



KDIGO Clinical Practice Guideline 2012

Практические Клинические рекомендации KDIGO 2012

Сокращенный перевод с английского А.М. Андрусева, Е.В. Захаровой и А.Ю. Земченкова,
под редакцией Е.В. Захаровой

Перевод инициирован Российским Диализным Обществом и одобрен KDIGO

Все права принадлежат KDIGO, воспроизведение возможно только с разрешения KDIGO

Shortened translation initiated by Russian Dialysis Society.
Translation made by A. Andrusev, E. Zakharova and A. Zemchenkov, edited by E. Zakharova

Translation approved by KDIGO

All rights belong to KDIGO
In citing this document, the following format should be used: Kidney Disease: Improving Global
Outcomes (KDIGO), Russian Dialysis society (RDS); St-Petersbourg, 2012

Предисловие к переводу сокращенных версий

Уважаемые коллеги! Мы представляем Вашему вниманию параллельные тексты рекомендаций KDIGO по гломерулонефритам, острому почечному повреждению и анемии на английском и русском языках. К моменту завершения работы над переводом только оригинальная версия рекомендаций по острому почечному повреждению была уже опубликована, остальные находились в процессе подготовки к печати и были опубликованы несколько позднее, поэтому в них возможны некоторые незначительные изменения. Кроме того, перевод столь сложного по содержанию и значительного по объему материала – длительный и трудоемкий процесс, поэтому мы приводим здесь оригиналы и переводы в сокращенном варианте, содержащем основные положения рекомендаций и наиболее важные рисунки и таблицы, и не включающем обоснования и комментарии. Лишь рекомендации по анемии приводятся в большем объеме, хотя тоже не полностью. В тексте сокращенных вариантов сохранена оригинальная нумерация таблиц и рисунков.

Мы надеемся, что представленные даже в сокращенном виде представленные в русском переводе рекомендации будут полезны и интересны широкому кругу нефрологов, и планируем продолжить работу над переводом с тем, чтобы опубликовать в журнале *Нефрология и Диализ* как сокращенные, так и полные версии рекомендаций.

Коллектив переводчиков

Foreword to shortened versions translation

Dear Colleagues! We present here parallel texts of KDIGO Guidelines on Glomerulonephritis, Acute Kidney Injury and Anemia in English and Russian languages. When we finalized translation you see below, only Acute Kidney Injury Guidelines original version was already published, others were published later and some small changes might be done. Please, note that translation of such substantial and complex material needs time; so far we prepared only shortened variants, including main statements and most important tables and pictures, without rationale and comments. Only Anemia Guidelines are presented wider, but also not in a full version.

We hope that even shortened Guidelines, presented in Russian, will be useful for a broad range of Russian-speaking nephrologists. At the same time we plan to continue this work and publish full texts of Guidelines translated to Russian in the Journal “Nephrology and Dialysis” as soon as it is possible.

Sincerely Yours
Group of translators

Content

KGIGO Board Members list	2
Foreword to shortened version translation	3
Nomenclature And Description For Rating Guideline Recommendations	4
KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (Summary)	6-14
KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis (Summary)	25-44
KDIGO Clinical Practice Guideline For Anemia In Chronic Kidney Disease (Manuscript Submission Draft)	67-101

Содержание

Предисловие к сокращенному переводу	3
Номенклатура и Описание Оценки Степени Рекомендаций	5
Практические Рекомендации KDIGO по Острому Почечному Повреждению (Основные Положения)	15-25
Практические рекомендации KDIGO по Лечению Гломерулонефритов (Основные Положения)	45-66
Практические рекомендации KDIGO по Анемии при Хронической Болезни Почек (Предварительный вариант)	102-139

Номенклатура и Описание Оценки Степени Рекомендаций

Для каждой рекомендации сила рекомендации указана как уровень 1, уровень 2, или «нет степени», качество доказательной базы обозначено как А, В, С или D

Степень*	Следствия		
	Для пациентов	Для клиницистов	Организация здравоохранения
Уровень 1 «мы рекомендуем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, и только меньшинство – не согласятся	Большинство пациентов должны получать рекомендуемое лечение	Рекомендация может быть оценена как потенциальная база для разработки инструкций и оценки критериев качества
Уровень 2 «мы предлагаем»	Большинство людей в Вашей ситуации согласятся с рекомендуемыми действиями, но многие не согласятся	Различные варианты могут подойти разным пациентам. Каждому пациенту следует помочь принять решение о лечении в соответствии с его предпочтениями	Рекомендация может потребовать длительного обсуждения с привлечением заинтересованных сторон, прежде чем будут разработаны инструкции

*Дополнительная категория «нет степени» обычно используется для рекомендаций, основанных на здравом смысле, или указывается для случаев, когда содержание рекомендации не позволяет адекватно использовать доказательность. Типичным примером являются рекомендации по мониторингованию, консультациям и направлениям к другим специалистам. Рекомендации без степени обычно даются в виде декларативных утверждений, однако при этом не следует думать, что они сильнее, чем рекомендации уровня 1 и 2

Степень	Качество доказательности	Значение
А	Высокое	Мы уверены, что истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту
В	Среднее	Истинный эффект близок к рассчитываемому эффекту, но может и существенно отличаться
С	Низкое	Истинный эффект может существенно отличаться от рассчитываемого эффекта
D	Очень низкое	Рассчитываемый эффект очень неопределенный и может быть весьма далек от истинного

Острое Почечное Повреждение Клинические Практические Рекомендации KDIGO (Основные Положения)

Состав Рабочей Группы
Со-председатели Рабочей Группы:

Джон А. Келлум, США
Норберт Лемер Бельгия

Рабочая Группа

Петер Аспелин, Швеция
Рашард С. Барзум, Египет
Эммануэль А. Бардманн, Бразилия
Стюарт Л. Гольдштейн, США
Чарльз А. Херцог, США
Михаэль Йоаннидис, Австрия
Андреас Криббен, Германия
Эндрю Леви, США
Алисон М. МакЛеод, Великобритания
Равиндра Мета, США
Патрик Т. Мюррей, Ирландия
Сараладеви Нэкер, Южная Африка
Стивен М. Опал, США
Франц Шефер, Германия
Миет Шетц, Бельгия
Шигехико Учино, Япония

Резюме:

Цель Клинических Практических Рекомендаций KDIGO 2011 года по Острому Почечному Повреждению - помочь практикующим врачам в лечении взрослых пациентов и детей с риском острого почечного повреждения (ОПП), включая контраст-индуцированное повреждение (КИ-ОПП). Рекомендации содержат главы, посвященные определениям, оценке риска развития, диагностике и профилактике ОПП. Определение и классификация ОПП базируются на критериях RIFLE и AKIN, и исследованиях взаимосвязанных рисков развития острого почечного повреждения. Главы, посвященные лечению, охватывают фармакотерапевтические подходы к предотвращению и лечению, а также к проведению заместительной почечной терапии ОПП. Рекомендации разработаны на основе системного анализа и оценки наиболее представительных клинических исследований. Оценка качества доказательств и силы рекомендаций даны в соответствии с определенной градацией по системе присвоения степеней GRADE. Обсуждаются ограничения доказательств, и высказываются соответствующие предположения для будущих исследований.

Ключевые слова: Практические Клинические Рекомендации; KDIGO; острое почечное повреждение; контраст-индуцированная нефропатия; заместительная почечная терапия; рекомендации, основанные на доказательствах

Цитирование

При цитировании этого документа должен быть соблюден следующий формат: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney International Supplements 2012; Volume 2, Issue 1: 1—126.

Предисловие

Мы надеемся, что эти Рекомендации будут полезны для практической работы. Наша основная цель – улучшить качество лечения больных с острым почечным повреждением. Мы также надеемся, что Рекомендации помогут клиницистам лучше узнать и понять

существующие доказательства (или недостаток этих доказательств), определяющие текущую клиническую практику. Кроме того, основываясь на современных доказательствах, эти Рекомендации должны помочь определить те области, где этих доказательств недостаточно и необходимо проведение соответствующих исследований.

Мы использовали систему присвоения степеней – GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation), то есть градаций для определения силы доказательств и, соответственно – самих рекомендаций, основанных на этих доказательствах. В целом, только 11 (18%) рекомендаций основаны на доказательствах уровня «А», 20 (32.8%) присвоен уровень «В», 23 (37.7%) - уровень «С» и 7 (11.5%) уровень «D». Кроме того, Рекомендации разделены еще на две степени – в зависимости от корреляции качества доказательств и силы рекомендаций. Таким образом, 22 (36.1%) рекомендации определены как рекомендации степени «1» и 39 (63.9%) – степени «2». Таким образом 9 (14.8%) рекомендациям был присвоена градация «1А», 10 (16.4%) – градация «1В», 3 (4.9%) – «1С», и 0 (0%) – «1D». Градация «2А» определена для 2 (3.3%) рекомендаций, «2В» - для 10 (16.4%), «2С» - для 20 (32.8%) и 7 (11.5%) присвоен уровень «2D». Для 26 (29.9%) положений градация не была определена.

Существует мнение, что практические рекомендации не должны выпускаться, если в их основе лежат недостаточно убедительные доказательства. Однако врачам в своей повседневной практике приходится принимать непростые решения, и они часто спрашивают себя «Что бы сделал эксперт в такой ситуации?». Поэтому, хотя эти рекомендации часто и не подкреплены твердыми доказательствами, тем не менее, мы считаем, что такие рекомендации лучше, чем их отсутствие вообще. Для врача, который будет использовать Рекомендации важно это понимать (см. Примечания). Во всяком случае, эти рекомендации будут полезны для клиницистов в их повседневной практике при решении специфических вопросов, возникающих в процессе лечения больных.

Мы благодарны сопредседателям Рабочей Группы Джону Келлуму и Норберту Лемеру, добровольно посвятившим, наряду со всеми членами Рабочей группы, бесчисленное количество часов своего времени на создание этих Рекомендаций. Мы также выражаем признательность группе экспертов, оценивавших доказательную базу и персоналу Национального почечного фонда, благодаря которым реализация этого проекта стала возможной. Наконец мы должны выразить специальную признательность многим членам исполнительного комитета KDIGO и отдельным экспертам, также потратившим свое время на анализ Рекомендаций и сделавшим очень много полезных предложений.

Кай-Уве Экхарт, сопредседатель KDIGO

Бертрам Л. Казиске, сопредседатель KDIGO

Примечания

Раздел I: использование практических рекомендаций

В основу Клинических практических рекомендаций легла информация, максимально доступная на февраль 2011 года. Рекомендации, представленные в данном документе, носят общий характер и не содержат специфических протоколов лечения. Они составлены таким образом, что бы, прежде всего, предоставить врачам информацию и помочь в принятии решения в конкретной клинической ситуации. Их не следует рассматривать в качестве стандартов лечения, и при выборе лечебной тактики они не должны толковаться как единственно возможное руководство к действию. Отклонения в повседневной клинической практике неизбежны, так как клиницисты должны принимать во внимание нужды отдельного больного, доступные ресурсы и ограничения, имеющиеся в конкретном лечебном учреждении. Каждый врач, использующий данные рекомендации несет ответственность за их применение в конкретной клинической ситуации.

Раздел II: конфликт интересов

KDIGO прикладывает все усилия для того, что бы избежать каких-либо реальных или потенциально возможных конфликтов интересов, которые могут возникать в результате внешних связей, профессиональных или бизнес-интересов членов Рабочей Группы. Все

члены Рабочей Группы заполнили и подписали специальную аттестационную форму, в которой описали все свои взаимоотношения, которые могли бы быть причиной конфликта интересов при работе над данными Рекомендациями. Этот документ ежегодно обновлялся, и в него вносились соответствующие коррективы. Вся информация, касающаяся возможного возникновения конфликтов интересов членов Рабочей Группы полностью опубликована в конце текста данных Рекомендаций, в разделе «Биографические данные и уведомление о конфликте интересов членов Рабочей группы» и, кроме того, содержится в архивах Национального Почечного Фонда (NKF), управляющего агента KDIGO.

Аббревиатуры и сокращения

ADQI	Инициатива по улучшению качества острого диализа	ИМ	Инфаркт миокарда
AKIN	Группа по изучению острого почечного повреждения (Acute Kidney Injury Network)	ИМТ	Индекс массы тела
ARFTN	Многоцентровое исследование по изучению острой почечной недостаточности	ИФР-1	Инсулино-подобный фактор роста-I
CDC	Центр контроля заболеваний	КИ-ОПП	Контраст-индуцированное острое почечное повреждение
CrCl	Клиренс креатинина	КТ	Компьютерная томография
FDA	Управление по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств (министерства здравоохранения, просвещения и социального обеспечения США)	МВ	Молекулярный вес
KDIGO	Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)	МиК	Минимальная ингибирующая концентрация
KDOQI	Инициатива по улучшению качества исходов заболеваний почек (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)	МРТ	Магнитно-резонансная томография
MDRD	Модификация диеты при заболеваниях почек	НЗП	Неуточненное заболевание почек
NICE-SUGAR	Рандомизированное контролируемое исследование влияния уровня глюкозы на выживаемость больных в отделениях интенсивной терапии (A multi-center, open label randomized stratified controlled trial of the effects of blood glucose management on 90-day all-cause mortality in a heterogeneous population of intensive care unit (ICU) patients)	НСС	Нефрогенный системный склероз
NKF	Национальный Почечный Фонд	ОИТ	Отделение интенсивной терапии
N-АЦ	N-ацетилцистеин	ОКН	Острый канальцевый некроз
PICARD	Программа по улучшению качества лечения острых заболеваний почек	ОПЗ	Острые почечные заболевания и повреждения
RIFLE	Риск, Повреждение, Недостаточность, Утрата, терминальная стадия хронической почечной недостаточности	ОПН	Острая почечная недостаточность

SAFE	Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование летальности при проведении реанимационных мероприятий с использованием физиологического раствора натрия, в сравнении с 4% раствором альбумина (A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit)	ОПП	Острое почечное повреждение
SCr	Креатинин плазмы крови	ОР	Относительный риск
ScvO2	Насыщение кислородом в центральной вене	ОтР	Отношение рисков
VISEP	Многоцентровое рандомизированное клиническое исследование влияния на летальность пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, использования при реанимационных мероприятиях растворов коллоидов в сравнении с растворами кристаллоидов (Prospective Randomized Multicenter Study on the Influence of Colloid vs Crystalloid Volume Resuscitation and of Intensive vs Conventional Insulin Therapy on Outcome in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock)	ОШ	Отношение шансов
ААМИ	Американская Ассоциация производителей Медицинских Инструментов	ПВВГДФ	Продленная вено-венозная гемодиализация
АЗКИ	Агентство по здравоохранению и клиническим исследованиям	ПВВГФ	Продленная вено-венозная гемофильтрация
АзМ	Азот мочевины крови	ПД	Перитонеальный диализ
АКП	Американский колледж пульмонологов	ПЗПТ	Продленная заместительная почечная терапия
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время	ПКр	Площадь под кривой
БРА	Блокаторы рецепторов к ангиотензину	ПНП	Предсердный натрийуретический пептид
в/а	Внутриартериальное	ПНПГД	Продленный низко-поточный гемодиализ
в/в	Внутривенное	рCrCl	Расчетный клиренс креатинина
ГДФ	Гемодиализация	РКИ	Рандомизированное контролируемое исследования
ГИТ	Гепарин-индуцированная тромбоцитопения	рСКФ	Расчетная скорость клубочковой фильтрации
ГЛФА	Раствор глюкозы для антикоагуляции, формула А	РЦТ	Ранняя целевая терапия
ГПАД	Группа по анализу доказательств	СИТ	Стандартная инсулинотерапия
ГФ	Гемофильтрация	СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ГЭК	Гидроксиэтилированный крахмал	тХПН	Терминальная стадия хронической почечной недостаточности
ДГ	Длительность госпитализации	ТЦВК	Туннельный манжеточный катетер
ДИ	Доверительный интервал	ХБП	Хроническая болезнь почек
ЗПТ	Заместительная почечная терапия	ХПН	Хроническая почечная недостаточность
иАПФ	Ингибиторы ангиотензин- превращающего фермента	ХСН	Хроническая сердечная недостаточность
ИГД	Интермиттирующий гемодиализ	ЦВК	Центральный венозный катер
ИИТ	Интенсивная инсулинотерапия		

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Раздел 2: Определение ОПП

2.1.1: ОПП определяется как: (нет степени)

Повышение SCr на ≥ 0.3 мг/дл (≥ 26.5 мкмоль/л) в течение 48 часов; или

Повышение SCr до ≥ 1.5 раз по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или

Объем мочи < 0.5 мл/кг/час за 6 часов.

2.1.2: Стадии ОПП, в зависимости от тяжести, выделяются в соответствии со следующими критериями (Таблица 2) (нет степени):

Таблица 2 | Стадии ОПП

Стадия	Креатинин плазмы	Объем выделяемой мочи
1	в 1.5-1.9 раза выше исходного или повышение на ≥ 0.3 мг/дл (≥ 26.5 мкмоль/л)	< 0.5 мл/кг/час за 6-12 часов
2	в 2.0-2.9 раза выше исходного	< 0.5 мл/кг/час за ≥ 12 часов
3	в 3.0 раза выше исходного или повышение до ≥ 4.0 мг/дл (≥ 353.6 мкмоль/л) или начало заместительной почечной терапии или у больных < 18 лет, снижение рСКФ до < 35 мл/мин на 1.73 м^2	< 0.3 мл/кг/час за ≥ 24 часа или анурия в течение ≥ 12 часов

2.1.3: Причина ОПП должна быть установлена во всех случаях, когда это возможно. (нет степени)

2.2.1: Мы рекомендуем разделять пациентов на группы в соответствии со степенью риска развития ОПП в зависимости от предрасполагающих факторов и воздействий, которым они подвергаются. (1B)

2.2.2: Ведение больных должно осуществляться в зависимости от предрасполагающих факторов и воздействий, которым они подвергаются, для снижения риска развития ОПП (см. соответствующие разделы). (нет степени)

2.2.3: Следует тщательно мониторировать пациентов с риском развития ОПП, контролируя SCr и измеряя объем мочи. (нет степени). Частоту и продолжительность мониторинга следует определять индивидуально в зависимости от степени риска и конкретной клинической ситуации. (нет степени)

2.3.1: Пациенты должны быть незамедлительно обследованы на предмет выявления причины ОПП, причем особенный акцент должен быть сделан на установлении обратимых причин (нет степени)

2.3.2: У пациентов с ОПП необходимо измерять SCr и объем выделяемой мочи для определения стадии (степени тяжести) почечного повреждения в соответствии с Рекомендацией 2.1.2. (нет степени)

2.3.3: Ведение больных с ОПП должно осуществляться в соответствии со стадией повреждения (см. Рис. 4) и его этиологией. (нет степени)

2.3.4: Пациенты с ОПП должны наблюдаться в течение 3 месяцев на предмет оценки степени восстановления функции почек, повторного эпизода острого почечного повреждения или ухудшения течения имевшей место прежде ХБП. (нет степени)

- Если у больного имеется ХБП, то его лечение должно осуществляться в

соответствии с Практическими Рекомендациями KDOQI по ведению ХБП (Рекомендации 7-15). (нет степени)

- Если у больного нет ХБП, следует иметь в виду, что у такого пациента повышен риск развития хронической болезни почек, и его следует вести в соответствии с практическими Рекомендациями KDOQI (Рекомендация 3 для пациентов с риском развития ХБП). (нет степени)

Повышение риска	1	2	3
Прекращение действия всех возможных нефротоксических агентов			
Обеспечение объемного статуса и перфузионного давления			
Обеспечение функционального гемодинамического мониторинга			
Контроль креатинина плазмы крови и объема мочи			
Избегать гипергликемии			
Рассмотрение возможности применения альтернативных (рентгенконтрастным) методов диагностики			
		Неинвазивные методы обследования	
		Решение вопроса об инвазивных методах обследования	
		Изменение дозы лекарственных препаратов	
		Решение вопроса о начале ЗПТ	
		Решение вопроса о переводе больного в ОИТ	
		Избегать подключичных катетеров (по возможности)	

Рисунок 4. Тактика ведения больных в зависимости от стадии острого почечного повреждения. Штриховкой обозначен приоритет действия - интенсивность штриховки означает действия, необходимые для всех стадий, при этом градация интенсивности штриховки означает повышение приоритета. ОПП – острое почечное повреждение; ОИТ – отделение интенсивной терапии

Раздел 3: Предотвращение и лечение ОПП

3.1.1: При отсутствии геморрагического шока у пациентов с ОПП или риском развития ОПП, в качестве начальной терапии для поддержания внутрисосудистого объема мы предлагаем использовать главным образом изотонические растворы кристаллоидов, а не растворы коллоидов (альбумин или крахмал). (2B)

3.1.2: У пациентов с сосудистым шоком при наличии ОПП или риска развития ОПП мы рекомендуем использовать вазопрессоры в комбинации с растворами. (1C)

3.1.3: У пациентов с высоким риском при подготовке к оперативному вмешательству (2C), и у больных с септическим шоком (2C), с целью предотвращения развития или усугубления ОПП мы предлагаем поддержание параметров оксигенации и гемодинамики согласно протоколам.

3.3.1: У пациентов в критическом состоянии мы предлагаем проводить инсулинотерапию, направленную на поддержания целевого уровня глюкозы плазмы крови: 110-149 мг/дл (6.1-8.3 ммоль/л). (2C)

3.3.2: У больных с любой стадией ОПП мы предлагаем обеспечивать общее поступление калорий на уровне 20-30 ккал/кг/сут. (2C)

3.3.3: Мы предлагаем избегать ограничения поступления белка для предотвращения или отсрочки начала ЗПТ (2D)

3.3.4: Мы предлагаем назначать 0.8-1.0 г/кг/сут белка пациентам с ОПП, не нуждающимся

в диализе и без признаков гиперкатаболизма, (2D), 1.0-1.5 г/кг/сут пациентам с ОПП, получающим ЗПТ (2D), и вплоть до 1.7 г/кг/сут максимально – пациентам, получающим продленную заместительную почечную терапию и больным с гиперкатаболизмом. (2D).

3.3.5: У пациентов с ОПП мы предлагаем осуществлять питание преимущественно энтерально. (2C)

3.4.1: Мы рекомендуем не использовать диуретики для предотвращения развития ОПП. (IB)

3.4.2: Мы предлагаем не использовать диуретики для лечения ОПП, за исключением случаев перегрузки объемом. (2C)

3.5.1: Мы рекомендуем не использовать низкие дозы допамина для предотвращения или лечения ОПП. (1A)

3.5.2: Мы предлагаем не использовать фенолдопам для предотвращения или лечения ОПП. (2C)

3.5.3: Мы предлагаем не использовать предсердный натрийуретический пептид (ПНП) для предотвращения (2C) или лечения (2B) ОПП.

3.6.1: Мы рекомендуем не использовать рекомбинантный человеческий инсулиноподобный фактор роста – 1 (рЧИФР-1) для предотвращения или лечения ОПП. (IB)

3.7.1: Мы предлагаем для новорожденных с тяжелой перинатальной асфиксией, имеющих высокий риск развития ОПП, возможность однократного использования теофиллина у. (2B)

3.8.1: Мы предлагаем не использовать аминогликозиды для лечения инфекций, за исключением ситуаций, когда недоступны альтернативные менее нефротоксичные препараты. (2A)

3.8.2: Мы предлагаем для пациентов с нормальной функцией почек и в стабильном состоянии, назначение аминогликозидов в однократной суточной дозе, а не режимы введения препарата несколько раз в день. (2B)

3.8.3: Мы рекомендуем контролировать концентрацию аминогликозидов в плазме крови в тех случаях, когда используется многократное введение препаратов в течение более 24 часов. (1A)

3.8.4: Мы рекомендуем контролировать концентрацию аминогликозидов в плазме крови в тех случаях, когда терапия этими препаратами с однократным введением в течение суток продолжается более чем 48 часов. (2C)

3.8.5: Мы предлагаем, в тех случаях, когда это возможно и оправдано, местное применение аминогликозидов (т.е. в виде дыхательных аэрозолей, местных инстилляций), а не внутривенное их введение. (2B)

3.8.6: Мы предлагаем использовать амфотерицин В в виде липидного комплекса, а не стандартную форму этого препарата. (2A)

3.8.7: Мы рекомендуем при лечении системных микозов или паразитарных инфекций использовать азольные противогрибковые препараты и/или эхинокандиновые препараты, а не стандартный амфотерицин В, если при этом может быть достигнут сопоставимый терапевтический эффект. (1A)

3.9.1: Мы предлагаем не считать выполнение аорто-коронарного шунтирования на работающем сердце тактикой выбора только на основании снижения риска развития интраоперационного ОПП или возникновения необходимости в ЗПТ. (2C)

3.9.2: Мы предлагаем не использовать N-ацетилцистеин (N-АЦ) для предотвращения развития ОПП у пациентов в критическом состоянии с гипотонией. (2D)

3.9.3: Мы рекомендуем не использовать N-АЦ перорально или внутривенно для предотвращения развития послеоперационного ОПП. (1A)

Раздел 4: Контраст-индуцированное ОПП

4.1: Диагностика ОПП и определение стадии ОПП после внутрисосудистого введения контрастных препаратов должны осуществляться в соответствии с Рекомендациями 2.1.1-2.1.2. (нет степени)

4.1.1: При ухудшении функции почек после введения контрастных препаратов необходимо обследовать пациентов на предмет выявления КИ-ОПП а также других причин развития ОПП. (нет степени)

4.2.1: У всех больных, которым планируется проведение процедур с внутрисосудистым (внутривенным или внутриаартериальным) введением йодсодержащих контрастных веществ, необходимо оценивать риск развития КИ-ОПП и проводить обследование на предмет наличия предрасполагающего нарушения функции почек (нет степени).

4.2.2: Следует рассмотреть возможность использования других визуализирующих методов диагностики у пациентов с высоким риском развития КИ-ОПП. (нет степени).

4.3.1: Необходимо использовать минимально возможную дозу контрастных препаратов у пациентов с высоким риском развития ОПП. (нет степени).

4.3.2: Мы рекомендуем использовать преимущественно изо-осмолярные и низко-осмолярные йодсодержащие контрастные вещества у пациентов с риском развития КИ-ОПП. (IB)

4.4.1: У пациентов с риском КИ-ОПП мы рекомендуем внутривенное восполнение объема физиологическим раствором натрия или растворами натрия бикарбоната, проведение инфузионной терапии предпочтительней, чем отказ от нее. (1A)

4.4.2: Мы рекомендуем не ограничиваться только энтеральным введением жидкости больным с риском развития КИ-ОПП. (1C)

4.4.3: У пациентов с повышенным риском развития КИ-ОПП мы предлагаем использовать пероральную терапию N-АЦ в сочетании с внутривенным введением изотонических растворов кристаллоидов. (2D.)

4.4.4: Мы рекомендуем не использовать теofilлин для предотвращения КИ-ОПП. (2C)

4.4.5: Мы рекомендуем не использовать фенолдопам для предотвращения КИ-ОПП. (IB)

4.5.1: У пациентов с повышенным риском развития КИ-ОПП мы предлагаем не использовать в профилактических целях (для удаления контрастных препаратов) интермиттирующий гемодиализ (ИГД) или гемофильтрацию (ГФ). (2C)

Раздел 5: Диализная терапия ОПП

5.1.1: ЗПТ должна быть начата немедленно, как только выявляются опасные для жизни нарушения водного и электролитного баланса, а также кислотно-щелочного равновесия. (нет степени).

5.1.2: Решение о начале ЗПТ должно приниматься не только на основании показателей мочевины и креатинина плазмы крови, но, в большей мере на оценке динамики лабораторных данных и на основании всестороннего анализа клинической ситуации в целом. (нет степени).

5.2.1: ЗПТ следует прекращать, если она более не требуется, или в тех случаях, когда функция почек восстановилась до уровня, соответствующего потребностям пациента, или когда ЗПТ более не согласуется с целями терапии. (нет степени).

5.2.2: Мы предлагаем не использовать диуретики для ускорения восстановления функции почек или для уменьшения длительности и частоты процедур ЗПТ. (2B)

5.3.1: Решение об антикоагуляции при проведении ЗПТ у пациентов с ОПП должно основываться на оценке потенциального риска и пользы антикоагулянтов (см. Рис. 17). (нет степени).

5.3.1.1: Мы рекомендуем использовать антикоагуляцию при проведении ЗПТ у больных с ОПП, не имеющих повышенного риска кровотечений или нарушений коагуляции и не получающих (к моменту начала ЗПТ) системную антикоагуляционную терапию. (IB)

5.3.2: Для больных без высокого риска кровотечения или нарушений коагуляции, и не получающих эффективную системную антикоагуляционную терапию мы предлагаем следующее:

5.3.2.1: Для антикоагуляции при проведении интермиттирующей ЗПТ мы рекомендуем использовать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин (предпочтительней, чем другие антикоагулянты). (1С)

5.3.2.2: При продленной ЗПТ мы предлагаем использовать регионарную антикоагуляцию цитратом (предпочтительней, чем применение гепарина) для тех больных, кто не имеет противопоказаний для введения цитрата. (2В)

5.3.2.3: У пациентов, имеющих противопоказания для введения цитрата, мы предлагаем при проведении ПЗПТ использовать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин (предпочтительней, чем другие антикоагулянты). (2С)

5.3.3: Для пациентов с повышенным риском кровотечения, не получающим антикоагуляцию, мы предлагаем следующее для проведения антикоагуляции при ЗПТ:

5.3.3.1: Использовать регионарную цитратную антикоагуляцию (предпочтительней, проведение ПЗПТ без антикоагуляции) для тех больных, кто не имеет противопоказаний для введения цитрата. (2С)

5.3.3.2: Мы предлагаем избегать применения регионарной гепаринизации при проведении ПЗПТ у пациентов с повышенным риском кровотечения. (2С)

5.3.4: У пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) любое введение гепарина должно быть прекращено. Этим больным мы рекомендуем использование прямых ингибиторов тромбина (таких как арготромбан) или ингибиторов фактора X-a (таких как данапароид или фондапаринукс). Использование этих препаратов при ГИТ предпочтительней, чем применение других антикоагулянтов или чем проведение ЗПТ без антикоагуляции. (1А)

5.3.4.1: У пациентов с ГИТ, не имеющих тяжелой печеночной недостаточности, при проведении ЗПТ мы предлагаем использовать арготромбан (предпочтительней, чем другие ингибиторы тромбина или ингибиторы фактора X-a). (2С)

5.4.1: Мы предлагаем начинать проведение ЗПТ пациентам с ОПП через стандартный центральный венозный двухпросветный катетер (предпочтительней, чем использование в качестве первого доступа туннельного манжеточного катетера). (2D)

5.4.2: При выборе точки для имплантации диализного катетера следует выбирать вены в следующем порядке: (нет градации):

- В первую очередь правая югулярная вена;
- Во вторую очередь бедренная вена;
- В третью очередь левая югулярная вена;
- И лишь в последнюю - подключичная вена с доминантной стороны.

5.4.3: Мы рекомендуем устанавливать центральный венозный катетер при помощи ультразвукового наведения. (1А)

5.4.4: При имплантации диализного катетера во внутреннюю яремную или подключичную вену, мы рекомендуем проводить диагностическую рентгенографию органов грудной клетки сразу после установки катетера и перед первым его использованием. (1В).

5.4.5: У пациентов с ОПП, требующим проведения ЗПТ, в отделениях интенсивной терапии, мы предлагаем не использовать нанесение антибактериальных препаратов на кожу в месте установки нетуннелированного катетера. (2С).

5.4.6: При ОПП, требующем проведения ЗПТ, мы рекомендуем не использовать антибактериальные замки для предотвращения катетер-ассоциированной инфекции в нетуннелированных диализных катетерах. (2С)

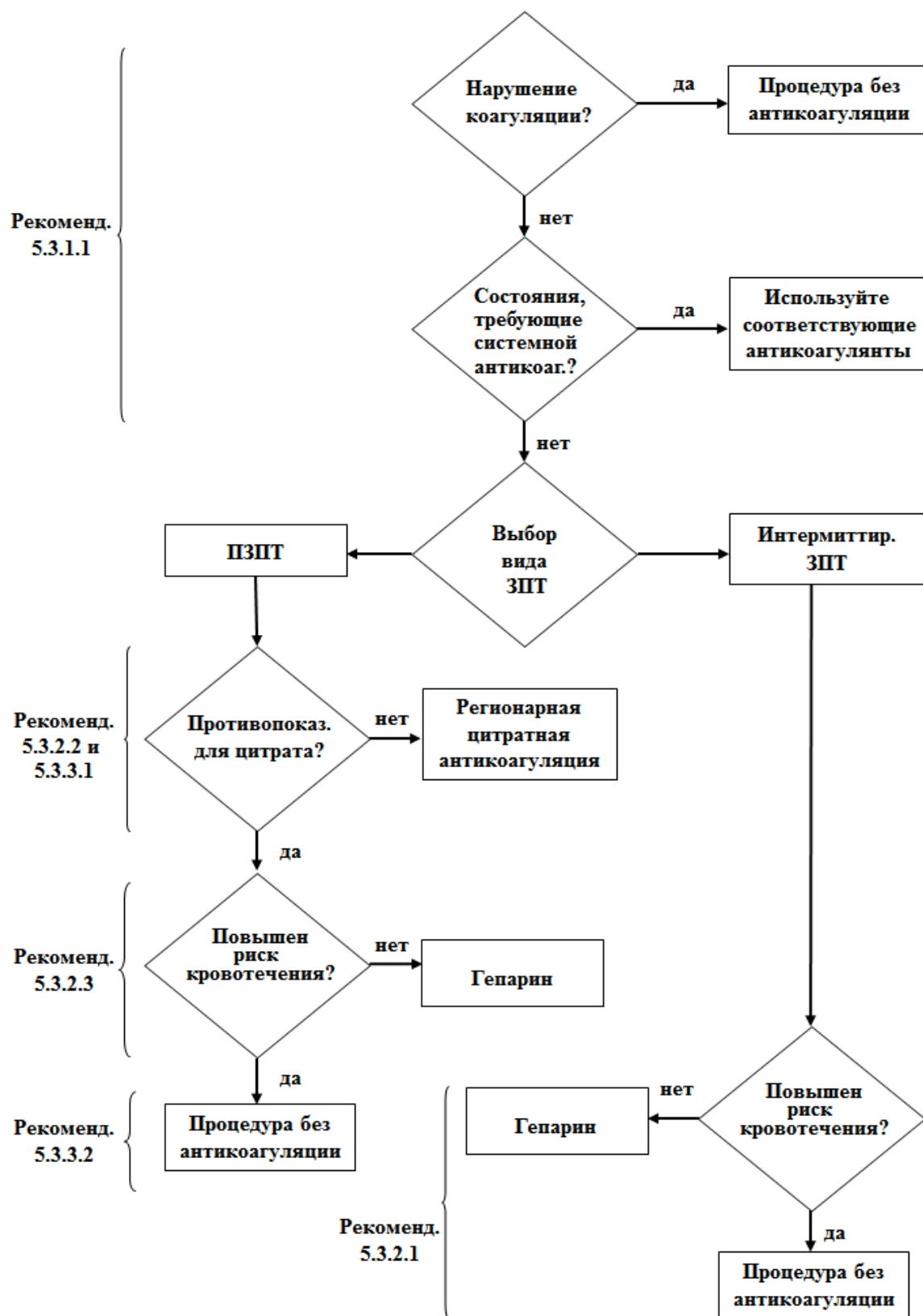


Рисунок 17. Схематическое изображение основных положений рекомендаций. Гепарин – включая низкомолекулярный или нефракционированный гепарин. ПЗПТ – продленная заместительная почечная терапия; ЗПТ – заместительная почечная терапия.

- 5.5.1:** Мы предлагаем использовать диализаторы с биосовместимыми мембранами при проведении ИГД и ПЗПТ у пациентов с ОПП. (2С)
- 5.6.1:** Следует использовать продленную и интермиттирующую ЗПТ в качестве взаимодополняющих методов у пациентов с ОПП. (нет степени)
- 5.6.2:** У пациентов с нестабильной гемодинамикой мы предлагаем отдавать предпочтение ПЗПТ, а не стандартным интермиттирующим методикам ЗПТ. (2В)
- 5.6.3:** Мы предлагаем использовать ПЗПТ (предпочтительней, чем интермиттирующие методики ЗПТ) у пациентов с ОПП и острым повреждением головного мозга, или имеющих другие причины для повышения внутричерепного давления или генерализованного отека головного мозга. (2В)
- 5.7.1:** Мы предлагаем использовать бикарбонат (предпочтительней, чем лактат) в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП. (2С)
- 5.7.2:** Мы рекомендуем использовать бикарбонат (предпочтительней, чем лактат) в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП и циркуляторным шоком. (1В)
- 5.7.3:** Мы рекомендуем использовать бикарбонат (предпочтительней, чем лактат) в качестве буфера в диализате и замещающей жидкости для ЗПТ у пациентов с ОПП и печеночной недостаточностью и/или лактат-ацидозом. (2В)
- 5.7.4:** Мы рекомендуем, чтобы диализирующий раствор и замещающая жидкость для пациентов с ОПП, отвечали, как минимум, стандартам Американской Ассоциации Производителей Медицинских Инструментов (ААМИ) в отношении уровня бактериальной контаминации и содержания эндотоксинов. (1В)
- 5.8.1:** Планируемая обеспеченная доза ЗПТ должна быть рассчитана перед каждым сеансом. (нет степени). Мы рекомендуем регулярно оценивать реально обеспеченную дозу ЗПТ и вносить соответствующие коррективы в расчеты режима лечения. (1В)
- 5.8.2:** Режимы ЗПТ должны обеспечивать такую коррекцию кислотно-щелочного равновесия, электролитного и водного баланса, которая будет отвечать нуждам пациентов. (нет градации).
- 5.8.3:** Мы рекомендуем обеспеченную дозу Kt/V - 3.9 в неделю для интермиттирующих или продленных режимов ЗПТ у пациентов с ОПП. (1А).
- 5.8.4:** Мы рекомендуем при проведении ПЗПТ у пациентов с ОПП стремиться достигать обеспеченного объема эффлюэнта 20-25 мл/кг/час (1А), для чего, на практике, необходимо назначение большего расчетного объема эффлюэнта. (нет степени).

Практические рекомендации KDIGO по лечению гломерулонефритов (основные положения)

Состав Рабочей Группы

Сопредседатели Рабочей Группы

Даниел Каттран, Канада

Джон Фили, Великобритания

Рабочая Группа

Теренс Кук, Великобритания

Фернандо Фервенца, США

Йорген Флеге, Германия

Дебби Джипсон, США

Ричард Гласкок, США

Элтзабет Ходсон, Австралия

Вивекананд Йаха, Индия

Филип Кам-Тао Ли, Гон-Конг

Зи-Хонг Ли, Китай

Серджио Муццано, Чили

Патрик Нахман, США

Мануэль Прага, Испания

Джай Радакришнан, США

Брэд Ровин, США

Стефан Троянов, Канада

Джек Ветцельс, Нидерланды

Резюме

Болезни почек 2011: Клинические практические рекомендации по лечению гломерулонефритов (ГН), разработанные инициативной группой по Улучшению Глобальных Исходов Заболеваний Почек [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)] имеют целью содействовать практическим врачам в оказании помощи взрослым пациентам и детям с ГН. Разработке рекомендаций предшествовал длительный процесс детального изучения доказательств и предварительной оценки. Рекомендации содержат разделы, посвященные различным гломерулярным заболеваниям: стероид-чувствительному нефротическому синдрому и стероид-резистентному нефротическому синдрому у детей; болезни минимальных изменений; идиопатическому фокальному сегментарному гломерулосклерозу; идиопатической мембранозной нефропатии; мембрано-пролиферативному гломерулонефриту; гломерулонефриту, ассоциированному с инфекционными заболеваниями; IgA нефропатии; пурпуре Геноха-Шенляйна; волчаночному нефриту; пауци-иммунному фокальному и сегментарному гломерулонефриту; и анти-ГБМ антительному гломерулонефриту. Подходы к лечению освещены в каждом разделе, рекомендации основаны на результатах систематического обзора проведенных исследований. Оценка качества доказательности и силы рекомендаций основана на выделении соответствующих СТЕПЕНЕЙ. Кроме того, обсуждаются ограничения доказательной силы и высказываются предложения по проведению дальнейших исследований.

Ключевые слова: Клинические практические рекомендации; KDIGO; гломерулонефриты; нефротический синдром; рекомендации, основанные на доказательствах; систематический обзор

Цитирование

При цитировании этого документа следует использовать следующий формат: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2:139-XXX.

Предисловие

Мы надеемся, что находящийся перед Вами документ послужит достижению ряда

практических целей. Нашей основной задачей является улучшение качества медицинской помощи, и мы надеемся достичь этого, обеспечив клиницистам лучшее понимание доказательной базы, определяющей текущую клиническую практику. Создание детальных, основанных на доказательствах, рекомендаций дает возможность также определить те области, в которых имеющихся доказательств недостаточно и требуются дальнейшие исследования. Определение области дальнейших исследований является очень важной, хотя часто недооцениваемой целью разработки практических клинических рекомендаций.

Мы использовали систему присвоения степеней – GRADE (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation), то есть градации анализа, разработки и оценки рекомендаций, для оценки доказательной силы и силы рекомендаций. Всего 4 (2%) из предлагаемых рекомендаций были оценены по качеству доказательности как имеющие степень А, тогда как 34 (20%) получили степень В, 66 (40%) были оценены как С, и 63 (38%) – как D. Помимо качества доказательности имелись и другие основания, чтобы присвоить рекомендациям степень 1 или 2. Это, главным образом, наличие корреляции между качеством доказательности и силой рекомендаций, так что 46 (28%) получили степень ‘1’, и 121 (72%) – степень ‘2’. Таким образом, 4 (2%) рекомендаций в итоге имеют степень ‘1А’, 24 (14%) – степень ‘1В’, 15 (9%) – степень ‘1С’, и 3 (2%) – степень ‘1D’. Нет 0 (0%) рекомендаций имеющих степень ‘2А’, 10 (6%) имеют степень ‘2В’, 51 (31%) – степень ‘2С’, и 60 (36%) – степень ‘2D’. И, наконец, 28 (14%) положений не оценены по степени доказательности и силе рекомендаций.

Некоторые полагают, что не должно быть рекомендаций без достаточной доказательной силы. Однако, поскольку клиницистам необходимо принимать решения в их текущей повседневной практике, они часто задают вопрос: «Что бы сделал эксперт в той или иной ситуации?». Мы предпочли сформулировать рекомендации, а не отвечать молчанием на подобные вопросы. Эти рекомендации часто оценены как имеющие низкую степень доказательности или малую рекомендательную силу, или вовсе не имеют степени. Очень важно, чтобы те, кто будет пользоваться рекомендациями, были об этом осведомлены (см. раздел Примечания). В любом случае эти рекомендации предназначены для того, чтобы быть для клиницистов отправной, а не конечной точкой в изучении вопросов, относящихся к специфическому лечению пациентов в повседневной практике.

Мы хотим выразить благодарность со-председателям рабочей группы, доктору Дэну Каттрану и доктору Джону Фили, а также всем членам рабочей группы, которые посвятили многие и многие часы созданию этих рекомендаций. Мы приносим благодарность группе, занимавшейся сбором и изучением доказательной базы, и сотрудникам Национального Почечного Фонда, без которых этот проект не был бы осуществлен. И, наконец, мы должны выразить благодарность членам команды KDIGO и всем тем, кто потратил свое время и силы на рецензирование этих рекомендаций, внося множество полезных предложений.

Со-председатели KDIGO:

Кай-Уве Экхарт, Бертрам Казиске

Примечания

Раздел I: Использование Практических Клинических Рекомендаций

Эти Практические Клинические Рекомендации являются документом, основанным на данных систематического обзора литературы, законченного в январе 2011 г, с дополнениями доказательств, полученных к ноябрю 2011г. Рекомендации предназначены для того, чтобы обеспечить клиницистов информацией и помочь в принятии решений, и не предполагаются для использования в качестве стандартов медицинской помощи. Их не следует рассматривать как стандарты или интерпретировать как предписания к проведению исключительно тех или иных курсов лечения. Отклонения от рекомендаций в реальной практике неизбежны, так как клиницисты должны принимать во внимание особенности отдельных пациентов, доступность различных препаратов и ограничения,

связанные со спецификой конкретных лечебных учреждений. Каждый практикующий профессионал, использующий эти рекомендации, ответственен за оценку уместности их применения в конкретной клинической ситуации. Рекомендации по проведению исследований носят общий характер и не касаются конкретных протоколов.

Раздел II: Конфликт интересов

KDIGO прилагает все усилия для того, чтобы избежать каких-либо действительных или кажущихся конфликтов интересов, которые могли бы возникнуть в результате внешних отношений, персональных, профессиональных или деловых интересов 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 уточнялась. Все сообщенные данные хранятся в Национальном Почечном Фонде и будут приведены при окончательной публикации рекомендаций.

Список сокращений

АКТГ	Адренокортикотропный гормон	РАС	Ренин-ангиотензиновая система
АНЦА	Антинейтрофильные цитоплазматические антитела	РКТ	Рандомизированное контролируемое исследование
иАПФ	ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	СЗ	Стероид-зависимый
АФС	Антифосфолипидный синдром	СКВ	Системная красная волчанка
БРА	Блокаторы рецепторов ангиотензина	рСКФ	Расчётная скорость клубочковой
БМИ	Болезнь минимальных изменений	СКФ	Скорость клубочковой фильтрации
ВААРТ	Высокоактивная антиретровирусная терапия	СРНС	Стероид-резистентный нефротический синдром
ВИЧ-АН	Нефропатия, ассоциированная с вирусом иммунодефицита человека	СЧНС	Стероид-чувствительный нефротический синдром
ВН	Волчаночный нефрит	п/о	Внутри
ВПГ	Вирус простого герпеса	ТМА	Тромботическая микроангиопатия
в/в	Внутривенно	ТПП	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ГБМ	Гломерулярная базальная мембрана	ФСГС	Фокальный сегментарный
ГН	Гломерулонефрит	ХБП	Хроническая болезнь почек
ГШП	Пурпура Генох-Шенляйна	тХПН	Терминальная стадия хронической почечной недостаточности
ЗПТ	Заместительная почечная терапия	ЧР	Часто-рецидивирующий
ИГАН	Иммуноглобулин А нефропатия	ЧРНС	Часто-рецидивирующий нефротический синдром
ИМТ	Индекс массы тела	ALMS	Исследование Aspreva по лечению
ИМН	Идиопатическая мембранозная нефропатия	APOL1	Аполипопротеин I
КлКр	Клиренс креатинина	CI	Доверительный интервал
КНИ	Ингибиторы кальцинейрина	ERT	Группа сбора доказательств
Кр	Креатинин сыворотки	GRADE	Grading of Recommendations
ММФ	Микофенолата мофетил	HBV	Вирус гепатита В
МЕ	Международные единицы	HCV	Вирус гепатита С
МНО	Международное нормализованное отношение	HR	Отношение рисков
МН	Мембранозная нефропатия	ISKDC	Международное исследование Заболеваний почек у детей
МПГН	Мембранопролиферативный гломерулонефрит	KDIGO	Улучшение глобальных исходов заболеваний почек
МПО	Миелопероксидаза	MEPEX	Метил-преднизолон или плазмообмен
НПГН	Некротизирующий и полулунный гломерулонефрит	MDRD	Модификация диеты при заболеваниях почек
ОКН	Острый канальцевый некроз	OR	Отношение шансов
ОПП	Острое почечное повреждение	RR	Относительный риск
ПКО	Отношение протеин-креатинин	uPCR	Коэффициент протеин/креатинин
ПРЗ	Потеиназа 3	RAVE	Ритуксимаб в лечении гранулематоза Вегенера и Микроскопического

Основные положения рекомендаций

Глава 2: основные принципы лечения гломерулярных заболеваний

Биопсия почки

Биопсия почки абсолютно необходима для установки диагноза. Она позволяет определить морфологический тип (вариант) повреждения, именно эти варианты и будут рассмотрены в рекомендациях. Единственным исключением является стероид-чувствительный нефротический синдром у детей – эта клиническое определение является достаточным для проведения инициальной терапии, и биопсия почки в таких случаях остается резервным методом исследования при атипичном клиническом ответе на терапию.

Глава 3: стероид-чувствительный нефротический синдром у детей

3.1: Лечение первого эпизода СЧНС

3.1.1: Мы рекомендуем назначать кортикостероидную терапию (преднизон или преднизолон)* на период не менее 12 недель. (1B)

3.1.1.1: Мы рекомендуем применять преднизон внутрь ежедневно в один прием (1B) в начальной дозе 60 мг/м²/сут или 2 мг/кг/сут, максимально до 60 мг/сут. (1D)

3.1.1.2: Мы рекомендуем назначать преднизон внутрь ежедневно в течение 4-6 недель (1C), с последующим переходом на прием препарата через день, начиная с дозы 40 мг/м² или 1,5 мг/кг (максимум 40 мг через день) в один прием (1D) в течение 2–5 месяцев, с постепенным снижением дозы. (1B)

3.2: Лечение рецидивирующего СЧНС кортикостероидами

3.2.1: Кортикостероидная терапия у детей с редкими рецидивами СЧНС:

3.2.1.1: У детей с редкими рецидивами СЧНС мы предлагаем проводить лечение преднизолоном в дозе 60 мг/м² или 2 мг/кг (максимально 60 мг/сут) в один прием до тех пор, пока не будет констатирована полная ремиссия в течение 3 дней. (2D)

3.2.1.2: После достижения ремиссии мы предлагаем назначать преднизон в дозе 40 мг/м² или 1,5 мг/кг (максимально 40 мг) в один прием через день в течение как минимум 4 недель. (2C)

3.2.2: Кортикостероидная терапия при часто-рецидивирующем (ЧР) и стероид-зависимом (СЗ) СЧНС:

3.2.2.1: При рецидивах ЧР и СЗ СЧНС мы предлагаем назначать преднизон ежедневно до тех пор, пока полная ремиссия не будет констатирована в течение не менее 3 дней, и затем преднизолон в режиме через день в течение не менее чем 3 месяцев. (2C)

3.2.2.2: У детей с ЧР и СЗ СЧНС мы предлагаем назначать преднизон в режиме через день в наивозможно низких дозах, необходимых для поддержания ремиссии, во избежание серьезных побочных эффектов. (2D)

3.2.2.3: У детей с СЗ СЧНС для поддержания ремиссии мы предлагаем назначать преднизон ежедневно в наивозможно меньших дозах, необходимых для поддержания ремиссии без серьезных побочных эффектов в тех случаях, когда режим приема через день не эффективен. (2D)

3.2.2.4: У детей с ЧР и СЗ СЧНС, получающих преднизон в режиме через день, мы предлагаем на период эпизодов респираторных и других инфекций назначать преднизон ежедневно, с целью уменьшения риска обострений. (2C)

*Преднизон и преднизолон являются эквивалентными препаратами, применяются в одинаковых дозах, и оба использовались в РКИ в зависимости от страны, где проводилось исследование. Все ссылки на преднизон в этой главе относятся к преднизону или преднизолону. Все ссылки на кортикостероиды внутрь относятся к преднизону или преднизолону.

3.3: Лечение ЧР и СЗ СЧНС кортикостероид-сберегающими препаратами

3.3.1: Мы рекомендуем назначать стероид-сберегающие препараты у детей с ЧР и СЗ СЧНС в тех случаях, когда развиваются побочные эффекты кортикостероидов. (1B)

3.3.2: При ЧР СЧНС мы рекомендуем использовать в качестве стероид-сберегающих препаратов алкилирующие агенты – циклофосфамид или хлорамбуцил. (1B) Мы предлагаем использовать алкилирующие агенты – циклофосфамид или хлорамбуцил, в качестве кортикостероид-сберегающих препаратов при СЗ СЧНС. (2C)

3.3.2.1: Мы предлагаем назначать циклофосфамид в дозе 2 мг/кг/с в течение 8-12 недель (максимальная кумулятивная доза 168 мг/кг). (2C)

3.3.2.2: Мы предлагаем не начинать терапию циклофосфамидом до тех пор, пока не будет достигнута ремиссия с помощью кортикостероидов. (2D)

3.3.2.3: Мы предлагаем назначать хлорамбуцил в дозе 0,1-0,2 мг/кг/сут в течение 8 недель (максимальная кумулятивная доза 11,2 мг/кг) в качестве альтернативы циклофосфамиду. (2C)

3.3.2.4: Мы предлагаем не проводить второй курс алкилирующих препаратов. (2D)

3.3.3: Мы рекомендуем использовать левамизол в качестве кортикостероид-сберегающего препарата. (1B)

3.3.3.1: Мы предлагаем назначать левамизол в дозе 2,5 мг/кг через день (2B) в течение как минимум 12 месяцев (2C), так как у большинства детей при отмене левамизола возникают рецидивы.

3.3.4: Мы рекомендуем использовать ингибиторы кальцинейрина, циклоспорин или такролимус, в качестве кортикостероид-сберегающих препаратов. (1C)

3.3.4.1: Мы предлагаем применять циклоспорин в начальной дозе 4-5 мг/кг/сут в два приема. (2C)

3.3.4.2: Мы предлагаем применять такролимус в начальной дозе 0,1 мг/кг/сут в два приема вместо циклоспорина в случае выраженных косметических побочных эффектов циклоспорина. (2D)

3.3.4.3: Мониторировать концентрацию ингибиторов кальцинейрина (КНИ) для уменьшения токсичности. (нет степени)

3.3.4.4: Мы предлагаем назначать КНИ в течение как минимум 12 месяцев, так как у большинства детей при отмене КНИ развиваются обострения. (2C)

3.3.5: Мы предлагаем применять ММФ в качестве кортикостероид-сберегающего препарата. (2C)

3.3.5.1: Мы предлагаем назначать ММФ в начальной дозе 1200 мг/м²/сут в два приема в течение как минимум 12 месяцев, так как у большинства детей при отмене ММФ развиваются рецидивы. (2C)

3.3.6: Мы предлагаем применять ритуксимаб только у тех детей с СЗ СЧНС, у кого частые рецидивы возникают, несмотря на применение оптимальных комбинаций преднизона и кортикостероид-сберегающих препаратов, или у тех, у кого развиваются серьезные побочные эффекты этой терапии. (2C)

3.3.7: Мы предлагаем не использовать мизорибин в качестве кортикостероид-сберегающего препарата при ЧР и СЗ СЧНС. (2C)

3.3.8: Мы рекомендуем не использовать азатиоприн в качестве кортикостероид-сберегающего препарата при ЧР и СЗ СЧНС. (1B)

3.4: Показания к биопсии почки

3.4.1: Показаниями у биопсии почки у детей с СЧНС являются (нет степени):

- отсутствие эффекта при рецидивах после первоначального ответа на кортикостероиды;
- высокий индекс подозрения в отношении иной основной патологии;

- ухудшение функции почек у детей, получающих КНИ.

3.5: Иммунизация у детей с СЧНС

3.5.1: Для уменьшения риска серьезных инфекций у детей с СЧНС следует (нет степени):

- проводить детям противопневмококковую вакцинацию.
- проводить вакцинацию против гриппа ежегодно детям, и всем, кто проживает с ними совместно.
- отложить вакцинацию живыми вакцинами до тех пор, пока доза преднизона не будет снижена до 1 мг/кг ежедневно (<20 мг/сут) или до 2 мг/кг через день (<40 мг через день).
- живые вакцины противопоказаны детям, получающим кортикостероид-сберегающие иммуносупрессивные препараты.
- для уменьшения риска инфицирования детей с подавленными иммунитетом – иммунизировать здоровых лиц, проживающих совместно с детьми живыми вакцинами, но обеспечить отсутствие контакта детей с выделениями мочевой, пищеварительной и дыхательной систем вакцинированных лиц в течение 3-6 недель после вакцинации.
- при контакте с ветряной оспой – не привитым детям, получающим иммуносупрессанты, при возможности назначать противозостерный иммуноглобулин

Глава 4: Стероид-резистентный нефротический синдром у детей

4.1: Оценка детей с СРНС

4.1.1: Мы предлагаем проводить лечение кортикостероидами как минимум 8 недель, прежде чем констатировать стероид-резистентность (2D)

4.1.2: для оценки детей с СРНС требуется (нет степени):

- диагностическая биопсия почки;
- оценка функции почек по СКФ и рСКФ;
- количественная оценка экскреции белка.

4.2: Рекомендации по лечению СРНС

4.2.1: Мы рекомендуем использовать ингибиторы кальцинейрина (КНИ) в качестве инициальной терапии у детей с СРНС. (1B)

4.2.1.1: Мы предлагаем проводить терапию КНИ в течение как минимум 6 месяцев, и прекращать ее, если к этому времени не достигнута частичная или полная ремиссия протеинурии. (2C)

4.2.1.2: Мы предлагаем продолжить терапию КНИ в течение как минимум 12 месяцев, если через 6 месяцев достигнута хотя бы частичная ремиссия. (2C)

4.2.1.3: Мы предлагаем комбинировать терапию малыми дозами кортикостероидов с терапией КНИ. (2D)

4.2.2: Мы рекомендуем проводить лечение иАПФ или БРА детям с СРНС. (1B)

4.2.3: У детей, не достигших ремиссии на терапии КНИ:

4.2.3.1: Мы предлагаем микофенолата мофетил (2D), высокие дозы кортикостероидов (2D) или комбинацию этих препаратов (2D) у детей, не достигших полной или частичной ремиссии на КНИ и кортикостероидах.

4.2.3.2: Мы предлагаем не назначать циклофосфамид детям с СРНС. (2B)

4.2.4: У пациентов с рецидивом нефротического синдрома после достижения полной ремиссии мы предлагаем возобновить терапию с использованием одной из следующих схем: (2C)

- кортикостероиды внутрь (2D);
- вернуться к тому иммуносупрессивному препарату, который ранее был эффективен (2D);

- использовать альтернативный иммуносупрессивный препарат для уменьшения кумулятивной токсичности (2D).

Глава 5: Болезнь минимальных изменений у взрослых

5.1: Лечение первого эпизода у взрослых с БМИ

5.1.1: Мы рекомендуем назначать кортикостероиды для инициальной терапии нефротического синдрома. (1C)

5.1.2: Мы предлагаем назначать преднизон или преднизолон * в дозе 1 мг/кг (максимально 80 мг) в сутки в один прием, или в дозе 2 мг/кг через день в один прием (максимально 120 мг). (2C)

5.1.3: Мы предлагаем продолжить инициальную терапию высокими дозами кортикостероидов, при их хорошей переносимости, на период как минимум 4 недель, если достигнута полная ремиссия, и максимально до 16 недель, если полная ремиссия не достигнута. (2C)

5.1.4: У пациентов, достигших ремиссии, мы предлагаем постепенное снижение дозы кортикостероидов в течение 6 месяцев после достижения ремиссии. (2D)

5.1.5: Для пациентов с относительными противопоказаниями или непереносимостью высоких доз кортикостероидов (например – неконтролируемый диабет, психические заболевания, тяжелый остеопороз), мы предлагаем циклофосфамид или КНИ согласно рекомендациям для пациентов с часто-рецидивирующей БМИ. (2D)

5.1.6: При редких рецидивах мы предлагаем использовать для инициальной терапии те же дозы и длительность применения кортикостероидов, как это указано в рекомендациях 5.1.2, 5.1.3, и 5.1.4. (2D)

*Преднизон и преднизолон являются эквивалентными препаратами, применяются в одинаковых дозах, и оба использовались в РКИ в зависимости от страны, где проводилось исследование. Все ссылки на преднизон в этой главе относятся к преднизону или преднизолону. Все ссылки на кортикостероиды внутрь относятся к преднизону или преднизолону.

5.2: ЧР/СЗ БМИ

5.2.1: Мы предлагаем использовать циклофосфамид внутрь в дозе 2-2,5мг/кг/сут в течение 8 недель. (2C)

5.2.2: Мы предлагаем использовать КНИ (циклоспорин 3-5 мг/кг/сут или такролимус 0,05-0,1 мг/кг/сут в два приема) в течение 1-2 лет у пациентов с ЧР/СЗ БМИ, если обострения возникают, несмотря на применение циклофосфамида, или у тех, кто хочет избежать нарушения репродуктивной функции. (2C)

5.2.3: Мы предлагаем применять ММФ в дозе 500-1000 мг x 2 раза в день ежедневно в течение 1-2 лет у пациентов, которые не переносят кортикостероиды, циклофосфамид и КНИ. (2D)

5.3: Кортикостероид-резистентная БМИ

5.3.1: Повторная оценка пациентов с кортикостероид-резистентностью для исключения других причин нефротического синдрома (нет степени)

5.4: Поддерживающая терапия

5.4.1: у пациентов с ОПП при БМИ мы предлагаем проводить заместительную почечную терапию при наличии показаний, но с одновременным применением кортикостероидов, как это указано в разделе – лечение первого эпизода БМИ. (2D)

5.4.2: Мы предлагаем не применять статины для коррекции гиперлипидемии и не применять иАПФ или БРА у нормотензивных пациентов для снижения протеинурии при лечении первого эпизода нефротического синдрома при БМИ. (2D)

Глава 6: Идиопатический фокальный сегментарный гломерулосклероз у взрослых

6.1: Первоначальная оценка ФСГС

6.1.1: Предпринять тщательное обследование для исключения вторичных форм ФСГС. (нет степени)

6.1.2: Не использовать генетическое обследование в рутинной практике. (нет степени)

6.2: Инициальная терапия ФСГС

6.2.1: Мы рекомендуем применять кортикостероиды и иммуносупрессанты только при идиопатическом ФСГС с клиническими признаками нефротического синдрома. (1C)

6.2.2: Мы предлагаем назначать преднизон* ежедневно в один прием в дозе 1 мг/кг (максимально 80 мг), или в режиме в один прием через день в дозе 2 мг/кг (максимально 120 мг). (2C)

6.2.3: Мы предлагаем в качестве инициальной терапии назначать высокие дозы кортикостероидов в течение как минимум 4 недель; продолжать кортикостероиды в высоких дозах при удовлетворительной переносимости максимально до 16 недель, или до достижения полной ремиссии, если она разовьется ранее 16 недель. (2D)

6.2.4: Мы предлагаем постепенно снижать дозу кортикостероидов в течение 6 месяцев после достижения полной ремиссии. (2D)

6.2.5: Мы предлагаем использовать КНИ в качестве терапии первой линии у пациентов с относительными противопоказаниями или непереносимостью высоких доз кортикостероидов (например – неконтролируемый диабет, психические заболевания, тяжелый остеопороз). (2D)

*Преднизон и преднизолон являются эквивалентными препаратами, применяются в одинаковых дозах и оба использовались в РКИ в зависимости от страны, где проводилось исследование. Все ссылки на преднизон в этой главе относятся к преднизону или преднизолону. Все ссылки на кортикостероиды внутрь относятся к преднизону или преднизолону.

6.3: Лечение рецидивов

6.3.1: Мы предлагаем проводить лечение рецидива нефротического синдрома согласно рекомендациям для рецидивирующей БМИ у взрослых (см. Главы 5.1 и 5.2). (2D)

6.4: Лечение стероид-резистентного ФСГС

6.4.1: Для стероид-резистентного ФСГС мы предлагаем использовать циклоспорин в дозе 3-5 мг/кг/сут в два приема в течение как минимум 4-6 месяцев. (2B)

6.4.2: При достижении частичной или полной ремиссии мы предлагаем продолжить лечение циклоспорином в течение как минимум 12 месяцев, с последующим постепенным снижением дозы. (2D)

6.4.3: У пациентов с стероид-резистентным ФСГС и непереносимостью циклоспорина мы предлагаем применение комбинации микофенолата мофетила и высоких доз дексаметазона. (2C)

Глава 7: Идиопатическая мембранозная нефропатия

7.1: Оценка МН

7.1.1: Провести соответствующее обследование для исключения вторичных причин во всех случаях морфологически доказанной МН. (нет степени)

7.2: Отбор взрослых пациентов с ИМН для лечения иммуносупрессивными препаратами (см. Рекомендации для детей с ИМН 7.8).

7.2.1: Мы рекомендуем начинать инициальную терапию только пациентам с нефротическим синдромом и при наличии одного из следующих условий:

- экскреция белка превышает 4 г/сут, сохраняется на уровне более 50 % от исходного, И не имеет тенденции к снижению на фоне антигипертензивной и антипротеинурической терапии в течение периода наблюдения как минимум 6 месяцев; (1B)
- имеются тяжелые, инвалидизирующие и жизне-угрожающие симптомы,

связанные с нефротическим синдромом; (1С)

- креатинин сыворотки повышается на 30% или более в течение 6-12 месяцев от момента установки диагноза (но рСКФ не менее 25-30 мл/мин/1,73 м²), и эти изменения не могут быть объяснены другими осложнениями. (2С)

7.2.2: Не применять иммуносупрессивную терапию у пациентов со стабильным креатинином >3,5 мг/дл (>309 мкмоль/л) (или рСКФ <30 мл/мин на 1,73 м²) и уменьшением размеров почек по данным ультразвукового исследования (длина почки <8 см), или у пациентов с тяжелыми или потенциально жизне-угрожающими инфекциями. (нет степени)

7.3: Инициальная терапия ИМН

7.3.1: Мы рекомендуем проводить инициальную терапию 6-месячным курсом с чередованием циклов кортикостероидов внутрь и внутривенно, и алкилирующих препаратов (см. Таблицу 15). (1В)

7.3.2: Мы предлагаем использовать для инициальной терапии скорее циклофосфамид, чем хлорамбуцил. (2В)

7.3.3: При отсутствии достижения ремиссии мы рекомендуем вести пациентов консервативно в течение как минимум 6 месяцев после завершения этой терапии, прежде чем констатировать безуспешность лечения, если только не отмечается резкого снижения функции почек или развития жизне-угрожающих симптомов, связанных с нефротическим синдромом (см. также рекомендацию 7.2.1). (1С)

7.3.4: Выполнять повторную биопсию почки только если у пациента отмечается быстрое снижение функции почек (удвоение креатинина сыворотки в течение 1-2 месяцев наблюдения) при отсутствии массивной протеинурии (>15 г/сут). (нет степени)

7.3.5: Модифицировать дозу циклофосфамида или хлорамбуцила в соответствии с возрастом больного и рСКФ. (нет степени)

7.3.6: Мы предлагаем постоянное ежедневное (не циклическое) использование алкилирующих препаратов, которое также может быть эффективно, но ассоциировано с большим риском токсичности, особенно при длительности применения в течение >6 месяцев (2С)

7.4: Альтернативные режимы для инициальной терапии ИМН: терапия КНИ

7.4.1: Мы рекомендуем использовать циклоспорин или такролимус в течение как минимум 6 месяцев у пациентов, отвечающих критериям проведения инициальной терапии (как это описано в Рекомендации 7.2.1), которые отказываются от циклического применения кортикостероидов/алкилирующих препаратов, или имеют противопоказания к этим препаратам. (см. Таблицу 18 для специальных рекомендаций по дозировке.) (1С)

7.4.2: Мы предлагаем отменять КНИ у пациентов, которые не достигли полной или частичной ремиссии в течение 6 месяцев лечения. (2С)

7.4.3: Мы предлагаем снижать дозу КНИ с интервалами в 4-8 недель до 50% от начальной дозы, если ремиссия сохраняется, и нет признаков КНИ-токсичности, ограничивающей лечение, и продолжать терапию в течение как минимум 12 месяцев. (2С)

7.4.4: Мы предлагаем регулярно мониторировать уровень КНИ в крови в период инициальной терапии, а также при выявлении необъяснимого повышения креатинина крови (>20%) в любом периоде лечения. (нет степени) (см. Таблицу 18 для специальных рекомендаций по дозированию КНИ.)

7.5: Режимы, не рекомендуемые и не предлагаемые для инициальной терапии ИМН

7.5.1: Мы рекомендуем не применять монотерапию кортикостероидами в качестве инициального лечения ИМН. (1В)

7.5.2: Мы предлагаем не применять монотерапию ММФ для инициального лечения ИМН. (2С)

7.6: Лечение ИМН, резистентной к рекомендуемой инициальной терапии

7.6.1: Мы предлагаем проводить лечение пациентов, резистентных к инициальной терапии алкилирующими препаратами/кортикостероидами с использованием КНИ. (2C)

7.6.2: Мы предлагаем проводить лечение пациентов, резистентных к инициальной терапии КНИ с использованием алкилирующих препаратов/кортикостероидов. (2C)

7.7: Лечение рецидивов нефротического синдрома у взрослых с ИМН

7.7.1: Мы предлагаем проводить лечение рецидивов нефротического синдрома повторными курсами тех же препаратов, которые ранее вызвали ремиссию. (2D)

7.7.2: В тех случаях, когда в качестве инициальной терапии использовались циклические 6-месячные курсы кортикостероидов/алкилирующих препаратов (см. Рекомендацию 7.2.1), мы предлагаем повторять эту схему для лечения рецидивов не более одного раза. (2B)

7.8: Лечение ИМН у детей

7.8.1: Мы предлагаем проводить лечение ИМН у детей согласно рекомендациям по лечению ИМН у взрослых. (2C) (см. Рекомендации 7.2.1 и 7.3.1.)

7.8.2: Мы предлагаем не назначать детям более одного курса циклической терапии кортикостероидами/алкилирующими препаратами. (2D)

7.9: Профилактическое назначение антикоагулянтов при ИМН

7.9.1: Мы предлагаем проводить профилактическую антикоагулянтную терапию с использованием варфарина внутрь пациентам с ИМН и нефротическим синдромом при значительном снижении сывороточного альбумина (<2,5 г/дл [$<25\text{г/л}$]) и наличии дополнительных факторов риска тромбозов. (2C)

Глава 8: Идиопатический мембранопрлиферативный гломерулонефрит

8.1: Оценка МПГН

8.1.1: Обследовать пациентов с гистологической (светооптической) картиной МПГН для выявления основного заболевания прежде чем решать вопрос о применении специфической терапии (см. Таблицу 20). (нет степени)

8.2: Лечение идиопатического МПГН

8.2.1: В тех случаях, когда у взрослых пациентов и детей МПГН протекает с нефротическим синдромом и прогрессирующим снижением почечной функции, и рассматривается как идиопатический, мы предлагаем в качестве инициальной терапии назначать циклофосфамид внутрь или ММФ в сочетании с низкими дозами кортикостероидов через день или ежедневно, на срок не более 6 месяцев. (2D)

Глава 9: Гломерулонефриты, связанные с инфекциями

9.1: Мы предлагаем проведение адекватного лечения инфекционного заболевания и стандартные подходы к лечению почечных проявлений для следующих гломерулонефритов, связанных с инфекциями: (2D)

- постстрептококковый ГН;
- ГН при инфекционном эндокардите;
- шунт-нефрит.

9.2: ГН, связанный с HCV-инфекцией (см. также опубликованные Рекомендации KDIGO по Предотвращению, Диагностике, Оценке и Лечение Гепатита С при Хронической Болезни Почек.)

9.2.1: Для HCV-инфицированных пациентов с ХБП 1 и 2 ст. и ГН, мы предлагаем комбинированную антиретровирусную терапию с использованием пегилированного интерферона и рибавирина, также как и для общей популяции. (2C) [основано на Рекомендации KDIGO HCV 2.2.1]

9.2.1.1: Доза рибавирина должна быть модифицирована в зависимости от переносимости пациентом и состояния почечной функции (нет степени)

9.2.2: Для HCV-инфицированных пациентов с ХБП 3, 4, и 5 не на диализе ст., мы

предлагаем проводить монотерапию пегилированным интерфероном в дозировках, модифицированных в соответствии с состоянием почечной функции. (2D)
[основано на Рекомендации KDIGO HCV 2.2.2]

9.2.3: Для пациентов с HCV и смешанной криоглобулинемией (IgG/IgM), нефротической протеинурией и признаками прогрессирующего заболевания почек, или с явным обострением криоглобулинемии мы предлагаем лечение плазмаферезом, ритукисмабом, или циклофосфамидом, в сочетании с метилпреднизолоном в/в и проведение сопутствующей противовирусной терапии. (2D)

9.3: ГН, связанный с HBV-инфекцией

9.3.1: Для пациентов с HBV-инфекцией и ГН мы предлагаем проводить терапию интерфероном- α или аналогами нуклеозидов, как это рекомендуется для общей популяции стандартными клиническими рекомендациями по лечению HBV-инфекции (см Таблицу 23). (1C)

9.3.2: Мы рекомендуем модифицировать дозы противовирусных препаратов в соответствии с состоянием почечной функции. (1C)

9.4: Гломерулярные заболевания, связанные с ВИЧ-инфекцией

9.4.1: Мы рекомендуем проводить антиретровирусную терапию всем пациентам с гистологическим доказанной ВИЧ-ассоциированной нефропатией, независимо от количества CD4. (1B)

9.5: Нефропатии, ассоциированные с шистосомозом, филяриозом и малярией

9.5.1: Для пациентов с ГН и сопутствующими малярией, шистосомозом или филяриозом мы предлагаем проводить адекватную терапию противопаразитарными препаратами в дозах, необходимых для эрадикации возбудителей. (нет степени)

9.5.2: Мы предлагаем не использовать кортикостероиды и иммуносупрессанты для лечения ГН, ассоциированного с шистосомозом, так как считается, что ГН является непосредственным следствием инфекции и иммунного ответа на нее. (2D)

9.5.3: Мы предлагаем выполнять посев крови на сальмонеллез всем пациентам с гепато-лиенальным шистосомозом, у которых имеются изменения в анализах мочи и/или снижение СКФ. (2C)

9.5.3.1: Мы предлагаем проводить антисальмонеллезную терапию всем пациентам с положительными результатами посева крови на сальмонеллу. (2C)

Глава 10: Иммуноглобулин-А нефропатия

10.1: Первоначальная оценка риска прогрессирования заболевания почек

10.1.1: Обследовать всех пациентов с гистологически доказанной ИГАН для исключения причин вторичной ИГАН. (нет степени)

10.1.2: Оценивать риск прогрессирования по уровню протеинурии, артериального давления и рСКФ на момент установки диагноза и в течение периода наблюдения. (нет степени)

10.1.3: Для оценки прогноза могут использоваться гистологические изменения. (нет степени)

10.2: Антипротеинурическая и антигипертензивная терапия

10.2.1: Мы рекомендуем длительное лечение иАПФ или БРА при протеинурии >1 г/сут, с повышением дозы препаратов в зависимости от артериального давления. (1B)

10.2.2: Мы предлагаем лечение иАПФ или БРА при протеинурии от 0,5 до 1 г/сут (у детей от 0,5 до 1 г/сут на $1,73\text{м}^2$). (2D)

10.2.3: Мы предлагаем повышение дозы иАПФ или БРА до максимально переносимой с тем, чтобы достичь протеинурии <1 г/сут. (2C)

10.2.4: При ИГАН целевым следует считать артериальное давление $<130/80$ мм рт.ст. для пациентов с протеинурией <1 г/сут, и $<125/75$ мм рт.ст. при исходной

протеинурии >1 г/сут (см. Главу 2). (нет степени)

10.3: Кортикостероиды

10.3.1: Для пациентов с персистирующей протеинурией >1 г/сут несмотря на 3-6 месячное оптимальное поддерживающее лечение (включая иАПФ или БРА и контроль артериального давления), и СКФ >50 мл/мин на 1,73 м², мы предлагаем проведение 6-месячного курса кортикостероидной терапии. (2C)

10.4: Иммуносупрессивные препараты (циклофосфамид, азатиоприн, ММФ, циклоспорин)

10.4.1: Мы предлагаем не применять сочетание кортикостероидов с циклофосфамидом или азатиоприном у пациентов с ИГАН (за исключением случаев ИГАН с полулуниями и быстро прогрессирующим снижением функции почек (см. Рекомендацию 10.6.3). (2D)

10.4.2: Мы предлагаем не использовать иммуносупрессивные препараты у пациентов с СКФ <30 мл/мин на 1,73 м², за исключением случаев ИГАН с полулуниями и быстро прогрессирующим снижением функции почек (см. Раздел 10.6). (2C)

10.4.3: Мы предлагаем не использовать ММФ для лечения ИГАН. (2C)

10.5: Другие виды лечения

10.5.1: Применение рыбьего жира

10.5.1.1: Мы предлагаем использовать рыбий жир для лечения ИГАН при персистировании протеинурии >1 г/сут, несмотря на 3–6 месячное оптимальное поддерживающее лечение (включая иАПФ или БРА и контроль артериального давления). (2D)

10.5.2: Дезагреганты

10.5.2.1: Мы предлагаем не использовать дезагреганты для лечения ИГАН. (2C)

10.5.3: Тонзиллэктомия

10.5.3.1: Мы предлагаем не проводить тонзиллэктомию при ИГАН. (2C)

10.6: Атипичные формы ИГАН

10.6.1: БМИ с мезангиальными депозитами IgA

10.6.1.1: У пациентов с нефротическим синдромом и гистологическими признаками БМИ с мезангиальными депозитами IgA при биопсии почки, мы рекомендуем проводить лечение как при БМИ (см. Главу 5). (2B)

10.6.2: ОПП, ассоциированное с макрогематурией

10.6.2.1: Выполнять повторную биопсию почки у пациентов с ИГАН и ОПП, ассоциированным с макрогематурией, если через 5 дней после начала снижения почечной функции не наступает улучшение. (нет степени)

10.6.2.2: Мы предлагаем проводить поддерживающую терапию ОПП при ИГАН, если при биопсии, выполненной во время эпизода макрогематурии, имеются только гистологические признаки ОКН с эритроцитарными цилиндрами в просвете канальцев. (2C)

10.6.3: ИГАН с полулуниями

10.6.3.1: Полулуной ИГАН считается ИГАН с полулуниями более чем в 50% клубочков по данным биопсии и быстро прогрессирующим ухудшением функции почек. (нет степени)

10.6.3.2: Мы предлагаем применять стероиды и циклофосфамид у пациентов с быстро прогрессирующей полулуной ИГАН, по схеме, аналогичной схеме лечения АНЦА-васкулитов (см. Главу 13). (2D)

Глава 11: Нефрит при пурпуре Геноха-Шенляйна

11.1: Лечение ГШП-нефрита у детей

11.1.1: У детей с ГШП-нефритом и персистирующей протеинурией $> 0,5-1$ г/сут на 1,73 м² мы предлагаем проводить лечение иАПФ или БРА. (2D)

11.1.2: У детей с протеинурией > 1 г/сут на 1,73 м², персистирующей, несмотря на

применение иАПФ или БРА, и СКФ >50мл/мин на 1,73 м², мы предлагаем проводить лечение так же, как и при ИГАН – 6 месячным курсом кортикостероидной терапии (см. Главу 10). (2D)

11.2: Лечение полулунного ГШП-нефрита у детей

11.2.1: У детей с полулунным ГШП-нефритом и нефротическим синдромом и/или ухудшением функции почек мы предлагаем проводить лечение так же, как при полулунной ИГАН (см. Рекомендацию 10.6.3). (2D)

11.3: Предотвращение ГШП-нефрита у детей

11.3.1: Мы рекомендуем не использовать кортикостероиды для предотвращения ГШП-нефрита. (1B)

11.4: ГШП-нефрит у взрослых

11.4.1: Мы предлагаем проводить лечение ГШП-нефрита у взрослых так же, как у детей. (2D)

Глава 12: Волчаночный нефрит

12.1: Класс I ВН (минимальный мезангиальный ВН)

12.1.1: Мы предлагаем проводить лечение пациентов с классом I ВН в зависимости от выраженности внепочечных проявлений волчанки. (2D)

12.2: Класс II ВН (мезангио-пролиферативный ВН)

12.2.1: Проводить лечение пациентов с классом II ВН и протеинурией <1 г/сут в зависимости от внепочечных проявлений волчанки (2D)

12.2.2: Мы предлагаем проводить лечение класса II ВН с протеинурией > 3 г/сут кортикостероидами или КНИ, как это описано для БМИ (см. Главу 5). (2D)

12.3: Класс III ВН (очаговый ВН) и класс IV ВН (диффузный ВН) – инициальная терапия

12.3.1: Мы рекомендуем инициальную терапию кортикостероидами (1A), в сочетании с циклофосфамидом (1B) или ММФ (1B).

12.3.2: При ухудшении течения ВН (повышение креатинина крови, нарастание протеинурии) в течение первых 3 месяцев лечения, мы предлагаем произвести смену режима инициальной терапии на альтернативный рекомендованный, или провести повторную биопсию почки для определения дальнейшей тактики лечения. (2D)

12.4: Класс III ВН (очаговый ВН) и класс IV ВН (диффузный ВН) – поддерживающая терапия

12.4.1: Мы рекомендуем, после завершения инициальной терапии, проводить пациентам с классом III и IV ВН поддерживающую терапию азатиоприном (1,5-2,5 мг/кг/сут) или ММФ (1-2 г/сут в два приема), и низкими дозами кортикостероидов внутрь (эквивалентными ≤10 мг/сут преднизона). (1B)

12.4.2: Мы предлагаем использовать КНИ и низкие дозы кортикостероидов для поддерживающей терапии у пациентов, которые не переносят ММФ и азатиоприн. (2C)

12.4.3: Мы предлагаем после достижения полной ремиссии продолжать поддерживающую терапию в течение как минимум 1 года, прежде чем рассматривать вопрос о дальнейшем постепенном снижении объема иммуносупрессии. (2D)

12.4.4: Если полная ремиссия не достигнута в течение 12 месяцев поддерживающей терапии, следует решить вопрос о повторной биопсии почки прежде чем определять показания к изменению терапии. (нет степени)

12.4.5: Если в период уменьшения объема поддерживающей терапии ухудшается функция почек и/или нарастает протеинурия, мы предлагаем усилить терапию до уровня, который позволял контролировать проявления ВН. (2D)

12.5: Класс V ВН (мембранозный ВН)

12.5.1: Мы предлагаем проводить лечение пациентов с классом V ВН, нормальной функцией почек и суб-нефротической протеинурией антипротеинурическими и

антигипертензивными препаратами, и назначать кортикостероиды и иммуносупрессанты, только если имеются показания со стороны внепочечных проявлений системной красной волчанки. (2D)

12.5.2: Мы предлагаем проводить лечение пациентов с «чистым» классом V ВН и персистирующей нефротической протеинурией кортикостероидами в сочетании с иммуносупрессивными препаратами: циклофосфамидом (2С), или КНИ (2С), или ММФ (2D), или азатиоприном (2D).

12.6: Общие принципы лечения ВН

12.6.1: Мы предлагаем всем пациентам с ВН любого класса проводить лечение гидроксихлорохином (в максимальной суточной дозе 6-6,5мг/кг идеального веса тела), если нет специфических противопоказаний к этому препарату. (2С)

12.7: Класс VI ВН (склерозирующий ВН)

12.7.1: Мы рекомендуем пациентам с классом VI ВН проводить лечение кортикостероидами и иммуносупрессантами, только если имеются показания со стороны внепочечных проявлений системной красной волчанки. (2D)

12.8: Обострения ВН

12.8.1: Мы предлагаем проводить лечение обострений ВН, возникших после достижения полной или частичной ремиссии, по тем же схемам инициальной и поддерживающей терапии, которые были эффективны для достижения первоначальной ремиссии. (2В)

12.8.1.1: Если повторное проведение инициальной терапии ведет к риску накопления высокой кумулятивной дозы циклофосфамида, мы предлагаем использовать режим без циклофосфамида (Режим D). (2В)

12.8.2: Если имеется подозрение, что гистологический класс ВН изменился, или не ясно, зависит ли повышение креатинина крови и/или нарастание протеинурии от выраженности активных или хронических изменений, следует выполнить повторную биопсию почки. (нет степени)

12.9: Лечение рефрактерных форм заболевания

12.9.1: У пациентов с нарастанием креатинина крови и/или протеинурии после завершения инициальной терапии, проведенной согласно одному из рекомендованных режимов, целесообразно выполнение повторной биопсии почки для дифференциальной диагностики между активным ВН и сморщиванием почек. (нет степени)

12.9.2: Лечение пациентов с нарастанием креатинина крови и/или протеинурии, у которых сохраняется активность ВН следует проводить в альтернативном режиме инициальной терапии (см. раздел 12.3). (нет степени)

12.9.3: Для пациентов, не ответивших более чем на один режим инициальной терапии (см. раздел 12.3), мы предлагаем проводить лечение ритуксимабом, в/в иммуноглобулином или КНИ. (2D)

12.10: Системная красная волчанка и тромботическая микроангиопатия

12.10.1: Мы предлагаем проводить лечение антифосфолипидного синдрома (АФС) с поражением почек у пациентов с системной красной волчанкой, с ВН или без него, с помощью антикоагулянтов (целевое международное нормализованное отношение [МНО] 2-3). (2D)

12.10.2: Пациентам с системной красной волчанкой и тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) мы предлагаем проводить процедуры плазмообмена, так же, как пациентам с ТТП без волчанки. (2D)

12.11: Системная красная волчанка и беременность

12.11.1: Мы предлагаем рекомендовать женщинам отложить наступление беременности до достижения полной ремиссии ВН. (2D)

12.11.2: Мы рекомендуем не использовать циклофосфамид, ММФ, иАПФ и БРА во время беременности. (1А)

12.11.3: Мы предлагаем продолжить терапию гидроксихлорохином во время беременности. (2B)

12.11.4: При наступлении беременности мы рекомендуем переводить пациенток, получавших лечение ММФ, на азатиоприн. (1B)

12.11.5: При развитии обострения ВН во время беременности мы рекомендуем проводить лечение кортикостероидами и, в зависимости от тяжести обострения, азатиоприн. (1B)

12.11.6: При наступлении беременности у пациенток, получающих кортикостероиды или азатиоприн, мы предлагаем не снижать дозы этих препаратов в период беременности и как минимум в течение 3 месяцев после родоразрешения. (2D)

12.11.7: Мы предлагаем применять малые дозы аспирина во время беременности для уменьшения риска потери плода. (2C)

12.12: ВН у детей

12.12.1: Мы предлагаем проводить лечение ВН у детей по тем же схемам, что и ВН у взрослых, и дозировать препараты в зависимости от площади поверхности тела и СКФ. (2D)

Глава 13: Пауци-иммунный фокальный и сегментарный некротизирующий гломерулонефрит

13.1: Инициальная терапия пауци-иммунного фокального и сегментарного некротизирующего ГН

13.1.1: Мы рекомендуем циклофосфамид и кортикостероиды в качестве инициальной терапии. (1A)

13.1.2: Мы рекомендуем ритуксимаб и кортикостероиды в качестве альтернативного режима инициальной терапии у пациентов с менее тяжелыми формами заболевания и тем, у кого имеются противопоказания к циклофосфамиду. (1B)

13.2: Особые популяции больных

13.2.1: Мы рекомендуем дополнительно проведение плазмафереза пациентам, требующим диализа, и пациентам с быстро нарастающим креатинином крови. (1C)

13.2.2: Мы предлагаем дополнительно проведение плазмафереза пациентам с диффузными легочными кровотечениями. (2C)

13.2.3: Мы предлагаем дополнительно проведение плазмафереза пациентам с перекрестным синдромом – сочетанием АНЦА-васкулита и анти-ГБМ ГН, в соответствии с предложенными критериями и режимами для анти-ГБМ ГН (см. Главу 14). (2D)

13.2.4: Мы предлагаем отменять терапию циклофосфамидом через 3 месяца у пациентов, остающихся диализ-зависимыми и не имеющих внепочечных проявлений заболевания. (2C)

13.3: Поддерживающая терапия

13.3.1: Пациентам, достигшим ремиссии, мы рекомендуем проводить поддерживающую терапию. (1B)

13.3.2: Мы предлагаем проводить поддерживающую терапию как минимум в течение 18 месяцев у пациентов, остающихся в полной ремиссии. (2D)

13.3.3: Мы рекомендуем не проводить поддерживающую терапию пациентам, остающимся диализ-зависимыми и не имеющим внепочечных проявлений заболевания. (1C)

13.4: Выбор препаратов для поддерживающей терапии

13.4.1: Мы рекомендуем азатиоприн в дозе 1-2 мг/кг/сут внутрь в качестве поддерживающей терапии. (1B)

13.4.2: У пациентов с непереносимостью азатиоприна мы предлагаем применять в качестве поддерживающей терапии ММФ в дозе до 1 г два раза в день. (2C)

13.4.3: Мы предлагаем применять триметоприм-сульфаметоксазол в качестве дополнительного препарата для поддерживающей терапии у пациентов с поражением верхних дыхательных путей. (2B)

13.4.4: Мы предлагаем использовать метотрексат (в начальной дозе 0,3 мг/кг/нед, максимально 25 мг/нед) для поддерживающей терапии у пациентов с непереносимостью азатиоприна и ММФ, но только если СКФ > 60 мл/мин. (1C)

13.4.5: Мы рекомендуем не использовать этанерсепт в качестве дополнительной терапии. (1A)

13.5: Лечение обострений

13.5.1: Мы рекомендуем проводить лечение тяжелых обострений АНЦА-васкулитов (с развитием орган-угрожающих и жизне-угрожающих симптомов) согласно рекомендациям по проведению инициальной терапии (см. раздел 13.1). (1C)

13.5.2: Менее тяжелые обострения АНЦА-васкулитов мы предлагаем лечить возобновлением иммуносупрессивной терапии или увеличением ее интенсивности, но без применения циклофосфамида (назначение кортикостероидов или увеличение их дозы с азатиоприном или ММФ, либо без них). (2C)

13.6: Лечение рефрактерных форм заболевания

13.6.1: При АНЦА ГН, резистентном к индукционной терапии циклофосфамидом и кортикостероидами, мы рекомендуем добавить к лечению ритукисмаб (1C), и предлагаем в качестве альтернативы использовать в/в иммуноглобулин (2C), или плазмаферез (2D).

13.7: Мониторинг

13.7.1: Мы предлагаем не менять режим иммуносупрессии на основании только изменений титров АНЦА. (2D)

13.8: Трансплантация

13.8.1: Мы рекомендуем отложить трансплантацию почки до тех пор, пока длительность полной ремиссии внепочечных проявлений не составит 12 месяцев. (1C)

13.8.2: Мы рекомендуем не откладывать трансплантацию пациентам, находящимся в стадии полной ремиссии, но остающимся АНЦА-позитивными. (1C)

Глава 14: Лечение гломерулонефрита, обусловленного антителами к гломерулярной базальной мембране

14.1: Лечение анти-ГБМ ГН

14.1.1: Мы рекомендуем начинать иммуносупрессию циклофосфамидом, кортикостероидами и плазмаферезом (см. таблицу 31) всем пациентам с анти-ГБМ ГН, за исключением тех, кто является диализ-зависимым на момент установки диагноза, по данным адекватной нефробиопсии имеет 100% полулуний, и не имеет легочных кровотечений. (1B)

14.1.2: Лечение анти-ГБМ ГН следует начинать безотлагательно, как только диагноз подтвержден. Если имеется высокий индекс подозрения, целесообразно начать лечение высокими дозами кортикостероидов и плазмаферезом (см. Таблицу 31), и проводить его пока диагноз не будет подтвержден. (нет степени)

14.1.3: Мы рекомендуем не проводить поддерживающую иммуносупрессивную терапию при анти-ГБМ ГН. (1D)

14.1.4: Трансплантацию почки после анти-ГБМ ГН следует отложить до тех пор, пока антитела к ГБМ не будут отсутствовать в крови в течение как минимум 6 месяцев. (нет степени)

Таблицы

Таблица 9 | Причины ФСГС

Идиопатический (первичный) ФСГС

Вторичный ФСГС

1). Семейный

- a. Мутации α -actinin 4
- b. Мутации NPHS1 (нефритн)
- c. Мутации NPHS2 (подоцин)
- d. Мутации WT-
- e. Мутации TRPC6
- f. Мутации SCARB2 (LIMP2)
- g. Мутации INF2 (формин)
- h. Мутации CD2-ассоциированного белка
- i. Митохондриальные цитопатии

2). Вирус-ассоциированный

- a. ВИЧ-ассоциированная нефропатия
- b. Парвовирус В19

3). Лекарства

- a. Героиновая нефропатия
- b. Интерферон- α
- c. Литий
- d. Памидронат/алендронат
- e. Анаболические стероиды

4). Адаптивный структурно-функциональный ответ, вероятно медируемый гипертрофией клубочков или гиперфилтрацией

4.1 Уменьшение массы почечной ткани

- a. Олигомеганефрония
- b. Единственная почка (агенезия)
- c. Дисплазия почечной ткани
- d. Кортикальный некроз
- e. Рефлюкс-нефропатия
- f. Нефрэктомия
- g. Хроническая трансплантационная нефропатия
- h. Поздняя стадия любого заболевания почек со снижением массы действующих нефронов

4.2 Изначально нормальная масса почечной ткани

- a. Сахарный диабет
- b. Гипертензия
- c. Ожирение
- d. Врожденные «синие» пороки сердца
- e. Серповидно-клеточная анемия

5). Злокачественные новообразования (лимфома)

б). Неспецифические ФСГС-подобные изменения, вызванные сморщиванием почек при гломерулярных заболеваниях

- a. Очаговый пролиферативный гломерулонефрит (IgA-нефропатия, волчаночный нефрит, малоиммунный очаговый некротизирующий и полулунный ГН)
- b. Наследственный нефрит (синдром Альпорта)
- c. Мембранозная гломерулопатия
- d. Тромботическая микроангиопатия

Адаптировано из Deegens JK, Steenbergen EJ, Wetzels JF. Review on diagnosis and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. Neth J Med 2008; 66: 3-12 with permission from Van Zuiden Communications B.V.;155 accessed <http://www.njmonline.nl/getpdf.php?t=a&id=10000260>.

Таблица 14 | Известные причины МН

<p>Аутоиммунные Аутоиммунные заболевания Системная красная волчанка Ревматоидный артрит Смешанное заболевание соединительной ткани Дерматомиозит Анкилозирующий спондилит Системная склеродермия Миастения gravis Буллезный пемфигоид Аутоиммунный тиреоидит Синдром Шегрена Височный артериит Болезнь Крона Реакция трансплантат-против хозяина</p>	<p>Инфекции Гепатит В Гепатит С Вирус иммунодефицита человека Малярия Шистосомиаз Филяриаз Сифилис Эндокардит (вызванный энетрококком) Эхококкоз Лепра</p>
Злокачественные новообразования	
<p><i>Карциномы</i> Легких Пищевода Толстой кишки Молочной железы Желудка Почки Яичников Простаты Полости рта и гортани</p>	<p><i>Не карциномы</i> Ходжкинская лимфома Не-ходжкинская лимфома Хронический лимфолейкоз Мезотелиома Меланома Опухоль Вильмса Аденома печени Ангиофолликулярная лимфома Шваннома Нейробластома Ганглионейрома надпочечников</p>
<p>Лекарства/токсины Золото Пеницилламин Буцилламин Ртутные препараты Каптоприл Пробеницид Триметадион Нестероидные противовоспалительные препараты Ингибиторы циклооксигеназы-2 Клопидогрель Литий Формальдегид Углеводородные соединения</p>	<p>Редкие Сахарный диабет (ассоциация ли причина?) Саркоидоз Серповидно-клеточная анемия Поликистоз Дефицит α1-антитрипсина Болезнь Вебера-Кристиана Первичный билиарный цирроз Системный мастоцитоз Синдром Гиен-Барре Уртикарный васкулит Гемолитико-уремический синдром Герпетиформный дерматит Миелодисплазия</p>

Таблица 15 | Циклическая кортикостероидно-цитостатическая терапия при ИМН («схема Понтичелли»)

Месяц 1: в/в метил-преднизолон (1 г) ежедневно трижды затем внутрь метил-преднизолон (0,5 мг/кг/сут) в течение 27 дней

Месяц 2: Хлорамбуцил внутрь (0,15-0,2 мг/кг/сут), или циклофосфамид внутрь (2,0 мг/кг/сут) в течение 30 дней*

Месяц 3: Повторить месяц 1

Месяц 4: Повторить месяц 2

Месяц 5: Повторить месяц 1

Месяц 6: Повторить месяц 2

*Контролировать креатинин сыворотки, альбумин, лейкоциты периферической крови и экскрецию белка с мочой каждые 2 недели в течение первых 2 месяцев, затем ежемесячно до 6 месяцев. Если количество лейкоцитов в периферической крови снижается до $<3500/mm^3$, отменить хлорамбуцил или циклофосфамид до восстановления лейкоцитов до $>4000/mm^3$.

Таблица 18 | Режимы применения КНИ при ИМН

Циклоспорин: 3,5-5,0 мг/кг/сут внутрь в два приема в равных дозах с интервалом в 12 часов, в комбинации с преднизолоном 0,15 мг/кг/сут, в течение 6 месяцев. Мы предлагаем начинать терапию с наименьшей рекомендованной дозы и постепенно повышать ее при необходимости, во избежание острой нефротоксичности (Сандимун®, Неорал®, и генерики циклоспорина считаются эквивалентными).

Такролимус: 0,05-0,075 мг/кг/сут внутрь в два приема с интервалом в 12 часов, без преднизолона, в течение 6-12 месяцев. Мы предлагаем начинать терапию с наименьшей рекомендованной дозы и постепенно повышать ее при необходимости, во избежание острой нефротоксичности.

Примечание: необходимо мониторировать концентрацию препаратов в крови

Таблица 20 | Заболевания, ассоциированные с гистологической картиной мембрано-пролиферативного ГН

Хронические инфекции (особенно гепатит С)
 Аутоиммунные заболевания (особенно ВН)
 Моноклональные гаммапатии (особенно, болезнь отложения легких цепей и болезнь моноклонального IgG)
 Нарушения регуляции комплемента (особенно дефицит фактора Н)
 Хронические тромботические микроангиопатии и их последствия

Таблица 21 | Инфекции, ассоциированные с гломерулонефритом

<p>Бактериальные <i>Mycobacterium leprae, M. tuberculosis</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Salmonella typhi, S. paratyphi, S. typhimurium</i> <i>Streptococcus pneumoniae, S. viridans, S. pyogenes</i> <i>Staphylococcus aureus, S. epidermidis, S. albus</i> <i>Leptospira speciosa</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i> <i>Coxiella burnettii</i> <i>Brucella abortus</i> <i>Listeria monocytogenes</i></p>	<p>Вирусные Гепатит В and С Вирус иммунодефицита человека Вирус Эпштейн-Барр Вирус Коксаки В Вирус ЕСНО Циомегаловирус Ветрянка Свинка Краснуха Грипп</p>
<p>Грибковые <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Candida</i> <i>Coccidioides immitis</i></p>	
<p>Протозойные <i>Plasmodium malariae, P. falciparum</i> <i>Leishmania donovani</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Trypanosoma cruzi, T. brucei</i> <i>Toxocara canis</i> <i>Strongyloides stercoralis</i></p>	<p>Гельминтные <i>Schistosoma mansoni, S. japonicum, S. haematobium</i> <i>Wuchereria bancrofti</i> <i>Brugia malayi</i> <i>Loa loa</i> <i>Onchocerca volvulus</i> <i>Trichinella spiralis</i></p>

Таблица 23 | Коррекция доз лекарственных препаратов для лечения HBV-инфекции в зависимости от функции почек (по клиренсу эндогенного креатинина)

Препарат	КлКр >50 мл/мин	КлКр 50-30 мл/мин	КлКр 30-10 мл/мин	КлКр <10 мл/мин
Ламивудин	100 мг внутрь 1 раз в день	100 мг однократно, затем 50 мг 1 раз в день	100 мг однократно, затем 25 мг 1 раз в день	35 мг однократно, затем 15 мг 1 раз в день*
Адефовир	10 мг внутрь 1 раз в день	10 мг внутрь 1 раз в 2 дня	10 мг внутрь 1 раз в 3 дня	Не рекомендуется
Этекавир	0,5 мг внутрь 1 раз в день	0,25 мг внутрь 1 раз в день	0,15 мг внутрь 1 раз в день	0,05 мг внутрь 1 раз в день
Этекавир у пациентов, рефрактерных к ламивудину	1 мг внутрь 1 раз в день	0,5 мг внутрь 1 раз в день	0,3 мг внутрь 1 раз в день	0,1 мг внутрь 1 раз в день
Телбивудин	600 мг внутрь 1 раз в день	600 мг внутрь 1 раз в 2 дня	600 мг внутрь 1 раз в 3 дня	600 мг внутрь 1 раз в 4 дня
Тенофовир	300 мг внутрь 1 раз в день	300 мг внутрь 1 раз в 2 дня	300 мг внутрь 1 раз в 3-4 дня	300 мг внутрь 1 раз в неделю

* Ламивудин следует назначать в дозе 35 мг и затем по 10 мг в день пациентам с КлКр < 15 мл/мин.

Приводится с разрешения Macmillan Publishers Ltd: *Kidney International*. Olsen SK, Brown RS, Jr. *Hepatitis B treatment: Lessons for the nephrologist*. *Kidney Int* 2006; 70:1897-1904387; accessed <http://www.nature.com/ki/journal/v70/n11/pdf/5001908a.pdf>. Supplemented with data from ref 389.

Таблица 24 | Спектр заболеваний почек у ВИЧ-инфицированных пациентов

ВИЧ-АН коллабирующий ФСГС
 Артериолонефросклероз
 Иммунокомплексный ГН
 - МПГН-подобные повреждения
 - Волчаночно-подобный ГН
 Идиопатический ФСГС
 HCV и криоглобулинемия
 Тромботические микроангиопатии
 Мембранозная нефропатия
 - ассоциированная с HBV
 - злокачественные новообразования
 Нефропатия минимальных изменений
 IgA-нефропатия
 Диабетическая нефропатия
 Постинфекционный ГН
 - Инфекционный эндокардит
 - Другие инфекции: Candida, Cryptococcus
 Амилоидоз
 Хронический пиелонефрит
 Острый и хронический интерстициальный нефрит
 Кристаллические нефропатии
 - Индинавир, атазанавир, в/в ацикловир, сульфадиазин
 Острый тубулонефроз
 Тубулопатии проксимальных канальцев (Синдром Фанкони)
 - Тенофовир

ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз; ГН - гломерулонефрит; HBV – вирус гепатита В; HCV – вирус гепатита С; ВИЧ-АН = нефропатия, ассоциированная с вирусом иммунодефицита человека; IgA-нефропатия – иммуноглобулин-А нефропатия; МПГН – мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит

Таблица 28 | Режимы инициальной терапии ВН класс III/класс IV

Режим	A. NIH*	B. Euro-Lupus*	C. ЦФ внутрь	D. ММФ
Циклофосфамид	в/в 0,5-1 г/м ² ежемесячно в течение 6 мес	в/в 500 мг каждые 2 нед. в течение 3 мес	1,0-1,5 мг/кг/сут (макс. 150 мг/сут) 2-4 мес	–
ММФ	-	-	-	До 3 г/сут в течение 6 мес
Преимущества по данным РКИ при пролиферативном ВН	да	Да	Да	Да
Преимущества по данными РКИ при тяжелом пролиферативном ВН	да	Не исследовано	Не исследовано	Не исследовано
Комментарий	Эффективно у различных этнических групп	Эффективно у белых, не исследовано у черных, латиноамериканцев, китайцев	Эффективно у различных этнических групп, дешевле, чем в/в ЦФ	Эффективно у различных этнических групп, высокая стоимость

*NIH – протокол Национального Института Здоровья США, Euro-Lupus – протокол Госпиталя Св. Фомы

Все режимы включают кортикостероиды:

- Преднизон внутрь в начальной дозе 0,5-1,0 мг/кг/сут, с постепенным снижением в течение 6-12 месяцев в зависимости от клинического ответа
- Метил-преднизолон в/в в начале терапии при тяжелых формах заболевания

Таблица 30 | Режимы лечения, рекомендуемые для АНЦА-васкулитов с ГН

Препарат	Способ введения	Начальная доза
Циклофосфамид ^a	в/в	0,75 мг/м ² каждые 3-4 недели Снизить начальную дозу до 0,5 мг/м ² если возраст >60 лет или СКФ <20 мл/мин на 1,73 м ² Корректировать последующие дозы так, чтобы количество лейкоцитов через 2 недели после введения не было < 3000/мм ³
Циклофосфамид ^b	внутри	1-2 мг/кг/сут, снижать дозу если возраст >60 лет или СКФ <20 мл/мин на 1,73 м ² Корректировать дозу, чтобы поддерживать количество лейкоцитов >3000/мм ³
Кортикостероиды	в/в	Пульсы метил-преднизолона по 500 мг ежедневно в течение 3 дней
Кортикостероиды	внутри	Преднизон 1 мг/кг/сут в течение 4 недель, не превышать дозу 60 мг/сут, постепенно снижать дозу в течение 3-4 месяцев
Ритуксимаб ^c	в/в	375 мг/м ² еженедельно, 4 введения
Плазмаферез ^d		Объем замещения 60 мл/кг Васкулит: 7 процедур в течение 14 дней. При диффузном легочном кровотечении – ежедневно до прекращения кровотечения, затем через день, всего 7-10 процедур Васкулит в сочетании с анти-ГБМ-антителами: ежедневно в течение 14 дней, или до тех пор, пока антитела не исчезнут из крови

^aНазначается совместно со стероидами в виде пульсов и внутрь. Альтернативный режим введения ЦФ – 15 мг/кг каждые 2 недели трижды, затем 15 мг/кг каждые 3 недели в течение 3 месяцев, уменьшение дозы в зависимости от возраста и рСКФ

^bНазначается совместно со стероидами в виде пульсов и внутрь.

^cНазначается совместно со стероидами в виде пульсов и внутрь.

^dНе назначается совместно с пульсами метил-преднизолона. Замещение 5% альбумином, добавлять 150-300 мл свежесзамороженной плазмы в конце каждой процедуры при легочных кровотечениях, или если проводилось хирургическое вмешательство, в т.ч. биопсия почки

Таблица 31 | Лечение анти-ГБМ ГН

Кортикостероиды	
Неделя	Доза преднизолона
0-2	Метил-преднизолон 500-1000 мг в/в ежедневно в течение 3 дней, затем внутрь 1 мг/кг/сут ИМТ* (максимально 80 мг)
2-4	Внутрь 0,6 мг/кг/сут
4-8	Внутрь 0,4 мг/кг/сут
8-10	Внутрь 30 мг/сут
10-11	Внутрь 25 мг/сут
11-12	Внутрь 20 мг/сут
12-13	Внутрь 17,5 мг/сут
13-14	Внутрь 15 мг/сут
14-15	Внутрь 12,5 мг/сут
15-16	Внутрь 10 мг/сут
16 -	ИМТ < 70 кг 7,5 мг/сут ИМТ > 70 кг 10 мг/сут
Отменить по истечении 6 месяцев	

**ИМТ – идеальная масса тела*

Циклофосфамид 2 мг/кг/сут в течение 3 месяцев

Плазмаферез – обмен 4 литров в день с замещением 5% альбумином. Добавлять 150-300 мл свежезамороженной плазмы в конце каждой процедуры при легочных кровотечениях, или если проводилось хирургическое вмешательство, в т.ч. биопсия почки. Плазмаферезы проводить ежедневно в течение 14 дней, или до тех пор, пока антитела не исчезнут из крови.

Доказательств, поддерживающих такие режимы дозирования и базирующихся на данных о благоприятных исходах при наблюдательных исследованиях, нет.

Практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек (Предварительный вариант)

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 Стрипполи, Италия
Гюнтер Вейсс, Австрия
Анджей Виечек, Польша

Резюме

Клинические практические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек (ХБП) имеют своей целью обеспечить необходимую информацию для диагностики, оценки, ведения и лечения всех пациентов с ХБП (детей и взрослых на до-диализной 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.

Ключевые слова: Анемия при ХБП, Клинические практические рекомендации, Эритропоэз-стимулирующие средства, KDIGO, Рекомендации, основанные на доказательствах, Железо, Систематический обзор

Цитирование: при цитировании этого документа следует 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: XXX–XXX.

Предисловие

Мы надеемся, что этот документ будет служить нескольким полезным целям. Наша первичная цель – улучшение медицинской помощи пациенту. Коротко 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 убедительности доказательств и силы рекомендаций. В целом, только 2 рекомендации (5,4%) по общему качеству доказательств ранжированы как «А», тогда как 9 (24,3%) оценены как «В», 14 (37,8%) - как «С», а 12 (32,4%) как «D». Хотя помимо качества доказательств 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 несчетным количеством часов 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, принимает на себя ответственность за оценку соответствия применения рекомендаций каждой практической клинической 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 уточнялась. Все сообщенные данные хранятся в Национальном Почечном Фонде и будут приведены при окончательной публикации рекомендаций

Сокращения

ХБП – хроническая болезнь почек

ЭСС – эритропоэз-стимулирующие средства

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

НТС – насыщение трансферрина

РКИ – рандомизированные клинические исследования

рчЭПО – рекомбинантный человеческий эритропоэтин

TREAT – исследование Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy

CREATE – исследование Cardiovascular Risk Reduction by Early Anemia Treatment With Epoetin Beta Trial

CHOIR – исследование Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency

FACT-fatigue – опросник оценки качества жизни (Functional Assessment of Cancer Therapy–Fatigue)

SF-36 – опросник для оценки качества жизни (36-Item Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey)

EQ-5D – опросник оценки качества жизни (A measure of health status from the EuroQol Group)

ЭПО-альфа – эритропоэтин альфа

ЭПО-бета – эритропоэтин бета

CERA – Длительно-действующий активатор рецепторов эритропоэтина (Continuous erythropoietin receptor activator)

ЭПО - эритропоэтин

ПККА - парциальная красно-клеточная аплазия

Глава 1. Диагностика и оценка анемии при ХБП

Выявление анемии

Исходная информация У многих лиц анемия может быть начальным лабораторным признаком, в основе которого лежит медицинская проблема. 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 потере крови или влияет на продукцию эритроцитов. Анемию следует оценивать независимо от стадии ХБП для того, чтобы выявить все обратимые процессы, 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. 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

1.2. 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 возможную прогрессию 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, указывая на потребность в регулярном наблюдении за уровнем гемоглобина. 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 хирургических вмешательств, госпитализаций, эпизодов кровотечений.

Не существует прямых доказательств для того, чтобы рекомендовать иную частоту мониторинга анемии у детей в сравнении со взрослыми. В исследовании SKiD (Chronic Kidney Disease in Children Prospective Cohort Study), оценивавшем 340 детей с ХБП в Северной Америке с использованием иогексола для определения СКФ, 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 завышать истинную СКФ у детей, следует ожидать возможное снижение гемоглобина на более ранних стадиях ХБП, что требует соответствующего мониторингования. У детей с ХБП 5 на гемодиализе и на перитонеальном диализе ежемесячное мониторингование анемии является стандартной практикой.

1.3. Диагностика анемии

1.3.1. 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)

1.3.2. 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 определяет анемию и должен служить основанием для начала исследования для выявления причин анемии зависит от возраста и пола.

Рекомендованные уровни гемоглобина, начиная с которых диагностируется анемия, представляют определение анемии ВОЗ. Дополнительным источником послужили результаты исследования NHANES III (США, 1988-94) среди детей от 1 до 19 лет – Таблица 1. Для детей от рождения до двух лет величины взяты из нормальных референтных значений – Таблица 2.

Таблица 1. Уровни гемоглобина, при которых следует начинать обследование по поводу анемии

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	12,623	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	1,281	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	13,749	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	1,337	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	621	13.3 (133)	1.0 (10)	11.7 (117)
15-19 лет	950	13.2 (132)	1.0 (10)	11.5 (115)

^aДанные NHANES III, США, 1988-94 (5)

6-месячные кровопотери способствуют снижению среднего уровня и 5 перцентили

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 месяцев	12.0 (120)	10.5 (105)

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, его повторить перед началом диагностического поиска.

Обследование при анемии

1.4. 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**

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 автоматическим анализаторами ведется опосредованно. Не существует доказательств, поддерживающих иные рекомендации по началу оценки анемии у детей в сравнении с 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 хронических заболеваний. 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 [МСН]). Макроцитоз с лейкопенией или тромбоцитопенией указывает на генерализованное нарушение гемопоэза, вызванное токсинами (например, алкоголем), нутриционными дефицитами (витамин В₁₂ и фолаты) или миелодисплазией. Требуется продолжения 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, поскольку эритропоэтическая

пролиферативная активность наиболее просто оценивается по абсолютному числу ретикулоцитов. Отклонения в количестве и дифференциальном подсчете лейкоцитов и тромбоцитов нетипично 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. Насыщение трансферрина (НТС – TSAT) рассчитываемое по формуле ($TSAT \times 100 \div [\text{общую железосвязывающую способность сыворотки}]$) – наиболее часто используемая мера доступности железа для эритропоэза. На уровень сывороточного ферритина влияет воспаление, он является «реактантом острой фазы», поэтому его величину надо интерпретировать с осторожностью у пациентов с ХБП, особенно – диализных, у которых может присутствовать субклиническое воспаление. Сывороточный ферритин менее 30 мкг/л указывает на тяжелый дефицит железа и с высокой точностью предсказывает отсутствие запасов железа в костном мозге. Величина ферритина выше 30 мкг/л не обязательно свидетельствует о наличии нормальных или адекватных запасов железа в костном мозге. Исследования указывают, что уровень ферритина, при котором все или почти все пациенты с ХБП имеют нормальные запасы железа в костном мозге, составляет 300 мкг/л. Даже при ферритине 100 мкг/л большинство пациентов с ХБП имеют окрашиваемые отложения железа в костном мозге. 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 стандартные тесты на состояние обмена железа.

Витамин В12 и фолаты

Дефицит фолатов и витамина В12 – нечастая, но важная корректируемая причина анемии, обычно сочетающейся с макроцитозом. Ограниченные данные указывают на то, что 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 употребление некоторых прлуктов могло скрыть дефицит фолатов при исследовании только сывороточного уровня.

Дополнительные тесты

Другие тесты, помимо указанных выше, могут быть целесообразными для отдельных пациентов в особых клинических обстоятельствах. 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 гемоглобинопатии, паразитозы и другие редкие состояния.

Глава 2. Использование железа для лечения анемии при ХБП

2.1. Лечение препаратами железа

Исходная информация Коррекция дефицита железа пероральными или внутривенными препаратами может снизить выраженность анемии у пациентов с ХБП.

Нескорректированный дефицит железа – важная причина пониженной чувствительности к терапии ЭСС. 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-связывающие препараты, а также сниженная абсорбция железа вследствие воспаления. 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 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 у тех пациентов, у кого маловероятно получение значимых клинических преимуществ: отказа от гемотрансфузий, уменьшения связанной с анемией симптоматики; а также у тех, у кого риски лечения перевешивают потенциальные преимущества. 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. 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.

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 (анафилактикоидные или другие острые реакции, неизвестные долгосрочные эффекты). (нет степени)

2.1.2. У пациентов с ХБП и анемией, не получающих терапию 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 (2C):

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

2.1.3. У пациентов с ХБП на терапии ЭСС, которые не получают дополнительную терапию 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):

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

- желателно добиться увеличения концентрации гемоглобина² или снизить дозу ЭСС³ и
 - НТС (TSAT) $\leq 30\%$ и ферритин ≤ 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 ≤ 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 со связанной с ХБП анемией 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 исследования костного мозга выявляет адекватные запасы железа. Терапия железом, особенно внутривенно, стабильно обеспечивает улучшение эритропоэтического ответа на ЭСС. Для каждого отдельного пациента оптимальное соотношение между уровнем гемоглобина и дозами ЭСС и железа, при котором клинические преимущества максимальны, а потенциальные риски минимизированы, не известно. Назначение терапии железом у пациентов с ХБП затруднено относительно невысокой диагностической ценностью сывороточного ферритина и НТС в оценке дефицита железа и в предсказании ответа гемоглобина на терапию железом. Даже исследование костномозговых запасов железа, рассматриваемое как «золотой стандарт» в оценке запасов железа, не предсказывает с высокой точностью эритропоэтический ответ на терапию железом у пациентов с ХБП. 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, в основном не дали убедительных доказательств значимой токсичности применяемого внутривенно железа, клинические преимущества от такого лечения также не были убедительно продемонстрированы. Однако недавние рандомизированные контролируемые

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 связанной с анемией симптоматики и после исключения активного воспаления и других причин низкой чувствительности к ЭСС

исследования (РКИ) у пациентов с сердечной недостаточностью (часть которых имела умеренные стадии ХБП) являются обнадеживающими.

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 предсказании запаса железа в костном мозге и эритропоэтического ответа на терапию железом у пациентов с ХБП. Их ценность еще более снижается из-за существенной вариабельности между пациентами, не связанной с состоянием обмена железа.

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

Большинство пациентов с ХБП при уровне ферритина выше 100 мкг/л имеют достаточные запасы железа в костном мозге. Тем не менее, у многих из этих пациентов возрастет гемоглобин и/или снизится доза ЭСС, если провести терапию железом. 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 намеренного 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. Предшествующие рекомендации (KDOQI 2006 и другие) определяли уровень ферритина, при превышении которого внутривенная терапия железом, как правило, не рекомендуется – это уровень выше 500-800 мкг/л. Однако нет РКИ 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 любые эритропоэтические ответ на терапию железом как таковую (т.е., увеличение гемоглобина и/или снижения дозы ЭСС) будет незначительным. В одном РКИ, проведенном среди пациентов с ХБП 5ГД 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. 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. Клинические последствия этого не документированы, хотя такие отложения в печени могут вызывать особое беспокойство в отношении пациентов с гепатитом С. Хотя имеются некоторые данные, связывающие уровень ферритина у пациентов с гемохроматозом 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 исходов, а изучали связь между исходами и количеством полученного пациентом железа. В одном таком исследовании не было обнаружено связи двухлетней выживаемости и 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. Однако в модели, включающей учет времени измерения параметров и времени применения железа, статистически значимой связи между летальностью и 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/месяц связаны с меньшей летальностью, чем дозы более 400 мг/мес.

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 воспалительными состояниями, поскольку ферритин в таких случаях может не отражать запасы железа и предсказывать чувствительность к терапии железом в той же мере, как при отсутствии воспаления. В отсутствие 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.

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 изучены меньше.

Нет доказательств тому, что более высокий уровень ферритина в 200 мкг/л является адекватной или неадекватной границей для детей с ХБП 5 на гемодиализе, равно как и для ХБП 5 на перитонеальном диализе или ХБП 5 без диализа, которые не получают терапии ЭСС.

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 не на гемодиализе. Их применение не связано с серьезными побочными эффектами, но желудочно-кишечные побочные эффекты типичны и могут ограничить приверженность к лечению. Это обстоятельство, в сочетании с вариабельной абсорбцией в желудочно-кишечном тракте, ограничивает эффективность пероральных препаратов железа. Внутривенные препараты снимают проблемы приверженности к лечению и эффективности 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 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, поддерживающие преимущества в эффективности у внутривенного пути в сравнении с пероральным, хотя и небольшие: взвешенная средняя разница в уровнях гемоглобина составила 3,1 г/л. 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 венепункций 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 легко доступен и недорог, могут использоваться и другие препараты. Не существует значимых доказательств тому, 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. 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 дополнительно поддерживает внутривенный путь введения.

В предшествующих рекомендациях по анемии 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. 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.

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 продолжение использования 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. Таким образом, очевидная продолжающаяся потребность в любом 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 требуют 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.

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; или 2) поддерживающее лечение, состоящее в 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, но этих данных недостаточно, чтобы поддержать рекомендацию в пользу какой-либо конкретной стратегии дозирования внутривенного 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 не адекватным 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.

2.2. 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 при начале терапии или увеличении дозы ЭСС, 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 согласии с предыдущими рекомендациями, 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 повторно оценить.

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 чувствителен к терапии ЭСС.

Несмотря на отсутствие специальных данных для детей с ХБП, настоящая рекомендация применима к педиатрическим пациентам, поскольку нет оснований давать иную рекомендацию. Со времени публикации Рекомендаций KDOQI 2006 года по анемии у детей 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. 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. 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. 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. Сахарат железа также используется у детей с ХБП, но к настоящему времени у детей не проведены РКИ. Хотя нередко дети с ХБП 5 на перитонеальном диализе и до диализа не отвечают пероральную терапию железом или плохо ее переносят, необходимость в венозном доступе часто ограничивает парентеральное применение железа.

2.3. Предупреждения в отношении терапии железом

2.3.1. 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 персонал, подготовленный для оценки и лечения серьезных побочных эффектов.

Обоснование

Любые формы внутривенного железа могут быть связаны с потенциально тяжелыми острыми побочными реакциями. Наиболее тревожные симптомы – гипотония и одышка, которые в наиболее тяжелых случаях могут быть катастрофическими и спороводиться проявлениями анафилаксии. Причины реакций полностью не охарактеризованы, но могут включать иммунный механизм и/или высвобождение свободных реактивных ионов железа, индуцирующих оксидативный стресс, в циркуляцию. 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.

Считается, что при применении не-декстрановых препаратов железа частота анафилактоидных 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 не-декстрановых 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 не-декстрановых 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 ферумокситола 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.

2.4. Применение железа во время инфекций.

2.4.1. 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. 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. У человека перегрузка тканей железом рассматривается как фактор риска развития некоторых инфекций и неблагоприятного течения инфекций. Данные для пациентов с ХБП противоречивы. 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.

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-ых 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.

В ранние годы применение рчЭПО рассматривалось нефрологическим сообществом как выгодная терапия для долгосрочного лечения гемодиализных пациентов, 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 анемией 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.

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), и такими значимыми пациент-ориентированными исходами как сердечно-сосудистые события, частота госпитализаций и смерть. 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. 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, и в нескольких недавних РКИ, выполненных на больших когортах пациентов с ХБП.

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, относящиеся к анемии (слабость, сниженная физическая активность), проявляются часто и могут вести к ограничению жизнедеятельности. 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 пациентов с ХБП 4-5 с функционирующим трансплантатом. Известно, что переливания крови могут увеличить риски аллореактивности и эпизодов отторжения после трансплантации почки. 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 остаются неизвестными.

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 все корректируемые причины анемии следует устранить 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.

Имеются 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 в отношении увеличения гемоглобина, пока тяжелая системная бактериальная инфекция или тяжелый вторичный гиперпаратиреоз не будут адекватно пролечены. 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). (1В)

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. 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. 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-ти 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.

Лечение умеренной анемии

Имеется несколько больших РКИ по терапии ЭСС, где исходный гемоглобин был более 100 г/л. В пяти из этих исследований полная коррекция анемии сравнивалась с частичной коррекцией, а в одном – с плацебо. 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, Canada-Europe Study, опубликованное в 2005г., и TREAT – 2009 года. Исследования Scandinavian Study, CREATE и CHOIR были открытыми.

Исследование Besarab и соавт. в США было первым из серии РКИ, посеявших серьезные сомнения в справедливости предположения, что следует достигать полной коррекции анемии у большинства пациентов. Когорта в 1233 превалентных пациентов с симптомной сердечной недостаточностью 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 Канадско-европейском исследовании Parfrey и соавт. 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. Известно, что у пациентов с полной коррекцией анемии достоверно чаще развивался инсульт (вторичная конечная точка).

Однако абсолютное число случаев инсульта было малым. Как следовало ожидать, пациенты группы полной коррекции получили значительно 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 ($p<0,0001$).

Целью исследования CREATE Dueke и соавт. 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 (20% - с диабетом) были рандомизированы в группы с целевым гемоглобином 130-150 г/л или 105-115 г/л, достигаемым использованием ЭПО-бета. Фактически достигнутые уровни гемоглобина составили 135 г/л 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.

Наконец, в международном исследовании с дарбэпоэтином альфа у пациентов со вторым типом сахарного диабета и ХБП (TREAT) Pfeffer и соавт 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 г/л и 106 г/л, соответственно. Медиана длительности наблюдения – 29 месяцев. Не было различий в двух первичных конечных точках: составная конечная точка (1 первичная) – смерть или сердечно-сосудистое событие и составная конечная точка (2 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 отмечено на 26 неделе в пользу группы дарбэпоэтина, хотя клиническое значение этого было невелико: 55% пациентов в лечебной группа имели клинически важное улучшение в сравнении с 49% 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. 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).

Мета-анализ

Оценка использования ЭСС при ХБП в рамках мета-анализа 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 мета-анализа также является ограничением, поскольку предпочтительны были бы индивидуальные данные пациентов. В наиболее свежем мета-анализе 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 мета-анализ, большего доверия заслуживают результаты очень крупного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования TREAT, чем результаты мета-анализа 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).

Существующий мета-анализ 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 а priori были избраны специфические домены в качестве исходов исследования, а также различиями в определении клинически значимого улучшения по доменам качества жизни. Результаты двух систематических обзоров, опубликованных недавно, позволяют предположить, что улучшение параметров качества жизни максимально в диапазоне уровней гемоглобина 100-120 г/л. Обзор посвященный гемодиализным пациентам сфокусирован на шкалах физического функционирования, а обзор по диализным пациентам – на шкале физического функционирования и мета-анализе переносимости физических нагрузок.

3.3. Мы рекомендуем использовать ЭСС в 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

Рекомендации Американского Общества Клинической Онкологии и Американского Общества Гематологии 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.

Относительный риск инсульта у леченых дарбэпоэтином пациентов в исследовании TREAT, был одинаков для пациентов, перенесших в прошлом инсульт, и не переносившем его. Однако абсолютный риск инсульта для всей группы пациентов TREAT был значительно выше у пациентов, перенесших инсульт в прошлом, тогда как 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.

3.4.

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 ХБП5 на диализе мы предлагаем, чтобы терапия ЭСС использовалась для предотвращения падения гемоглобина ниже 90 г/л с началом 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 связана с неблагоприятными последствиями. В группе плацебо с разрешенным «спасительным» лечением дарбэпоэтином, когда уровень гемоглобина падал 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.

Не существует убедительных доказательств тому, что активное увеличение уровня гемоглобина до нормальных значений ведет к демонстрируемым преимуществам у взрослых пациентов с ХБП 3-5. Более того, Рабочая Группа не убеждена, что когда уровень гемоглобина у додиализных пациентов падает ниже 100 г/л, у всех из них следует начинать терапию ЭСС, особенно, если скорость снижения гемоглобина мала. Предлагается, что решение, начинать ли у пациентов до диализа терапию ЭСС при снижении гемоглобина в диапазоне 90-100 г/л следует принимать индивидуально, на основе оценки риска гемотрансфузий и наличия связанных с анемией симптомов, особенно учитывая то, что некоторые пациенты могут находиться под большим риском потребности в гемотрансфузиях, а некоторые – более подвержены симптомам и признакам, связанным с анемией.

Могут, однако, существовать группы взрослых пациентов с ХБП 3-5 как до диализа, так и на диализе, у которых неразумно позволять уровню гемоглобина опускаться 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 с целевым гемоглобином 100-120 г/л улучшала оцениваемое пациентом физическое функционирование. 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 исходы. 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: вариабельность нормальных значений уровня гемоглобина и параметров качества жизни у детей; отличия от взрослых, связанные с ростом, развитием, психологическими особенностями. Существуют ограниченные данные в пользу того, что дети с ХБП и уровнем гемоглобина ниже 99 г/л имеют повышенный риск смерти, развития левожелудочковой гипертрофии, и снижения физической работоспособности в сравнении с теми, у кого гемоглобин выше 99 г/л. Когда гематокрит рассматривался как непрерывная величина, он был прямо связан с параметрами здоровья и физического функционирования, оцениваемыми в опросниках по качеству жизни.

3.5. 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 принять риски. (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 KDOQI по анемии 2006 уже устанавливалась рекомендация ограничить верхний уровень целевого диапазона уровнем 120 г/л и не превышать уровень в 130 г/л. 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 доменам качества жизни, которое могло быть и клинически значимым. В двойном слепом исследовании TREAT выгода от высокого уровня гемоглобина в отношении качества жизни была умеренной, а в открытом исследовании CHOIR преимуществ не было получено.

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.

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, гипертензии и тромбоза сосудистого доступа у гемодиализных пациентов. TREAT не выявил значимых различий в частоте серьезных сердечно-сосудистых или почечных событий при сравнении групп коррекции анемии дарбэпоэтином и плацебо. Тем самым, повышенный риск почечных событий, выявленный в исследовании CREATE, и сердечно-сосудистых событий, выявленный в исследовании CHOIR, не нашел подтверждения в намного более крупном исследовании TREAT.

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 среди детей связывают более высокий гемоглобин с лучшей выживаемостью и/или повышенной способностью к физической активности. Более того, недавнее ретроспективное исследование North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS) выявило повышенный риск госпитализации у детей с ХБП и с низким гемоглобином в сравнении с нормальным. Однако недавний опыт с взрослой популяцией предостерегает от экстраполяции результатов наблюдательных исследований на заключения по значимым исходам. Как сказано ранее, прямая экстраполяция результатов проведенных на взрослых исследований на детскую популяцию представляется необоснованной, принимая во внимание различия в причинах ХБП, влияние возраста на рост и развитие, а также воздействие сопутствующей патологии на исходы.

3.8. 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)

Обоснование

Положения о начале терапии ЭСС, коррекции дозы ЭСС и частоте ее изменений остались схожими с таковыми в Рекомендациях KDOQI по анемии 2006 года. 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. 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 3x20 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%. См. рекомендации 3.13.1 – 3.15.2 в отношении снижения чувствительности к ЭСС и утраты ответа на.

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. Продемонстрировано, что вариабельность гемоглобина явилась независимым предиктором в большой популяции гемодиализных пациентов в США, хотя это наблюдение не нашло подтверждения в большой европейской когорте гемодиализных пациентов.

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 значительно 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.

3.9. Способы применения ЭСС

3.9.1. У пациентов с ХБП5 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 ХБП5 на перитонеальном диализе мы предлагаем подкожный путь введения ЭСС. (2C)

Обоснование

Как отмечено в Рекомендациях KDOQI 2006, 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. Для долгодействующих ЭСС эффективность подкожного и внутривенного введения представляется эквивалентной при исследованных частотах дозирования. Более того, гемодиализные пациенты предпочитают внутривенный путь введения ЭСС, поскольку подкожное введение может быть болезненным.

Частота применения

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

Обоснование

Частота применения 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, и снизится еще больше при переходе на введение раз в две недели. Среди долгодействующих препаратов дарбэпоэтин-альфа проявляет максимальную эффективность при введении раз в две недели, а метоксиполиэтиленгликоль эпоэтин-бета (CERA) – каждые четыре недели. 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.

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

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

3.10.2. 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 тому, что какой-то конкретный препарат превосходит другие в отношении исходов для пациента, за одним историческим исключением - когда 10-20 лет назад временно возрастала 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. 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.

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 между странами. Истинные биоаналоги, по определению Европейского Агентства по лекарственным препаратам (ЕМА), не идентичны оригинальному продукту, но они прошли минимальное число регистрационных исследований по «эквивалентности», подтверждающих, 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. Поскольку безопасность пациента – одна из наиболее важных характеристик препарата, только биоаналоги, принятые независимыми регуляторными агентствами, следует использовать для лечения пациентов.

Исследование и коррекция причин невозможности достичь или поддержать намеченную концентрацию гемоглобина

3.11. Частота мониторинга

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

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

3.11.3. У пациентов с ХБП5 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. 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 (экстраполяции) возрастает с увеличением включенных в анализ точек, частота определения гемоглобина, вероятно, является важной детерминантой точности в коррекции дозы. Однако доказательства этому положению – не прямые. В нескольких РКИ рандомизировали гемодиализных пациентов, находившихся в целевом диапазоне гемоглобина, в группы с изменением частоты введения ЭСС, класса ЭСС, или по обоим параметрам. Еженедельный контроль уровня гемоглобина и коррекция дозы ЭСС каждые две недели приводили к стабильным уровням гемоглобина в ранний период после рандомизации. Напротив, ежемесячное мониторирование уровня гемоглобина и необходимая коррекция доз 1 раз в месяц требовала от 6 до 9 месяцев после рандомизации, чтобы стабилизировать уровень гемоглобина, но средний уровень гемоглобина в этой группе оставался в целевом диапазоне.

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 длительность 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).

3.12. Исходно пониженная чувствительность к ЭСС

3.12.1. Рассматривайте пациента как имеющего пониженную чувствительность к ЭСС, если концентрация гемоглобина не увеличилась за месяц терапии ЭСС в соответствующей массе тела дозе. (нет степени)

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

3.13. Приобретенная пониженная чувствительность к ЭСС

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

3.13.2. 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)

3.14. Коррекция низкой чувствительности к ЭСС

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

3.14.2. Для пациентов, у которых пониженная чувствительность к ЭСС сохраняется 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 ЭСС – 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. Недавно по данным исследования TREAT был оценен начальный ответ на две дозы (рассчитанных по массе тела) дарбэпоэтина за две недели у 1842 пациентов с ХБП и диабетом. 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. Поскольку рост гемоглобина менее 2% укладывается в

индивидуальную вариабельность гемоглобина, эта величина обозначена как «без ответа». Определение начальной 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 разнятся для ЭПО-альфа.

Если используются более низкие чем в TREAT начальные дозы, 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 допустимыми повторные увеличения дозы до достижения двойной дозы от использованной в TREAT.

Хотя разделение между начальной сниженной чувствительностью к ЭСС и приобретенным 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 демонстрировали обратную зависимость между достигнутым гемоглобином и первичным исходом (смерть или инфаркт миокарда). 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 НЕМО STUDY. В этом РКИ пациенты были рандомизированы в группы с высокой и низкой дозой диализа, измеренной по Kt/V; и 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 предрасполагала этих пациентов к более ранней смерти.

Такой же подход, как и с дарбэпоэтином, можно применить и к раннему ответу на короткодействующие 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 Таблице 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 не-гематологические опухоли, а также такие состояния, как талассемия, серповидноклеточная 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, 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 проходящим состоянием. Полная утрата чувствительности – исключительное

редкое явление. Пациентов со сниженной чувствительностью следует периодически проверять на уровень чувствительности, в том числе - после исправления корректируемых условий.

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. 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. 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. 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 должны превышать четырехкратную адекватную начальную дозу, рассчитанную по массе тела.

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 В12 / фолатов Гипотиреоз Ингибиторы АПФ Неподатливость лечению	Инфекция/воспаление Недодиализ Гемолиз Кровотечения Гиперпаратиреоз ПККА Опухоли Белково-энергетическая недостаточность	Гемоглобинопатии Патология костного мозга
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; ПККА – парциальная красно-клеточная анемия		

Таблица 4. Практические подходы к лечению при сниженной чувствительности к ЭСС

Тест	Результаты тестов и предлагаемые действия
Оценить податливость	Если низкая, попытаться улучшить (при самостоятельном введении ЭСС)
Число ретикулоцитов	Если >130 000/мкл, искать кровопотери (эндоскопия, колоноскопия)
уровень В12, фолатов	Если низкие, восполнить
обмен железа	Если низкие, восполнить, исключить гемолиз
уровень ПТГ	Если повышенный, корректировать гиперпаратиреоз
уровень СРБ	Если повышенный, найти и лечить инфекцию и воспаление
Недодиализ	Повысить эффективность диализа
терапия иАПФ/БРА	Рассмотреть снижение дозы или отмену
Биопсия костного мозга	Воздействия в соответствии с выявленным диагнозом: дискразия, инфильтрация, фиброз
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, СРБ – С-реактивный белок, ПТГ – паратиреоидный гормон	

Таблицы 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 или лечения связанных с анемией симптомов и признаков. В терапии следует принимать во внимание толерантность к анемии каждого пациента, потенциальные преимущества и риски, связанные с увеличением гемоглобина только за счет высоких доз ЭСС.

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 причин ее и методов коррекции.

3.15. Дополнительная терапия

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

3.15.2. 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 тестировавшие 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. 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 ретикуло-эндотелиальной системы и увеличивает потребление железа в ходе синтеза гема. Недавний мета-анализ использования витамина С у гемодиализных пациентов и недавнее небольшое РКИ 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). Однако число включенных в исследования пациентов было недостаточным, чтобы сделать выводы о безопасности. Таким образом, долгосрочная безопасность внутривенного введения аскорбиновой кислоты остается неподтвержденной, равно как и обоснованность беспокойства о вторичном оксалозе.

Не существует убедительных данных в отношении других потенциальных дополнительных средств, включая витамин D, витамин «Е», 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.

3.16. Обследование при парциальной красно-клеточной аплазии (ПККА)

3.16.1. 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

3.16.2. Мы рекомендуем остановить терапию ЭСС у пациента с опосредованной антителами ПККА. (1А)

3.16.3. Мы рекомендуем использовать пегинесатид для лечения пациентов с опосредованной антителами ПККА. (1В)

Обоснование

Очень редко у пациентов, получающих терапию ЭСС, вырабатываются нейтрализующие антитела к ЭСС и к эндогенному ЭПО. В результате развивается опосредованная антителами парциальная красно-клеточная аплазия (ПККА) – синдром, характеризующийся внезапным развитием тяжелой, зависимой от гемотрансфузий анемии. Быстрое выявление, адекватная оценка и неотложное вмешательство может быть эффективно в ограничении последствий этого жизнеугрожающего состояния. Опосредованная антителами ПККА, хотя и редкая у пациентов, получающих ЭСС, привлекла к себе экстренное внимание после 1998 года. Между 1989 и 1998 годами три сообщения описывали развитие ПККА у небольшого числа пациентов с ХБП, получавших ЭСС. Сообщения о ПККА резко участились в 1998 году и достигли пика в 2002 году. Эти сообщения касались подкожного применения препарата ЭПО-альфа, не доступного в США. После изъятия этого препарата с рынка частота новых случаев снизилась до уровня перед 1989 годом. Изолированные случаи ПККА наблюдались и при применении других ЭСС. Вне этого исторического эпизода частота новых случаев ПККА составляет 0,5/10000 пациенто-лет лечения. Опосредованная антителами ПККА, связанная с внутривенным введением ЭСС редка, и известна лишь по единичным сообщениям.

Рекомендации, основанные на мнении экспертов, опубликованы в качестве руководства для ведения и лечения пациентов с подозрением на опосредованную антителами ПККА. Две главные отличительные особенности опосредованной антителами ПККА – снижение уровня гемоглобина со скоростью примерно 40 г/л за месяц и снижение числа циркулирующих ретикулоцитов ниже 10000/мкл. 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 опосредованной антителами ПККА следует немедленно прекратить лечение ЭСС, с которым связывается аплазия, и не возобновлять терапию тем же или другим основанным на эритропоэтине средством. Иммуносупрессивная терапия может ускорить исчезновение антител у пациентов с индуцированной ЭПО ПККА, и позволить эндогенному эритропоэтину восстановиться до исходных уровней. В ретроспективном исследовании среди 47 пациентов, перенесших ПККА при терапии ЭПО (преимущественно, Эпрексом), 29 из 37 получавших иммуносупрессивную терапию выздоровели, в то время как не выздоровел никто из 9 пациентов, не получавших иммуносупрессивную терапию. Возобновление терапии ЭПО или дарбэпоэтином-альфа может привести к повторной индукции образования антител. Сообщалось об анафилактических реакциях после повторных инъекций эпоэтина или дарбэпоэтина-альфа у пациентов с ПККА. Новый подход к лечению этого состояния с использованием синтетического пептидного агониста рецепторов к эритропоэтину (пегинесатид)

продемонстрировал обнадеживающие результаты, его преимущество состоит и в возможности избежать иммуносупрессивной терапии.

Появление опосредованной антителами ПККА у пациентов, леченых 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.

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.

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 их относительных преимуществ и вреда, которые варьируют между разными пациентами. Например, пациент с инсультом в анамнезе имеет наибольший абсолютный риск связанного с ЭСС инсульта, а повторнорожавшая женщина имеет наибольший риск аллосенсибилизации при гемотрансфузиях. 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)

4.2.

4.2.1. Мы предлагаем считать, что при лечении хронической анемии выгода от переливания эритроцитов может превысить риски у пациентов, у которых (2C):

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

4.2.2. 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 улучшать связанную с анемией симптоматику. Отрицательные последствия суммированы в Таблицах 5 и 6 и обсуждаются ниже. Этот баланс следует также рассматривать параллельно с балансом позитивных и негативных эффектов при проведении терапии ЭСС, которая является альтернативным гемотрансфузиям лечением анемии. Преимущества и риски лечения ЭСС обсуждены в главе 3. Кратко, первые включают в себя улучшение связанной с анемией симптоматики и снижение потребности в гемотрансфузиях; а наиболее важные вторые – увеличение риска инсульта, тромбоземболических 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, предшествующая или текущая опухоль, 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, хотя клиническая значимость сенсibilизации оспаривается. Пациенты, ранее перенесшие трансплантацию и повторнорожавшие женщины, вероятно, имеют наибольший абсолютный риск аллосенсибилизации.

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; 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 на 6 месяцев в группу плацебо и в группы ЭПО с целевым гемоглобином 95-110 г/л и 115-130 г/л. 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 «спасительной» терапии дарбэпоэтином при снижении гемоглобина < 90 г/л. 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 не острой анемией, связанной с ХБП, гемотрансфузию, следует основывать 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 (Таблица 5). Трансмиссивные инфекции, хотя и редкие, представляют особую опасность, и этот риск варьирует между странами (Таблица 6). Эти осложнения подробно описаны ранее. Важность сенсibilизации по HLA некоторыми авторами оспаривается и детально обсуждается ниже.

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
Анафилактикоидная 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
* данные по США, адаптировано из Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. Lancet 2007; 370: 415-426 (212) с разрешения Elsevier; <i>доступ</i> 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
* - данные по США а) данные Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. (213) б) данные Rawn J (214)	

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-ых Opelz с соавт. изучали риск сенсибилизации у 737 гемодиализных пациентов, из которых 331 были прослежены проспективно. Примерно 90% всех гемотрансфузий проводилось в виде эритроцитарной массы, а антитела измерялись в лимфоцитарном тесте цитотоксичности. В целом, у 28% проспективно прослеженных пациентов 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. Среди мужчин 90% остались «неотвечающими» (<10% панели), а 10% продемонстрировали реакцию на 10-50% панели. Напротив, после 10 трансфузий только 60% женщин остались «неотвечающими», 11% демонстрировали реакцию на 10-50% панели, 23% - 51-90% реактивность и 6% - >90% реактивность. Эти данные дают основание предположить, что основным фактором сенсибилизации, следующей за переливанием эритроцитов, являются предшествовавшие беременности и трансплантации. Мужчины имеют значительно меньший риск сенсибилизации по HLA после гемотрансфузий, чем женщины, а повторнорожавшие женщины – значительно больший риск, чем нерожавшие. Однако недавние данные из отчета USRDS за 2010 год опровергают это предположение, демонстрируя, что получавшие трансфузии мужчины также находятся под повышенным риском.

Исследования двух последних десятилетий показывают, что риск сенсибилизации в результате гемотрансфузий явно ниже, чем сообщалось ранее – от 2% до 21%. Возможное, хотя и противоречивое объяснение снижению риска сенсибилизации 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 включают в себя: а) отмытые эритроциты не представляются менее иммуногенными, чем неотмытые; б) не продемонстрировано устойчивого снижения сенсibilизации после донор-специфичных и совместимых по HLA-DR трансфузий; в некоторых исследованиях (хотя и не во всех – большее число трансфузий связывалось с большим риском сенсibilизации). Тем не менее, недавние данные USRDS указывают, 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. Интересно, 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. 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. 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.

Связь между сенсibilизацией и задержкой в трансплантации органов.

По данным USRDS 2010 года, среднее время ожидания трансплантации в интервале 1981-2008 у пациентов, получавших гемотрансфузии, было на 2 месяца дольше, чем у не получавших. Более выраженная реакция на панелях, 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. Высоко сенсibilизированные пациенты (>80%) ожидали трансплантацию дольше всего, 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. 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. Наличие предсуществующих HLA антител у трансплантированных пациентов связано с увеличенным риском ранней и поздней потери трансплантата. Недавние данные также указывают на то, что предсуществующие донор-специфические HLA антитела, выявляемые моноантигенным методом (Luminex) при трансплантации, связаны с большей частотой опосредованных антителами отторжений и худшей выживаемостью трансплантата.

Неотложное лечение анемии

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

- **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, острая ишемия 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.

Таблица 7 и схема 4 суммируют подходы к использованию гемотрансфузий при ХБП.

Показание	комментарий
Требуется быстрая коррекция анемии для стабилизации состояния пациента (например, острая кровопотеря, нестабильная ишемия миокарда)	<p>Переливание эритроцитов показано в следующих ситуациях:</p> <p>а) быстрая острая кровопотеря с неостановленным 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.</p> <p>Исследования, оценивающие важность анемии и роль гемотрансфузий в условиях острого коронарного синдрома (например, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда) привели к противоречивым выводам</p> <p>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. 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.</p> <p>Хотя анемия часто встречается у пациентов с сердечной недостаточностью, доступны только ограниченные данные по лечению анемии в этой популяции</p> <p>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).</p> <p>Таким образом, к пациентам с сердечной недостаточностью применяются общие показания к переливанию эритроцитов; следует, однако, уделять большое внимание водному статусу.</p>
требуется быстрая предоперационная коррекция уровня гемоглобина	<ul style="list-style-type: none">• Предложены критерии для назначения периоперационных гемотрансфузий. 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

	<p>остальном стабилен, следует перелить две дозы эритроцитов и повторно оценить клиническое состояние и уровень гемоглобина</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>присутствие симптомов и признаков анемии у пациентов, у которых терапия ЭСС неэффективна (например, патология костного мозга, гемоглобинопатии, резистентность к ЭСС)</p>	<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 анемией – более сложный.
<p>присутствие симптомов и признаков анемии у пациентов, для которых риски применения ЭСС перевешивают преимущества</p>	<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

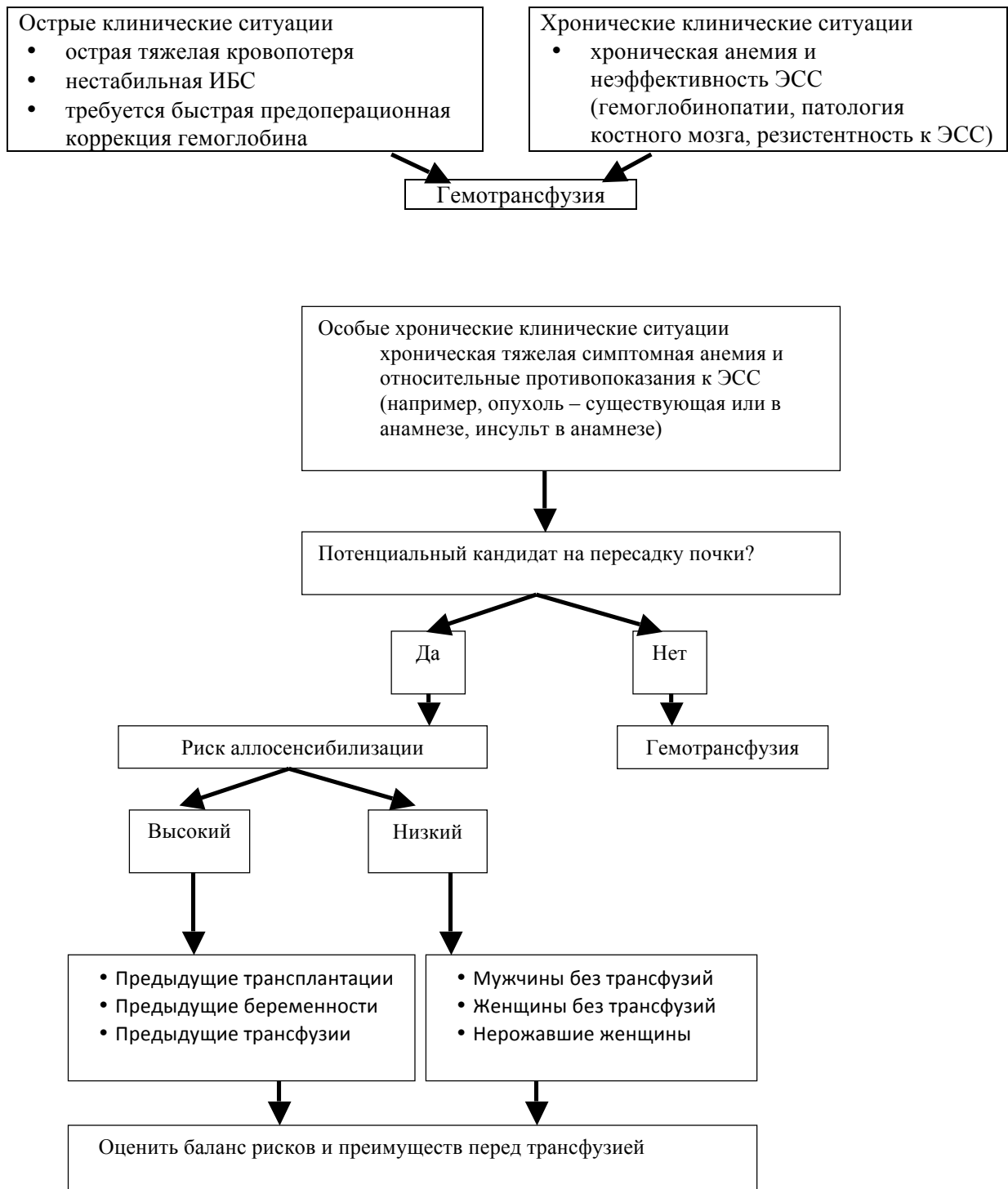


Рисунок 4. Алгоритм использования трансфузий эритроцитов у пациентов с ХБП