

Клинические рекомендации

Анемия при хронической болезни почек

Кодирование по Международной D63.8
статистической классификации
болезней и проблем, связанных со
здоровьем:

Возрастная группа: взрослые, дети

Год утверждения:

Разработчики клинической рекомендации:

- Ассоциация содействия развитию гематологии, трансфузиологии и трансплантации костного мозга «Национальное гематологическое общество»

Председатель Ассоциации НГО, д.м.н., проф.

Е.Н. Паровичникова

- Национальное общество детских гематологов и онкологов

Президент РОО НОДГО, д.м.н., проф.

С.Р. Варфоломеева

- Профессиональная Ассоциация Нефрологов

Президент, д.м.н., проф.

Е.М. Шилов

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	8
2.1 Жалобы и анамнез.....	9
2.2 Физикальное обследование	9
2.3 Лабораторные диагностические исследования	10
2.4 Инструментальные диагностические исследования	12
2.5 Иные диагностические исследования	12
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	13
3.1 Лечение пациентов с ХБП и анемией	13
3.2 Лечение пациентов с резистентностью к ЭСП.....	19
3.3 Гемотрансфузии у пациентов с ХБП и анемией	21

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	22
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	22
6. Организация медицинской помощи	22
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	23
Критерии оценки качества медицинской помощи	23
Список литературы.....	23
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	23
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	30
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	32
А3.1 Побочное действие ЭСП.....	32
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	33
Приложение В. Информация для пациентов.....	29
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	29

Список сокращений

ХБП – хроническая болезнь почек

ГД – гемодиализ

ПД – перитонеальный диализ

рчЭПО – рекомбинантный человеческий эритропоэтин (группа АТХ: В03ХА – другие антианемические препараты)

ЭСП – эритропоэз-стимулирующие препараты (группа АТХ: В03ХА – другие антианемические препараты)

ЭПО – эритропоэтины (эпоэтин альфа**, эпоэтин бета**, дарбэпоэтин альфа**;
группа АТХ: В03ХА – другие антианемические препараты)

ЭСС – эритропоэз-стимулирующие средства

ПККА – парциальная красноклеточная аплазия

ОЖСС – общая железосвязывающая способность

Нб – гемоглобин

ИП-ГИФ - ингибитор пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора - роксадустат (группа АТХ: В03ХА – другие антианемические препараты)

Термины и определения

Эритропоэзстимулирующие препараты (ЭСП) – группа лекарственных средств, стимулирующих процесс образования эритроцитов в костном мозге, которые применяются для лечения анемий (группа B03XA по классификации АТХ – другие антианемические препараты).

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Анемия — это синдром, при котором отмечается снижение концентрации гемоглобина в крови, чаще при одновременном уменьшении числа эритроцитов (или общего объёма эритроцитов). Исключением является острая анемия на фоне кровотечения, при которой снижается общий объем крови и количество гемоглобина в организме, но концентрация гемоглобина в крови может некоторое время оставаться нормальной (до наступления гемодилюции).

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

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

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Анемия закономерно осложняет хронические заболевания почек. Обычно анемия наблюдается при снижении клиренса креатинина до 40-60 мл/мин, но может возникать и на более ранних стадиях заболевания. Причины приобретенной анемии при болезни почек многочисленны. Наиболее часто анемия при ХБП носит гипорегенераторный характер вследствие нарушения образования эритропоэтина в почках. При дефиците железа анемия будет гипохромной, а при отсутствии дефицита железа – нормохромной.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Код МКБ 10: D63.8 анемия при хронических заболеваниях, классифицированных в других рубриках.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В зависимости от выраженности снижения концентрации гемоглобина (Hb) общепризнано выделять три степени тяжести анемии:

- легкая - концентрация Hb выше 90 г/л;
- средняя - концентрация Hb в пределах 90-70 г/л;
- тяжелая - концентрация Hb менее 70 г/л.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Большинство жалоб и симптомов являются неспецифическими признаками анемии, которые накладываются на симптомы основного заболевания.

Наиболее частыми жалобами у пациентов являются:

- сердцебиение, одышка, усиливающиеся при физической нагрузке;
- головокружение, шум в ушах;
- слабость, повышенная утомляемость

При физикальном обследовании могут выявляться следующие признаки:

- бледность кожных покровов, видимых слизистых (желтушность кожи и слизистых при гемолизе);
- тахикардия, тахипноэ;
- приглушенность сердечных тонов, систолический шум на верхушке сердца и над крупными сосудами;
- вялость.

Следует иметь в виду, что дети могут быть более толерантными к анемии, чем взрослые. Это обусловлено отчасти большим сердечно-легочным резервом и отсутствием коронарных заболеваний, а также сравнительно быстрой компенсацией потери кислородтранспортной способности (смещение кислородтранспортной кривой вправо и снижение сродства Hb к кислороду). Таким образом, компенсаторные механизмы хронической анемии у детей обеспечивают толерантность к очень низким концентрациям

Но при наличии небольшого количества симптомов или вообще при их отсутствии, особенно если анемия развивается медленно в течение недель или месяцев.

Многие факторы могут провоцировать декомпенсацию у пациента с анемией и приводить к гипоксии тканей и органов, которая угрожает жизни. Декомпенсация хронической анемии может наблюдаться при инфекциях, острой кровопотере.

Причины декомпенсации хронической анемии:

- повышенная потребность в кислороде вследствие инфекции, боли, лихорадки;
- дальнейшее снижение снабжения тканей кислородом вследствие острой кровопотери, пневмонии.

Ранние признаки декомпенсации:

- затрудненное, быстрое дыхание с межреберным, подреберным и надгрудинным втяжением (респираторный дистресс);
- усиленное использование мышц живота для дыхания;
- раздувание крыльев носа.

Признаки острой декомпенсации:

- форсированный ("стонущий") выдох (респираторный дистресс);
- изменение психического состояния;
- ослабление периферического пульса;
- застойная сердечная недостаточность;
- гепатомегалия;
- плохая периферическая перфузия (время повторного наполнения капилляров больше 2 сек.).

Пациент с этими клиническими признаками срочно нуждается в терапии, так как имеется высокий риск смерти из-за недостаточной кислородтранспортной способности.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Многие рекомендованные методы диагностики заболевания и связанных с ним состояний имеют ограниченную доказательную базу (в соответствии с шкалами оценки уровней достоверности доказательств (УДД) и уровней убедительности рекомендаций (УУР)) по причине отсутствия посвященных им клинических исследований. Невзирая на

это, они являются необходимыми элементами обследования пациента для установления диагноза и выбора тактики лечения, так как более эффективные и доказанные методы в настоящее время не разработаны.

Критерии установления диагноза: анемия диагностируется у детей с хронической болезнью почек (ХБП), если концентрация Hb ниже 110 г/л у детей в возрасте от полугода до 5 лет, ниже 115 г/л у детей в возрасте 5-12 лет и ниже 120 г/л у детей 12 – 15 лет.

В возрасте старше 15 лет анемия при ХБП диагностируется при гемоглобине менее 130 г/л у пациентов мужского пола и менее 120 г/л у пациентов женского пола.

2.1 Жалобы и анамнез

- Всем пациентам с ХБП с подозрением на анемию **рекомендуется** сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях органов кроветворения и крови для оценки состояния пациента, а также для исключения возможных других причин анемии [1–6,37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: при сборе у пациента жалоб выясняют наличие у него симптомов анемии (см. раздел 1.6).

При сборе анамнеза обращают внимание на возможные дополнительные причины развития анемии:

- кровотечения (острые и хронические);
- гемолиз (аутоиммунный, микроангиопатический);
- интеркуррентные заболевания (хронические инфекционно-воспалительные заболевания);
- дефицит железа, фолатов, витамина B12 (алиментарный фактор, нарушенная абсорбция).

2.2 Физикальное обследование

- Всем пациентам с хронической болезнью почек с подозрением на анемию, а также всем пациентам с установленным диагнозом анемии при ХБП при каждом врачебном приеме **рекомендуется** визуальное исследование, пальпация, перкуссия при заболеваниях органов кроветворения и крови [1–3, 6, 37].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарий: общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, симптомов гемической гипоксии (см. раздел 1.6), возможных признаков декомпенсации анемического синдрома. При осмотре врач должен оценивать, как объективные физикальные симптомы анемии (бледность кожных покровов и видимых слизистых,

тахикардия, тахипноэ), так и субъективные симптомы анемии при активном целенаправленном расспросе самого пациента или (в педиатрической практике) его родителей.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Диагностическим триггером для начала гематологического обследования является выявление анемии при ХБП.

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

Снижение продукции эритропоэтина, дефицит железа и воспалительный процесс являются основными причинами анемии при ХБП. Однако, следует помнить, что неадекватный режим программного гемодиализа, инфекционные осложнения, хронические кровопотери, вторичный гиперпаратиреоз – частые факторы, усугубляющие анемию. Кроме того, у пациентов с ХБП может наблюдаться любая другая форма анемии, в том числе гемоглобинопатия, аутоиммунная гемолитическая анемия и т.д.

- Всем пациентам с ХБП **рекомендуется** выполнение общего (клинического) анализа крови, оценка гематокрита (Hct), исследование уровня эритроцитов в крови, исследование уровня ретикулоцитов, дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня тромбоцитов в крови с целью диагностики и дифференциальной диагностики анемии [1–4, 6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: анемия диагностируется с учетом возрастных норм. Необходимо проводить коррекцию нормальных величин для детей, живущих в местности, расположенной на больших высотах.

Контроль уровня гемоглобина следует проводить один раз в неделю при подборе дозы ЭСП и при переводе с одного ЭСП на другой (АТХ: В03ХА – другие антианемические препараты), затем один раз в 2 недели, но не реже одного раза в месяц.

У пациентов ХБП, у которых гемодиализ не проводится, контроль уровня гемоглобина на фоне поддерживающего лечения ЭСП следует проводить не реже одного раза в 3 месяца.

У пациентов, которым проводится гемодиализ, уровень гемоглобина на фоне поддерживающего лечения ЭСП следует проводить не реже одного раза в месяц.

- Пациентам с ХБП и анемией **рекомендуется** исследование уровня железа сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина железом,

исследование уровня ферритина в крови с целью уточнения характера анемии и дифференциальной диагностики с железодефицитной анемией [1–4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарий:** при ХБП показатели обмена железа (железо сыворотки, ОЖСС, процент насыщения трансферрина) могут быть в пределах нормы, снижены или повышены. При интерпретации уровня ферритина следует помнить, что данный показатель повышается при воспалительном процессе.*

Поскольку ферритин является острофазным белком, диагностическое значение следует оцениваться отлично от пациентов, не страдающих хроническим заболеванием почек. Железодефицитная анемия диагностируется у пациентов с ХБП при содержании ферритина ниже 100 нг/мл.

При количестве ферритина выше 100 нг/мл проценте гипохромных эритроцитов более 6% или насыщении трансферрина ниже 20% диагностируют функциональный дефицит железа.

При назначении ЭСП следует определять насыщение трансферрина и содержания ферритина не реже одного раза в 3 месяца.

Более частый мониторинг насыщения трансферрина и концентрации ферритина может быть показан:

- *в начальном периоде применения ЭСП*
- *при повышении дозы ЭСП*
- *если имеется кровопотеря*
- *при контроле ответа на курс внутривенного железа*
- *при любых ситуациях, когда можно предположить дефицит железа.*
- Пациентам с гиперхромной (макроцитарной) анемией на фоне ХБП может быть **рекомендовано** определение уровня витамина В12 (цианокобаламина) в крови и исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови с целью исключения В12-дефицитной или фолиеводефицитной анемии [1–4, 6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с ХБП **рекомендуется** выполнение биохимического анализа крови общетерапевтического (определение уровня креатинина, мочевины, общего белка, АЛТ, АСТ) для оценки функции почек и печени [1–3, 6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с ХБП **рекомендуется** исследование С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови для исключения воспалительной реакции [5,19,20,25,26]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Пациентам с ХБП и анемией, при клинико-лабораторных признаках гемолитической анемии **рекомендуется** выполнение прямой пробы Кумбса для исключения аутоиммунного гемолиза [14,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при интенсивном гемолизе и предшествующих трансфузиях эритроцитов необходимо также проведение непрямой пробы Кумбса.

- Пациентам с анемией при ХБП, при наличии резистентности к применению ЭСП **рекомендуется** выполнить определение концентрации интактного паратиреоидного гормона в сыворотке крови для определения степени выраженности вторичного гиперпаратиреоза, с целью его коррекции [6, 7,27,28]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- Пациентам с анемией при ХБП, при подозрении на парапротеинемический гемобластоз (множественная миелома, секретирующая лимфома) или амилоидоз **рекомендуется** выполнить иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи для исключения гематологического заболевания [10-12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с анемией при ХБП, при подозрении на гематологическое заболевание **рекомендуется** исследование костного мозга [13].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: вид исследования костного мозга (цитологическое исследование костного мозга (миелограмма); гистологическое исследование костного мозга – трепанобиопсия) определяется типом подозреваемого гематологического заболевания и может комбинироваться, дополняться иными исследованиями костного мозга.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Пациентам с анемией при ХБП, при наличии дополнительных показаний (данных о патологии желудочно-кишечного тракта, подозрении на скрытые кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)), с целью уточнения причины анемии, проводится развернутое клиническое обследование, которое может включать эндоскопические исследования ЖКТ: эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, ректороманоскопия, видеокапсульная эндоскопия и др. [4, 6,22,23,24]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

2.5 Другие диагностические исследования

Нет.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Следует учесть, что у пациента могут быть нестандартные проявления болезни, а также сочетание конкретной болезни с другими патологиями, что может диктовать лечащему врачу изменения в алгоритме выбора оптимальной тактики диагностики и лечения.[6, 7, 9]

3.1 Лечение пациентов с ХБП и анемией

Назначение препаратов железа и ЭСП позволяет повысить уровень гемоглобина у большинства пациентов с ХБП любой стадии. Лечение анемии при ХБП включает также коррекцию прочих устранимых причин снижения гемоглобина, например, дефицита витамина В12 и фолиевой кислоты, лечение воспалительного процесса.

Для большинства взрослых пациентов с ХБП целью лечения анемии является повышение уровня Hb до 100-120 г/л, и это в равной степени относится к больным как в преддиализных стадиях ХБП, так и к больным на диализе и после ТП. При применении эритропоэзстимулирующих препаратов пациентам с почечной анемией не следует превышать уровень Hb выше 130г/л. Нижняя граница целевого уровня Hb должна быть достигнута не позднее чем через 4 месяца от начала терапии у больных с ренальной анемией. Ограничения верхней границы уровня Hb предусмотрены для лиц пожилого возраста, больных СД, пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, больных с онкологическими и гематологическими заболеваниями. При достижении значений Hb в 130 г/л эритропоэзстимулирующие препараты должны быть полностью отменены.

- Пациентам с ХБП и анемией **рекомендуется** достигать и удерживать гемоглобин в диапазоне 100 – 120 г/л.[1,6]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарий: *приближать Hb к верхней границе диапазона рекомендуется у пациентов низкого риска (молодых, без выраженной сердечно-сосудистой патологии); у пациентов со стенокардией и другими проявлениями ишемической болезни сердца, у которых снижение уровня Hb приводит к усилению симптомов ишемии; у пациентов, при подготовке к трансплантации почки.*

У пациентов с высоким риском сосудистых осложнений, особенно больных с сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, инсультом, ишемическим поражением сердца, тяжелым поражением периферических сосудов, уровень Hb должен приближаться к нижней границе целевого диапазона.

- Пациентам с ХБП и анемией при насыщении трансферрина ниже 20% и уровне ферритина ниже 100 нг/мл **рекомендуется** назначение препаратов железа для поддержания уровня насыщения трансферрина выше 20% и ферритина выше 100 нг/мл [1–6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: дефицит железа – важный фактор развития почечной анемии, является широко распространенным состоянием в популяции больных с ХБП. Различают относительный и абсолютный дефицит железа. Абсолютный дефицит железа – это общее снижение запасов железа в организме, определяемое при снижении ферритина сыворотки ниже 100 мкг/л. Функциональный дефицит железа (ферритин >100 мкг/л, при этом насыщение трансферрина <20%) проявляется неспособностью обеспечить необходимым количеством железа пролиферирующие эритробласты, несмотря на достаточные запасы железа в организме. Развитие функционального дефицита железа возможно во время коррекции анемии препаратами эритропоэзстимулирующими препаратами, а также при воспалительных заболеваниях или при недооценке степени хронической кровопотери. Показатели обмена железа (ферритин сыворотки крови и % насыщения трансферрина) необходимо определять до начала терапии ЭСП и не реже 1 раз в 3 мес. Оптимальные уровни показателей обмена железа, которые не рекомендуется превышать при проведении терапии препаратами железа: ферритин 200-500 мкг/л, насыщение трансферрина 30%.

Пациентам в додиализной стадии ХБП или находящимся на перитонеальном диализе могут назначаться пероральные препараты железа. Однако и до начала заместительной почечной терапии анемия часто обусловлена дефицитом железа, который не может быть компенсирован изменениями диеты и приемом препаратов железа перорально (при наличии нарушений ЖКТ или других причин ухудшения всасывания железа, включая прогрессирование уремии), и тогда следует использовать препараты железа для парентерального применения. Указанием на недостаточное всасывание железа может быть неудовлетворительная динамика лабораторных показателей дефицита железа на фоне приема пероральных препаратов железа. Развитие дефицита железа на фоне

лечения ЭСП требует быстрой его коррекции, которая возможна только при внутривенном введении препаратов железа. Внутримышечное введение препаратов железа у пациентов с ХБП противопоказано.

Пациентам на гемодиализе показаны внутривенные препараты железа.

Препараты железа (группа АТХ: В03А-препараты железа) используются в стандартных дозах, определяемых безопасностью и переносимостью, поддерживающие дозы препарата железа определяются согласно инструкции к лекарственному препарату.

При внутривенном введении первой дозы препаратов железа необходимо тщательно наблюдать за пациентом во время введения и не менее 30 минут после введения. Следует обеспечить возможность проведения реанимационных мероприятий в случае развития серьезных побочных эффектов.

Следует избегать назначения внутривенных препаратов железа при активной системной инфекции.

- Пациентам с ХБП и анемией с Hb ниже 100 г/л, после исключения других возможных причин анемии и нормализации показателей обмена железа, **рекомендуется** назначение ЭСП для достижения целевого уровня Hb [1–9,30,31].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: до начала лечения следует исключить все корректируемые причины анемии (в том числе дефицит железа и воспалительный процесс).

Решение о необходимости и сроках начале терапии ЭСП у больных на диализе должно приниматься индивидуально, с учетом наличия симптомов, связанных с анемией, риска потребности в геотрансфузиях и перспектив трансплантации.

В настоящее время для лечения почечной анемии используют ЭСП и наиболее часто используют препараты рчЭПО (эпоэтин альфа**, эпоэтин бета**, дарбэпоэтин**;
группа АТХ: В03ХА – другие антианемические препараты). Профилактика и коррекция анемии при помощи ЭСП предотвращает и/или способствует обратному развитию гипертрофии миокарда левого желудочка, а также снижает резко увеличенный вследствие анемии сердечный выброс. Применение ЭСП у пациентов до начала ЗПТ, способствует повышению уровня Hb, а также снижению потребности в трансфузионной терапии.

Выбор целевого значения Hb и параметра, при котором начинается терапия ЭСП, у каждого пациента является индивидуальным и определяется многими клиническими факторами.

У детей целевой уровень Hb составляет от 110 до 120 г/л. Следует избегать повышения уровня Hb выше 120 г/л. Более высокая концентрация Hb может ассоциироваться с ухудшением почечного и кардиоваскулярного прогноза.

Дозу ЭСП подбирают, ориентируясь на исходное и целевое значения гемоглобина, скорость его повышения уровня и клиническую ситуацию.

При назначении ЭСП следует взвесить потенциальную пользу (в том числе улучшение качества жизни, посещение школы, отсутствие необходимости в трансфузиях) и потенциальный вред лечения, а также обсудить с пациентом (родителями) возможную пользу и риск относительно высокого или низкого уровня гемоглобина и принять решение о целевом уровне гемоглобина с учетом их мнения. С особой осторожностью ЭСП должны назначаться пациентам с высоким риском инсульта (в том числе с инсультом в анамнезе) и больным со злокачественными новообразованиями. Не допускается у этой группы пациентов применение ЭСП при Hb более 130г/л.

ЭСП вводятся внутривенно или подкожно у пациентов на гемодиализе. У остальных пациентов (преддиализная стадия, перитонеальный диализ) следует вводить ЭСП подкожно.

*Для лечения почечной анемии у пациентов с ХБП допускается использование всех одобренных регуляторными органами РФ ЭСП (группа АТХ - В03ХА: Другие антианемические препараты) короткого (эпоэтин альфа**, эпоэтин бета**), промежуточного (дарбэпоэтин альфа**) и длительного действия (метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета** , роксадустат у взрослых пациентов и #метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтин бета** у детей)¹, имеющих государственную регистрацию и включенных в государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения. Выбор конкретного ЭСП, у каждого пациента является индивидуальным и определяется клиническими факторами.*

***У взрослых пациентов** с анемией при ХБП, наряду с другими ЭСП, должна рассматриваться возможность назначения ЭСП нового класса из группы ингибиторов пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора(ИП -ГИФ) роксадустата (АТХ - В03ХА: Другие антианемические препараты) - в форме таблеток для приема внутрь, 3р в нед, рекомендованная начальная доза роксадустата составляет 70 мг три раза в неделю*

¹ Только у взрослых пациентов с анемией при ХБП

для пациентов с массой тела менее 100 кг и 100 мг три раза в неделю для пациентов с массой тела 100 кг и более. [15-18].

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

Применение ЭПО у детей:

У детей с хронической болезнью почек (ХБП) анемия диагностируется при концентрации гемоглобина <110 г/л в возрасте 0,5-5 лет; <115 г/л в возрасте 5-12 лет; и <120 г/л в возрасте 12-15 лет [1,34].

Ориентировочная начальная доза ЭСП короткого действия (рекомбинантный человеческий ЭПО – эпоэтин альфа**, эпоэтин бета**) составляет 20-50 МЕ/кг (разовая доза) 3 раза в неделю или 100-150 МЕ/кг/неделю [1,34]. После выявления анемии у пациента с ХБП следует устранить все корректируемые причины анемии перед рассмотрением вопроса о терапии эритропоэз-стимулирующими средствами (ЭСС) – исключить дефицит В12, дефицит фолиевой кислоты, дефицит железа.

При лечении детей с хронической болезнью почек старт терапии рекомендован при гемоглобине ниже 100 г/л, не рекомендуется превышение дозы рчЭПО (эпоэтин альфа**, эпоэтин бета**) более чем 10000 МЕ в неделю [6]. Целевые значения гемоглобина у пациента до 18 лет с ХБП С3-С5 составляют 110-120 г/л [34]. При необходимости понизить концентрацию гемоглобина следует отдавать предпочтение снижению дозы/кратности ЭСС, а не его полной отмене [1,34]. Для дарбэпоэтина альфа** начальная доза при п/к или в/в введении препарата составляет 0,45 мкг/кг массы тела один раз в неделю; у пациентов, не получающих диализ, может применяться начальная доза, равная 0,75 мкг/кг, п/к один раз в две недели.

При переводе с рчЭПО (эпоэтин альфа**, эпоэтин бета**) на дарбэпоэтин альфа** используется коэффициент пересчета равный 240 (недельная доза рчЭПО в международных единицах делится на 240 и получается разовая недельная доза дарбэпоэтина альфа** в мкг) [1].

Данные из регистра NAPRTCS указывают, что дети младшего возраста требуют более высоких доз ЭСС (эпоэтин альфа**, эпоэтин бета**), чем взрослые: 275–350 МЕ/кг/неделю для младенцев и 200–250 МЕ/кг/неделю для остальных детей [35].

Частота введения ЭСС должна подбираться индивидуально на основе оценки стадии ХБП, режима остального лечения, эффективности, предпочтений пациента и типа ЭСС.

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

Повышение уровня Hb не должно превышать 10 г/л за любой 2 недельный период.

Снижение дозы проводится при приближении уровня Hb к 120 г/л (110 г/л у детей до 2 лет) или при скорости роста уровня Hb выше, чем 10-20 г/л за 2 недели. Минимальный интервал между коррекциями дозы в амбулаторных условиях обычно составляет две недели, поскольку эффект от изменения дозы не будет замечен за более короткий период.

При гемодиализе у пациентов с ХБП возможно применение препаратов рчЭПО (эпоэтина альфа**, эпоэтина бета**, дарбэпоэтина альфа**) внутривенно или подкожно, у пациентов, получающих перитонеальный диализ или имеющих додиализную стадию ХБП рекомендуется применение эпоэтина альфа** или эпоэтина бета** или дарбэпоэтина альфа** подкожно [1]. Для короткодействующих ЭСС эффективность подкожного введения у гемодиализных пациентов, возможно, выше, чем внутривенного [36].

Пациенты с сердечно-сосудистыми нарушениями должны наблюдаться особенно тщательно. Артериальная гипертензия не является противопоказанием к терапии ЭСП. Если в процессе лечения анемии отмечается повышение уровня АД, следует проводить адекватную гипотензивную терапию. Рекомендовано использовать ЭСС с большой осторожностью у пациентов с ХБП и активными злокачественными новообразованиями (особенно если ожидаемый исход – излечение), у пациентов с инсультом в анамнезе.

В начальной фазе терапии ЭСС необходимо измерять концентрацию гемоглобина, по меньшей мере, ежемесячно или 1 раз в 2 недели, в поддерживающей фазе, при стабильном уровне гемоглобина контроль требуется не реже, чем ежемесячно.

При лечении хронической анемии мы рекомендуем избегать, где возможно, переливания эритроцитов для минимизации общих рисков, связанных с их использованием. У пациентов, подходящих для трансплантации, мы особенно рекомендуем избегать, где возможно, переливания эритроцитов для минимизации риска аллосенсибилизации.

Применение ЭПО у взрослых:

Лечение анемии ЭСП проводят в два этапа: фазу коррекции, в ходе которой необходимо достичь нижней границы целевого уровня Hb не более чем за 4 месяца, и следующей за ней фазы поддерживающей терапии.

*В фазу коррекции применяют стартовые дозы рчЭПО, которые обычно на 30% (20-50%) выше поддерживающих доз. Начальными дозами эпоэтина альфа** и эпоэтина бета** обычно являются 20-50 МЕ/кг массы тела три раза в неделю. Пациентам с ХБП5 на гемодиализе, гемофильтрации или гемодиафильтрации возможен как внутривенный, так и подкожный путь введения ЭСП. У пациентов с ХБП без диализа и с ХБП5 на перитонеальном диализе рекомендован подкожный путь введения. 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 метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета** 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 метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета**, для которого начальная доза не меняется. У пациентов с сердечно-сосудистой патологией, тромбозами и судорогами в анамнезе следует снижать начальную дозу. Недельную дозу эпоэтина альфа** и эпоэтина 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 верхней границе целевого диапазона, 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. Если уровень гемоглобина вырос более чем на 10 г/л за две недели, или 20 г/л за месяц дозу ЭПО следует снизить на 25% [1].*

3.2 Лечение пациентов с резистентностью к ЭСП

*Резистентность к ЭСП констатируется при отсутствии повышения содержания гемоглобина после назначения ЭСП в стандартной дозировке в течение месяца. У взрослых пациентов в настоящее время под резистентностью к ЭСП подразумевают потребность в использовании более 20000МЕ/неделю (300МЕ/кг/нед п/к или 450МЕ/кг/нед. внутривенно) эпоэтина альфа** или эпоэтина бета** или более 1,5мкг/кг (около 100мкг/нед.) дарбэпоэтина альфа** и более 2,5 мкг/кг (более 200мкг) метоксиполиэтиленгликоль-эпоэтина бета**. Это более чем в 2,5раза превышает среднюю эффективную дозу ЭСП,*

так как у подавляющего большинства (более 90%) пациентов без дефицита железа будут эффективны меньшие дозы ЭСП. В то же время частота развития резистентности к терапии ЭСП неизвестна.

- Пациентам с ХБП и анемией с резистентностью к ЭСП **не рекомендуется** увеличивать дозу ЭСП более, чем в два раза от стандартной, рассчитанной по весу дозировки [1–6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Взрослым пациентам с ХБП и анемией, с резистентностью к ЭСП и наличием признаков воспаления (СРБ > 5 мг/л) и/или нарушения реутилизации железа (повышение ферритина свыше 500 нг/мл при низком показателе насыщения трансферрина < 20 %) может быть рекомендована отмена ЭПО и конверсия на ингибитор пролилгидроксилазы ГИФ роксадустат (АТХ - В03ХА: Другие антианемические препараты) в эквивалентных дозах [16,32,33].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

- Пациентам с ХБП и анемией с резистентностью к ЭСП **рекомендуется** обследование для выявления причин ее развития и устранение поддающихся лечению причин [1–7, 9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: у пациентов, которые остаются резистентными к ЭСП, несмотря на устранение поддающихся лечению причин, рекомендуется исключить наиболее частые причины резистентности: 1) дефицит железа (абсолютный либо функциональный) и 2) воспалительные заболевания. Для мониторингования степени активности последних необходим контроль СРБ, который должен проводиться регулярно, не реже чем каждые 3 месяца. При повышении СРБ более 5 мг/л у пациентов, находящихся на лечении ГД, должна быть проверена биосовместимость диализных мембран и качество воды для ГД.

Состояния, которые могут обусловить развитие резистентности к терапии ЭСП:

- хроническая кровопотеря;
- вторичный и третичный гиперпаратиреоз;
- алюминиевая интоксикация;
- гиповитаминозы (дефицит фолиевой кислоты и витамина В₁₂);
- злокачественные новообразования (в том числе, онкогематологические);
- белково-энергетическая недостаточность;
- неадекватный диализ;

- побочные эффекты при применении некоторых медикаментов (L01: Противоопухолевые препараты; L04A: Иммунодепрессанты; C09A: Ингибиторы АПФ и др.).

- Пациентам с ХБП и анемией, которые остаются резистентными к ЭСП несмотря на устранение поддающихся лечению причин, **рекомендуется** индивидуализация лечения с возможными вариантами [1–7, 9]:
 - Наблюдение, при допустимом снижении уровня гемоглобина
 - Продолжение лечения с помощью ЭСП при наличии хотя бы умеренного положительного эффекта
 - Гемотрансфузии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

3.3 Гемотрансфузии у пациентов с ХБП и анемией

Рекомендовано придерживаться крайне консервативной тактики в отношении гемотрансфузий пациентам с ХБП. Трансфузии эритроцитарной массы, как метод лечения почечной анемии, стабильным пациентам даже при низком уровне Hb не показаны. Гемотрансфузии пациентам с ХБП должны применяться только в случаях прямых показаний: снижении уровня Hb ниже 70г/л или 80г/л, после хирургических операций при наличии четких симптомов, связанных с анемией, при резистентности к терапии ЭСП или высоких рисках терапии ЭСП, по согласованию с врачом-гематологом и/или трансфузиологом.

- Пациентам с ХБП при наличии симптомов, вызванных анемией, для стабилизации состояния пациента или необходимости предоперационной подготовки **рекомендуется** рассмотреть вопрос о переливании эритроцитов [1–6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: показания к гемотрансфузии при хронической анемии могут возникать в случае неэффективности терапии ЭСП или при остром состоянии (например, при остром кровотечении, нестабильной ишемической болезни сердца, или при наличии сопутствующей гематологической патологии: гемоглобинопатии, парциальная красноклеточная аплазия костного мозга, миелодисплазии, гемобластозы и другие гематологические заболевания, при резистентности к ЭСП).

Решение о проведении гемотрансфузии должно быть основано на появлении симптомов, вызванных анемией, а не на произвольно выбранном критическом уровне гемоглобина.

- Пациентам с ХБП и анемией при отсутствии симптомов анемии **рекомендуется** по возможности избегать переливания эритроцитов для минимизации риска, связанного с их использованием [1–6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: до начала лечения следует исключить все корректируемые причины.

- Пациентам с ХБП и анемией, подходящих для трансплантации, **рекомендуется** особенно избегать, по возможности, гемотрансфузий для минимизации риска аллосенсибилизации [1–6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Специфическая медицинская реабилитация для детей и взрослых с анемией при ХБП не разработана.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

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

Пациентов с анемией на фоне ХБП следует наблюдать пожизненно.

6. Организация оказания медицинской помощи

Учитывая, что анемия является типичным осложнением ХБП, ее коррекция проводится в рамках лечения основного заболевания. Показаниями к госпитализации будут служить выраженная анемия ($Hb \leq 70-75$ г/л, $Ht \leq 0,25-0,30$ л/л), либо наличие симптомов и признаков анемической гипоксии даже при более высоких показателях концентрации Hb.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Нет

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Пациенту с ХБП выполнен общий (клинический) анализ крови, оценка гематокрита (Hct), исследование уровня эритроцитов в крови	Да/нет
2	Пациенту с ХБП и анемией выполнено исследование статуса железа, включающее исследование уровня железа сыворотки крови, исследование насыщения трансферрина железом исследование уровня ферритина в крови	Да/нет
3	Пациенту с ХБП и анемией, который ранее не получал препараты железа, при насыщении трансферрина ниже 20% и уровне ферритина ниже 100 нг/мл назначены препараты железа	Да/нет
4	Пациенту с ХБП и анемией ниже 100 г/л, сохраняющейся после коррекции дефицита железа (насыщение трансферрина выше 20% и уровень ферритина выше 100 нг/мл), назначены ЭСП	Да/нет

Список литературы

1. Van Wyck D.B. et al. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease (2012) [Electronic resource]. 2012. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2012; 2

2. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Anaemia Management in Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Management in Adults and Children [Electronic resource]. 2006. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20945579/> (accessed: 20.07.2020).
3. McMurray J.J. V. et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease // *Kidney Int. Suppl.* 2012. Vol. 2, № 4. P. 279–331.
4. Мак-Дугалл И., пер. с англ под ред. Котенко О.Н. Карманный справочник по нефрогенной анемии. М.: ГЭОТАР_Медиа, 2015
5. Kimachi M. et al. Minor Elevation in C-Reactive Protein Levels Predicts Incidence of Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness among Hemodialysis Patients// *Nephron* 2015.131: 123-130 Doi:10.1159/000438870
6. Шилов В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я., Добронравов В.А., Лысенко (Козловская) Л.В., Ермоленко В.М., Смирнов А.В., Томилина Н.А., Хасабов Н.Н., Шилов Е.М., Шостка Г.Д. Российские национальные рекомендации по диагностике и лечению анемии при хронической болезни почек. *Нефрология и диализ.* 2016;18(1):19-34.
7. Koulouridis I., et al. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. *Am J Kidney Dis.* 2013. 61(1): 44-56.
8. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоз, эритропоэтин, железо. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 304 p.
9. Van Wyck D.B. et al. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target [Electronic resource]. 2007.
10. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. Множественная миелома. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. / ed. Поддубной И.В., Савченко В.Г. Москва, 2018. 213–241 p.
11. Rajkumar S.V. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma // *The Lancet Oncology.* Lancet Publishing Group, 2014. Vol. 15, № 12. P. e538–e548.
12. Misra A. et al. Old but Still Relevant: High Resolution Electrophoresis and Immunofixation in Multiple Myeloma // *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion.* Springer India, 2016. Vol. 32, № 1. P. 10–17.
13. Julie D. et al. Comparison of Bone marrow Aspirate and Bone marrow Biopsy in the workup

- of Patients with Multiple Myeloma // Clin. Lymphoma Myeloma Leuk. Elsevier BV, 2015. Vol. 15. P. e117.
14. Hill Q, Stamps R, Massey E et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anemia Br J Haematol 2017; 176:395—411.
 15. Shutov E et al. Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS). Nephrol Dial Transplant. 2021. Epub 2021/02/26. pmid:33630072
 16. Yap, DYH et al. Recommendations by the Asian Pacific society of nephrology (APSN) on the appropriate use of HIF-PH inhibitors. Nephrology. 2021; 26: 105– 118. p. 108
<https://doi.org/10.1111/nep.13835>
 17. Lei J., Li H., and Wang S. Efficacy and Safety of Roxadustat in Patients with Chronic Kidney Disease: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials including 6,518 Patients //Hindawi BioMed Research International Volume 2022, Article ID 2413176, 12 pages <https://doi.org/10.1155/2022/2413176>
 18. Шутов Е.В., Горелова Е.А., Сороколлетов С.М. Ингибиторы пролилгидроксилазы индуцируемого гипоксией фактора в лечении анемии больных с хронической болезнью почек. Эффективная фармакотерапия 2022. Том 18; №3. Урология и нефрология Стр.22-30.
 19. Chonchol M. et al. Association of inflammation with anaemia in patients with chronic kidney disease not requiring chronic dialysis //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2008. – Т. 23. – №. 9. – С. 2879-2883.
 20. Nand N. et al. Role of high-sensitivity C-reactive Protein as a Marker of Inflammation in pre-dialysis patients of chronic renal failure //JIACM. – 2009. – Т. 10. – №. 1. – С. 18-22.
 21. Mikhail A. et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease //BMC nephrology. – 2017. – Т. 18. – С. 1-29.
 22. Mikhail A. et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease //BMC nephrology. – 2017. – Т. 18. – С. 1-29.
 23. Daud W. R. W., Shah S. A., Ali R. A. R. Endoscopic findings among geriatric patients with anaemia and chronic kidney disease at a tertiary teaching hospital in Malaysia //Med J Malaysia. – 2022. – Т. 77. – С. 284-291.
 24. García Agudo R. et al. Gastrointestinal lesions in chronic kidney disease patients with anemia //Nefrología (English Edition). – 2019. – Т. 39. – №. 1. – С. 50-57.

25. Chonchol M. et al. Association of inflammation with anaemia in patients with chronic kidney disease not requiring chronic dialysis //Nephrology Dialysis Transplantation. – 2008. – T. 23. – №. 9. – C. 2879-2883.
26. Nand N. et al. Role of high-sensitivity C-reactive Protein as a Marker of Inflammation in pre-dialysis patients of chronic renal failure //JIACM. – 2009. – T. 10. – №. 1. – C. 18-22.
27. Keshk R. A. et al. Relation between intact parathyroid hormone and hemoglobin level in chronic kidney disease patients on hemodialysis //Tanta Medical Journal. – 2016. – T. 44. – №. 4. – C. 170-175.
28. Russo D. et al. Parathyroid hormone may be an early predictor of low serum hemoglobin concentration in patients with not advanced stages of chronic kidney disease //Journal of Nephrology. – 2015. – T. 28. – C. 701-708.
29. Cannata J. B. et al. Serum aluminum transport and aluminum uptake in chronic renal failure: role of iron and aluminum metabolism //Nephron. – 1993. – T. 65. – №. 1. – C. 141-146.
30. Palmer S. C. et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2014. – №. 12.
31. Bruce G., Schulga P., Reynolds B. C. Use of erythropoiesis-stimulating agents in children with chronic kidney disease: a systematic review //Clinical Kidney Journal. – 2022. – T. 15. – №. 8. – C. 1483-1505.
32. Tang M. et al. Safe and effective treatment for anemic patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis on roxadustat //Frontiers in pharmacology. – 2021. – T. 12. – C. 658079.
33. Qie S. et al. The efficacy and safety of roxadustat treatment for anemia in patients with kidney disease: a meta-analysis and systematic review //International urology and nephrology. – 2021. – T. 53. – C. 985-997.
34. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Vol.105, Issue 4, Suppl. S117 - S314.
35. Koshy S.M., Geary D.F. Anemia in children with chronic kidney disease // Pediatr. Nephrol. 2008. Vol. 23. P. 209–219.
36. 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.

37. Пропедевтика внутренних болезней: учебник / Н. А. Мухин, В. С. Моисеев. - 2-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2020. Стр. 519-521

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Румянцев Александр Григорьевич – д.м.н., академик РАН, президент ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова
2. Шилов Евгений Михайлович - д.м.н., главный внештатный специалист нефролог Минздрава РФ, профессор кафедры внутренних профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины ПМГМУ им. Сеченова
3. Масчан Алексей Александрович – д.м.н., член-корреспондент РАН, зам. генерального директора ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева», профессор кафедры гематологии, онкологии и лучевой терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, член Европейского общества гематологов
4. Трофимова Арина Геннадьевна – врач-нефролог, заведующая отделением заместительной почечной терапии с группой трансплантации с дневным стационаром ФГАУ «НМИЦ Здоровья детей» Минздрава России
5. Демихов Валерий Григорьевич – д.м.н., проф., директор Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
6. Морщакова Елена Федоровна – д.м.н., профессор
7. Лунякова Мария Анатольевна – к.м.н., зав. отделом гематологии и онкологии Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
8. Скобин Владимир Борисович – к.м.н., врач-гематолог отдела гематологии и онкологии Научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
9. Рехтина Ирина Германовна – д.м.н., зав. отделением химиотерапии плазмоклеточных дискразий ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.
10. Денисова Елена Николаевна – к.м.н., руководитель группы диализа отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

11. Аль-Ради Любовь Саттаровна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.
12. Котенко Олег Николаевич – д.м.н., главный внештатный специалист по нефрологии гор.Москвы, руководитель Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ ГКБ№52.
13. Шило Валерий Юрьевич – доцент кафедры нефрологии МГСМУ им А.И. Евдокимова, председатель наблюдательного совета ассоциации медицинских организаций по нефрологии и диализу
14. Шутов Евгений Викторович – Руководитель межклубного нефрологического центра ГБУЗ им. С.П. Боткина. заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа РМАНПО МЗРФ

Конфликт интересов: отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-нефрологи
2. Врачи-гематологи
3. Врачи-педиатры

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
-----	-------------

А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

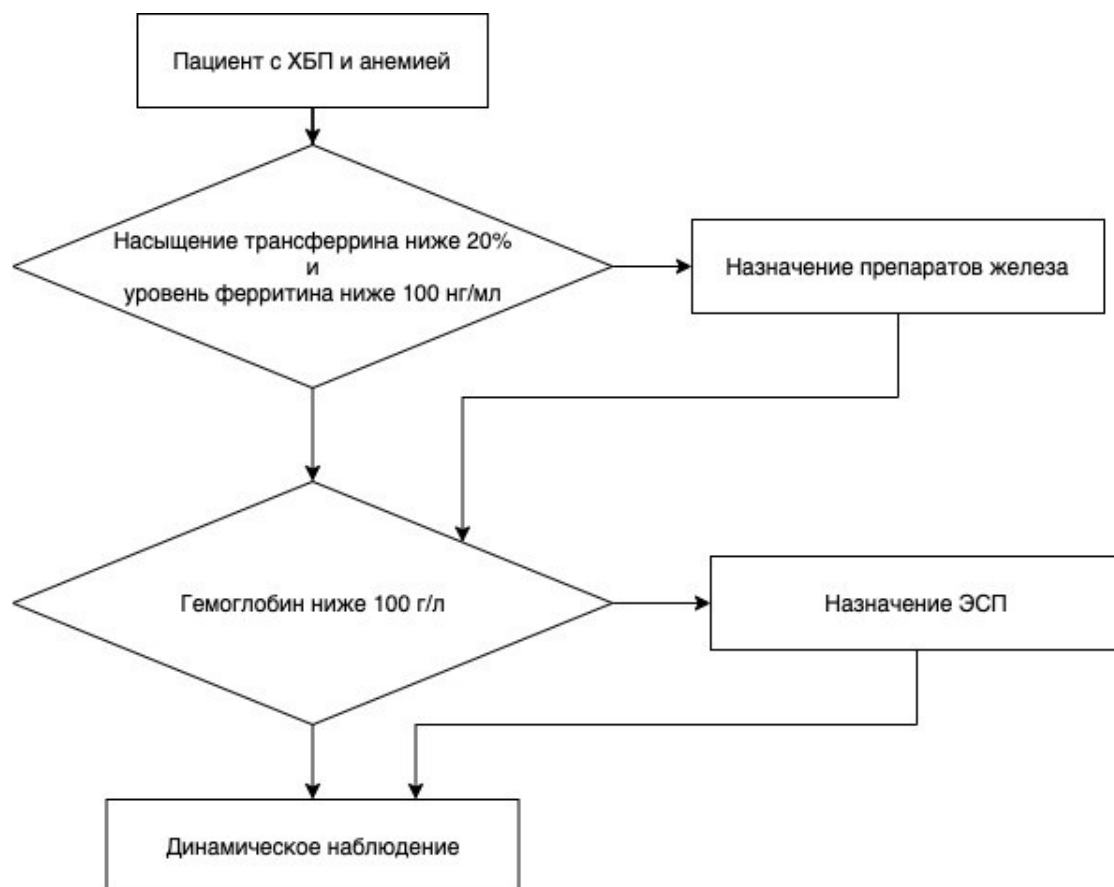
А3.1 Побочное действие ЭСП

В период повышения содержания гемоглобина может наблюдаться ухудшение течения артериальной гипертензии. У пациентов с ХБП может наблюдаться гиперкалиемия. Редко отмечается головная боль, боли в суставах, гриппоподобный синдром, повышение уровня тромбоцитов в крови, аллергические реакции. При подкожном введении может быть боль в месте инъекции. У детей до 3 лет противопоказано использование лекарственных форм, содержащих бензиловый спирт в качестве консерванта из-за возможного токсического эффекта. С осторожностью ЭСП следует назначать пациентам высокого кардиоваскулярного риска, пациентам с активными инфекциями, легочной гипертензией, с тромбозами и злокачественными заболеваниями в анамнезе [16].

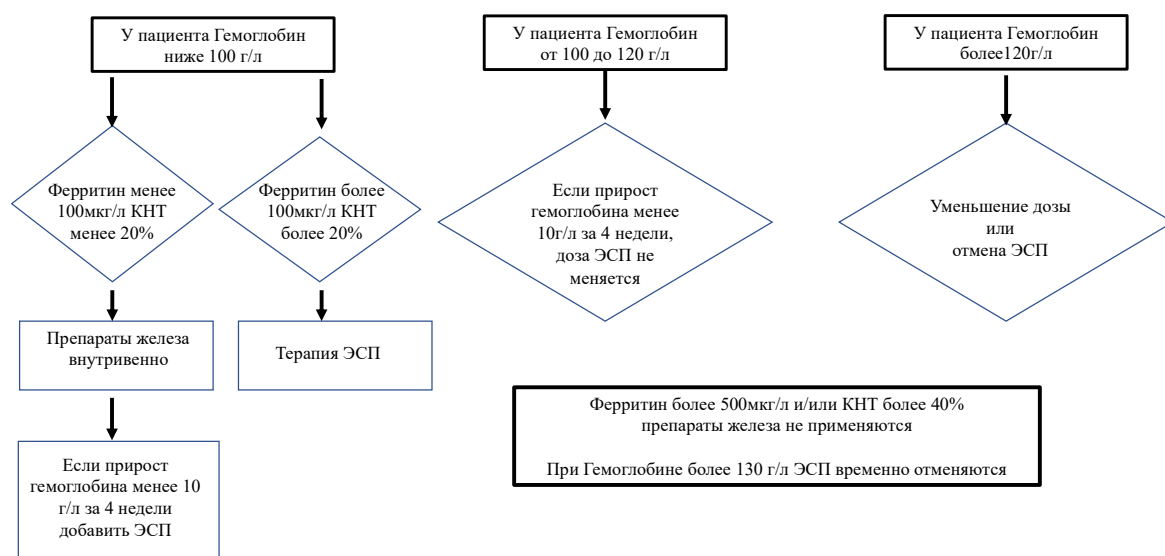
При назначении эпоэтина альфа**, эпоэтина бета** и дарбэпоэтина альфа** следует учитывать возможность развития ПККА. Следует исключить ПККА при внезапном снижении концентрации гемоглобина на 5–10 г/л за неделю *или* увеличении потребности в гемотрансфузиях до 1–2 гемотрансфузии в неделю при абсолютном числе ретикулоцитов менее 10 000/мкл.

При выявлении ПККА следует остановить терапию ЭСП у пациента с ПККА, которая развивается вследствие появления аутоантител.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Алгоритм поддерживающей терапии анемии у пациентов на гемодиализе



Приложение В. Информация для пациентов

Анемия часто сопровождает течение ХБП у детей и взрослых, являясь следствием угнетения образования эритроцитов в костном мозге и дефицита железа.

Основными симптомами анемии являются сердцебиение, одышка, усиливающиеся при физической нагрузке, головокружение, шум в ушах, слабость, повышенная утомляемость, бледность кожных покровов. Следует отметить, что большинство симптомов являются неспецифическими признаками анемии, которые накладываются на симптомы основного заболевания.

Всем пациентам с ХБП следует проводить лабораторное обследование для исключения анемии. Имеются эффективные методы коррекции анемии с помощью назначения препаратов железа и ЭСС (В03ХА: Другие антианемические препараты).

Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Нет