

ХВОРОБОЮ НИРОК

(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Приступа Л.Н., Погорєлова О.С., ¹Кригін В.І., ²Савенко І.І.

Сумський державний університет, кафедра внутрішньої медицини

післядипломної освіти з курсом пропедевтики

¹КУ "Сумська обласна клінічна лікарня"

²Управління охорони здоров'я в Сумській області

Резюме.

Метою нашої роботи було проведення аналізу ефективності застосування еритропоетину (ЕПО) у хворих із термінальною стадією хронічної хвороби нирок (ХХН), що отримують лікування методом постійного амбулаторного перитонеального діалізу (ПАПД). За допомогою клінічних, лабораторних методів, оцінювали ефективність корекції анемії у цих хворих у залежності від разової дози ЕПО, тривалості курсу лікування, а також від частоти його введення, вихідного рівня гемоглобіну, показників адекватності ПАПД. При рівні гемоглобіну (Hb) 100-120 г/л відмічається покращення самопочуття, якості життя пацієнтів, підвищення толерантності до фізичного навантаження. Більш ефективна корекція анемії спостерігалася у першій групі хворих, що отримували ЕПО і препарати заліза, ніж у другій групі, що лікувалися тільки препаратами заліза. У хворих, що отримують для корекції анемії ЕПО, зменшується потреба у гемотрансфузіях, тим самим попереджується сенсibiliзація до системи HLA і гемосидероз внутрішніх органів. При введенні ЕПО хворим, що лікуються ПАПД, у дозі, при якій нормалізується рівень Hb, не збільшується ризик серцево-судинних і інших ускладнень, про що свідчить уповільнення прогресування дистрофічних змін в органах і системах.

Ключові слова. Хронічна хвороба нирок, перитонеальний діаліз, анемія, еритропоетин.

Резюме.

Целью нашей работы было проведение анализа эффективности применения эритропоэтина (ЭПО) у больных с терминальной стадией

хронической болезни почек (ХБП), получавших лечение методом постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД). С помощью клинических и лабораторных методов оценивали эффективность коррекции анемии у этих больных в зависимости от разовой дозы ЭПО, продолжительности курса лечения, а также от частоты его введения, исходного уровня Hb, показателей адекватности ПАПД. При уровне Hb 100-120 г/л отмечается улучшение самочувствия, качества жизни пациентов, повышение толерантности к физической нагрузке. Более эффективная коррекция анемии наблюдалась в первой группе пациентов, получавших ЭПО и препараты железа, чем во второй группе, лечившихся только препаратами железа. У больных, получавших для коррекции анемии ЭПО, уменьшается потребность в гемотрансфузиях, тем самым предупреждается сенсбилизация к системе HLA и гемосидероз внутренних органов. При введении ЭПО больным, которые лечатся ПАПД, в дозе, при которой нормализуется уровень Hb, не увеличивается риск сердечно-сосудистых осложнений, о чем свидетельствует замедление прогрессирования дистрофических изменений в органах.

Ключевые слова. Хроническая болезнь почек, перитонеальный диализ, анемия, эритропоэтин.

Summary.

The aim of our study was to analyze the efficacy of erythropoietin (EPO) in patients with end-stage chronic kidney disease (CKD) treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). By using clinical and laboratory evaluated the efficacy of correction of anemia in these patients, according to a

single dose of EPO, the duration of treatment, as well as the frequency of administration, baseline hemoglobin, indicators of the adequacy of CAPD. At the level of Hb 100-120 g / L marked the patients feels better, improvement quality of life for patients, increase exercise tolerance. More effective correction of anemia was observed in the first group of patients treated with EPO and iron supplements than in the second group, which was treated only iron supplementation. Patients treated with EPO for anemia, decreased transfusion requirements and thus prevented sensitization to the HLA system and hemosiderosis of the internal organs. With the introduction of EPO in patients who are treated with PADP, a dose at which normal levels of Hb, does not increase the risk of cardiovascular complications, what indicates slow progression of dystrophic changes in organs.

Key words. Chronic kidney disease, peritoneal dialysis, anemia, erythropoietin.

Вступ. Ще у 1836 році Річард Брайт вперше описав блідість шкіряних покривів, виражену загальну слабкість у хворих із захворюванням нирок, а потім при дослідженні крові у них виявив зниження вмісту гемоглобіну [2, 3].

Патогенез анемії при хронічній нирковій недостатності (хронічній хворобі нирок II-V ст.) складний і включає декілька механізмів: порушення секреції еритропоетину (ЕПО), дія різних токсичних речовин на клітини кісткового мозку та еритроцити крові, гемоліз еритроцитів [1, 26].

Нирки є головним джерелом утворення ЕПО, тому зниження його продукції при нефросклерозі та уремичній інтоксикації є найбільш важливим етіопатогенетичним фактором розвитку анемії. Доведено, що вміст ендogenous ЕПО в сироватці крові хворих із порушеною функцією нирок значно нижчий, ніж у хворих з анемією, але із збереженою функцією [11, 31, 32].

Хронічна хвороба нирок (ХХН) асоціюється із підвищенням концентрації потенційно шкідливих токсичних речовин, які можуть призводити до розвитку анемії шляхом пригнічення еритропоезу його уремичними інгібіторами, механічного пошкодження метаболічно змінених еритроцитів, укорочення тривалості їх життя, або внаслідок гемолізу еритроцитів [13, 21, 23, 24]. Термін життя червоних клітин крові при уремії пов'язаний із рівнем сечовини. У 50-60 % хворих із ХХН термін життя еритроцитів вкорочений на 3-6 % нормальної величини. Гемоліз еритроцитів при ХХН може залежити або не залежити від діалізу [17]. Причинами, що залежать від діалізу є вплив на еритроцити діалізуючого

розчину (бактеріальна забрудненість, присутність у розчині невеликих концентрацій хлораміна, міді, цинку, нітратів, нітритів), перегрів і гіпоосмолярність стерилізантів діалізаторів, травматичне пошкодження еритроцитів насосом по крові, у голках, у поганофункціонуючому підключичному катетері з утворенням триангулярних клітин і шизоцитів. Причинами, що не залежать від діалізу, є гіперспленізм та інші захворювання, вплив на мембрану еритроцитів лікарських препаратів, що підвищують перекисне окислення ліпідів.

Також анемія при ХХН може бути залізодефіцитною в результаті втрати крові із сечостатевої системи і шлунково-кишкового тракту, внаслідок крововтрати під час діалізу. Фолієводефіцитна анемія у хворих з ХХН виникає внаслідок обмеження білкової дієти або при використанні препаратів, що порушують метаболізм фолієвої кислоти. Дефіцит заліза і фолієвої кислоти, в свою чергу, при ХХН сприяють пригніченню еритропоезу й утворенню неповноцінних еритроцитів із укороченим терміном життя [22].

Переливання еритроцитарної маси довгий час було основним методом лікування пацієнтів, що страждають на анемію [4, 7, 15, 18]. Однак дефіцит донорів і ризик, пов'язаний з аллогеними гемотрансфузіями (інфікування вірусами гепатиту В і С, ВІЛ, ризик виникнення алергічних реакцій, гемосидероза органів), потребували пошуку нових засобів лікування, одним з яких став рекомбінантний людський еритропоетин (рлЕПО).

Еритропоетин (ЕПО) – колонієстимулюючий фактор, що займає центральне місце у регуляції еритропоезу [31, 33, 36]. Основна функція ЕПО – контроль проліферації та диференційовки клітин-попередників еритроїдного ряду. На ранніх етапах розвитку еритроїдних клітин у регуляції еритропоезу приймають участь велика кількість ростових факторів (інтерлейкін-3,-6,-11, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор), але для їх кінцевої диференційовки у клітини-попередники, що морфологічно розпізнаються, потрібна додаткова присутність ЕПО. Найбільш виражений вплив вони мають на еритроїдні колонієутворюючі одиниці, а в меншій мірі – на проеритробласти, базофільні еритробласти і нормобласти. На зрілі еритроцити ЕПО не діє, тому що вони не містять рецепторів до нього.

Іншою важливою особливістю цього цитокіну є здатність попереджувати апоптоз еритроїдних клітин-попередників на пізніх стадіях розвитку шляхом гальмування їх фагоцитозу макрофагами.

Дефіцит утворення ендogenous ЕПО призводить до різкого зниження рівня гемоглобіну та еритроцитів крові, тобто до так званої еритропоетиндефіцитної анемії.

Анемія при ХНН перебігає з неспецифічними для будь-якого виду анемії симптомами. Гіпоксія супроводжується втомлюваністю, сонливістю, м'язовою слабкістю, задишкою, серцебиттям, підвищеною чутливістю до холоду, втратою апетиту, статевою дисфункцією, дисменореєю [8, 20]. Також внаслідок ХНН спостерігаються зміни з боку серцево-судинної системи: збільшення серцевого викиду, гіпоксична

периферична вазодилатація зі зниженням периферичного судинного опору. Компенсаторно збільшується маса лівого шлуночка (ЛШ) і розвивається його гіпертрофія, яка разом із атероматозним ураженням коронарних артерій і зниженням кисневої ємності крові може призводити до посилення ішемії міокарда і зростання частоти ангінозних нападів. Спостерігається збільшення діастолічних розмірів лівого шлуночка, порушення скоротливості міокарда, систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка з поступовим зниженням його скоротливої здатності і погіршенням толерантності до фізичного навантаження [11, 12, 27].

Особливо великий "внесок" анемії у прогресування ексцентричної форми гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), що виявляється у 45-55% хворих, які поступають на лікування програмним гемодіалізом (ГД) або постійним амбулаторним перитонеальним діалізом (ПАПД). При вираженій ГЛЖ летальність збільшується у 4 рази, ризик гострого інфаркту міокарда - у 3-6 разів, ризик розвитку гострої левошлуночкової недостатності і тяжких порушень ритму - у 4 рази [6].

Для корекції анемічного синдрому виникає необхідність у частих гемотрансфузіях еритроцитарної маси на протяз тривалого часу, що може супроводжуватися розвитком ускладнень трансфузійної терапії. Крім того, проведення довготривалої трансфузійної терапії в умовах неефективного еритропоезу сприяє розвитку важкого ускладнення – гемохроматозу. Проведення діалізу часто допомагає корекції анемії за рахунок видалення уремічних токсинів. У теперішній час вже не викликає сумнівів, що інтенсифікація діалізу, що сприяє збільшенню кліренса сечовини і

«середніх» молекул, супроводжується позитивним ефектом. Тому корекція анемії повинна починатися з підбору дози діалізу, яка забезпечує його адекватність, а також повноцінного білкового харчування пацієнтів на фоні обов'язкового контролю запасів заліза в організмі. Згідно літературним даним, ПАПД сприяє більш ефективній корекції анемії, ніж гемодіаліз, і потреба у залізі пацієнтів на ПАПД та на додіалізованому етапі значно менша, тому що в них може бути первинно більш високий рівень Hb і менш виражені втрати заліза [16, 28].

Якщо анемію не вдається корегувати шляхом адекватного діалізу, повноцінної дієти, терапії вітамінами та препаратами заліза, показане призначення рлЕПО. У теперішній час у світі понад 300 000 пацієнтів, що лікуються гемодіалізом, отримують рлЕПО [9, 21]. Застосування цього препарату для корекції анемії при термінальній стадії ХНН є золотим стандартом [5, 14, 17, 19, 30].

Згідно Європейським практичним рекомендаціям, цільовим вважається рівень Hb, що забезпечує хворому із ХНН високу виживаємість та оптимальний рівень якості життя при мінімальному ризику ускладнень і побічних ефектів [10, 35, 36]. У пацієнтів із ХНН рівень гемоглобіну повинен бути більший 110 г/л. У низьки хворих із ХНН цільовий гемоглобін досягається при неповній корекції анемії, а при подальшому підвищенні рівня Hb (гематокриту) до його повної нормалізації може збільшитися смертність від гострого інфаркту міокарда, інсульта, гіпертонії, а також може збільшитися частота тромбозів артеріовенозної фістули. Дослідження CREATE та CHOIR продемонстрували відсутність

позитивного впливу повної корекції анемії у хворих на ХХН на якість життя та частоту серцево-судинних захворювань [34]. Тому, рівень Нб більший 110 г/л повинен визначатися індивідуально залежно від віку, статі, раси, активності та наявності супутніх захворювань, а рівень Нб більший, ніж 120 г/л, не рекомендується для пацієнтів із серцевою недостатністю, цукровим діабетом і захворюваннями периферійних судин [27, 29].

Всі пацієнти з ХХН, які отримують лікування рлЕПО, повинні отримувати терапію препаратами заліза для досягнення (підтримання) цільового рівня Нб, незалежно від того, лікуються вони діалізом чи ні [24, 25]. У теперішній час основним принципом терапії залізодефіцитної анемії є призначення препаратів для перорального застосування. Але при застосуванні пероральних форм заліза у хворих із ХНН на фоні еритропоетинтерапії спостерігається прогресивне зменшення вмісту заліза в сировотці крові. Тому саме в цих випадках краще призначати препарати заліза для внутрішньовенного застосування. При цьому шляху введення потрібні менші дози заліза, порівняно з пероральним. Внутрішньовенна терапія залізом рекомендована пацієнтам при зниженні рівня феритину нижче 100 мкг/л, при рівні вищому 650 мкг/л ферротерапію потрібно відмінити. Регулярне внутрішньовенне введення заліза забезпечує необхідну ефективність терапії рлЕПО і сприяє зменшенню доз препарату [37].

МЕТА

Метою нашої роботи було проведення аналізу ефективності застосування ЕПО у хворих із термінальною стадією ХХН, що отримують

лікування методом ПАПД. Використовуючи клінічні і лабораторні методи, оцінити ефективність корекції анемії у цих хворих у залежності від разової дози ЕПО, тривалості курсу лікування, а також від частоти його введення, вихідного рівня Н_б, показників адекватності ПАПД.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Робота проводилася на базі нефрологічного відділення Сумської обласної клінічної лікарні. У нашому відділенні 21 хворий лікується методом ПАПД терміном від 1 до 4 років. На залізодефіцитну анемію із них страждають 15 осіб (78,9%): 4 чоловіка та 11 жінок. Щодо причин, що призвели до розвитку ХХН, то вони були наступними: 12 хворих страждали на гломерулонефрит, 3 хворі – на діабетичну нефропатію, 2 – пієлонефрит, 1 хворий мав гіпертензивну нефропатію та 1 – первинний нефросклероз.

У наше дослідження було включено 12 осіб, яких поділили на 2 групи. Перша група (6 осіб) отримували лікування анемії препаратами заліза та рЛЕПО, у другу групу увійшли хворі (6 осіб), що отримували для лікування анемії тільки препарати заліза.

Показаннями для призначення ЕПО, згідно заключенню експертів групи European Best Practice Guidelines (EBPG), є рівень Н_б менший 110 г/л (гематокрит менший 33 %) при повторних дослідженнях крові, а також виключення інших причин анемії, наявність симптомів анемії, залежність хворих від гемотрансфузій.

Всім хворим був проведений аналіз калу на приховану кров, розгорнутий аналіз крові, підрахунок кількості еритроцитів, рівня Н_б,

гематокриту (Ht), визначення заліза в сировотці крові (СЗ), феритину, відсоток насичення трансферину залізом (% НТЗ).

У хворих, яких ми включили в дослідження, рівень Hb коливався 78-102 г/л, еритроцитів $2,0-3,1 \cdot 10^6$ /л, Ht – 27,4-30,2 %, рівень СЗ коливався – 7,2 – 10,6 мколь/л, % НТ 17 – 25. Всі хворі мали скарги на загальну слабкість, зниження працездатності, апетиту, напади тахікардії, задишку при фізичному навантаженні.

У більшості пацієнтів на початку дослідження були зареєстровані зміни на ЕКГ у вигляді порушень процесу реполяризації (72 %), гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) у 42 %. При проведенні ехокардіографії виявлена ГЛШ у 42 % хворих, зниження фракції викиду (ФВ) у 43,2 % пацієнтів.

Оцінка адекватності проведення ПАПД проводилася шляхом визначення Kt/V на початку дослідження та через 3 і 6 місяців після призначення терапії.

Перед призначенням ЕПО проводили корекцію дефіциту заліза та вітамінів. Хворі першої групи у фазі корекції анемії отримували ЕПО (Гемакс) в дозі 40 МЕ/ кг три рази на тиждень підшкірно. Корегування дози проводилося у відповідності до збільшення рівня Hb. Дозу Гемаксу залишали такою ж, якщо рівень останнього збільшувався на 1 г/дл за 4 тижня. Хворим, які мали недостатньою відповідь на введення ЕПО, дозу збільшували на 25 МЕ/кг. Після досягнення цільового Hb (Ht) починалася підтримуюча фаза: дозу Гемаксу зменшували на 20-30 % і переходили на індивідуальну підтримуючу терапію.

Доза ЕПО у підтримуючу фазу була 2 тис МЕ 1 раз на тиждень. Паралельно хворі отримували препарати заліза перорально в дозі 200-300 мг на добу. Пацієнти 2 групи отримували тільки препарати заліза в дозі 200-300 мг на добу. Цільовими рівнями Нв вважали 100-120 г/л, гематокриту – 30-36 %.

Ефективність терапії оцінювали за допомогою наступних показників: рівня Нв, Нт, феритину, % НТ, рівню заліза сироватки крові. Оцінку результатів проводили 2-4 рази на місяць у фазу корекції і 1 раз на місяць у підтримуючу фазу. Всім хворим постійно вимірювався артеріальний тиск (АТ).

Також проводився контроль ехокардіографічних показників: маси лівого шлуночка, ФВ, кінцево-сістолічного ті кінцево-діастолічного об'ємів (КСО та КДО).

Дослідження тривало 6 місяців.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Через 1 місяць спостереження при лабораторному дослідженні крові виявлена позитивна динаміка показників обміну заліза у хворих обох груп (Табл.1). Так, рівень Нв виріс на 15,6 % і 9,3 % у 1 і 2 групі відповідно, рівень феритину на 14,4 % і 10,3 %. Також у цей термін збільшується % НТ: на 24,3 % і 16,3 %. У подальшому приріст Нв через 3 та 6 місяців складає 6,4 % у першій групі пацієнтів, а у другій групі ріст цього ж показника через 3 та 6 місяців є недостовірним. Рівень феритину в терміни 3 і 6 місяців від початку дослідження змінюється недостовірно в обох групах. Динаміка збільшення відсотку % НТ у 1 групі пацієнтів наступна:

8,4 % і 5,6 % відповідно, у 2 групі приріст цього показника через 3 місяця складає 6%, а через 6 місяців його зростання є недостовірним. Подібні зміни рівня СЗ. Так, його найбільше зростання відмічається через 1 місяць дослідження в обох групах пацієнтів – 17,1 % та 12,6 % (1 і 2 групи відповідно), а у подальші терміни зростання концентрації заліза сироватки крові дещо уповільнюється: у 1 групі пацієнтів через 3 місяця воно складає 5,1%, через 6 місяців зростає недостовірно, у 2 групі цей показник не змінюється взагалі або зростає недостовірно.

Щодо динаміки змін показника Kt/V, то він збільшився через 6 місяців на 11,7% у пацієнтів 1 групи, на 6,2 % у пацієнтів 2 групи, що свідчить про більшу ефективність ПАПД у пацієнтів, що отримували комбіновану терапію з ЕПО у порівнянні з результатами лікування лише препаратами заліза.

Динаміку змін ехокардіографічних показників спостерігали через 6 місяців (Табл. 2). Позитивна динаміка змін ехокардіографічних показників також спостерігається тільки у пацієнтів 1 групи: зменшення ГЛШ, про що свідчить зменшення маси ЛШ через 6 місяців на 13,5%, КСО – на 18,5 % і 3,3%, КДО – на 16,2 %, зростання ФВ на 6,5 %.

При проведенні контрольного ЕКГ дослідження через 6 місяців виявлено покращення процесів реполяризації у 83 % хворих 1 групи і 33 % хворих 2 групи.

Через 1 місяць хворі вказували на зменшення або зникнення таких скарг як слабкість, задишка при ходьбі, тахікардія, відмічали збільшення

толерантності до фізичного навантаження, покращення когнітивних функцій.

ВИСНОВКИ

1. При рівні Нв 100-120 г/л відмічається покращення самопочуття, якості життя пацієнтів, підвищення толерантності до фізичного навантаження, зменшення частоти госпіталізацій.

2. Більш ефективна корекція анемії спостерігалася у 1 групі хворих, що отримували рлЕПО і препарати заліза, ніж у 2 групі, що лікувалися тільки препаратами заліза.

3. У хворих, що отримують для корекції анемії ЕПО, зменшується потреба у гемотрансфузіях, тим самим попереджується сенсibiliзація до системи HLA і гемосидероз внутрішніх органів.

4. При введенні рл-ЕПО хворим, що лікуються ПАПД, у дозі, при якій нормалізується рівень Нв, не збільшується ризик серцево-судинних і інших ускладнень, про що свідчить уповільнення прогресування дистрофічних змін в органах і системах.

Динаміка основних показників обміну заліза крові хворих із

ХНН

Показник	До лікування		Через 1 місяць		Через 3 місяць		Через 6 місяців	
	1 група	2 група	1 група	2 група	1 група	2 група	1 група	2 група
Kt/V	1,7 ±0,09	1,6 ±0,12	1,8 ±0,04	1,7 ±0,05	1,9 ±0,11	1,7 ±0,17	1,9 ±0,07	1,7 ±0,10
Гемоглобін, г/л	86 ±0,52	87 ±0,94	102 ±0,81	96 ±0,33	109 ±1,05	98 ±0,76	116 ±1,23	102 ±0,78
Гематокрит, %	27,4 ±0,12	27,9 ±0,19	35,0 ±0,23	31,3 ±0,16	35,3 ±0,09	32,1 ±0,19	36,8 ±0,28	33,4 ±0,11
Ферритин, мкг/л	244,0 ±1,87	229,5 ±1,34	285,3 ±2,01	255,8 ±1,97	290,5 ±0,95	266,7 ±1,22	300,4 ±2,46	276,5 ±1,75
% насичення трансферину	22,0 ±0,43	21,2 ±0,18	29,1 ±0,38	25,1 ±0,29	31,8 ±0,51	26,6 ±0,15	33,7 ±0,28	27,6 ±0,111
Залізо сироватки, мкмоль/л	10,6 ±0,20	10,4 ±0,24	12,8 ±0,16	11,9 ±0,12	13,5 ±0,21	12,4 ±0,09	13,8 ±0,19	12,4 ±0,25

Примітка. * $p \leq 0,05$,

Ехокардіографічні показники у хворих із ХНН

Показники	До лікування		Через 6 місяців лікування	
	1 група	2 група	1 група	2 група
Маса ЛШ, г	218,2±5,6	216,6±3,2	188,6±3,8	225,2± 4,7
КСО, см ³	64,3±0,97	66,2±0,38	52,4±0,31	64,1±0, 19
КДО, см ³	155,7±3,6	153,9±4,2	130,5±2,1	148,3± 3,9
ФВ, %	55,3±0,75	53,4±0,41	59,2±0,58	54,8± 0,44

Примітка. * $p \leq 0,05$

ЛІТЕРАТУРА

1. Анемія та стан обміну заліза у хворих з хронічною нирковою недостатністю, які лікуються програмним гемодіалізом / [Л.В. Король, М.В. Кулизький, Ю.І. Гончар, О.В. Стребкова] // Український журнал нефрології та діалізу. – 2004. – №2. – С. 27-28.
2. Винниченко Л.Б. Гематологія / Л.Б. Винниченко, В.Ф. Орловський. – Суми: вид-во СумДУ. – 2006. – С. 8-25.
3. Гусева С.А. Анемии / С.А. Гусева, Я.П. Гончаров. – Киев. «Логос». – 2004. - 405 с.
4. Иванов Д.Д. Заместительная терапия анемии при хронической почечной недостаточности у детей / Д.Д. Иванов, С.В. Кушниренко // Український журнал нефрології та діалізу. – 2004. – №2. – С. 42-45.
5. Колесник М.О. Мирцера: нові можливості лікування анемії у пацієнтів з хронічною хворобою нирок / М.О.Колесник, К.М. Законь // Український журнал нефрології та діалізу. – 2008. – №2 (18). – С. 14-17.
6. Курята А.В. Анемия и кардиоваскулярный риск: эффективность лечения: эритропоэтином у больных на хроническом гемодиализе/ А.В. Курята, Д.У. Хайкал, Р.Р. Саид // Український журнал нефрології та діалізу. – 2005. – №4. – С. 19-24.

7. Кушніренко С.В. Лікування анемії у дітей з хронічною нирковою недостатністю / С.В. Кушніренко // Український журнал нефрології та діалізу. – 2005. – №3 (6). – С. 13.
8. Эритропоэтин. Биологические свойства и клиническое применение (Под ред. Проф. С.А.Гусевой и чл.-кор. АМН проф. В.Г. Бебешко). – Киев. – 2005. – 422 с.
9. A randomized controlled study comparing once-weekly to every-2-week and every-4-week dosing of epoetin alfa in CKD patients with anemia. / P.E. Pergola, G. Gartenberg, M. Fu [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2010. – Vol. 5. – P. 598.
10. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994) / Astor BC, Muntner P, Levin A, [et al.] // Arch Intern Med. - 2002. – Vol. 162. - P.1401.
11. Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. / J.L. Hue, W.R. St Peter, J.P. Ebben [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – Vol. 40. – P. 1153 – 1161.
12. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. / A. Mohanram, Z. Zhang, S. Shahinfar, [et al.] // Kidney Int. – 2004. – Vol. 66. – P. 1131.
13. A randomized study of extended dosing regimens for initiation of epoetin alfa treatment for anemia of chronic kidney disease. / B. Spinowitz, M. Germain, R. Benz, [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2008. Vol. 3. – P. 1015.
14. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. / A.K. Singh, L. Szczech, K.L. Tang, [et al.] // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 2085.
15. C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. / I.C. Macdougall, R. Walker, R. Provenzano [et al.] // Clin J Am Soc Nephrol. – 2008. – Vol. 3. – P. 337.
16. Chapter 19: Anemia in Patients with Chronic Renal Failure and in Patients undergoing Chronic Hemodialysis. Edmund G. Lowrie, M.D.R. Garth Kirkwood, M.D.Martin R. Pollak, M.D. kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/anemia
17. Chatterjee PK. Pleiotropic renal actions of erythropoietin. / P.K. Chatterjee // Lancet. - 2005. – Vol. 365.- P.1890.
18. Effect of early correction of anemia on the progression of CKD. / J. Rossert, A. Levin, S.D. Roger [et al.] // Am J Kidney Dis. – 2006. – Vol. 47. – P. 738.
19. Epoetin alfa once every 2 weeks is effective for initiation of treatment of anemia of chronic kidney disease. / [R. Benz, R. Schmidt, K. Kelly , M. Wolfson // Clin J Am Soc Nephrol. - 2007. - Vol. 2. –P. 215.
20. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. / C. Y. Hsu, C.E. McCulloch, G.C. Curhan, [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – Vol. 13. – P. 504-510.

21. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. / M. Klinger, M. Arias, V. Vargemezis, [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 50. – P. 989.
22. Hsu C.Y. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency. / C.Y. Hsu // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* – 2002. Vol. 11.- P.337.
23. Hsu C.Y. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. / C. Y. Hsu, C.E. McCulloch, G.C. Curhan // *J Am Soc Nephrol.* – 2002.- Vol. 13. - P. 504.
24. Impact of epoetin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: a meta-analysis. / [M. Jones, L. Ibels, B. Schenkel, M. Zagari] // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65. – P. 757.
25. Improving outcomes in anemia management in a community CKD center: conversion from epoetin alfa to darbepoetin alfa. / D.B. Simon, R. McLean, S. Halloran [et al.] // Program and abstracts of the American Society of Nephrology Annual Meeting; November 14-19, 2006, San Diego, California. Abstract SA-PO215.
26. Jay Wish. Anemia and Kidney Disease: What You Should Know. / Jay Wish // Issue of *Kidney Beginnings.* – 2009 – Vol. 2, No. 1 – P. 102 – 109.
27. Li S. Association of hematocrit value with cardiovascular morbidity and mortality in incident hemodialysis patients / S. Li, A.J. Collins // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65. – P. 626.
28. Muirhead N. Erythropoietic agents in peritoneal dialysis. / N. Muirhead // *Perit Dial Int.* – 2005. Vol. 25. – P. 547.
29. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. / T.B. Drüeke, F. Locatelli, N. Clyne, [et al.] // *N Engl J Med.* – 2006. –Vol. 355.- P. 2071.
30. Once-weekly epoetin alfa for treating the anemia of chronic kidney disease. / R. Provenzano, L. Garcia-Mayol, P. Suchinda [et al.] // *Clin Nephrol.* – 2004. – Vol. 61. – P. 392.
31. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of extended dosing of epoetin alfa in anemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis. / T. McGowan, N.M. Vaccaro, J.S. Beaver [et al.] // *Clin J Am Soc Nephrol.* – 2008. – Vol. 3. – P. 1006.
32. Predialysis survey on anemia management: patient referral. / W.H. Horl, I.C. Macdougall, J. Rossert, [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41. – P. 49-61.
33. Provenzano R. PROMPT Study Group. Extended epoetin alfa dosing as maintenance treatment for the anemia of chronic kidney disease: the PROMPT study. / [R. Provenzano, S. Bhaduri, AK Singh] // *Clin Nephrol.* – 2005. Vol. 64. – P. 113.
34. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. / F. Locatelli, P. Aljama,

- P. Bárány, [et al.] // Nephrol Dial Transplant. – 2004. Vol. 19, Suppl 2. – P. 111.
35. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of anemia in Patients with Chronic Renal Failure. Nephrol. Dial. Transplant. – 2004. Vol. 19 [Suppl. 2]. – P. ii2-ii45.
36. Subcutaneous epoetin-alpha every one, two, and three weeks in renal anemia. / [A. Piccoli, A. Malagoli, G. Komninos, G. Pastori] // J Nephrol. - 2002. – Vol. 15. – P. 565.
37. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. / [C. Gouva, P. Nikolopoulos, J.P. Ioannidis, K.C. Siamopoulos] // Kidney Int. - 2004.- Vol. 66. - P.753.