

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф.ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой д.м.н. проф. Таранушенко Т.Е.
Проверил аспирант Ваганов А.А.

реферат

на тему «Анемия хронических заболеваний»

Выполнил врач-ординатор: Колохматова Л.В.

г. Красноярск, 2023 год

Оглавление

Список сокращений.....	3
Введение.....	4
Этиология.....	5
Патогенез.....	8
Диагностика.....	10
Терапия.....	13
Список литературы.....	17

Список сокращений

- АХЗ - анемия хронических заболеваний
- БРА - блокатор рецепторов ангиотензина II
- ЖДА - железодефицитная анемия
- ОЖСС - общая железосвязывающая способность сыворотки
- иАПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
- СД - сахарный диабет
- СКВ - системная красная волчанка
- сТФР - сывороточный трансферриновый рецептор
- ХБП - хроническая болезнь почек
- ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
- ХСН - хроническая сердечная - недостаточность
- ЭПО - эритропоэтин
- ЭСП - эритропоэз-стимулирующий препарат
- р-ЭПО - рекомбинантный эритропоэтин
- GDF-15 - growth differentiation factors -15 - фактор дифференцировки роста-15
- ESA - erythropoiesis-stimulating agents - агенты, стимулирующие эритропоэз

Введение

Анемия хронических заболеваний - это мультифакторная анемия, диагностируемая у пациентов с острой или хронической активацией иммунитета вследствие как инфекционных, так и неинфекционных причин. Находится на 2 месте по частоте встречаемости после железодефицитной, а при некоторых хронических заболеваниях выявляется в 100% случаев [1],[2].

В основе патогенеза лежит нарушение обмена гепсидина, ферропортина. Воспалительные цитокины стимулируют синтез гепсидина в гепатоцитах, что приводит к блокированию всасывания железа в любых тканях, в том числе энтероцитах и его депонированию в клетках моноцитарно-макрофагальной системы. Помимо этого, избыточное количество воспалительных цитокинов ведет к низкой выработке эритропоэтинов, не соответствующей степени тяжести анемии. Это приводит к нарушению эритропоэза в костном мозге [2], [3].

Для диагностики данного заболевания требуется тщательный сбор анамнеза, поиск хронического заболевания, приведшего к данному состоянию, лабораторные исследования (ключевое - оценка состояния обмена железа). Дифференциальную диагностику в первую очередь проводят с дефицитными (а именно железодефицитной) анемиями, далее с другими видами анемий.

Лечение в первую очередь направлено на терапию основного заболевания. В случае, если это невозможно/ недостаточный эффект, тактика включает в себя другие способы коррекции анемии [2], [3].

Этиология

Анемия хронических заболеваний - это нормохромная нормоцитарная гипорегенераторная анемия (реже может носить гипохромный микроцитарный характер) [1],[4].

АХЗ может развиваться при острых или хронических воспалительных состояниях, включая инфекции, онкологию и аутоиммунные состояния. Так же некоторые исследования указывают на то, что АХЗ может развиваться при состояниях, сопровождающихся легким, но стойким воспалительным процессом (ХБП, СД, пожилой и старческий возраст) [4].

Сложившейся классификации АХЗ в настоящее время нет. Для ее составления предлагаются различные критерии. Одним из вариантов является:

1. АХЗ с преимущественным дефицитом железа.
2. АХЗ с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза.
3. АХЗ с недостаточной продукцией ЭПО [5].

Наиболее распространенными заболеваниями, сопровождающимися АХЗ являются:

- инфекции острые и хронические (18-19%):
 - вирусные (ВИЧ)
 - бактериальные
 - грибковые (системные микозы)
 - паразитарные
- опухоли (30-77%):
 - гемопозитической и лимфоидной тканей
 - солидные
- аутоиммунные заболевания (8-71%):
 - ревматоидный артрит
 - СКВ
 - системный васкулит
 - саркоидоз

- заболевания кишечника
- заболевания щитовидной железы
- другие неинфекционные хронические заболевания и состояния (8-70%):
 - тяжелая травма
 - ожоги
 - хроническая реакция «трансплантат против хозяина»
 - болезни печени
 - СД
 - ХОБЛ
- ХБП (23-50%) [3].

При ХОБЛ основной причиной развития анемии является системное воспаление, высокий уровень провоспалительных цитокинов, угнетение эритропоэза из-за снижения концентрации ЭПО в сыворотке (вследствие повышенного уровня ФНО- α , нарушения почечного кровотока, гипоксии почки), использование некоторых лекарственных препаратов (теофиллин, иАПФ, БРА) могут приводить к угнетению пролиферации эритроидных клеток в костном мозге и снижению концентрации гемоглобина.

У пациентов с ХСН анемия чаще всего связана с дисфункцией почек и снижением секреции ЭПО, а также со значительной активацией цитокинов (в частности ФНО- α).

Развитие АХЗ при гематологических опухолях обусловлено прежде всего инфильтрацией костного мозга опухолевыми клетками, а также проводимой химио- и лучевой терапией, которые оказывают миелосупрессивное воздействие на костный мозг. При онкологических заболеваниях распространённость и степень анемии зависят от нескольких факторов: характера и распространённости опухолевого процесса, объема проводимой терапии, возраста пациента и сопутствующей патологии. Одним из значимых маркеров является GDF-15. Это ингибитор лейкоцитарного интегрина и член суперсемейства трансформирующего фактора роста- β . Эта молекула имеет обратную связь с уровнями гепсидина в сыворотке у больных раком с ESA-

резистентной анемией. Повышение уровня GDF-15 приводит к снижению уровня гепсидина и связано с метастазированием опухоли, ангиогенезом, прогрессированием и гемопоэзом [2].

Основную роль в развитии анемии при ревматоидном артрите играет изменение метаболизма железа, неадекватная продукция эритроцитов костным мозгом. Это может быть связано с воздействием различных провоспалительных цитокинов (ИФН- γ , ИЛ, ФНО- α), уменьшение продолжительности жизни эритроцитов вследствие увеличения активности моноцитарно - макрофагальной системы и усиления фагоцитоза.

Основными причинами анемии при патологии почек являются недостаточная секреция ЭПО и снижение абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте, что приводит к нарушению нормального гемопоэза. Так же большое значение имеет уремическое окружение эритроцитов (происходит супрафизиологический гемолиз), вследствие чего срок жизни эритроцитов снижает до 80 суток.

При проведении гемодиализа вследствие кровопотери и применения специальных фильтров для гемофильтрации кроме АХЗ также может развиваться дефицит железа.

У больных СД частота анемии возрастает при прогрессировании почечной дисфункции на фоне диабетической нефропатии. Отмечается раннее развитие канальцевой дисфункции еще при умеренном снижении уровня СКФ, поражение на разных уровнях базальной мембраны канальцев и капилляров клубочка. Это проявляется гипертрофией клубочков, канальцев, повышением реабсорбции натрия, стагнацией кровотока в перитубулярных капиллярах, что в совокупности приводит к снижению синтеза ЭПО [2], [3].

Патогенез

Как уже упоминалось ранее, АХЗ имеет мультифакторные патофизиологические механизмы.

Пусковую роль играет активация иммунной системы (Т-клеток и моноцитов). Под воздействием различных стимулирующих факторов экзогенного (инфекция, токсины) или эндогенного (токсичные метаболиты, циркулирующие иммунные комплексы, аутоантигены, опухолевые клетки) происхождения увеличивается продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, ИФ- γ), которые включают каскад иммунопатологических реакций, приводящих к дисбалансу между продукцией и разрушением эритроцитов.

Основным фактором развития анемического синдрома при АХЗ является нарушение в оси регуляции обмена железо–гепсидин. Гепсидин регулирует абсорбцию железа из кишечника, поступление железа в плазму, вызывая деградацию белка ферропортина, транспортера железа в энтероцитах. Также, обеспечивает утилизацию железа макрофагами и стимулирует высвобождения железа, хранящегося в гепатоцитах печени. В обычных условиях высвобождение гепсидина из гепатоцитов и всасывание его в кишечнике происходит под действием нагрузки организма железом, но при воспалительных процессах выработку гепсидина больше не регулирует уровень железа (если он низкий в плазме, синтез гепсидина должен подавляться); в случае повышения уровня ИЛ-6, ИФ- γ и липополисахаридов возрастает и секреция гепсидина. Одна из особенностей регуляторного механизма гепсидина состоит в том, что он связывается с единственным белком, осуществляющим экспорт железа, — ферропортином. В результате работы сложных механизмов происходит блокирование экспорта железа из макрофагов и гепатоцитов в плазму и возможности поглощать железо клетками эпителия двенадцатиперстной кишки.

ИЛ-10 регулирует экспрессию трансферринового рецептора и повышает поступление железа, связанного с трансферрином. Кроме того, захват активированными макрофагами и деградация состарившихся эритроцитов для

реутилизации железа усиливается ФНО- α через повреждение эритроцитарных мембран и стимуляцию фагоцитоза. В то же время ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10 индуцируют экспрессию ферритина и стимулируют хранение и ретенцию железа в макрофагах. В целом эти процессы ведут к снижению концентрации железа в циркуляции и таким образом лимитируют его доступ для использования эритроцитарными предшественниками. При хроническом воспалении потребление железа макрофагами происходит главным образом за счет фагоцитоза эритроцитов и трансмембранного поступления двухвалентного железа с помощью транспортера двухвалентных металлов [5], [7].

Следующим компонентом патогенеза АХЗ является неадекватный степени анемии синтез ЭПО. Это происходит либо на фоне ХБП, либо из-за прямого токсического воздействия провоспалительных цитокинов, бактериальных полисахаридов, ИФН- γ (образование активных форм кислорода, оксида азота), которые подавляют экспрессию эритропоэтина и, следовательно, препятствуют нормальному эритропоэзу.

Нарушение эритропоэза - третий компонент АХЗ. Наличие провоспалительных цитокинов снижает чувствительность эритробластов к эритропоэтину (ингибируют чувствительность ЭПО-рецепторов) и значительно сокращает срок жизни зрелых эритроцитов в периферической крови. ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-1 обладают проапоптотическими эффектами в отношении клеток-предшественников эритропоэза – эритроидных бурст- и колониеобразующих единиц. ИЛ-6 –мощный ингибитор ФНО- α и индуктор транскрипции ферритина, способствующий удержанию и хранению железа в пределах ретикуло-эндотелиальных клеток. ИЛ-6 также ингибирует эритропоэз через другие пути, не участвующие в ингибировании абсорбции и усвоения железа. Он подавляет экспрессию гена SLC4a1 в поздних эритроидных предшественниках и тем самым уменьшает синтез гемоглобина. В таких условиях требуется значительно больше ЭПО, чтобы восстановить формирование эритроидного ростка [5], [6], [7].

Диагностика

Диагностика основывается на клинической картине, лабораторных данных и определении основного заболевания/состояния, вызвавшего АХЗ. Если данное заболевание не найдено, диагноз АХЗ маловероятен.

Чаще симптомы основного заболевания превалируют в клинической картине, но иногда снижение гемоглобина является ранним признаком существующего первичного заболевания и может служить отправным моментом в диагностическом поиске. Симптомы АХЗ включают в себя: усталость, слабость, снижение работоспособности и толерантности к физическим нагрузкам, нарушение когнитивных способностей, одышка, тахикардия. Выраженность анемии, как правило, соответствует активности (температурная реакция, объем поражения) и длительности основного заболевания [8].

При физикальном обследовании могут выявляться следующие признаки: бледность кожных покровов, видимых слизистых, желтушность кожных покровов и слизистых при гемолизе, тахикардия, тахипноэ, приглушенность сердечных тонов, систолический шум на верхушке сердца и над крупными сосудами, вялость пациента [10].

Следует акцентировать внимание на том, что дети могут быть более толерантными к анемии, чем взрослые. Это обусловлено большим сердечно-легочным резервом, отсутствием коронарной патологии, быстрой компенсации потери кислородтранспортной функции (смещение кислородтранспортной кривой вправо и снижение сродства гемоглобина к кислороду). Соответственно, у детей за счет перечисленных механизмов обеспечивается толерантность к очень низкому показателю гемоглобина, при наличии небольшого количества симптомов или вообще при их отсутствии особенно, если анемия развивается постепенно. [10]

Чаще всего АХЗ нормоцитарная, нормохромная, легкой степени тяжести. Развивается медленно и на первых этапах может быть связана с алиментарными расстройствами [9].

Часто приходится проводить дифференциальную диагностику АХЗ с железодефицитной анемией. Разграничение АХЗ и ЖДА имеет важное практическое значение, некорректная трактовка влечет за собой неэффективную терапию препаратами железа с риском развития перегрузки организма. Диагноз основан на отличиях в гомеостазе железа [5]. Важны показатели: ОЖСС, коэффициент насыщения трансферрина железом, сывороточный ферритин и сывороточное железо.

Оценить запасы железа в организме можно, ориентируясь на уровень сывороточного ферритина. У больных ЖДА уровень ферритина обычно крайне низкий, у больных АХЗ он может быть нормальным или даже повышенным. Повышенный уровень ферритина отражает запасы железа в клетках ретикуло-эндотелиальной системы и может быть следствием воспаления, поскольку ферритин относится к белкам острой фазы. Концентрация сывороточного железа и насыщение трансферрина могут быть снижены как при ЖДА, так и при АХЗ, и не играют большой роли в дифференциальной диагностике. Напротив, концентрация трансферрина, нормальная или низкая у больных АХЗ, обычно значительно повышена у больных ЖДА [7].

При ЖДА наблюдается истощение запасов железа в организме (снижение показателей сывороточного железа, насыщения трансферрина и сывороточного ферритина, компенсаторное повышение ЭПО, увеличение ОЖСС) и умеренная активация компонентов иммунной системы (повышение ИЛ-1 β , молекулы адгезии sICAM-1, возможно увеличение лактоферрина, за исключением анемии тяжелой степени). При АХЗ отмечается перегрузка железом органов-депо при его снижении в сыворотке (снижение сывороточного железа и насыщения трансферрина, повышение уровня сывороточного ферритина, ОЖСС в пределах нормы), низкая продукция ЭПО, неадекватная тяжести анемии. Кроме того, при АХЗ наблюдается более выраженная активация иммунной системы (повышение уровня гепсидина, ИЛ-6, ИФН- γ /- α , ФНО- α , sICAM-1 и лактоферрина). Высокую диагностическую ценность при определении генеза анемии имеют такие показатели, как гепсидин и сывороточный трансферриновый рецептор 1

(сТФР). Повышенная концентрация гепсидина и нормальный уровень сТФР свидетельствуют в пользу АХЗ [3].

Когда диагноз АХЗ выставлен или предполагается необходимо установить является дефицит железа истинным или функциональным. Лабораторными признаками истинного дефицита являются - высокий уровень растворимого рецептора к трансферрину, сниженное насыщение трансферрина, увеличение количества трансферрина, снижение количества железа и ферритина в сыворотке крови, уменьшение количества гипохромных эритроцитов и ретикулоцитов, снижение среднего объема эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в эритроцитах [7].

Терапия

Анимию лечат в том случае, если она приводит к нарушению качества жизни больного и/или приводит к ухудшению течения основного заболевания и/или замедляет восстановление пациента в процессе терапии основного заболевания.

Основными принципами терапии являются:

- лечение основного заболевания;
- переливание эритроцитсодержащих компонентов крови (при тяжелой степени анемии);
- применение препаратов, стимулирующих эритропоэз (эритропоэтины);
- назначение парентеральных препаратов железа (при подтверждении абсолютного дефицита железа);
- применение дополнительных препаратов (инновационные эритропоэзстимулирующие средства, антицитокиновые препараты).

Эффективное лечение АХЗ является успешная терапия основного заболевания, приведшее к анемии. При бактериальных, вирусных, грибковых инфекциях проводится специфическая терапия (антибактериальная, противовирусная, антимикотическая). При онкологических заболеваниях проводят химиотерапию/ лучевое лечение/ хирургическое вмешательство. При аутоиммунных заболеваниях проводят патогенетическую иммуносупрессивную терапию глюкокортикостероидами. Тяжесть анемии зависит от степени активности основного заболевания, соответственно, его успешное лечение снижает выраженность анемического синдрома или полностью его устраняет.

Гемотрансфузии назначаются только для коррекции основных проявлений анемии, обусловленных гипоксией и которые не устраняются после специфической патогенетической терапии. Является заместительным методом терапии и направлен на улучшение состояния пациента, а не на устранение анемии как таковой. Чаще всего применяется у пациентов онкологического профиля после проведенной химиотерапии. Частое переливание компонентов крови может приводить к гемосидерозу (а затем дополнительной перегрузке железом, возможному угнетению эритропоэза), различными

посттрансфузионным реакциям и осложнениям. Соответственно, переливание должно рассматриваться как метод сопроводительного лечения по показаниям [3].

Необходимым критерием для терапии стимуляторами эритропоэза является уровень гемоглобина менее 100 г/л, однако если у пациента значительно нарушено самочувствие (ухудшение общего самочувствия, снижение работоспособности, головокружения, головные боли, слабость, ощущение сердцебиения, болей за грудиной) возможно назначение стимуляторов эритропоэза и при более высоких цифрах гемоглобина, но не более 110 г/л (чаще у пациентов с онкозаболеваниями). Прекращают терапию при достижении целевого уровня гемоглобина - 120 г/л [5].

У детей целевой уровень гемоглобина составляет от 110 до 120 г/л. Следует избегать повышения уровня гемоглобина выше 120 г/л. Более высокая концентрация гемоглобина может ассоциироваться с ухудшением почечного и кардиоваскулярного прогноза [10]. Во время терапии стимуляторами эритропоэза, стоит помнить, что у маленьких детей, по сравнению с взрослыми, повышение уровня гемоглобина может начинаться позднее. Поэтому увеличение дозы ЭСП проводится, если уровень гемоглобина не повышается на 20 г/л за 8 недель или уровень гемоглобина недостаточен для того, чтобы предотвратить гемотрансфузии. Снижение дозы проводится при приближении уровня гемоглобина к 120 г/л (110 г/л у детей до 2 лет) или при скорости роста уровня гемоглобина выше, чем 10 г/л за 2 недели [10]. Противопоказаниями к применению ЭСП являются: гематокрит свыше 0,6; лейкоцитоз свыше 40×10^9 /л; тромбоцитоз свыше 700×10^9 /л; индивидуальная непереносимость препарата. Лабораторным контролем является - общий анализ крови с подсчетом количества эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, ретикулоцитов, тромбоцитов перед началом терапии и на фоне лечения каждые 7-10 дней. [11]. Применение ЭСП при АХЗ у детей патогенетически обосновано, однако имеет недостаточную доказательную базу. Наибольший опыт применения рекомбинантного человеческого ЭПО у детей имеется в отношении АХЗ при

хронической болезни почек. Необходимы многоцентровые рандомизированные исследования для того, чтобы высказаться за или против применения ЭСП при АХБ в педиатрической практике [11].

При сопутствующем абсолютном дефиците железа больным рекомендуется дополнительно назначать препараты железа парентерально, поскольку всасывание микроэлемента в двенадцатиперстной кишке при АХЗ подавлено. Однако, использование только железа может способствовать развитию резистентности к терапии, поэтому рекомендуется назначать ферротерапию в сочетании с применением рекомбинантного эритропоэтина. С другой стороны, ферротерапия не рекомендуется у пациентов с АХЗ без подтвержденного дефицита железа при высоком или нормальном уровне ферритина (> 200 мкг/л) из-за риска развития побочных эффектов (избыток железа приводит к образованию токсичных гидроксидрадикалов, что может вызывать повреждение тканей и повышать риск сердечно-сосудистых осложнений) [3].

Применение дополнительных эритропоэзстимулирующих препаратов считается альтернативным методом коррекции АХЗ. При использовании ЭСП уменьшается антипролиферативное влияние цитокинов, усиливается использование железа для синтеза гема в эритроидных предшественниках костного мозга. Назначение ЭСП способствует повышенной продукции эритроцитов в костном мозге и приводит к повышению уровня гемоглобина, что уменьшает необходимость частых гемотрансфузий донорских компонентов крови.

В клинической практике уровень сывороточного ЭПО < 100 МЕ/л и концентрация гемоглобина менее 100 г/л служат индикаторами неадекватно низкой продукции ЭПО, не соответствующей степени тяжести анемии, и предполагают эффективный ответ на терапию рекомбинантным эритропоэтином.

Дозы р-ЭПО определяются в зависимости от заболевания, послужившего причиной развития АХЗ. Если показатели гемоглобина через 4 нед. терапии повысились минимум на 10 г/л, доза ЭПО может быть оставлена прежней или

снижена на 25–50 %. Если уровень гемоглобина в течение этого времени повысился менее чем на 10 г/л, увеличение дозы ЭСП нецелесообразно. В такой ситуации необходимо исключить наличие дефицита железа функционального характера, а при его подтверждении показано назначение препаратов железа внутривенно. Ответная реакция на терапию ЭПО у пациентов с анемией при злокачественных новообразованиях имеет дозозависимый характер. При назначении р-ЭПО необходимо учитывать потенциальный риск тромботических осложнений, артериальной гипертензии, аллергических и лихорадочные реакций, миалгии, гиперкалиемии и гиперфосфатемии, усиление протеинурии, лейкопении при длительном использовании и др. Стоимость лечения ЭПО крайне высока, что также ограничивает его применение.

Препараты моноклональных антител при АХЗ: тоцилизумаб, ситуксимаб (отмечается снижение гепсидина и корректирующее влияние на анемию у больных раком почки), гепсидин-связывающие средства (находятся на стадии клинических исследований - антикалины, спигелмеры), ингибиторы продукции гепсидина (инактивация мРНК гепсидина, инактивация мРНК рецептора трансферрина, дериваты гепарина - на стадии исследований) [3], [5].

Список литературы:

1. Evan M. Braunstein. Anemia of Chronic Disease (Anemia of Chronic Inflammation)// MSD Manual, 2022;
2. В.Ю. Павлова, М.А. Смольков. Анемия хронических заболеваний// Лечащий врач, 2021;
3. Н.В. Куркина, Е.И. Горшенина, Л.В. Чегодаева, А.В. Полагимова. Анемия хронических заболеваний// Клиническая онкогематология, 2021;
4. Yun-Gyoo Lee^{ID1}, Yoosoo Chang, Jihoon Kang, Dong-Hoe Koo, Seung-Sei Lee, Seungho Ryu, Sukjoong Oh. Risk factors for incident anemia of chronic diseases: A cohort study// PlosOne, 2019;
5. Бондарчук С.В., Головкин К.П., Овчинников Д.В. Анемия хронических заболеваний как междисциплинарная проблема// Известия российской военно-медицинской академии, 2021;
6. Michał Wiciński, Grzegorz Liczner, Karol Cadelski, Tadeusz Kołnierzak, Magdalena Nowaczewska, Bartosz Malinowski. Anemia of Chronic Diseases: Wider Diagnostics—Better Treatment?// Nutrients, 2020;
7. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В., Казаков С.П., Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований// Онкогематология, 2018;
8. Guenter Weiss, Tomas Ganz, Lawrence T. Goodnough. Anemia of inflammation// Blood, 2019;
9. Соломахина Н.И., Находнова Е. С., Беленков Ю. Н. Анемия хронических заболеваний и железодефицитная анемия: сравнительная характеристика показателей феррокинетики и их связь с воспалением у больных ХСН в пожилом и старческом возрасте// Кардиология, 2018;
10. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф., Лунякова М.А., Скобин В.Б., Рехтина И.Г., Денисова Е.Н. Анемия при хронической болезни почек// Клинические рекомендации, 2020;

11. Румянцев А.Г., Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф., Лунякова М.А., Инякова Н.В.
Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению
анемии хронических болезней, 2014.