коррекция уровня гемоглобина.**

Обоснование

В некоторых экстренных клинических ситуациях переливание эритроцитов может требоваться для немедленной коррекции анемии. Такие ситуации включают в себя острую тяжелую кровопотерю и другие проблемы, вызванные или утяжеленные анемией, например, острую ишемию миокарда. Когда требуется

срочная операция, гемотрансфузия также может быть проведена для быстрой предоперационной коррекции уровня гемоглобина. Критический уровень гемоглобина для таких ситуаций не определен, но мы предлагаем

рассматривать необходимость в гемотрансфузии при уровне гемоглобина менее 70 г/л.

Табл. 7 и рис. 4 суммируют подходы к использованию гемотрансфузий при ХБП.

Таблица 7

Показания к гемотрансфузиям

Показание	Комментарий
Требуется быстрая коррекция анемии для стабилизации состояния пациента (например, острая кровопотеря, нестабильная ишемия миокарда)	<ul style="list-style-type: none"> • Переливание эритроцитов показано в следующих ситуациях: а) быстрая острая кровопотеря с не остановленным немедленно кровотечением; 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 [234]. • Исследования, оценивающие важность анемии и роль гемотрансфузий в условиях острого коронарного синдрома (например, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда) привели к противоречивым выводам. • Руководства American College of Cardiology/American Heart Association и American College of Chest Physicians не дают каких-либо рекомендаций относительно потенциальных преимуществ или рисков гемотрансфузий в условиях острого коронарного синдрома [235, 236]. Однако в обзоре клинических исследований у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема ST риск сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или повторной ишемии в течение 30 дней был значимо выше у пациентов с гемоглобином менее 110 г/л, чем при более высоком гемоглобине [237]. • Хотя анемия часто встречается у пациентов с сердечной недостаточностью, доступны только ограниченные данные по лечению анемии в этой популяции. • Коррекция анемии не является терапией, основанной на доказательствах, как отмечено в руководствах Американского общества сердечной недостаточности 2006 года, Европейского общества кардиологов 2008 года и в руководстве American College of Cardiology/American Heart Association 2009 года [237–239]. • Таким образом, к пациентам с сердечной недостаточностью применяются общие показания к переливанию эритроцитов; следует, однако, уделять большое внимание водному статусу.
Требуется быстрая предоперационная коррекция уровня гемоглобина	<ul style="list-style-type: none"> • Предложены критерии для назначения периоперационных гемотрансфузий [234]. Они, как правило, не показаны у здорового в остальном пациента 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 в остальном стабилен, следует перелить две дозы эритроцитов и повторно оценить клиническое состояние и уровень гемоглобина. • Пациенты высокого риска (старше 65 лет, имеющие сердечно-сосудистые и легочные заболевания) могут переносить анемию тяжелее и требовать трансфузий при уровне гемоглобина ниже 80 г/л. • Для диапазона уровня гемоглобина от 70 до 100 г/л точная тактика не ясна.
Присутствие симптомов и признаков анемии у пациентов с неэффективной терапией ЭСС (например, патология костного мозга, гемоглобинопатии, резистентность к ЭСС)	<ul style="list-style-type: none"> • Пациенты с хронической анемией (например, с синдромами патологии костного мозга) могут быть зависимы от переливаний эритроцитов 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 перелитых эритроцитов и метаболизируется после распада клеток. • Принимая во внимание прогрессирующую утрату жизнеспособности эритроцитов в ходе хранения, для максимизации длительности циркуляции перелитых эритроцитов следует использовать наиболее свежие дозы из доступных. • Гемосидероз может приводить к повреждению органов, когда доза введенного железа приближается к 15–20 граммам; это количество содержится в 75–100 дозах эритроцитов. • Вопрос о переливании эритроцитов пациентам с приобретенной или врожденной гемолитической анемией более сложный.
Присутствие симптомов и признаков анемии у пациентов, для которых риски применения ЭСС перевешивают преимущества	<ul style="list-style-type: none"> • ЭСС следует применять с большой осторожностью (если вообще применять) при опухолях в анамнезе и при перенесенных в прошлом инсультах.

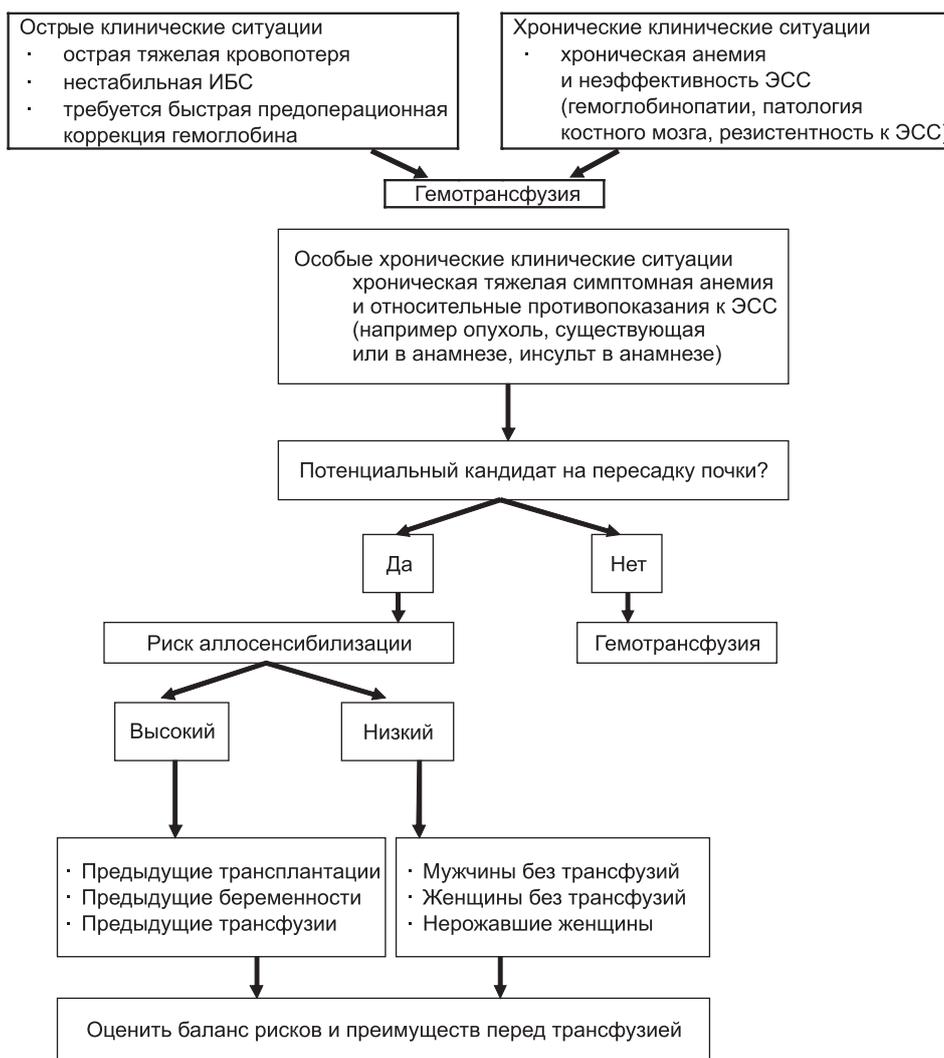


Рис. 4. Алгоритм использования трансфузий эритроцитов у пациентов с ХБП

Рекомендации по исследованиям

Существует дефицит рандомизированных клинических исследований по использованию гемотрансфузий в качестве первичного вмешательства у пациентов с анемией и ХБП. Принимая во внимание логистические трудности в проведении подобных исследований, наблюдательные исследования будут, вероятно, и в дальнейшем преобладать в этой области терапии.

Будущие исследования должны включать:

- проспективные наблюдательные исследования, собирающие информацию об использовании гемотрансфузий у пациентов с ХБП, особенно среди диализных пациентов, включая причины переливаний, намерение оставаться в листе ожидания трансплантации, вероятность получения почечного трансплантата и результаты пересадок;
- проспективные наблюдательные исследования по оценке влияния гемотрансфузий на уровень сенсибилизации по HLA;
- принимая во внимание резкие различия между использованием гемотрансфузий между США, Европой, Канадой и Австралией по данным исследования

TREAT и между США и Европой в исследовании пегинесатида (фазы III), требуется изучить непосредственные поводы для гемотрансфузий у пациентов с ХБП. Связано ли это со сложившейся практикой или отражает реальные более высокие потребности в гемотрансфузиях в США?

ЗАЯВЛЕНИЕ

Хотя издателями, редакционным советом и ISN были предприняты все усилия, чтобы неточные или искаженные данные, мнения и утверждения не появились в журнале, еще раз подчеркиваем, что за данные и мнения, изложенные в статье и рекламе, ответственность несут автор, держатель авторских прав и рекламодатель. Соответственно, издатель, редакционный совет и его сотрудники, офисы и агенты не принимают на себя никакой ответственности за все подобные неточные или искаженные данные, мнения или утверждения. Хотя предприняты все усилия, чтобы дозы лекарств и другие количественные данные были представлены точно, советуем читателям в использовании новых методов и технологий с применением

лекарственных препаратов, описанных в журнале, действовать в согласии с инструкциями производителя лекарства.

Литература

1. Astor B.C., Muntner P., Levin A. et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994) // Arch. Intern. Med. 2002. Vol. 162. P. 1401–1408.
2. Fadrowski J.J., Pierce C.B., Cole S.R. et al. Hemoglobin decline in children with chronic kidney disease: baseline results from the chronic kidney disease in children prospective cohort study // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 3. P. 457–462.
3. Schwartz G.J., Munoz A., Schneider M.F. et al. New equations to estimate GFR in children with CKD // J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 20. P. 629–637.
4. World Health Organization. Worldwide Prevalence of Anaemia 1993–2005: WHO Global Database on Anaemia // Benoist B., McLean E., Egli I and M Cogswell (eds). 2008.
5. Hollowell J.G., van Assendelft O.W., Gunter E.W. et al. Hematological and iron-related analytes—reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988–94. Vital Health Stat. 2005. Vol. 11. P. 1–156.
6. Nathan D.G., Orkin S.H. Appendix 11: Normal hematologic values in children // Nathan D.G., Orkin S.H., Ginsburg D., Look A.T., Oski F.A. (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 6th edn. WB Saunders. Philadelphia, PA, 2003. P. 1841.
7. Brittin G.M., Brecher G., Johnson C.A. et al. Stability of blood in commonly used anticoagulants. Use of refrigerated blood for quality control of the Coulter Counter Model S // Am. J. Clin. Pathol. 1969. Vol. 52. P. 690–694.
8. Locatelli F., Aljama P., Barany P. et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. 2004. Vol. 19 (Suppl 2). ii1–i47.
9. Morris R.P., McCrea J.B., Besarab A. Erythropoietin response to blood loss in hemodialysis patients in blunted but preserved // ASAIO J. 1994. Vol. 40. M880–M885.
10. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. P. 1011–1023.
11. Febr T., Ammann P., Garzoni D. et al. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia // Kidney Int. 2004. Vol. 66. P. 1206–1211.
12. Ross R.P., McCrea J.B., Besarab A. Erythropoietin response to blood loss in hemodialysis patients in blunted but preserved // ASAIO J. 1994. Vol. 40. M880–M885.
13. Lipschitz D.A., Cook J.D., Finch C.A. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores // N. Engl. J. Med. 1974. Vol. 290. P. 1213–1216.
14. Rambod M., Kovesdy C.P., Kalantar-Zadeh K. Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: the role of inflammation // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 3. P. 1691–1701.
15. Fernandez-Rodriguez A.M., Guindeo-Casasus M.C., Molero-Labarta T. et al. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure // Am. J. Kidney Dis. 1999. Vol. 34. P. 508–513.
16. Kalantar-Zadeh K., Hoffken B., Wunsch H. et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the posterythropoietin era // Am. J. Kidney Dis. 1995. Vol. 26. P. 292–299.
17. Aljama P., Ward M.K., Pierides A.M. et al. Serum ferritin concentration: a reliable guide to iron overload in uremic and hemodialyzed patients // Clin. Nephrol. 1978. Vol. 10. P. 101–104.
18. Barany P., Eriksson L.C., Hulcrantz R. et al. Serum ferritin and tissue iron in anemic dialysis patients // Miner Electrolyte Metab. 1997. Vol. 23. P. 273–276.
19. Blumberg A.B., Marti H.R., Graber C.G. Serum ferritin and bone marrow iron in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis // JAMA. 1983. Vol. 250. P. 3317–3319.
20. Hussein S., Prieto J., O'Shea M. et al. Serum ferritin assay and iron status in chronic renal failure and haemodialysis // Br. Med. J. 1975. Vol. 1. P. 546–548.
21. Mirabadi K.S., Paul W.L., Winer R.L. et al. Serum ferritin level. Determinant of iron requirement in hemodialysis patients // JAMA. 1977. Vol. 238. P. 601–603.
22. Tessitore N., Girelli D., Camporini N. et al. Hepcidin is not useful as biomarker for iron needs in haemodialysis patients on maintenance erythropoiesis-stimulating agents // Nephrol. Dial. Transplant. 2010. Vol. 25. P. 3996–4002.
23. Tessitore N., Solero G.P., Lippi G. et al. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin // Nephrol. Dial. Transplant. 2001. Vol. 16. P. 1416–1423.
24. Galloway M., Rushworth L. Red cell or serum folate? Results from the National Pathology Alliance benchmarking review // J. Clin. Pathol. 2003. Vol. 56. P. 924–926.
25. Mircescu G., Gameata L., Capusa C. et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of anaemia in pre-dialyzed chronic renal failure patients // Nephrol. Dial. Transplant. 2006. Vol. 21. P. 120–124.
26. Silverberg D.S., Jaina A., Peer G. et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis // Am. J. Kidney Dis. 1996. Vol. 27. P. 234–238.
27. Fishbane S., Frei G.L., Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation // Am. J. Kidney Dis. 1995. Vol. 26. P. 41–46.
28. Sunder-Plassmann G., Horl W.H. Importance of iron supply for erythropoietin therapy // Nephrol. Dial. Transplant. 1995. Vol. 10. P. 2070–2076.
29. Fishbane S., Maesaka J.K. Iron management in end-stage renal disease // Am. J. Kidney Dis. 1997. Vol. 29. P. 319–333.
30. Fishbane S., Kowalski E.A., Imbriano L.J. et al. The evaluation of iron status in hemodialysis patients // J. Am. Soc. Nephrol. 1996. Vol. 7. P. 2654–2657.
31. Fishbane S., Shapiro W., Dutka P. et al. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients // Kidney Int. 2001. Vol. 60. P. 2406–2411.
32. Macdougall I.C., Tucker B., Thompson J. et al. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin // Kidney Int. 1996. Vol. 50. P. 1694–1699.
33. Feldman H.L., Joffe M., Robinson B. et al. Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients // J. Am. Soc. Nephrol. 2004. Vol. 15. P. 1623–1632.
34. Feldman H.L., Santanna J., Guo W. et al. Iron administration and clinical outcomes in hemodialysis patients // J. Am. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. P. 734–744.
35. Kalantar-Zadeh K., Regidor D.L., McAllister C.J. et al. Time-dependent associations between iron and mortality in hemodialysis patients // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. Vol. 16. P. 3070–3080.
36. Chang C.H., Chang C.C., Chiang S.S. Reduction in erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation in iron replete hemodialysis patients // Clin. Nephrol. 2002. Vol. 57. P. 136–141.
37. Senger J.M., Weiss R.J. Hematologic and erythropoietin responses to iron dextran in the hemodialysis environment // ANNA J. 1996. Vol. 23. P. 319–323. discussion 324–315.
38. Spinowitz B.S., Kausz A.T., Baptista J. et al. Ferumoxytol for treating iron deficiency anemia in CKD // J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 19. P. 1599–1605.
39. Silverberg D.S., Blum M., Agbaria Z. et al. The effect of i.v. iron alone or in combination with low-dose erythropoietin in the rapid correction of anemia of chronic renal failure in the predialysis period // Clin. Nephrol. 2001. Vol. 55. P. 212–219.
40. Stancu S., Barsan L., Stancu A. et al. Can the response to iron therapy be predicted in anemic nondialysis patients with chronic kidney disease? // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2010. Vol. 5. P. 409–416.
41. Besarab A., Kaiser J.W., Frinak S. A study of parenteral iron regimens in hemodialysis patients // Am. J. Kidney Dis. 1999. Vol. 34. P. 21–28.
42. DeVita M.V., Frumkin D., Mittal S. et al. Targeting higher ferritin concentrations with intravenous iron dextran lowers erythropoietin requirement in hemodialysis patients // Clin. Nephrol. 2003. Vol. 60. P. 335–340.
43. Navarro J.F., Teruel J.L., Liano F. et al. Effectiveness of intravenous administration of Fe-gluconate-Na complex to maintain adequate body iron stores in hemodialysis patients // Am. J. Nephrol. 1996. Vol. 16. P. 268–272.
44. Anker S.D., Comin Colet J., Filippos G. et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. P. 2436–2448.
45. Van Wyck D.B., Roppolo M., Martinez C.O. et al. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD // Kidney Int. 2005. Vol. 68. P. 2846–2856.
46. Ford B.A., Coyne D.W., Eby C.S. et al. Variability of ferritin measurements in chronic kidney disease: implications for iron management // Kidney Int. 2009. Vol. 75. P. 104–110.

47. *Fisbbane S.* Upper limit of serum ferritin: misinterpretation of the 2006 KDOQI anemia guidelines // *Semin. Dial.* 2008. Vol. 21. P. 217–220.
48. *Fisbbane S., Kalantar-Zadeh K., Nissenson A.R.* Serum ferritin in chronic kidney disease: reconsidering the upper limit for iron treatment // *Semin. Dial.* 2004. Vol. 17. P. 336–341.
49. *National Kidney Foundation.* NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000 // *Am. J. Kidney Dis.* 2001. Vol. 37. S182–S238.
50. *National Kidney Foundation.* KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 47. S1–S146.
51. *National Kidney Foundation.* KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target // *Am. J. Kidney Dis.* 2007. Vol. 50. P. 471–530.
52. *Locatelli F., Covic A., Eckardt K.U. et al.* Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP) // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. P. 348–354.
53. *Coyne D.W., Kapoian T., Suki W. et al.* Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. P. 975–984.
54. *Canavese C., Bergamo D., Ciccone G. et al.* Validation of serum ferritin values by magnetic susceptometry in predicting iron overload in dialysis patients // *Kidney Int.* 2004. Vol. 65. P. 1091–1098.
55. *Ferrari P., Kulkarni H., Dbeda S. et al.* Serum iron markers are inadequate for guiding iron repletion in chronic kidney disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 6. P. 77–83.
56. *Caramelo C., Albalade M., Bermejillo T. et al.* Relationships between plasma ferritin and aminotransferase profile in haemodialysis patients with hepatitis C virus // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996. Vol. 11. P. 1792–1796.
57. *Morrison E.D., Brandbagen D.J., Phatak P.D. et al.* Serum ferritin level predicts advanced hepatic fibrosis among U.S. patients with phenotypic hemochromatosis // *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 138. P. 627–633.
58. *National Kidney Foundation.* KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Section III. Clinical practice recommendations for anemian chronic kidney disease in children // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 47. S. 86–108.
59. *Agarwal R., Rizkala A.R., Bastani B. et al.* A randomized controlled trial of oral versus intravenous iron in chronic kidney disease // *Am. J. Nephrol.* 2006. Vol. 26. P. 445–454.
60. *Aggarwal H.K., Nand N., Singh S. et al.* Comparison of oral versus intravenous iron therapy in predialysis patients of chronic renal failure receiving recombinant human erythropoietin // *J. Assoc. Physicians India.* 2003. Vol. 51. P. 170–174.
61. *Charytan C., Qumibi W., Bailie G.R.* Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis // *Nephron. Clin. Pract.* 2005. Vol. 100. c55–c62.
62. *Rozen-Zvi B., Gafter-Gvili A., Paul M. et al.* Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Kidney Dis.* 2008. Vol. 52. P. 897–906.
63. *Stoves J., Inglis H., Newstead C.G.* A randomized study of oral vs intravenous iron supplementation in patients with progressive renal insufficiency treated with erythropoietin // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. Vol. 16. P. 967–974.
64. *Allegra V., Mengozzi G., Vasile A.* Iron deficiency in maintenance hemodialysis patients: assessment of diagnosis criteria and of three different iron treatments // *Nephron.* 1991. Vol. 57. P. 175–182.
65. *Li H., Wang S.X.* Intravenous iron sucrose in Chinese hemodialysis patients with renal anemia // *Blood Purif.* 2008. Vol. 26. P. 151–156.
66. *Absan N.* Intravenous infusion of total dose iron is superior to oral iron in treatment of anemia in peritoneal dialysis patients: a single center comparative study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998. Vol. 9. P. 664–668.
67. *Johnson D.W., Herzig K.A., Gissane R. et al.* A prospective crossover trial comparing intermittent intravenous and continuous oral iron supplements in peritoneal dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. Vol. 16. P. 1879–1884.
68. *Johnson D.W., Herzig K.A., Gissane R. et al.* Oral versus intravenous iron supplementation in peritoneal dialysis patients // *Perit. Dial. Int.* 2001. Vol. 21 (Suppl 3). S231–S235.
69. *Li H., Wang S.X.* Intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients with renal anemia // *Perit. Dial. Int.* 2008. Vol. 28. P. 149–154.
70. *Singh H., Reed J., Noble S. et al.* Effect of intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients who receive erythropoiesis-stimulating agents for anemia: a randomized, controlled trial // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 1. P. 475–482.
71. *Eschbach J.W., Cook J.D., Scribner B.H. et al.* Iron balance in hemodialysis patients // *Ann. Intern. Med.* 1977. Vol. 87. P. 710–713.
72. *Sargent J.A., Acchiardo S.R.* Iron requirements in hemodialysis // *Blood. Purif.* 2004. Vol. 22. P. 112–123.
73. *Schaefer R.M., Schaefer L.* Iron monitoring and supplementation: how do we achieve the best results? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998. Vol. 13 (Suppl 2). P. 9–12.
74. *Besarab A., Amin N., Absan M. et al.* Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000. Vol. 11. P. 530–538.
75. *Ruiz-Jaramillo Mde L., Guizar-Mendoza J.M., Gutierrez-Navarro Mde J. et al.* Intermittent versus maintenance iron therapy in children on hemodialysis: a randomized study // *Pediatr. Nephrol.* 2004. Vol. 19. P. 77–81.
76. *Schroder C.H.* The management of anemia in pediatric peritoneal dialysis patients. Guidelines by an ad hoc European committee // *Pediatr. Nephrol.* 2003. Vol. 18. P. 805–809.
77. *Van Damme-Lombaerts R., Herman J.* Erythropoietin treatment in children with renal failure // *Pediatr. Nephrol.* 1999. Vol. 13. P. 148–152.
78. *Warady B.A., Kausz A., Lerner G. et al.* Iron therapy in the pediatric hemodialysis population // *Pediatr. Nephrol.* 2004. Vol. 19. P. 655–661.
79. *Warady B.A., Zobrist R.H., Wu J. et al.* Sodium ferric gluconate complex therapy in anemic children on hemodialysis // *Pediatr. Nephrol.* 2005. Vol. 20. P. 1320–1327.
80. *Warady B.A., Zobrist R.H., Finan E.* Sodium ferric gluconate complex maintenance therapy in children on hemodialysis // *Pediatr. Nephrol.* 2006. Vol. 21. P. 553–560.
81. *Anbu A.T., Kemp T., O'Donnell K. et al.* Low incidence of adverse events following 90-minute and 3-minute infusions of intravenous iron sucrose in children on erythropoietin // *Acta. Paediatr.* 2005. Vol. 94. P. 1738–1741.
82. *Bailie G.R., Clark J.A., Lane C.E. et al.* Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. P. 1443–1449.
83. *Charytan C., Schwenk M.H., Al-Saloum M.M. et al.* Safety of iron sucrose in hemodialysis patients intolerant to other parenteral iron products // *Nephron. Clin. Pract.* 2004. Vol. 96. c63–c66.
84. *Fisbbane S., Ungureanu V.D., Maesaka J.K. et al.* The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 1996. Vol. 28. P. 529–534.
85. *Fletes R., Lazarus J.M., Gage J. et al.* Suspected iron dextran related adverse drug events in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 2001. Vol. 37. P. 743–749.
86. *Jain A.K., Bastani B.* Safety profile of a high dose ferric gluconate in patients with severe chronic renal insufficiency // *J. Nephrol.* 2002. Vol. 15. P. 681–683.
87. *Lu M., Coben M.H., Rieves D. et al.* FDA report: Ferumoxytol for intravenous iron therapy in adult patients with chronic kidney disease // *Am. J. Hematol.* 2010. Vol. 85. P. 315–319.
88. *Macdougall I.C., Roche A.* Administration of intravenous iron sucrose as a 2-minute push to CKD patients: a prospective evaluation of injections // *Am. J. Kidney Dis.* 2005. Vol. 46. P. 283–289.
89. *Michael B., Coyne D.W., Fisbbane S. et al.* Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: adverse reactions compared to placebo and iron dextran // *Kidney Int.* 2002. Vol. 61. P. 1830–1839.
90. *Sav T., Tokgoz B., Sipabioglu M.H. et al.* Is there a difference between the allergic potencies of the iron sucrose and low molecular weight iron dextran? // *Ren. Fail.* 2007. Vol. 29. P. 423–426.
91. *Ullian M.E., Gadegebeku C.A.* Effects of intravenously administered iron on systemic blood pressure in hemodialysis patients // *Nephron. Clin. Pract.* 2004. Vol. 98. P. c83–c86.
92. *Auerbach M., Al Talib K.* Low-molecular weight iron dextran and iron sucrose have similar comparative safety profiles in chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2008. Vol. 73. P. 528–530.
93. *Chertow G.M., Mason P.D., Vaage-Nilsen O. et al.* On the relative safety of parenteral iron formulations // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19. P. 1571–1575.
94. *Chertow G.M., Mason P.D., Vaage-Nilsen O. et al.* Update on adverse drug events associated with parenteral iron // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. P. 378–382.

95. *McCarthy J.T., Regnier C.E., Loebertmann C.L. et al.* Adverse events in chronic hemodialysis patients receiving intravenous iron dextran—a comparison of two products // *Am. J. Nephrol.* 2000. Vol. 20. P. 455–462.
96. *Rodgers G.M., Auerbach M., Cella D. et al.* High-molecular weight iron dextran: a wolf in sheep's clothing? // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. P. 833–834.
97. *Wessling-Resnick M.* Iron homeostasis and the inflammatory response // *Annu. Rev. Nutr.* 2010. Vol. 30. P. 105–122.
98. *Appelberg R.* Macrophage nutritive antimicrobial mechanisms // *J. Leukoc. Biol.* 2006. Vol. 79. P. 1117–1128.
99. *Byrd T.F., Horwitz M.A.* Interferon gamma-activated human monocytes down regulate transferrin receptors and inhibit the intracellular multiplication of *Legionella pneumophila* by limiting the availability of iron // *J. Clin. Invest.* 1989. Vol. 83. P. 1457–1465.
100. *Mencacci A., Cenci E., Boelaert J.R. et al.* Iron overload alters innate and Thelper cell responses to *Candida albicans* in mice // *J. Infect. Dis.* 1997. Vol. 175. P. 1467–1476.
101. *Nairz M., Theurl I., Ludwiczek S. et al.* The coordinated regulation of iron homeostasis in murine macrophages limits the availability of iron for intracellular *Salmonella typhimurium* // *Cell. Microbiol.* 2007. Vol. 9. P. 2126–2140.
102. *Hoehn B., Paul-Dauphin A., Hestin D. et al.* EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998. Vol. 9. P. 869–876.
103. *Hoehn B., Paul-Dauphin A., Kessler M.* Intravenous iron administration does not significantly increase the risk of bacteremia in chronic hemodialysis patients // *Clin. Nephrol.* 2002. Vol. 57. P. 457–461.
104. *Teehan G.S., Babdouch D., Ruitbazer R. et al.* Iron storage indices: novel predictors of bacteremia in hemodialysis patients initiating intravenous iron therapy // *Clin. Infect. Dis.* 2004. Vol. 38. P. 1090–1094.
105. *Bernhardt W.M., Wiesener M.S., Scigalla P. et al.* Inhibition of prolylhydroxylases increases erythropoietin production in ESRD // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 21. P. 2151–2156.
106. *Goodnough L.T., Brecher M.E., Kanter M.H. et al.* Transfusion medicine. First of two parts—blood transfusion // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 438–447.
107. *MacLeod A.M.* The blood transfusion effect: clinical aspects // *Immunol. Lett.* 1991. Vol. 29. P. 123–126.
108. *Sbänder A., Szazama K.* Clinical consequences of iron overload from chronic red blood cell transfusions, its diagnosis, and its management by chelation therapy // *Transfusion.* 2010. Vol. 50. P. 1144–1155.
109. *Zhou Y.C., Cecka J.M.* Sensitization in renal transplantation // *Clin. Transpl.* 1991. P. 313–323.
110. *Levin A., Thompson C.R., Ethier J. et al.* Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin // *Am. J. Kidney Dis.* 1999. Vol. 34. P. 125–134.
111. *Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al.* The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease // *Am. J. Kidney Dis.* 1996. Vol. 28. P. 53–61.
112. *Harnett J.D., Foley R.N., Kent G.M. et al.* Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors // *Kidney Int.* 1995. Vol. 47. P. 884–890.
113. *Rigatto C., Parfrey P., Foley R. et al.* Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. P. 1084–1090.
114. *Collins A.J.* Influence of target hemoglobin in dialysis patients on morbidity and mortality // *Kidney Int. Suppl.* 2002. P. 44–48.
115. *Ofsthun N., Labrecque J., Lacson E. et al.* The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63. P. 1908–1914.
116. *Regidor D.L., Kopple J.D., Kovesdy C.P. et al.* Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 1181–1191.
117. *Goodkin D.A., Fuller D.S., Robinson B.M. et al.* Naturally occurring higher hemoglobin concentration does not increase mortality among hemodialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 22. P. 358–365.
118. *Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K. et al.* The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 584–590.
119. *Parfrey P.S., Wish T.* Quality of life in CKD patients treated with erythropoiesis-stimulating agents // *Am. J. Kidney Dis.* 2010. Vol. 55. P. 423–425.
120. *Lietz K., Lao M., Paczek L. et al.* The impact of pretransplant erythropoietin therapy on late outcomes of renal transplantation // *Ann. Transplant.* 2003. Vol. 8. P. 17–24.
121. *Cboukroun G., Kamar N., Dussol B. et al.* Correction of postkidney transplant anemia reduces progression of allograft nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. Vol. 23. P. 360–368.
122. *Canadian Erythropoietin Study Group.* Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis // *BMJ.* 1990. Vol. 300. P. 573–578.
123. *Revicki D.A., Brown R.E., Feeny D.H. et al.* Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients // *Am. J. Kidney Dis.* 1995. Vol. 25. P. 548–554.
124. *Drueke T.B., Locatelli F., Clyne N. et al.* Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. P. 2071–2084.
125. *Furuland H., Linde T., Ahlmen J. et al.* A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin-alfa in predialysis and dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. P. 353–361.
126. *Parfrey P.S., Foley R.N., Wittreich B.H. et al.* Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 2180–2189.
127. *Pfeffer M.A., Burdmann E.A., Chen C.Y. et al.* A trial of darbepoetin-alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 2019–2032.
128. *Singh A.K., Szczec L., Tang K.L. et al.* Correction of anemia with epoetin-alfa in chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. P. 2085–2098.
129. *Foley R.N., Curtis B.M., Parfrey P.S.* Hemoglobin targets and blood transfusions in hemodialysis patients without symptomatic cardiac disease receiving erythropoietin therapy // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. P. 1669–1675.
130. *Foley R.N., Curtis B.M., Parfrey P.S.* Erythropoietin therapy, hemoglobin targets, and quality of life in healthy hemodialysis patients: a randomized trial // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4. P. 726–733.
131. *FDA presentation at Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee (CRDAC) meeting, 18 October 2010.* <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM231978.pdf>.
132. *Lewis E.F., Pfeffer M.A., Feng A. et al.* Darbepoetin-alfa impact on health status in diabetes patients with kidney disease: a randomized trial // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011. Vol. 6. P. 845–855.
133. *Palmer S.C., Navaneethan S.D., Craig J.C. et al.* Meta-analysis: erythropoiesis stimulating agents in patients with chronic kidney disease // *Ann. Intern. Med.* 2010. Vol. 153. P. 23–33.
134. *Gandra S.R., Finkelstein F.O., Bennett A.V. et al.* Impact of erythropoiesis stimulating agents on energy and physical function in nondialysis CKD patients with anemia: a systematic review // *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55:519–534.
135. *Jobansen K.L., Finkelstein F.O., Revicki D.A. et al.* Systematic review and meta-analysis of exercise tolerance and physical functioning in dialysis patients treated with erythropoiesis stimulating agents // *Am. J. Kidney Dis.* 2010. Vol. 55. P. 535–548.
136. *Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P. et al.* American Society of Clinical Oncology / American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 4996–5010.
137. *Rizzo J.D., Brouwers M., Hurley P. et al.* American Society of Hematology / American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer // *Blood.* 2010. Vol. 116. P. 4045–4059.
138. *Skali H., Parving H.H., Parfrey P.S. et al.* Stroke in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia treated with darbepoetin alfa: the trial to reduce cardiovascular events with Aranespar therapy (TREAT) experience // *Circulation.* 2011. Vol. 124. P. 2903–2908.
139. *Warady B.A., Ho M.* Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis // *Pediatr. Nephrol.* 2003. Vol. 18. P. 1055–1062.
140. *Mitsnefes M.M., Kimball T.R., Kartal J. et al.* Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year followup study // *J. Pediatr.* 2006. Vol. 149. P. 671–675.

141. *Schaefer F.* Cardiac disease in children with mild-to-moderate chronic kidney disease // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2008. Vol. 17. P. 292–297.
142. *Morris KP, Sharp J, Watson S. et al.* Non-cardiac benefits of human recombinant erythropoietin in end stage renal failure and anaemia // *Arch. Dis. Child.* 1993. Vol. 69. P. 580–586.
143. *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. Vol. 44. P. 1017–1023.
144. *Staples A.O., Wong C.S., Smith J.M. et al.* Anemia and risk of hospitalization in pediatric chronic kidney disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4. P. 48–56.
145. *Solomon S.D., Uno H., Lewis E.F. et al.* Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. P. 1146–1155.
146. *Fisbbane S., Berns J.S.* Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin // *Kidney Int.* 2005. Vol. 68. P. 1337–1343.
147. *Yang W., Israni R.K., Brunelli S.M. et al.* Hemoglobin variability and mortality in ESRD // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 18. P. 3164–3170.
148. *Eckardt K.U., Kim J., Kronenberg F. et al.* Hemoglobin variability does not predict mortality in European hemodialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 21. P. 1765–1775.
149. *Kaufman J.S., Reda D.J., Fye C.L. et al.* Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 578–583.
150. *De Schoenmakere G., Lameire N., Dbondt A. et al.* The haematopoietic effect of recombinant human erythropoietin in haemodialysis is independent of the mode of administration (i.v. or s.c.) // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998. Vol. 13. P. 1770–1775.
151. *Chanu P., Gieschke R., Charoin J.E. et al.* Population pharmacokinetic/pharmacodynamic model for C.E.R.A. in both ESA-naive and ESA-treated chronic kidney disease patients with renal anemia // *J. Clin. Pharmacol.* 2010. Vol. 50. P. 507–520.
152. *Locatelli F., Canaud B., Giacardy F. et al.* Treatment of anaemia in dialysis patients with unit dosing of darbepoetin alfa at a reduced dose frequency relative to recombinant human erythropoietin (rHuEpo) // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. P. 362–369.
153. *Vanrenterghem Y., Barany P., Mann J.F. et al.* Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. P. 2167–2175.
154. *Locatelli F., Villa G., Messa P. et al.* Efficacy and safety of once-weekly intravenous epoetin alfa in maintaining hemoglobin levels in hemodialysis patients // *J. Nephrol.* 2008. Vol. 21. P. 412–420.
155. *Pergola P.E., Gartenberg G., Fu M. et al.* A randomized controlled study of weekly and biweekly dosing of epoetin alfa in CKD Patients with anemia // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. Vol. 4. P. 1731–1740.
156. *Carrera F., Lok C.E., de Francisco A. et al.* Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. Vol. 25. P. 4009–4017.
157. *Gobin J., Cernii A., McLean R. et al.* Conversion from epoetin alfa to darbepoetin alfa for management of anaemia in a community chronic kidney disease centre: a retrospective cohort study // *Clin. Drug. Investig.* 2011. Vol. 31. P. 113–120.
158. *Boven K., Stryker S., Knight J. et al.* The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stoppersyringes // *Kidney Int.* 2005. Vol. 67. P. 2346–2353.
159. *Casadevall N., Nataf J., Viron B. et al.* Pure red-cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 469–475.
160. *Macdougall I.C., Ashenden M.* Current and upcoming erythropoiesis stimulating agents, iron products, and other novel anemia medications // *Adv. Chronic. Kidney Dis.* 2009. Vol. 16. P. 117–130.
161. *Locatelli F., Baldamus C.A., Villa G. et al.* Once-weekly compared with three-times-weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized, multicenter, therapeutic-equivalence study // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 40. P. 119–125.
162. *Nissenon A.R., Swan S.K., Lindberg J.S. et al.* Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 40. P. 110–118.
163. *Tolman C., Richardson D., Bartlett C. et al.* Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system: a randomized clinical study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 1463–1470.
164. *Kilpatrick R.D., Critchlow C.W., Fishbane S. et al.* Greater epoetin alfa responsiveness is associated with improved survival in hemodialysis patients // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. P. 1077–1083.
165. *Greene T., Daugirdas J., Depner T. et al.* Association of achieved dialysis dose with mortality in the hemodialysis study: an example of «dose targeting bias» // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 3371–3380.
166. *Kosby S.M., Geary D.F.* Anemia in children with chronic kidney disease // *Pediatr. Nephrol.* 2008. Vol. 23. P. 209–219.
167. *Bamgbola O.F., Kaskel F.J., Coco M.* Analyses of age, gender and other risk factors of erythropoietin resistance in pediatric and adult dialysis cohorts // *Pediatr. Nephrol.* 2009. Vol. 24. P. 571–579.
168. *Szczeczek L.A., Barnhart H.X., Inrig J.K. et al.* Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes // *Kidney Int.* 2008. Vol. 74. P. 791–798.
169. *Brookhart M.A., Schneeweiss S., Avorn J. et al.* Comparative mortality risk of anemia management practices in incident hemodialysis patients // *JAMA.* 2010. Vol. 303. P. 857–864.
170. *Berns J.S., Rudnick M.R., Cohen R.M.* A controlled trial of recombinant human erythropoietin and nandrolone decanoate in the treatment of anemia in patients on chronic hemodialysis // *Clin. Nephrol.* 1992. Vol. 37. P. 264–267.
171. *Gaughan W.J., Liss K.A., Dunn S.R. et al.* A 6-month study of low-dose recombinant human erythropoietin alone and in combination with androgens for the treatment of anemia in chronic hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 1997. Vol. 30. P. 495–500.
172. *Sheashaa H., Abdel-Razek W., El-Husseini A. et al.* Use of nandrolone decanoate as an adjuvant for erythropoietin dose reduction in treating anemia in patients on hemodialysis // *Nephron. Clin. Pract.* 2005. Vol. 99. c102–c106.
173. *Bridges K.R., Hoffman K.E.* The effects of ascorbic acid on the intracellular metabolism of iron and ferritin // *J. Biol. Chem.* 1986. Vol. 261. P. 14273–14277.
174. *Lipschitz D.A., Botwell T.H., Seftel H.C. et al.* The role of ascorbic acid in the metabolism of storage iron // *Br. J. Haematol.* 1971. Vol. 20. P. 155–163.
175. *Deved V., Poyab P., James M.T. et al.* Ascorbic acid for anemia management in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Kidney Dis.* 2009. Vol. 54. P. 1089–1097.
176. *Shabrbanoo K., Taziki O.* Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with anemia and hyperferritinemia // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2008. Vol. 19. P. 933–936.
177. *Attallah N., Osman-Malik Y., Frinak S. et al.* Effect of intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with EPO-hyporesponsive anemia and hyperferritinemia // *Am. J. Kidney Dis.* 2006. Vol. 47. P. 644–654.
178. *Sezer S., Ozdemir F.N., Yakupoglu U. et al.* Intravenous ascorbic acid administration for erythropoietin-hyporesponsive anemia in iron loaded hemodialysis patients // *Artif. Organs.* 2002. Vol. 26. P. 366–370.
179. *Rossert J., Casadevall N., Eckardt K.U.* Anti-erythropoietin antibodies and pure red cell aplasia // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 398–406.
180. *Eckardt K.U., Casadevall N.* Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. P. 865–869.
181. *Shimizu H., Saitoh T., Ota F. et al.* Pure red cell aplasia induced only by intravenous administration of recombinant human erythropoietin // *Acta Haematol.* 2011. Vol. 126. P. 114–118.
182. *Casadevall N., Courmoyer D., Marsh J. et al.* Recommendations on haematological criteria for the diagnosis of epoetin-induced pure red cell aplasia // *Eur. J. Haematol.* 2004. Vol. 73. P. 389–396.
183. *Courmoyer D., Toffelmire E.B., Wells G.A. et al.* Anti-erythropoietin antibody-mediated pure red cell aplasia after treatment with recombinant erythropoietin products: recommendations for minimization of risk // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 2728–2734.
184. *Macdougall I.C.* Antibody-mediated pure red cell aplasia (PRCA): epidemiology, immunogenicity and risks // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20 (Suppl 4). iv9–i15.
185. *Verhelst D., Rossert J., Casadevall N. et al.* Treatment of erythropoietin induced pure red cell aplasia: a retrospective study // *Lancet.* 2004. Vol. 363. P. 1768–1771.
186. *Anrade J., Taylor P.A., Love J.M. et al.* Successful reintroduction of adifferent erythropoiesis-stimulating agent after pure red cell aplasia: relapse after successful therapy with prednisone // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. P. 2548–2551.

187. Weber G, Gross J, Kromminga A et al. Allergic skin and systemic reactions in a patient with pure red cell aplasia and anti-erythropoietin antibodies challenged with different epoetins // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. P. 2381–2383.
188. Macdougall I.C., Rossert J, Casadevall N. et al. A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 1848–1855.
189. Schellekens H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? // *NDT Plus.* 2009. Vol. 2. i27–i36.
190. Opelz G, Graver B, Mickey MR et al. Lymphocytotoxic antibody responses to transfusions in potential kidney transplant recipients // *Transplantation.* 1981. Vol. 32. P. 177–183.
191. USRDS System. USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health 2010, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
192. Linman J.W. Physiologic and pathophysiologic effects of anemia // *N. Engl. J. Med.* 1968. Vol. 279. P. 812–818.
193. Terasaki P.I., Ozawa M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial // *Am. J. Transplant.* 2004. Vol. 4. P. 438–443.
194. Terasaki P.I., Ozawa M. Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: results of a 2-year prospective trial // *Transplantation.* 2005. Vol. 80. P. 1194–1197.
195. Cid J, Ramiro L, Bertran S et al. Efficacy in reducing potassium load in irradiated red cell bags with a potassium adsorption filter // *Transfusion.* 2008. Vol. 48. P. 1966–1970.
196. Dodd R. Managing the microbiological safety of blood for transfusion: a US perspective // *Future Microbiol.* 2009. Vol. 4. P. 807–818.
197. Goodnough LT, Slander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future // *Lancet.* 2003. Vol. 361. P. 161–169.
198. Jacobs MR, Palavecino E, Yomtovian R. Donor bug me: the problem of bacterial contamination of blood components—challenges and solutions // *Transfusion.* 2001. Vol. 41. P. 1331–1334.
199. Klein H. Mollison's Blood Transfusion in Clinical Medicine, 11th edn. Wiley-Blackwell, 2005.
200. Kleinman S, Caulfield T, Chan P et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel // *Transfusion.* 2004. Vol. 44. P. 1774–1789.
201. Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR et al. Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000 // *Transfusion.* 2001. Vol. 41. P. 1493–1499.
202. Looney MR, Gropper MA, Matthay MA. Transfusion-related acute lung injury: a review // *Chest.* 2004. Vol. 126. P. 249–258.
203. Silliman C.C., Ambruso D.R., Boshkov L.K. Transfusion-related acute lung injury // *Blood.* 2005. Vol. 105. P. 2266–2273.
204. Simon G.E., Bove JR. The potassium load from blood transfusion // *Postgrad. Med.* 1971. Vol. 49. P. 61–64.
205. Smith HM, Farrow SJ, Ackerman JD et al. Cardiac arrests associated with hyperkalemia during red blood cell transfusion: a case series // *Anesth. Analg.* 2008. Vol. 106. P. 1062–1069.
206. Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety // *Transfusion.* 2009. Vol. 49 (Suppl 2). 1S–29S.
207. Vasconcelos E, Seghatchian J. Bacterial contamination in blood components and preventative strategies: an overview // *Transfus. Apher. Sci.* 2004. Vol. 31. P. 155–163.
208. Cable RG, Leiby DA. Risk and prevention of transfusion-transmitted babesiosis and other tick-borne diseases // *Curr. Opin. Hematol.* 2003. Vol. 10. P. 405–411.
209. Herwaldt BL, Neitzel DF, Gorlin JB et al. Transmission of Babesia microti in Minnesota through four blood donations from the same donor over a 6-month period // *Transfusion.* 2002. Vol. 42. P. 1154–1158.
210. Leiby DA, Gill JE. Transfusion-transmitted tick-borne infections: acornucopia of threats // *Transfus. Med. Rev.* 2004. Vol. 18. P. 293–306.
211. Wells GM, Woodward TE, Fiset P et al. Rocky mountain spotted fever caused by blood transfusion // *JAMA.* 1978. Vol. 239. P. 2763–2765.
212. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S et al. Red Blood Cell Transfusion: a Clinical Practice Guideline From the AABB // *Ann. Intern. Med.* 2012 (in press).
213. Klein H.G. How safe is blood, really? // *Biologicals.* 2010. Vol. 38. P. 100–104.
214. Klein H.G., Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice // *Lancet.* 2007. Vol. 370. P. 415–426.
215. Rawn J. The silent risks of blood transfusion // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2008. Vol. 21. P. 664–668.
216. Opelz G, Vanrenterghem Y, Kirste G et al. Prospective evaluation of pretransplant blood transfusions in cadaver kidney recipients // *Transplantation.* 1997. Vol. 63. P. 964–967.
217. Reed A, Pirsch J, Armbrust MJ et al. Multivariate analysis of donor-specific versus random transfusion protocols in haploidentical living-related transplants // *Transplantation.* 1991. Vol. 51. P. 382–384.
218. Vanrenterghem Y, Waer M, Roels L et al. A prospective, randomized trial of pretransplant blood transfusions in cadaver kidney transplant candidates. Leuven Collaborative Group for Transplantation // *Transpl. Int.* 1994. Vol. 7 (Suppl 1). S243–S246.
219. Christiaans MH, van Hooff JP, Nieman F et al. HLA-DR matched transfusions: development of donor-specific T- and B-cell antibodies and renal allograft outcome // *Transplantation.* 1999. Vol. 67. P. 1029–1035.
220. Cecka JM, Cicciarelli J, Mickey MR et al. Blood transfusions and HLA matching – an either/or situation in cadaveric renal transplantation // *Transplantation.* 1988. Vol. 45. P. 81–86.
221. Pfaff W.W., Howard RJ, Scornik J.C. et al. Incidental and purposeful random donor blood transfusion. Sensitization and transplantation // *Transplantation.* 1989. Vol. 47. P. 130–133.
222. Sanfilippo F, Vaughn WK, Bollinger RR et al. Comparative effects of pregnancy, transfusion, and prior graft rejection on sensitization and renal transplant results // *Transplantation.* 1982. Vol. 34. P. 360–366.
223. Karpinski M, Pochinco D, Dembinski I et al. Leukocyte reduction of red blood cell transfusions does not decrease allosensitization rates in potential kidney transplant candidates // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 818–824.
224. Sanfilippo F.P., Bollinger RR, MacQueen JM et al. A randomized study comparing leukocyte-depleted versus packed red cell transfusions in prospective cadaver renal allograft recipients // *Transfusion.* 1985. Vol. 25. P. 116–119.
225. Scornik J.C., Ireland JE, Howard RJ et al. Role of regular and leukocyte-free blood transfusions in the generation of broad sensitization // *Transplantation.* 1984. Vol. 38. P. 594–598.
226. Balasubramaniam G.S., Morris M, Gupta A et al. Allosensitization rate of male patients awaiting first kidney grafts after leuko-depleted blood transfusion // *Transplantation.* 2012. Vol. 93. P. 418–422.
227. Everett E.T., Kao KJ, Scornik J.C. Class I HLA molecules on human erythrocytes. Quantitation and transfusion effects // *Transplantation.* 1987. Vol. 44. P. 123–129.
228. Oniscu G.C., Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 1859–1865.
229. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA et al. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients // *JAMA.* 1993. Vol. 270. P. 1339–1343.
230. Agarwal R. Individualizing decision-making—resurrecting the doctor patient relationship in the anemia debate // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 5. P. 1340–1346.
231. Cecka JM, Cho L. Sensitization // *Clin. Transpl.* 1988. P. 365–373.
232. Opelz G. Non-HLA transplantation immunity revealed by lymphocytotoxic antibodies // *Lancet.* 2005. Vol. 365. P. 1570–1576.
233. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Vol. 21. P. 1398–1406.
234. Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P et al. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions // *Br. J. Haematol.* 2001. Vol. 113. P. 24–31.
235. Anderson JL, Adams CD, Antman EM et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50. e1–e157.
236. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP et al. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes:

American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edn) // *Chest*. 2008. Vol. 133. 670S–707S.

237. *Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP. et al.* Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes // *Circulation*. 2005. Vol. 111. P. 2042–2049.

238. *Heart Failure Society of America.* Nonpharmacologic management and health care maintenance in patients with chronic heart failure // *J. Card. Fail.* 2006. Vol. 12. e29–e37.

239. *McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD. et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.*; e-pub ahead of print 19 May 2012.

240. *Hunt SA, Abraham WT, Chin MH. et al.* 2009 Focused update in incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 53. e1–e90.

241. *Atkins D, Best D, Briss PA. et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations // *BMJ*. 2004. Vol. 328. P. 1490.

242. *Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R. et al.* Going from evidence to recommendations // *BMJ*. 2008. Vol. 336. P. 1049–1051.

243. *Uhlir K, Macleod A, Craig J. et al.* Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) // *Kidney Int.* 2006. Vol. 70. P. 2058–2065.

244. *The AGREE Collaboration.* Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project // *Qual. Saf. Health. Care*. 2003. Vol. 12. P. 18–23.

245. *Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM. et al.* Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization // *Ann. Intern. Med.* 2003. Vol. 139. P. 493–498.

246. *Institute of Medicine.* Finding What Works in Health Care: Standards for Systematic Reviews. The National Academies Press: Washington, DC, 2011.

247. *Institute of Medicine.* Clinical Practice Guidelines We Can Trust. The National Academies Press: Washington, DC, 2011.