ПРИМЕНЕНИЕ ЭРИТРОПОЭТИНА У БОЛЬНЫХ С ТРАВМОЙ И КРОВОПОТЕРЕЙ

Л. В. Герасимов[1], В. Ю. Саморуков[2], В. В. Мороз[1], Г. П. Иванова[3]

[1] НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва,
[2] Городская клиническая больница им. С. П. Боткина, Москва,
[3] Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России, Санкт-Петербург

Use of Erythropoietin in Patients with Injury and Blood Loss

L.V. Gerasimov[1], V. Yu. Samorukov[2], V. V. Moroz[1], G. P. Ivanova[3]

[1] V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow
[2] S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow
[3] State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Federal Biomedical Agency of Russia, Saint Petersburg

Цель исследования **— изучение возможности коррекции анемии у больных с тяжелой сочетанной травмой и острой кровопотерей при помощи рекомбинантного эритропоэтина.** ***Материал и методы.*** **В исследование включено 78 больных с тяжелой сочетанной травмой. Основной критерий включения в исследование — уровень гемоглобина от 60 до 110 г/л. Проанализированы концентрация эндогенного эритропоэтина, гематологические показатели, объем гемотрансфузий, количество тромбоэмболических осложнений и результаты лечения у больных, получавших эритропоэтин в дополнение к стандартной терапии. Эритропоэтин («Эпокрин») вводили не позже 2-х суток после поступления в дозе 40000 ЕД однократно в/венно.** ***Результаты.*** **В течение первой недели после травмы (за исключением первых суток) уровень эндогенного эритропоэтина не превышал фоновых физиологических значений, несмотря на сохраняющуюся анемию. Введение ЭПО в 1-е сутки после травмы не сопровождалось клинически значимым гемопоэтическим действием. При введении ЭПО на 2-е сутки после травмы развивался выраженный гемопоэтический эффект в виде прироста уровня гемоглобина с 9-х по 14-е сутки наблюдения. Применение рекомбинантного эритропоэтина привело к снижению на 35% потребности в препаратах крови и не сопровождалось увеличением частоты развития тромботических и тромбоэмболических осложнений.** ***Заключение.*** **Максимальный гемопоэтический эффект достигается при введении ЭПО на вторые сутки после травмы. При однократном введении ЭПО в эти сроки в дозе 40000 ЕД отмечается прирост уровня гемоглобина с 9-х по 17-е сутки, что уменьшает потребность в гемотрансфузиях, не влияя при этом на частоту тромботических осложнений.** ***Ключевые слова:*** **анемия, гипоксия, эритропоэтин, гемотрансфузия, травма.**

Objective**: to study whether anemia may be corrected with recombinant erythropoietin (EPO) in patients with severe concomitant injury and acute blood loss.** ***Subjects and methods.*** **The investigation included 78 patients with severe concomitant injury. The basic inclusion criterion was a hemoglobin level of 60 to 110 g/l. The concentration of endogenous EPO, hematological parameters, volume of blood transfusions, the number of thromboembolic events, and the results of treatment were analyzed in patients receiving EPO in addition to standard therapy. Not later than 2 days after admission, EPO (Epocrin) was given in a single intravenous dose of 40000 IU.** ***Results.*** **Within the first week after injury (but within the first 24 hours), the level of endogenous EPO was not above the background physiological values despite remaining anemia. Administration of EPO on day 1 day after injury was not followed by a clinically relevant hematopoietic effect. That on day 2 following injury produced a noticeable hematopoietic effect as elevated hemoglobin levels on days 9 to 14 of the follow-up. The use of recombinant EPO caused a 35% reduction in the need for blood preparations and no increase in the incidence of thrombotic and thromboembolic events.** ***Conclusion.*** **The peak hematopoietic effect was achieved by EPO given on day 2 after injury. The single administration of EPO in a dose of 40000 IU in this period induced an increase in hemoglobin levels on days 9 to 17, which decreased the need for blood transfusions, without affecting the incidence of thrombotic events.** ***Key words:*** **anemia, hypoxia, erythropoietin, blood transfusion, injury.**

Анемия у больных, находящихся в критическом состоянии, является серьезной анестезиолого-реанимационной проблемой [1]. Известно, что к третьим суткам пребывания в ОРИТ анемия, требующая коррекции, присутствует у 95% больных [2].

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Герасимов Лев Владимирович (Gerasimov L. V.)
E-mail: lev-gerasimov@ya.ru

Причинами ее развития является не только острая кровопотеря, но и ряд других факторов, таких как снижение продолжительности жизни эритроцитов (повышенный эритродиерез), снижение уровня эндогенного эритропоэтина, угнетение эритропоэза цитокинами, снижение доступности железа, гемодилюция, кровопотеря при заборе анализов и инвазивных манипуляциях, а также кровопотеря из острых язв и эрозий ЖКТ [3].

В настоящее время основным методом лечения анемии является проведение гемотрансфузий. Послед-

ние сопряжены с множеством рисков (инфекционные, иммунные, гемолитические осложнения), а также увеличением частоты развития вторичных гнойно-септических осложнений вследствие трансфузионно-обусловленной иммуномодуляции (TRIM) [4]. Все это приводит к тому, что гемотрансфузии являются независимым фактором ухудшения клинических исходов, особенно при использовании препаратов крови длительных сроков хранения (т.н. «старой крови») [2, 5].

Одной из альтернатив переливанию крови является применение рекомбинантного эритропоэтина (ЭПО). В ряде исследований, выполненных на небольшом количестве реанимационных больных, было показано, что применение эритропоэтина приводит к увеличению концентрации гемоглобина и уменьшает потребность в гемотрансфузиях [7—11]. Аналогичные данные были получены в большом многоцентровом исследовании 2002 года, где эритропоэтин вводили в смешанной популяции реанимационных больных [12]. В то же время в аналогичном по дизайну исследовании 2007 года (EPO III) при таком же повышении гемоглобина, достоверного различия в количестве гемотрансфузий в группах получено не было [13]. При этом в обоих исследованиях было выявлено почти 50%-е снижение летальности в подгруппе больных с травмой [14].

Таким образом, эффективность и оптимальный алгоритм (доза, кратность и путь введения) применения ЭПО у этой категории больных в настоящее время остается предметом дискуссии.

Цель исследования — изучение возможности коррекции анемии при острой кровопотере у больных с травмой с использованием ЭПО.

Материал и методы

Характеристика больных и методов исследования: Дизайн исследования — проспективное, с простым слепым контролем (параллельные группы). Критерии включения в исследование:

- диагноз — тяжелая сочетанная травма;
- уровень гемоглобина после проведения нормоволемической гемодилюции от 60 до 110 г/л.

Критерии невключения:

- тяжелая черепно-мозговая травма (GCS менее 8 баллов);
- продолжающееся кровотечение;
- наличие в анамнезе инфарктов мозга и миокарда, порфирии, ТЭЛА;
- ХПН, острый и программный гемодиализ;
- наличие беременности.

Критерии исключения:

- смерть больного в течение первых 10 суток;
- повторное кровотечение.

Больные были рандомизированы на две группы — основную и контрольную. В основную группу вошли больные, которые получали рекомбинантный эритропоэтин альфа, в контрольной группе ЭПО не вводился. Рандомизация проводилась методом подбрасывания монеты. Процедуру рандомизации прошли 92 больных. В окончательном анализе участвовали 78 больных (14 больных были исключены в соответствии с критериями исключения). Демографические показатели по группам представлены в табл. 1.

Эритропоэтин («Эпокрин») вводили не позже 2-х суток после поступления в дозе 40000 ЕД однократно. Одновременно назначали 100 мг железа в/венно («Венофер»). В эти же сроки венофер вводили больным контрольной группы.

Оценивались следующие гематологические показатели: гемоглобин, гематокрит, количество эритроцитов, средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC). Также оценивали концентрацию эндогенного эритропоэтина иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Immulite 2000 (DPC, США). Измерения проводились до введения эритропоэтина, сразу после введения и через неделю после введения, в контрольной группе — в аналогичные сроки. Помимо вышеперечисленных показателей ретроспективно в каждой группе оценивали потребность в гемотрасфузиях по общему количеству перелитой эритроцитарной массы на одного больного и проценту больных, которым проводились гемотрансфузии. Также подсчитывали количество тромботических и тромбоэмболических осложнений, развившихся в сроки до и после 3-х недель лечения.

В обеих группах решение о проведении гемотрансфузии принимал лечащий врач в соответствии с требованиями приказа МЗ РФ № 363 от 25 ноября 2002 года и руководствуясь конкретной клинической ситуацией.

Статистическую обработку данных проводили методами описательной статистики и сравнения выборок (критерии Уилкоксона, Манна–Уитни, Z-критерий). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Обработку данных проводили с использованием программы SPSS (версия 10.0.5). Все данные в таблицах представлены как M (среднее)±σ (стандартное отклонение).

Результаты и обсуждение

Уровень гемоглобина на момент поступления составлял 108,91±16,48 г/л в основной группе и 103,18±24,13 г/л — в контрольной и между группами не различался, как и другие демографические показатели (табл. 1). На 2-е сутки на фоне гемодилюции гемоглобин достоверно снижался в обеих группах по сравнению с исходным уровнем (табл. 2).

В дальнейшем в контрольной группе он оставался сниженным вплоть до 17-х суток с максимально низки-

Таблица 1

Общая характеристика больных по группам

Показатели, ед. измерения	Значения показателей в группах ($M\pm\sigma$)				p
	основная, n=42		контрольная, n=36		
	мужчины, n=23	женщины, n=19	мужчины, n=23	женщины, n=11	
Средний возраст, годы	44,1±2,6		39,4±3,4		0,28
Исходный уровень гемоглобина, г/л	108,91±16,48		103,18±24,13		0,14
Объем кровопотери, мл	1471±512		1320±484		0,19
Тяжесть по APACHE II, баллы	24±0,63		23±0,69		0,29
Летальность, n (%)	10 (24)		14 (38)		0,84

Таблица 2

Динамика показателей ($M \pm \sigma$) концентрации гемоглобина и количества эритроцитов у больных основной и контрольной групп

Сутки	Гемоглобин, г/л		Эритроциты, $\times 10^{12}$/л	
	основная, *n*=42	контрольная, *n*=36	основная, *n*=42	контрольная, *n*=36
1	108,91±16,48	103,18±24,13	3,44±0,57	3,22±0,86
2	82,71±13,9**	84,79±17,4**	2,64±0,45**	2,81±0,66**
3	79,23±14,51	80,5±15,47	2,5±0,51	2,65±0,58
4	79,5±19,4	79,69±17,46	2,5±0,64	2,51±0,49
5	82,73±16,72	81,7±16,8	2,55±0,6	2,7±0,65
6	85,39±20,74	84,21±15,1	2,77±0,73	2,69±0,59
7	92,35±22,29#	85,16±16,64	2,98±0,77#	2,79±0,69
8	86,92±17,72	88,05±16,5	2,83±0,6#	2,79±0,49
9	91,4±19,43#	88,76±19,86	2,9±0,75#	2,9±0,62
10	93,82±22#	86,07±16,7	2,99±0,69#	2,75±0,48
11	96,18±21,13#	88,61±14,5	3,04±0,6#	2,88±0,5
12	90,17±10,76#*	76,5±13,75	2,87±0,5#	2,6±0,59
13	97,25±16,85#*	73,87±18,46	3±0,57#*	2,4±0,64
14	93,33±14,66#*	81,1±10,22	3,06±0,44#*	2,53±0,29
15	89±12,3#	80,8±9,52	2,88±0,39#	2,62±0,22
16	94,78±15,62#	87±13,09	3,06±0,51#	2,9±0,29
17	96,38±15,61#	95,4±14,01#	3,14±0,46#	3,1±0,40
18	98,3±16,41#	93,83±20,83	3,14±0,63#	3±0,67

Примечание. * — $p<0,05$ по сравнению с контролем; ** — $p<0,05$ по сравнению с первыми сутками; # — $p<0,05$ по сравнению со вторыми сутками наблюдения.

ми значениями на 12—13-е сутки, что совпадало с пиком развития гнойно-септических осложнений и сепсиса. В эти сроки инфекционные осложнения наблюдались у 50% больных основной группы и 56% больных контрольной группы. Это сопровождалось увеличением в аналогичные сроки количества лейкоцитов с 12,3±4,67 до 15,5±8,8 ($p<0,05$) в основной группе и с 12±5,19 до 17,9±8,8 ($p<0,05$) в контрольной Подъем гемоглобина у больных контрольной группы наблюдали лишь на 17-е сутки. В основной группе, напротив, прирост гемоглобина отмечали с девятых суток, при этом достоверные отличия от значений 2-х суток сохранялись до последнего дня наблюдения. Различия в уровне гемоглобина между группами отмечались с 12-х по 14-е сутки. Важно, что повышение гемоглобина в группе с ЭПО происходило несмотря на развитие приходящихся на эти сроки инфекционных осложнений.

Аналогичные изменения наблюдались в отношении количества эритроцитов (табл. 2) и гематокрита.

Уровень эндогенного эритропоэтина при поступлении в группах не различался и составлял 47,1±19,32 МЕ/л в основной группе и 39,6±22,64 МЕ/л в контрольной (референсные значения 6—34 МЕ/л). (рис. 1) При этом у больных с уровнем гемоглобина на 2-е сутки меньше 100 г/л концентрация ЭПО была достоверно выше, чем у больных с гемоглобином при поступлении больше 100 г/л (52,3±23,54 МЕ/л и 37,8±23,14 МЕ/л, соответственно; $p=0,017$), однако на 7-е сутки такой разницы не было. При корреляционном анализе показателей концентрации гемоглобина и уровня эритропоэтина при поступлении между этими показателями была выявлена слабая обратная связь ($r=-0,21$; $p=0,012$). Однако по данным, полученным через сутки после введения ЭПО и на 7-е сутки после поступления, такая связь отсутствовала ($r=-0,18$; $p=0,1$ и $r=0,1$; $p=0,6$, соответственно). Через сутки, т. е. сразу после введения ЭПО, его концентрация в основной группе составляла 464,4±192,52 МЕ/л (в контроле — 34,1±15,29 МЕ/л; $p<0,001$). На 7-е сутки концентрация ЭПО была в обеих группах достоверно ниже, чем при поступлении — 30,4±24,83 МЕ/л в основной ($p=0,01$) и 25,9±18,14 МЕ/л в контрольной ($p=0,04$). Таким образом, уже со вторых суток концентрация эндогенного эритропоэтина снижалась до нормальных значений несмотря на сохраняющуюся анемию.

Как следует из полученных данных, зависимость уровня эндогенного ЭПО от концентрации гемоглобина присутствует только в первые сутки после травмы.

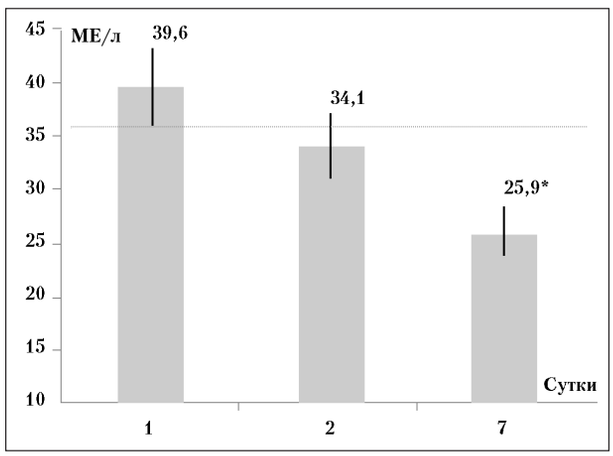

Рис. 1. Динамика концентрации ЭПО в контрольной группе.
Примечание. «- - -» — верхняя граница нормальных значений для ЭПО. * — $p<0,05$ по сравнению с первыми сутками.

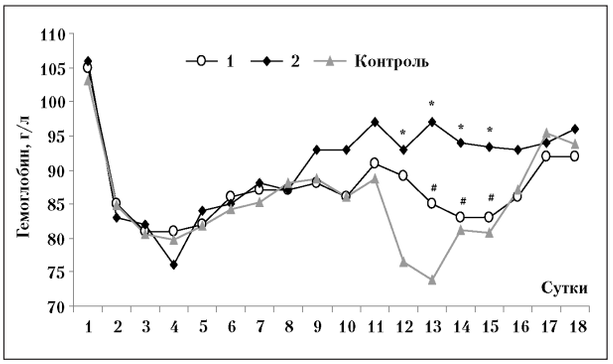

Рис. 2. Динамика гемоглобина в зависимости от сроков введения эритропоэтина.
Примечание. «1» — ЭПО вводился в первые сутки после травмы; «2» — на вторые сутки после травмы; * — $p<0,05$ по сравнению с контролем; # — $p<0,05$ по сравнению с подгруппой «2».

Наблюдающееся затем «притупление эритропоэтического ответа» [15, 16], т. е. снижение концентрации эндогенного эритропоэтина несмотря на сохраняющуюся анемию, можно объяснить двумя причинами. Первая — отсутствие физиологической стимуляции к выработке ЭПО, т.е. выраженной гипоксии, поскольку на 2—3-и сутки состояние большинства больных стабилизируется. Поэтому в эти сроки исчезает корреляционная связь между уровнем ЭПО и концентрацией гемоглобина. Вторая причина снижения плазменного уровня ЭПО — нарастающая продукция медиаторов воспаления, оказывающих угнетающее действие на эритропоэз [17, 18].

Для оценки характера гемопоэтического ответа в зависимости от сроков введения эритропоэтина все больные, получавшие ЭПО, ретроспективно были распределены на две подгруппы. В 1-й подгруппе (n=16) эритропоэтин вводили в первые сутки, во второй подгруппе (n=26) — на вторые сутки. При этом у больных, получавших ЭПО в первые сутки, статистически значимые различия в уровне гемоглобина с контрольной группой отмечались лишь в одной точке — на 12-е сутки (89±17,2 против 76,5±13,75) и так же, как и в контрольной группе, подъем гемоглобина происходил лишь на 17-е сутки. У больных, которым эритропоэтин вводили на 2-е сутки, концентрация гемоглобина начинала расти на 9-й день и сохранялась сравнительно высокой до конца наблюдения с достоверными отличиями от контрольной группы с 12-х по 15-е сутки (рис. 2).

Среднее значение гемоглобина, при котором проводились гемотрансфузии, было 79,6±2,96 г/л в основной группе и 80,2±3,2 г/л — в контрольной группе.

Объем препаратов эритроцитов, перелитых в первые сутки после травмы, составлял 146±274 мл в основной группе и 155±245 мл — в контрольной группе.

Для изучения влияния различных факторов на объем переливаемых компонентов крови в первые сутки после травмы был проведен корреляционный анализ для таких показателей как уровень гемоглобина, тяжесть по APACHE II, объем кровопотери, индекс Альтговера, среднее АД на догоспитальном этапе, уровень лактата артериальной крови, значения АЧТВ, уровень фибриногена. При этом максимальный статистически значимый уровень корреляции с объемом гемотрансфузий был получен для эмпирически оцениваемого объема кровопотери: r=0,61; p=0,01.

Общий объем эритроцитарной массы, перелитой на одного больного за 18 суток наблюдения, в основной группе составлял 748±645 мл, что было в 1,5 раза меньше, чем в контрольной группе ($p<0,05$). При посуточном сравнении объема переливаемых эритроцитов максимальная разница была выявлена с 12-х по 14-е сутки — период, когда отмечались различия в уровне гемоглобина между группами. Так, в группе с ЭПО по сравнению с контролем объем переливаемых эритроцитов в эти сроки был меньше в 5 раз (табл. 2). Также на фоне использования эритропоэтина уменьшилось количество больных, которым потребовались гемотрансфузии — с 27 до 5%.

Тромботические и тромбоэмболические осложнения в группах подсчитывали отдельно за период до 18-х суток наблюдения (ранние осложнения) и с 18-х суток до исхода (поздние осложнения). Среди осложнений, оказавших влияние на течение и исход заболевания, отмечался один случай массивной тромбоэмболии легочной артерии у больного контрольной группы (6-е сутки) и 4 случая развития тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. Из них 3 случая — в основной группе (на 9-е, 13-е, и 29-е сутки) и 1 — в контрольной (4-е сутки). Других клинически значимых осложнений не отмечалось. В то же время по результатам скринингового обследования состояния вен нижних конечностей, входившего в протокол исследования, у 19% больных основной группы и 11% больных контрольной группы в качестве раннего осложнения обнаруживался тромбоз глубоких вен (табл. 4).

Повышение гемоглобина в группе больных, получавших ЭПО, по времени соответствует представлениям о сроках формирования гемопоэтического ответа после введения рекомбинантного эритропоэтина у

Таблица 3

Потребность в гемотрансфузиях по группам

Показатели, ед. измерения	Значения показателей в группах		
	основная, n=42	контрольная, n=36	p
Число больных, получавших гемотрансфузии*, n (%)	33 (79)	31 (86)	0,61
Перелито эр. массы на одного больного всего* ($M\pm\sigma$), мл	748± 645	1158±953	0,029
Перелито эр. массы на одного больного# ($M\pm\sigma$), мл	17,8±76,99	98±183	0,02
Число больных, получавших гемотрансфузии#, n (%)	2 (5)	8 (27)	0,03

Примечание. * — данные по гемотрансфузиям за все время исследования; # — данные за период с 12 по 14 сутки.

Таблица 4

Частота развития тромботических осложнений

Осложнения	Значения показателей в группах					
	основная, (*n*=42)		контрольная, (*n*=36)		*p*	
	I	II	I	II	I	II
Инфаркт миокарда, *n* (%)	0	0	0	0	—	—
Инфаркт мозга, *n* (%)	0	0	0	0	—	—
Тромбоэмболия мелких ветвей ЛА, *n* (%)	2 (7,14)	1 (2,38)	1 (3,44)	0	0,8	—
ТЭЛА, *n* (%)	0	0	1 (1,7)	0	—	—
Тромбоз глубоких вен, *n* (%)	8 (19)	2 (4,76)	4 (11.1)	2 (6,89)	0,5	0,93

Примечание. I — данные за период до 18-х суток наблюдения включительно; II — период после 18-х суток наблюдения.

больных с хронической анемией. Выраженность этого ответа (прирост гемоглобина) можно считать достаточной, поскольку он не только сопровождался повышением уровня гемоглобина с 9-х по 17-е сутки, но и привел к уменьшению объема переливаемых препаратов крови. Эти данные представляются существенным результатом исследования, поскольку возможность и эффективность стимуляции эритропоэза с помощью экзогенно введенного эритропоэтина у больных в критическом состоянии является предметом дискуссии [19, 20]. В ряде исследований, посвященных этой теме, гемопоэтический эффект либо отсутствовал, либо был незначительным. В частности, в работе 2006 года, где эритропоэтин вводился подкожно 1 раз в неделю в дозе 40 тыс. ЕД, исследователи не наблюдали значимого прироста гемоглобина вслед за введением ЭПО [11]. В этом отношении ключевыми являются вопросы о моменте введения эритропоэтина, его дозе, способе введения и необходимости сочетания с препаратами железа.

За величину эритропоэтического ответа, ожидаемого после введения ЭПО, отвечает экспрессирующая рецепторы ЭПО популяция клеток, а также клетки мишени ЭПО. Их количество и активность снижается под влиянием провоспалительных медиаторов. Затруднение эритропоэтического ответа на фоне образования большого количества медиаторов воспаления подтверждается недостаточной эффективностью назначения ЭПО при хронических воспалительных заболеваниях [21]. По аналогичным причинам эритропоэтин не рекомендован в качестве специфического лечения анемии при тяжелом сепсисе [22]. Вероятно, наиболее оправданным моментом для введения ЭПО являются сроки не позднее третьих суток после травмы, чтобы взаимодействие с клетками-мишенями произошло до разворачивания полного каскада системной воспалительной реакции и до присоединения инфекции. В нашем исследовании эритропоэтин вводился в первые двое суток, в то время как гнойно-септические осложнения манифестировали в среднем на 4-е сутки, что позволило эритропоэтину реализовать свой гемопоэтический эффект до развития полноценной воспалительной реакции. По этой же причине представляется нецелесообразным повторное введение эритропоэтина спустя 5-7 дней, как это делается при традиционных схемах его применения.

Обращает на себя внимание также гораздо более слабый гемопоэтический эффект у больных, которые получили ЭПО в первые сутки после травмы. Вероятным объяснением этого является разница в концентрации эндогенного эритропоэтина на 1-е и 2-е сутки. Известно, что существует прямая зависимость между производством эритроцитов и концентрацией ЭПО в сыворотке [23, 24]. Однако скорость изменения эритропоэза [24] мала по сравнению со скоростью изменения концентрации ЭПО [25]. Таким образом, степень повышения концентрации эритроцитов в основном контролируется временем поддержания концентрации ЭПО, а не уровнем ЭПО как таковым. Увеличение синтеза ЭПО оказывает длительное действие в связи с непропорциональным отношением между временем полураспада эритропоэтина и продолжительностью жизни эритроцитов. [26]. При этом гемопоэтический эффект определяется не столько уровнем ЭПО, сколько временем поддержания повышенной концентрации. [27] Поскольку в первые сутки уровень эндогенного эритропоэтина и так достаточно высок, его дополнительное введение мало влияет на выраженность гемопоэтического ответа, что мы и наблюдали в нашем исследовании. Учитывая вышеизложенное, оптимальным моментом для введения эритропоэтина являются вторые–третьи сутки.

Что касается дозы вводимого эритропоэтина, в клинических исследованиях, выполненных у реанимационных больных, используемые способы дозирования варьировали от однократного введения 40000 ЕД до ежедневного приема 300 ЕД/кг без какого-либо обоснования используемой схемы. В большинстве случаев дозировки соответствовали доказанным безопасным дозам ЭПО, используемым при других клинических состояниях [28]. В 2006 году в проспективном многоцентровом исследовании было проведено сравнение двух режимов введения ЭПО. В одной группе пациенты получали ЭПО в количестве 40000 МЕ один раз в неделю, в другой — ту же дозу два раза в неделю. Между группами не было обнаружено статистически значимых различий как в уровне гемоглобина, так и в количестве побочных эффектов [29]. В 2009 году в одном из исследований [30] были изучены 6 различных режимов введения ЭПО больным в критическом состоянии (40000 МЕ один раз в неделю, подкожно или внутривенно, 15000 МЕ через день, подкожно или внутривенно, 40000 МЕ на 1 или 3 день, подкожно или внутривенно,

за которыми следовали 15000 МЕ через день с 5 по 15 дни). Хотя период полураспада эритропоэтина при подкожном введении в 1,5 раза дольше, чем при в/венном, все режимы введения вызывали ретикулоцитоз с пиком на 11 или 15 дни. В заключении Arroliga и соавт. предположили, что фармакокинетика ЭПО не предопределяет фармакодинамический эффект введения эритропоэтина больным в критическом состоянии с анемией. С нашей точки зрения, в ситуации раннего посттравматического периода, когда у больного сохраняются нарушения микроциркуляции, препятствующие всасыванию препарата, предпочтительным является внутривенный путь введения, обеспечивающий гарантированное повышение уровня ЭПО в крови в течение нескольких часов. Так, в нашей работе через три часа после в/венного введения ЭПО мы регистрировали концентрацию в 13,5 раз превышающую уровень таковой в контрольной группе.

Максимально эффективный гемопоэз требует также одновременного введения препаратов железа. Железодефицитная анемия и анемия воспаления могут сосуществовать при критическом состоянии, и применение препаратов железа в комбинации с ЭПО является в настоящее время целью многочисленных исследований [31]. Положительный эффект поддерживающей терапии препаратами железа был показан в клинических исследованиях у Свидетелей Иеговы [32]. Опасения, связанные с применением железа у больных в критическом состоянии, связаны с тем, что гиперферремия способствует активации процессов свободно-радикального окисления и развитию органной дисфункции. [33] Кроме того, благодаря роли, которое железо играет в поддержании жизнедеятельности микроорганизмов, гиперферремия теоретически может способствовать развитию и прогрессированию гнойно-септических осложнений. В то же время в доступной литературе нет клинических исследований, подтверждающих это соображение. В нашей работе мы также не наблюдали увеличения частоты развития или тяжести течения бактериальной инфекции в основной группе на фоне использования парентерального железа.

Проблема достижения эффективного гемопоэза тесно связана с вопросом снижения потребности в гемотрансфузиях. Как уже отмечалось, в работе группы Corwin 2002 года, где эритропоэтин вводили в смешанной популяции реаниматологических больных, его использование позволило значительно уменьшить потребность в переливаемых препаратах крови [12]. В исследовании этих же авторов 2007 года различий в количестве гемотрансфузий в группах получено не было [13]. В одном из мета-анализов было высказано предположение о наличии дозозависимого влияния ЭПО на снижение количества гемотрансфузий [34]. Сами исследователи неоднозначность полученных результатов в отношении потребности в гемотрансфузиях связывают, во-первых, с неоднородностью популяций больных, вовлеченных в исследования, а во-вторых — с различной тактикой при проведении гемотрансфузий — рестриктивной или либеральной, в зависимости от традиций клиник, вовлеченных в исследование. Последнее объяснение представляется наиболее вероятным, поскольку в исследованиях, выполненных на небольшом количестве больных в критическом состоянии (моноцентровых), применение эритропоэтина сопровождалось снижением количества гемотрансфузий.

Проблема безопасности применения экзогенного эритропоэтина в первую очередь связана с потенциальным риском развития тромботических осложнений, вызванном гемоконцентрацией. Опасения обусловлены данными о дозозависимом увеличении количества тромбоэмболических и тромботических осложнений у ряда категорий больных, длительно получающих эритропоэтин, в частности, в онкологии [35].

Что касается подобного опыта у больных в критическом состоянии, данные сравнительно скудны. Если в первой работе Corwin (2002) сообщалось об отсутствии различий в отношении побочных эффектов между группами, то в исследовании 2007 года, где прицельно анализировались различные тромботические осложнения, в группе с ЭПО частота развития клинически значимых сосудистых осложнений была выше преимущественно за счет увеличения количества тромбозов глубоких вен. Правда, при детальном анализе причин наступления осложнений оказалось, что различия актуальны лишь для подгруппы больных, которым по разным причинам не проводилась гепаринопрофилактика, тогда как у больных, получавших гепарин, разницы в количестве осложнений не было [13, 14]. В том же году было проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с двойным слепым контролем, показавшее, что подкожное введение ЭПО в дозе 40000 МЕ в неделю является безопасным и имеет уровень осложнений, схожий с таковым при приеме плацебо [11]. Еще в одном исследовании с подробным анализом частоты тромботических осложнений, где эритропоэтин использовался у ожоговых больных, также сообщается об отсутствии различий в сравнении с плацебо [36]. Анализируя собственные данные об отсутствии роста количества осложнений в основной группе и данные литературы, риск развития тромботических осложнений при однократном применении эритропоэтина нам представляется минимальным, в особенности на фоне гепаринопрофилактики, которая проводится подавляющей части больных с травмой и кровопотерей со вторых-третьих суток лечения.

Заключение

Максимальный гемопоэтический эффект достигается при введении ЭПО на вторые сутки после травмы. При однократном введении ЭПО в эти сроки в дозе 40000 ЕД отмечается прирост уровня гемоглобина с 9-х по 17-е сутки, что уменьшает потребность в гемотрансфузиях, не влияя при этом на частоту тромботических осложнений.

Литература

1. *Загреков В. И., Таранюк А. В., Максимов Г. А., Ежов Ю. И.* Предоперационная стимуляция эритропоэза у больных с анемией. *Общая реаниматология*. 2010; 7 (2): 56—61.
2. *Corwin H. L., Gettinger A., Pearl R. G., Fink M. P., Levy M. M., Abraham E., MacIntyre N. R., Shabot M. M., Duh M. S., Shapiro M. J.* The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill — current clinical practice in the United States. *Crit. Care Med*. 2004; 32 (1): 39—52.
3. *Huber-Wagner S., Qvick M., Mussack T., Euler E., Kay M. V., Mutschler W., Kanz K. G.* Massive blood transfusion and outcome in 1062 polytrauma patients: a prospective study based on the Trauma Registry of the German Trauma Society. *Vox Sang*. 2007; 92 (1): 69—78.
4. *Vincent J. L., Baron J. F., Reinhart K., Gattinoni L., Thijs L., Webb A., Meier-Hellmann A., Nollet G., Peres-Bota D.* Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002; 288 (12): 1499—1507.
5. *Offner P. J., Moore E. E., Biffl W. L., Johnson J. L., Offner P. J., Moore E. E., Biffl W. L., Johnson J. L.* Increased rate of infection associated with transfusion of old blood after severe injury. *Arch. Surg*. 2002; 137 (6): 711—716.
6. *Gabriel A., Kozek S., Chiari A., Fitzgerald R., Grabner C., Geissler K., Zimpfer M., Stockenhuber F., Bircher N. G.* High-dose recombinant human erythropoietin stimulates reticulocyte production in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *J. Trauma*. 1998; 44 (2): 361—367.
7. *Georgopoulos D., Matamis D., Routsi C., Michalopoulos A., Maggina N., Dimopoulos G., Zakynthinos E., Nakos G., Thomopoulos G., Mandragos K., Maniatis A.* Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill patients: a dose-response study [ISRCTN48523317]. *Crit. Care*. 2005; 9 (5): R508—R515.
8. *Silver M., Corwin M. J., Bazan A., Gettinger A., Enny C., Corwin H. L.* Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients admitted to a long-term acute care facility: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit. Care Med*. 2006; 34 (9): 2310—2316.
9. *Still J. M. Jr., Belcher K., Law E. J., Thompson W., Jordan M., Lewis M., Saffle J., Hunt J., Purdue G. F., Waymack J. P.* A double-blinded prospective evaluation of recombinant human erythropoietin in acutely burned patients. *J. Trauma*. 1995; 38 (2): 233—236.
10. *van Iperen C. E., Gaillard C. A., Kraaijenhagen R. J., Braam B. G., Marx J. J., van de Wiel A.* Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit. Care Med*. 2000; 28 (8): 2773—2778.
11. *Vincent J. L., Spapen H. D., Creteur J., Piagnerelli M., Hubloue I., Diltoer M., Roman A., Stevens E., Vercammen E., Beaver J. S.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-weekly subcutaneous epoetin alfa in critically ill patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit. Care Med*. 2006; 34 (6): 1661—1667.
12. *Corwin H. L., Gettinger A., Pearl R. G., Fink M. P., Levy M. M., Shapiro M. J., Corwin M. J., Colton T.* Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288 (22): 2827—2835.
13. *Corwin H. L., Gettinger A., Fabian T. C., May A., Pearl R. G., Heard S., An R., Bowers P. J., Burton P., Klausner M. A., Corwin M. J.* Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N. Engl. J. Med*. 2007; 357 (10): 965—976.
14. *Napolitano L. M., Fabian T. C., Kelly K. M., Bailey J. A., Block E. F., Langholff W., Enny C., Corwin H. L.* Improved survival of critically ill trauma patients treated with recombinant human erythropoietin. *J. Trauma*. 2008; 65 (2): 285—297.
15. *Hobisch-Hagen P., Wiedermann F., Mayr A., Fries D., Jelkmann W., Fuchs D., Hasibeder W., Mutz N., Klingler A., Schobersberger W.* Blunted erythropoietic response to anemia in multiply traumatized patients. *Crit. Care Med*. 2001; 29 (4): 743—747.
16. *Vialet R., Ventré C., Leone M., Conforto C., Martin C.* Erythropoietin measurements in severely traumatized patients. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2008; 52 (5): 601—604.
17. *Jelkmann W., Pagel H., Wolff M., Fandrey J.* Monokines inhibiting erythropoietin production in human hepatoma cultures and isolated perfused rat kidneys. *Life Sci*. 1992; 50 (4): 301—308.
18. *Jelkmann W.* Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J. Interferon Cytokine Res*. 1998; 18 (8): 555—559.
19. *Hoynck van Papendrecht M. A., Jeekel H., Busch O. R., Marquet R. L.* Efficacy of recombinant erythropoietin for stimulating erythropoiesis after blood loss and surgery. An experimental study in rats. *Eur. J. Surg*. 1992; 158 (2): 83—87.
20. *Jones K. B., Anderson D. W., Longmore G. D.* Effects of recombinant hematopoietins on blood-loss anemia in mice. *Iowa Orthop. J*. 2005; 25: 129—134.
21. *Cooper A. C., Breen C. P., Vyas B., Ochola J., Kemeny D. M., Macdougall I. C.* Poor response to recombinant erythropoietin is associated with loss of T-lymphocyte CD28 expression and altered interleukin-10 production. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2003; 18 (1): 133—140.
22. *Dellinger R. P., Carlet J. M., Masur H., Gerlach H., Calandra T., Cohen J., Gea-Banacloche J., Keh D., Marshall J. C., Parker M. M., Ramsay G., Zimmerman J. L., Vincent J. L., Levy M. M.* Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2004; 30 (4): 536—555.
23. *Elliot J. M., Virankabutra T., Jones S., Tanudsintum S., Lipkin G., Todd S., Bion J.* Erythropoietin mimics the acute phase response in critical illness. *Crit. Care*. 2003; 7 (3): R35—R40.
24. *Eschbach J. W., Kelly M. R., Haley N. R., Abels R. I., Adamson J. W.* Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N. Engl. J. Med*. 1989; 321 (3): 158—163.
25. *Erslev A. J. In vitro* production of erythropoietin by kidneys perfused with a serum-free solution. *Blood*. 1974; 44 (1): 77—85.
26. *Bauer C., Kurtz A., Eckardt K. U., Tannahill L.* Regulation oferythropoietin synthesis. *Nephron*. 1989; 51 Suppl 1: 3—10.
27. *Roberts D., Smith D. J.* Erythropoietin: induction of synthesis to signal transduction. *J. Mol. Endocrinol*. 1994; 12 (2): 131—148.
28. *Tryba M.* Epoetin alfa plus autologous blood donation and normovolemic hemodilution in patients scheduled for orthopedic or vascular surgery. *Semin. Hematol*. 1996; 33 (2 Suppl 2): 34—36.
29. *Darveau M., Notebaert E., Denault A. Y., Williamson D. R., Albert M., Bélisle S., Lachaine J.* Erythropoietic response to two epoetin alfa regimens in critically ill patients: a pilot study. *Pharmacotherapy*. 2006; 26 (11): 1587—1594.
30. *Arroliga A. C., Guntupalli K. K., Beaver J. S., Langholff W., Marino K., Kelly K.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of six epoetin alfa dosing regimens in anemic critically ill patients without acute blood loss. *Crit. Care Med*. 2009; 37 (4): 1299—1307.
31. *Pieracci F. M., Eachempati S. R., Christos P. J., Barie P. S., Mushlin A. I.* Diagnosis and management of iron-related anemias in critical illness. *Crit. Care Med*. 2006; 34 (7): 1898—1905.
32. *Ball A. M., Winstead P. S.* Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill Jehovah's Witnesses. *Pharmacotherapy*. 2008; 28 (11): 1383—1390.
33. *Орлов Ю. П., Иванов А. В., Долгих В. Т., Лукач В. Н.* Нарушения обмена железа в патогенезе критических состояний (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2011; 7 (5): 15—19.
34. *Turaga K. K., Sugimoto J. T., Forse R. A.* A meta-analysis of randomized controlled trials in critically ill patients to evaluate the dose-response effect of erythropoietin. *J. Intensive Care Med*. 2007; 22 (5): 270—282.
35. *Muñoz-Langa J. M., Juan Vidal O., Olmos S., Albert A., Molins C., Campos J., Bosch C., Carañana V., Alberola Candel V., Almenar-Cubells D.* Predictive model of response to epoetin-alfa in anemic patients with solid tumors receiving chemotherapy: Results from a multicenter prospective study. ASCO Meeting Abstracts, May 2008; 26: 20607.
36. *Lundy J. B., Hetz K., Chung K. K., Renz E. M., White C. E., King B. T., Huzar T., Wolf S. E., Blackbourne L. H.* Outcomes with the use of recombinant human erythropoietin in critically ill burn patients. *Am. Surg*. 2010; 76 (9): 951—956.

References

1. *Zagrekov V. I., Taranyuk A. V., Maksimov G. A., Ezhov Yu. I.* Predoperatsionnaya stimulyatsiya eritropoeza u bolnykh s anemiey. [Preoperative stimulation of erythropoiesis in patients with anemia]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2010; 7 (2): 56—61. [In Russ.]
2. *Corwin H. L., Gettinger A., Pearl R. G., Fink M. P., Levy M. M., Abraham E., MacIntyre N. R., Shabot M. M., Duh M. S., Shapiro M. J.* The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill — current clinical practice in the United States. *Crit. Care Med*. 2004; 32 (1): 39—52.
3. *Huber-Wagner S., Qvick M., Mussack T., Euler E., Kay M. V., Mutschler W., Kanz K. G.* Massive blood transfusion and outcome in 1062 polytrauma patients: a prospective study based on the Trauma Registry of the German Trauma Society. *Vox Sang*. 2007; 92 (1): 69—78.
4. *Vincent J. L., Baron J. F., Reinhart K., Gattinoni L., Thijs L., Webb A., Meier-Hellmann A., Nollet G., Peres-Bota D.* Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002; 288 (12): 1499—1507.
5. *Offner P. J., Moore E. E., Biffl W. L., Johnson J. L., Offner P. J., Moore E. E., Biffl W. L., Johnson J. L.* Increased rate of infection associated with transfusion of old blood after severe injury. *Arch. Surg*. 2002; 137 (6): 711—716.
6. *Gabriel A., Kozek S., Chiari A., Fitzgerald R., Grabner C., Geissler K., Zimpfer M., Stockenhuber F., Bircher N. G.* High-dose recombinant human erythropoietin stimulates reticulocyte production in patients with multiple organ dysfunction syndrome. *J. Trauma*. 1998; 44 (2): 361—367.
7. *Georgopoulos D., Matamis D., Routsi C., Michalopoulos A., Maggina N., Dimopoulos G., Zakynthinos E., Nakos G., Thomopoulos G., Mandragos K., Maniatis A.* Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill patients: a dose-response study [ISRCTN48523317]. *Crit. Care*. 2005; 9 (5): R508—R515.

8. *Silver M., Corwin M. J., Bazan A., Gettinger A., Enny C., Corwin H. L.* Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients admitted to a long-term acute care facility: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (9): 2310—2316.

9. *Still J. M. Jr., Belcher K., Law E. J., Thompson W., Jordan M., Lewis M., Saffle J., Hunt J., Purdue G. F., Waymack J. P.* A double-blinded prospective evaluation of recombinant human erythropoietin in acutely burned patients. *J. Trauma.* 1995; 38 (2): 233—236.

10. *van Iperen C. E., Gaillard C. A., Kraaijenhagen R. J., Braam B. G., Marx J. J., van de Wiel A.* Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (8): 2773—2778.

11. *Vincent J. L., Spapen H. D., Creteur J., Piagnerelli M., Hubloue I., Diltoer M., Roman A., Stevens E., Vercammen E., Beaver J. S.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-weekly subcutaneous epoetin alfa in critically ill patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (6): 1661—1667.

12. *Corwin H. L., Gettinger A., Pearl R. G., Fink M. P., Levy M. M., Shapiro M. J., Corwin M. J., Colton T.* Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288 (22): 2827—2835.

13. *Corwin H. L., Gettinger A., Fabian T. C., May A., Pearl R. G., Heard S., An R., Bowers P. J., Burton P., Klausner M. A., Corwin M. J.* Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (10): 965—976.

14. *Napolitano L. M., Fabian T. C., Kelly K. M., Bailey J. A., Block E. F., Langholff W., Enny C., Corwin H. L.* Improved survival of critically ill trauma patients treated with recombinant human erythropoietin. *J. Trauma.* 2008; 65 (2): 285—297.

15. *Hobisch-Hagen P., Wiedermann F., Mayr A., Fries D.,Jelkmann W., Fuchs D., Hasibeder W., Mutz N., Klingler A., Schobersberger W.* Blunted erythropoietic response to anemia in multiply traumatized patients. *Crit. Care Med.* 2001; 29 (4): 743—747.

16. *Vialet R., Ventré C., Leone M., Conforto C., Martin C.* Erythropoietin measurements in severely traumatized patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2008; 52 (5): 601—604.

17. *Jelkmann W., Pagel H., Wolff M., Fandrey J.* Monokines inhibiting erythropoietin production in human hepatoma cultures and isolated perfused rat kidneys. *Life Sci.* 1992; 50 (4): 301—308.

18. *Jelkmann W.* Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J. Interferon Cytokine Res.* 1998; 18 (8): 555—559.

19. *Hoynck van Papendrecht M. A., Jeekel H., Busch O. R., Marquet R. L.* Efficacy of recombinant erythropoietin for stimulating erythropoiesis after blood loss and surgery. An experimental study in rats. *Eur. J. Surg.* 1992; 158 (2): 83—87.

20. *Jones K. B., Anderson D. W., Longmore G. D.* Effects of recombinant hematopoietins on blood-loss anemia in mice. *Iowa Orthop. J.* 2005; 25: 129—134.

21. *Cooper A. C., Breen C. P., Vyas B., Ochola J., Kemeny D. M., Macdougall I. C.* Poor response to recombinant erythropoietin is associated with loss of T-lymphocyte CD28 expression and altered interleukin-10 production. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18 (1): 133—140.

22. *Dellinger R. P., Carlet J. M., Masur H., Gerlach H., Calandra T., Cohen J., Gea-Banacloche J., Keh D., Marshall J. C., Parker M. M., Ramsay G., Zimmerman J. L., Vincent J. L., Levy M. M.* Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2004; 30 (4): 536—555.

23. *Elliot J. M., Virankabutra T., Jones S., Tanudsintum S., Lipkin G., Todd S., Bion J.* Erythropoietin mimics the acute phase response in critical illness. *Crit. Care.* 2003; 7 (3):R35—R40.

24. *Eschbach J. W., Kelly M. R., Haley N. R., Abels R. I., Adamson J. W.* Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321 (3): 158—163.

25. *Erslev A. J. In vitro* production of erythropoietin by kidneys perfused with a serum-free solution. *Blood.* 1974; 44 (1): 77—85.

26. *Bauer C., Kurtz A., Eckardt K. U., Tannahill L.* Regulation oferythropoietin synthesis. *Nephron.* 1989; 51 Suppl 1: 3—10.

27. *Roberts D., Smith D. J.* Erythropoietin: induction of synthesis to signal transduction. *J. Mol. Endocrinol.* 1994; 12 (2): 131—148.

28. *Tryba M.* Epoetin alfa plus autologous blood donation and normovolemic hemodilution in patients scheduled for orthopedic or vascular surgery. *Semin. Hematol.* 1996; 33 (2 Suppl 2): 34—36.

29. *Darveau M., Notebaert E., Denault A. Y., Williamson D. R., Albert M., Bélisle S., Lachaine J.* Erythropoietic response to two epoetin alfa regimens in critically ill patients: a pilot study. *Pharmacotherapy.* 2006; 26 (11): 1587—1594.

30. *Arroliga A. C., Guntupalli K. K., Beaver J. S., Langholff W., Marino K., Kelly K.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of six epoetin alfa dosing regimens in anemic critically ill patients without acute blood loss. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (4): 1299—1307.

31. *Pieracci F. M., Eachempati S. R., Christos P. J., Barie P. S., Mushlin A. I.* Diagnosis and management of iron-related anemias in critical illness. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (7):1898—1905.

32. *Ball A. M., Winstead P. S.* Recombinant human erythropoietin therapy in critically ill Jehovah's Witnesses. *Pharmacotherapy.* 2008; 28 (11): 1383—1390.

33. *Orlov Yu. P., Ivanov A. V., Dolgikh V. T., Lukach V. N.* Narusheniya obmena zheleza v patogeneze kriticheskikh sostoyaniy (eksperimentalnoe issledovanie). [Impaired iron metabolism in the pathogenesis of critical conditions (an experimental study)]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2011; 7 (5): 15—19. [In Russ.]

34. *Turaga K. K., Sugimoto J. T., Forse R. A.* A meta-analysis of randomized controlled trials in critically ill patients to evaluate the dose-response effect of erythropoietin. *J. Intensive Care Med.* 2007; 22 (5): 270—282.

35. *Muñoz-Langa J. M., Juan Vidal O., Olmos S., Albert A., Molins C., Campos J., Bosch C., Carañana V., Alberola Candel V., Almenar-Cubells D.* Predictive model of response to epoetin-alfa in anemic patients with solid tumors receiving chemotherapy: Results from a multicenter prospective study. ASCO Meeting Abstracts, May 2008; 26: 20607.

36. *Lundy J. B., Hetz K., Chung K. K., Renz E. M., White C. E., King B. T., Huzar T., Wolf S. E., Blackbourne L. H.* Outcomes with the use of recombinant human erythropoietin in critically ill burn patients. *Am. Surg.* 2010; 76 (9): 951—956.

Поступила 10.07.12