

© Е.В.Лысова, Н.Д.Савенкова, 2014
УДК 616.61-036.12-06:616.155.94

Е.В. Лысова¹, Н.Д. Савенкова¹

ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

E.V. Lysova, N.D. Savenkova

FEATURES OF SYNDROME ANEMIA IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре литературы обобщены особенности этиологии, механизмы развития и течения синдрома анемии при хронической болезни почек у детей.

Ключевые слова: синдром анемии, хроническая болезнь почек, эритропоэтин, HIF-1 α , гепсидин, дети.

ABSTRACT

Literature review summarizes features of etiology, mechanisms of development syndrome anemia in children with chronic kidney disease.

Key words: syndrome anemia, chronic kidney disease, erythropoietin, HIF-1 α , hepsidin, children.

Целью обзора литературы является обобщение имеющихся в литературе сведений об особенностях этиологии, механизмах развития и течения синдрома анемии при хронической болезни почек (ХБП) у детей.

Диагностика синдрома анемии при ХБП у детей

Анемия является характерным проявлением ХБП у детей. «Анемия определяется как снижение уровня эритроцитов или гемоглобина ниже диапазона значений для здоровых людей» [1].

Нефрогенная анемия по критериям The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – это снижение гемоглобина менее 110 г/л у взрослых и детей старше 2 лет и менее 105 г/л у детей младше 2 лет при наличии доказанной ХБП (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²), или при наличии симптомов, которые характеризуют анемию (такие как усталость, затрудненное дыхание, вялость и сердцебиение) [2].

Анемия при ХБП нормохромная, нормоцитарная; уровень гемоглобина может быть снижен до 50–80 г/л; при появлении дефицита железа – гипохромная микроцитарная [3]. Анемия при ХБП гипопролиферативная, как правило, нормох-

ромная и нормоцитарная, т.е., морфологически неотличима от анемии хронических заболеваний [4]. При ХБП осмотическая резистентность эритроцитов в норме. У детей с ХБП содержание ретикулоцитов в периферической крови в пределах нормы, диаметр эритроцитов не изменен. Вместе с тем, выявлено увеличение эритроцитов в объеме при снижении сферического индекса, что может быть косвенным признаком микроангиопатии [3]. Дефицит фолатов и витамина В₁₂ может привести к макроцитозу, а дефицит железа и врожденные нарушения синтеза гемоглобина – к микроцитозу, дефицит железа, особенно длительно существующий, проявляется гипохромией. Макроцитоз с лейкопенией или тромбоцитопенией указывает на генерализованное нарушение гемопоэза, вызванное токсинами, нутриционными дефицитами (витамин В₁₂ и фолаты) или миелодисплазией [5]. Низкая эритропоэтическая активность, которая характеризует анемию при ХБП, связана с недостаточной стимуляцией эритропоэтином вследствие его дефицита [4].

В соответствии с данными KDIGO (2012), анемию диагностируют у детей с ХБП старше 15 лет, если концентрация гемоглобина ниже 130 г/л у мальчиков и ниже 120 г/л у девочек, у детей с ХБП от полугода до 5 лет, если концентрация гемогло-

Лысова Е.В. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. Тел.: 958-03-61, E-mail: lva-elena@rambler.ru

Таблица 1

Уровни гемоглобина, при которых необходимо начинать обследование по поводу анемии [4]

Все расы и этнические группы	Число детей	Средний уровень гемоглобина, г/дл (г/л)	Стандартные отклонения, г/дл (г/л)	Уровень для диагноза анемии <5 г/дл (г/л)
Мальчики				
В течение 1 года	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	1,282	12,4(124)	0,8(8)	11,2(112)
6–8 лет	709	12,9(129)	0,8(8)	11,2(112)
9–11 лет	773	13,3(133)	0,8(8)	11,5(115)
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				
В течение 1 года	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)

*Данные NHANES III (США, 1988–1994) [4].

Примечание. * Месячные кровопотери способствуют снижению среднего уровня и уровня 5 г/дл. В табл. 2 [4] представлены уровни гемоглобина, при которых необходимо начинать обследование по поводу анемии у новорожденных и детей до двух лет.

Таблица 2

Уровни гемоглобина у детей с момента рождения до 24 мес, при которых следует начинать обследование по поводу анемии [4]

Возраст	Средний уровень гемоглобина, г/дл (г/л)	±2SD, г/дл (г/л)
Новорожденный (из пуповины)	16,5(165)	13,5(135)
1–3 дня	18,5(185)	14,5(145)
1 нед	17,5(175)	13,5(135)
2 нед	16,5(165)	12,5(125)
1 мес	14,0(140)	10,0(100)
2 мес	11,5(115)	9,0(90)
3–6 мес	11,5(115)	9,5(95)
6–24 мес	12,0(120)	10,5(105)

бина ниже 110 г/л, ниже 115 г/л у детей 5–12 лет и ниже 120 г/л у детей 12–15 лет [4].

Уровни гемоглобина, при которых необходимо начинать обследование по поводу анемии, представлены в табл. 1 [4]. Для новорожденных и детей до двух лет величины взяты из нормальных референтных значений – табл. 2 [4].

В работе М.А. Atkinson (2010) выявлены расовые особенности уровней гемоглобина у детей на терминальных стадиях ХБП [6]. По результатам исследования показано, что лица афроамериканской расы имеет более низкие значения гемоглобина при ХБП по сравнению с лицами белой расы. Уровни гемоглобина наиболее различаются на нижних границах распределения в каждой популяции [6].

Причины развития синдрома анемии у детей с ХБП

После выявления анемии у детей при ХБП необходимо выяснить причины, которые способствуют данной патологии. Причиной развития анемии при ХБП, в первую очередь, является дефицит эритропоэтина (ЭПО) и железа, а также ряд других факторов: уменьшение продолжительности жизни эритроцитов (в результате метаболического ацидоза), содержание в крови ингибиторов ЭПО, гемолиз, кровопотери, гиперпаратиреоидизм, алюминиевая интоксикация, повышение активности протеаз и гликозидаз, инфекции, нарушение гормонального гомеостаза [1]. В табл. 3 представлены основные причины анемии при ХБП у детей.

Дефицит эритропоэтина. Роль гипоксией индуцированного фактора (HIF-1α) в патогенезе синдрома анемии при ХБП

Механизм, приводящий к дефициту синтеза ЭПО почками, до конца не изучен. В соответствии с основной теорией, дефицит ЭПО объясняется прогрессивным снижением количества перитубулярных фибробластоподобных интерстициальных клеток в почках, продуцирующих ЭПО [8].

Эритропоэтин человека представляет собой кислый гликопротеин с молекулярной массой 30,4 кДа. Его 165 аминокислотных остатков скреплены в форме цепи из четырех антипараллельных α-спиралей, двух β-листов и двух внутрицепочных дисульфидных мостика(Cys7-Cys161, Cys29-

Таблица 3
**Основные причины анемии при хронической
 болезни почек**
 (VanDeVoorde R, Warady BA, 2009) [7]

Дефицит эритропоэтина	-
Недостаток железа	Кровопотери вследствие: флебэктомия гемодиализ менструации желудочно-кишечные потери недостаток железа в питании недостаточное всасывание в ЖКТ Истощение железа во время терапии ЭСС
Хроническое воспаление	Активация системы комплемента на диализе Системные воспалительные заболевания Хирургические процедуры
Миелодепрессия	Факторы ингибирования Гиперпаратиреодизм Лекарства (иммуносупрессивные препараты)
Экспрессия красного костного мозга	Дефицит карнитина Основное почечное заболевание (гемолитико-уремический синдром)
Нарушение питания	Недостаток витамина В ₁₂ и/или фолатов дефицит карнитина
Алюминиевая интоксикация	-

Cys33). Углеводная часть (40% от молекулы) состоит из трех N-гликанов (Asn-24, Asn-38, Asn-83) и одного O-гликана (Ser-126) [9].

Как известно, синтез ЭПО производится перитубулярными фибробластоподобными интерстициальными клетками в почках [10]. Когда гематокрит в пределах нормы, синтезируется низкий уровень ЭПО. Экспрессию ЭПО осуществляет лишь небольшое количество фибробластов в глубоком корковом слое и поверхностном внешнем слое мозгового вещества [10]. Необходимость в увеличенном синтезе ЭПО при анемии предполагает прогрессивный рост дополнительных интерстициальных фибробластов, который распространяется в направлении от глубокой коры к капсуле и внутреннему слою мозгового вещества. Даже при максимальной стимуляции, менее чем 20% фибробластоподобных клеток продуцируют ЭПО. Исходя из этого, M. Nangaku et al. (2007) предположили, что существует еще одна подгруппа специализированных интерстициальных клеток, которые могут вырабатывать ЭПО [10]. Основным фактором, определяющим синтез ЭПО, является транскрипция его гена в почках, что связано с местным напряжением кислорода в тканях. Синтез ЭПО находится в обратной зависимости от концентрации кислорода, как эффективная ответная реакция, которая контролирует

эритропоэз [10]. Снижение напряжения кислорода в почках при ХБП продемонстрировано в ряде экспериментальных моделей. Это привело к широкому признанию того, что хроническая гипоксия почек является окончательным механизмом, ведущим к прогрессированию ХБП [11]. В этих условиях при низкой напряженности кислорода тканями специально синтезируются факторы транскрипции, названные гипоксией индуцируемые факторы (hypoxia inductor factors – HIF's), которые играют важную роль в кислородно-чувствительном механизме и репаративных реакциях [11].

Факторы, индуцированные гипоксией (hypoxia inductor factors – HIF's): HIF-1 и HIF-2, являются ключевыми медиаторами клеточного гомеостаза кислорода, контролируют передачу кислорода тканям и адаптацию к кислородному истощению путем регуляции экспрессии генных продуктов, включающихся в клеточный энергетический метаболизм, вазомоторную регуляцию, транспорт глюкозы, эритропоэз, ангиогенез, апоптоз, клеточную пролиферацию и другие процессы, влияя как на межклеточное взаимодействие (клетка – клетка), так и взаимодействие клетка – субстрат [12].

HIF-1 α субъединицы определены в клетках почек – в кортикальном и модулярном слоях, в S-тельцах и гломерулярных клетках. В регуляции эритропоэза почки играют очень важную роль, поскольку служат основным физиологическим кислородным сенсором, отвечая на системную гипоксию быстрым увеличением продукции ЭПО в почечных интерстициальных клетках.

Печень также участвует в выработке ЭПО, но в значительно меньшем количестве, чем почки, и при нарушении продукции ЭПО в почках внепочечный синтез ЭПО не может компенсировать его почечные потери. Главным регулятором продукции ЭПО является HIF-1 α , который открыт при изучении регуляции ЭПО. Однако в настоящее время показано, что и HIF-2 принимает участие в регуляции эритропоэза как в печени, так и в почках, но в печени его значение более выражено [13].

По данным M. Nangaku et al. (2007), ген транскрипции эритропоэтина стимулируется при условии связывания HIF с hypoxia-responsive element HRE (гипоксией ответственным элементом) [10]. Синтез ЭПО индуцируется путем активации клеток предшественников эритрона через рецептор ЭРО (EPOR). В свою очередь путь передачи сигнала контролируется факторами передачи и активации транскрипции [10].

Гены, которые активируют HIF, можно схематически классифицировать на три функциональные

группы, которые могли бы остановить прогрессирование ХБП [11]:

1. Белки, участвующие в эритропоэзе, увеличивают поставку кислорода тканям, например, эритропоэтин, трансферрин, рецептор трансферрина, гем оксигеназа-1.

2. Белки, которые повышают локальную доставку кислорода в ткани, например белки синтеза оксида азота и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF).

3. Белки, требующиеся для адаптации к анаэробному клеточному метаболизму: транспортер глюкозы-1, и большинство гликолитических ферментов [11].

Наибольший интерес представляет сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), белок с молекулярной массой 35 кДа, является хемоаттрактантом, что служит сигналом для привлечения регенеративных эндотелиальных клеток при локальном поражении сосудов. Потеря экспрессии VEGF в подоцитах связана с уменьшенным количеством эндотелиальных клеток-предшественников. Существуют две основные функции VEGF: вазопротекторная и провоспалительная [11].

VEGF, как известно, играет роль как при нормальной почечной физиологии, так и при почечных нарушениях. В почках VEGF экспрессируется в висцеральных эпителиальных клетках клубочка, проксимальных и дистальных извитых канальцах и может вызвать нефрогенез и васкулогенез. Это обеспечивает клеточную пролиферацию, дифференциацию, способствует выживанию и ремоделированию интерстициальной матрицы. Таким образом, HIF-1 α путем активирования VEGF оказывает благотворное влияние на почечную ткань [14].

С другой стороны – HIF-1 α стимулирует экспрессию профиброгенных генов, таких как тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP1), фактор роста соединительной ткани (CTGF) и ингибитора активатора плазминогена 1, тем самым HIF-1 α ускоряет фиброзирование тканей путем активации факторов профиброгенеза [15].

По данным К. Kimura et al. (2008), постоянный синтез HIF-1 α эпителиальными клетками канальцев почек способствует развитию интерстициального фиброза [16]. Результаты V.H. Naase (2012) подтверждают, что активация HIF- систем связана с развитием и прогрессированием ренального фиброза [17].

Однако результаты T.W. Hung (2013) [15] показали, что повышенные уровни HIF-1 α зарегистрированы у тех, кто не имел значительного повреждения почек и фиброза. Синтез HIF-1 α снижен

при выраженном фиброзе и нарушении скорости клубочковой фильтрации. Более высокие уровни HIF-1 α наблюдались при менее выраженном повреждении почек [15]. Интенсивность синтеза HIF-1 α в почках играет роль в патогенезе ХБП. Выявлено, что выраженность синтеза HIF-1 α обратно пропорциональна скорости клубочковой фильтрации и степени фиброзирования ткани. T.W. Hung предположил, что высокий уровень HIF-1 α в ткани почек дает положительный эффект, когда его действие происходит на ранних стадиях ХБП [15].

В настоящее время не установлено, является ли повышенный уровень HIF-1 α стабилизатором патологического процесса и обладает нефропротекторным свойством или же способствует прогрессированию фиброза. Для этого необходимо дальнейшее исследование с целью уточнения влияния HIF-1 α на прогрессирование ХБП.

Важно отметить, что в настоящее время широко изучается окислительный стресс и его влияние, как важного метаболического компонента у больных с ХБП [11]. Уремические токсины, взаимодействуя между циркулирующими одноядерными клетками и бионесовместимым диализатором, загрязненным диализатором или инфекцией, могут выступать в качестве триггеров [11]. У пациентов на диализе сниженный уровень витаминов С и Е, селен и β -каротин, и они показывают более низкую активность антиоксидантных ферментов: параоксоназы, каталаза, супероксиддисмутазы, гемоксигеназы и глутатион пероксидазы [11]. В литературе имеются несколько исследований, оценивающих влияние окислительных процессов на прогрессирование ХБП у детей.

Е.А. Named et al. (2012) в своей работе изучили гипоксию и биомаркеры окислительного стресса у детей с ХБП на гемодиализе [11]. В исследование включено 40 пациентов с ХБП на гемодиализе и 20 здоровых детей. Гипоксией индуцированный фактор – (HIF-1 α), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) измерялись с помощью специальных наборов ELISA-методом иммуноферментного анализа в крови. Общая антиоксидантная способность (ТАС), общая пероксидазная способность (ТРХ), пируват и лактата исследованы путем ферментативного/химического колориметрического метода. Индекс окислительного стресса (OSI) и коэффициенты лактат/пируват (L/P) рассчитывались с помощью формул. Результаты показали, что общая антиоксидантная способность (ТАС) значительно ниже у пациентов как до, так и после диализа, чем у здоровых детей. Общая пероксидазная способность (ТРХ), индекс окис-

лительного стресса (OSI) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) выше у пациентов до и после диализа, чем в группе сравнения. Уровни лактата и HIF-1 α значительно выше до диализа, чем в контрольной группе. До диализа общая антиоксидантная способность (TAC) и отношение лактат/пируват (L/P) ниже, чем после диализа. До диализа сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) прямо пропорционально связан с уровнем пирувата. HIF-1 α и индекс окислительного стресса (OSI) прямо пропорционально связаны с общей пероксидазной способностью (TPX), но обратно пропорционально с общей антиоксидантной способностью (TAC). После диализа прослеживается обратно пропорциональная связь HIF-1 α с общей пероксидазной способностью (TPX) и индексом окислительного стресса (OSI), индекс окислительного стресса (OSI) положительно коррелировал с общей пероксидазной способностью (TPX). В результате проведенного исследования

Таблица 4

**Состояния, при которых создается
железодефицитный эритропоэз**
(Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T, 2010) [19]

<i>Абсолютный железодефицит</i>
Сниженное потребление с пищей, диета (при повышенном росте/развитии)
Со стороны женщин: Беременность/грудное вскармливание Кровопотери во время менструаций
Хронические кровопотери
Донорство
Применение нестероидных противовоспалительных препаратов
Опухоли желудочно-кишечного тракта
Паразиты желудочно-кишечного тракта
Сниженное всасывание железа в кишечнике
Целиакия
Инфицирование H. pylori
Аутоиммунный атрофический гастрит
Анемия хронических заболеваний/воспаление
Инфекции
Хроническая болезнь почек
Гепсидин-продуцирующая аденома
Невосприимчивая железодефицитная анемия
Дефицит меди
<i>Функциональный железодефицит</i>
Терапия ЭСС
Молекулярный дефицит транспорта железа, утилизации и использования
Мутация двухвалентного металлотранспортера-1
Гипотрансферринемия
Дефект ферропортина
Ацерулоплазминемия
Наследственные сидеробластной анемии (ALAS2-мутации)
Дефицит гемоксигеназы

авторы пришли к заключению, что у пациентов с ХБП присутствует значительная тканевая гипоксия с окислительным стрессом. Гемодиализ улучшает состояние гипоксии, но сохраняет биомаркеры окислительного стресса, о чем свидетельствуют повышенные уровни HIF-1 α и общей антиоксидантной способности (TAC) как до диализа, так и после [11].

Также в настоящее время широко исследуется новый уремический токсин – сульфат индоксила (indoxyl sulfate) и его влияние на прогрессирование ХБП [18]. Сульфат индоксила ускоряет прогрессирование ХБП, является метаболитом триптофана пищевых белков и синтезируется в печени из индола, который вырабатывается кишечной флорой, в том числе кишечной палочкой. Сульфат индоксила выводится с мочой. При снижении СКФ накапливается в сыворотке из-за его пониженного почечного клиренса [18]. Накопленный сульфат индоксила в сыворотке включается в базолатеральную мембрану почечных клеток проксимальных канальцев путем связывания с посредником, которым является органический анион транспортер, типов 1 и 3. Сульфат индоксила вызывает клеточное старение и дисфункцию клубочков, индуцирует реактивные формы кислорода (АФК), которые влияют на ядерный фактор (NF- κ B) и p53. Впоследствии сульфат индоксила индуцирует экспрессию почечных фиброзных генов, таких как трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF- β 1) и α -актин гладких мышц (α -SMA), воспалительные гены, такие как белок-1 хемотаксиса моноцитов (MCP-1) и клеточное старение [18]. Пероральное применение препарата AST-120, являющегося сорбентом, снижает уровень сульфат индоксила сыворотки путем адсорбции индола, предшественника сульфат индоксила в кишечнике и, тем самым, подавляет прогрессирование ХБП [18].

Дефицит железа, причины его развития. Роль гепсидина в регуляции гомеостаза железа

Другой важной причиной анемии при ХБП является дефицит железа. Существует «абсолютный» и «функциональный» дефицит железа. Абсолютный дефицит железа возникает тогда, когда запасы железа истощаются в результате потери или сниженного потребления с пищей. Функциональный дефицит железа диагностируют когда сохраняется повышенная потребность в железе для синтеза гемоглобина, которое можно получить из запасов железа [1]. Дефицит железа является общим проявлением, причины которого можно объединить в несколько состояний: абсолютный железодефицит (нарушение связывания железа), функциональный

дефицит железа (дисбаланс между доступностью железа и потребностью при эритропоэзе) и наследственные заболевания, связанные с нарушением транспорта и утилизации железа [19]. В табл. 4 представлены основные состояния абсолютного и функционального дефицита железа, при которых создается железодефицитный эритропоэз.

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 фосфатсвязывающие препараты, а также сниженная абсорбция железа вследствие воспаления [1]. При недостаточном поступлении железа в костный мозг снижается продукция эритроцитов, а при глубоком дефиците железа нарушается синтез гемоглобина и формируется железодефицитное кроветворение [4].

Дефицит железа рассматривают как одну из причин анемии при ХБП у детей [7]. В ретроспективном исследовании R. Varocco et al. (2011) выявлена различная частота дефицита железа на стадиях ХБП у детей. Дефицит железа определялся как снижение ферритина и насыщение трансферрина <20%. Дети, получающие препараты железа, рассматривались как имеющие дефицит железа (т.е. включены в исследование). Всего обследовано 50 детей (72% – мальчики), средний возраст – 10,31(±5,21). Среднее значение СКФ – 55,4 мл/мин на 1,73 м² (±14,61). Дефицит железа присутствовал в 42% у всех пациентов с ХБП, у детей с дефицитом железа синдром анемии присутствовал в 42,9%. Более высокая частота встречаемости дефицита железа выявлена у девочек (64,3%). Частота встречаемости дефицита железа у детей с анемией повышалась с 4,3% на 2 стадии ХБП до 29,6% на 3 стадии ХБП (p < 0,03). Частота дефицита железа у пациентов без анемии повышалась от 2 к 3 стадии ХБП [20].

М.А. Atkinson (2012) описана связь между общими маркерами железа и уровнем гемоглобина у детей с ХБП. В результатах показано, что СКФ значительно связана с уровнем гемоглобина. В группе детей с высоким уровнем ферритина замечена связь с низкими значениями гемоглобина. Сниженные показатели железа сыворотки в ассоциации с нормальным или повышенным ферритином и уровнем гемоглобина ниже среднего являются индикаторами для железодефицитного кроветворения [21].

Насыщение трансферрина (НСТ-TSAT), рассчитываемое по формуле (железо сыворотки × 100 ÷ [общая железосвязывающая способность

сыворотки]), наиболее часто используется для оценки доступности железа для эритропоэза [4]. Уровень сывороточного ферритина применяется для оценки запасов железа. 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 [4].

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 [4].

Считают, что роль универсального гуморального регулятора метаболизма железа выполняет гепсидин [22]. Гепсидин является 25-аминокислотным пептидом, богатым цистеином, с 4 дисульфидными мостиками, который синтезируется в печени. Человеческий гепсидин образуется из С-терминальной части 84-аминокислотного предшественника [22]. Впервые гепсидин изолирован из мочи и описан С.Н. Park et al. [23]. В дальнейшем этот пептид выделен также и из плазмы. Пропептид гепсидина кодируется мРНК, генерируемой из 3-го экзона USF-2 гена, расположенного на хромосоме 19 [22].

Н.Н. Hunter et al. [24] установили структуру молекулы гепсидина. Этот пептид представляет собой «шпильку», в которой две ее части связаны дисульфидными мостиками в лестницеобразной конфигурации. Необычной чертой молекулы гепсидина является присутствие дисульфидных связей между двумя соседними цистеинами неподалеку от поворота «шпильки», что является характерным химическим признаком стрессовой ситуации и может иметь высокую реактивность [24].

Основное действие гепсидина – это связывание и усвоение железа с помощью белка транспортера – ферропортина, который представлен на энтероцитах, макрофагах и гепатоцитах. В нормальных условиях железо проникает в организм путем адсорбции через двенадцатиперстную кишку и теряется через слущенный эпителий и кровопотери. При повышении уровня гепсидина последний связывает и блокирует ферропортин, предотвращая всасывание железа из желудочно-кишечного тракта, а также уменьшает высвобождение железа из макрофагов и паренхиматозных органов. Это, в свою очередь, приводит к снижению как железа сыворотки, так и насыщения трансферрина и снижению запасов железа через некоторое время.

Существуют следующие регуляторы уровня гепсидина в крови: запасы железа, анемия, гипоксия, воспаление [25].

При анемиях и гипоксии наблюдается уменьшение экспрессии гена гепсидина, что ведет к увеличению захвата Fe как из макрофагов, так и из кишечника. При гипоксии происходит увеличение HIF-1 α (гипоксией индуцированного фактора), который контролирует экспрессию гена ЭПО, тем самым включаясь в метаболизм железа [22]. HIF так же, как и ЭПО, синтезируется в почках, и непосредственного взаимодействия между гепсидином и HIF, видимо, происходить не может, однако прослеживается опосредованное влияние этих гормонов на метаболизм железа. Параллельно происходит увеличение уровня ЭПО и эритропоэтической активности, что ведет к быстрой мобилизации железа из ретикулоэндотелиальных клеток и использованию его для синтеза гемоглобина [22].

Воспаление является основным регулятором, способствующим быстрому высвобождению гепсидина и, в последствии приводит к гипоферремии. IL-6 – основной воспалительный цитокин, который служит посредником в повышении уровня гепсидина [25]. В работе E. Kemm et al. (2005) показано, что назначение ЛПС здоровым людям повышает уровень IL-6, приводя к повышению значения гепсидина и впоследствии к дефициту железа [26].

Инфекции увеличивают синтез гепсидина, ограничивая участие Fe в эритропоэзе (независимо от статуса Fe в организме или эритропоэтической активности) и обеспечивая, таким образом, прямую связь между воспалением и метаболизмом Fe при анемии [4].

Хроническое воспаление распространено у пациентов с ХБП, что связано с повышением риска развития анемии [8]. Провоспалительные цитокины, такие как IL-6 и фактор некроза опухоли связаны с анемией и способствуют снижению гемопоэза путем уменьшения доступности железа и ингибируют созревание клеток-предшественников эритроцитов в костном мозге [8]. Повышение уровня маркеров воспаления обнаружено у детей и взрослых до начала заместительной почечной терапии, т.е. на ранних стадиях ХБП [8]. В исследовании S.L. Goldstein et al. (2006) у 64 детей с ХБП в 50% обнаружен высокий уровень СРБ > 1 мг/л, указывая на воспалительный процесс [27]. Синтез гепсидина активируется маркерами воспаления, в том числе IL-6, и прямо пропорционально связан с уровнем С-реактивного белка у детей и взрослых с ХБП [8].

В исследовании J. Zaritsky et al. (2009) 48 детей с II–IV стадией ХБП, 26 – детей на диализе и 32

взрослых – с II–IV стадией ХБП, сывороточный гепсидин сравнен с уровнем в контрольной группе детей и взрослых. Среди детей как на додиализном этапе, так и на терминальных стадиях ХБП уровни гепсидина оказались значительно выше, чем в контрольной группе здоровых детей ($p < 0,001$) [28]. Гепсидин свободно фильтруется в клубочках и выводится почками [26]. По мнению J. Malyszko et al. (2007) пониженное выведение гепсидина почками в связи со снижением СКФ является механизмом, обуславливающим прогрессию анемии при ХБП [29].

Другие причины, способствующие развитию синдрома анемии при ХБП

Кроме железодефицита и дефицита эритропоэтина, причинами анемии при ХБП могут быть хроническое воспаление, гиперпаратиреозидизм, дефицит витамина B₁₂ и фолиевой кислоты, побочные эффекты лекарственной терапии (в частности, ингибиторов ангиотензин превращающего фермента) и др. [1, 7, 8].

Другой важной причиной, способствующей развитию анемии при ХБП, является дефицит L-карнитина – сложного эфира пальмитиновой кислоты. В эксперименте карнитин увеличивает колонию-формирующие единицы эритроида в костном мозге мыши, что позволило предположить его роль в стимуляции эритропоэза [7, 8]. Дефицит L-карнитина дестабилизирует мембрану эритроцитов и сокращает их выживание [7, 8]. В исследовании S.E. Reuter et al. [30] установили достоверную отрицательную корреляцию между уровнями L-карнитина и эритропоэз-стимулирующими препаратами, что позволило подтвердить его роль в развитии резистентности к терапии [30].

В рандомизированном исследовании E. Costa et al. [31] установлено, что пациенты, получавшие лечение гемодиализом и не отвечавшие на терапию эритропоэз-стимулирующими препаратами, имели более низкий уровень сывороточного альбумина, лимфоцитов и CD4⁺-клеток по сравнению с пациентами с адекватным эритропоэтическим ответом. Полученные результаты позволили предположить взаимосвязь между ЭПО-резистентностью и величиной воспалительной реакции [31].

В проведенном исследовании E. Costa et al. [32] показано, что прогепсидин, растворимые рецепторы трансферрина в сыворотке крови, СРБ являются маркерами устойчивости анемии к терапии эритропоэз-стимулирующими препаратами [32].

Паратгормон потенциально влияет на секрецию эритропоэтина почечными перитубулярными

фибробластами посредством косвенных механизмов, оказывающих влияние на чувствительность эритроидных предшественников к ЭРО [1,7,8]. N.Al-Hilali et al. [33] оценили чувствительность анемии к эритропоэз-стимулирующим средствам у 118 пациентов с ХБП и установили сильную связь между ЭРО-гипореактивностью и высокими уровнями паратгормона [33].

Недостаточность питания может способствовать анемии на поздних стадиях почечной дисфункции. Низкий уровень сывороточного альбумина коррелирует с анемией при ХБП [1, 7, 8].

Дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты также может способствовать развитию анемии при ХБП [7, 8]. Еще W. Pronai et al. (1995) показали, что добавки фолиевой кислоты улучшают ответ на ЭПО, даже без явного дефицита фолатов сыворотки [34].

Распространенность синдрома анемии при ХБП у детей

Как известно, частота и тяжесть анемии нарастают по мере ухудшения почечных функций, т. е. в зависимости от стадии ХБП [8]. Данные (NAPRTCS) показали, что частота выявления анемии у детей – 73% на III стадии ХБП, 87% – на IV стадии и > 93% – на V стадии [35].

Исследование В.А. Добронравова и соавт. (2006) на большой репрезентативной группе из 1659 взрослых больных с диабетической нефропатией выявило следующую частоту развития анемии по стадиям ХБП: I стадия – 13,9%, III стадия – 29,8%, IV–V стадия – 79,4% [36].

В результате исследования CKiD (Chronic Kidney Disease in Children Prospective Cohort Study) у 340 детей с ХБП, J.J. Fadrowski et al. (2008) установили линейную связь уменьшения уровня гемоглобина при снижении СКФ с использованием иогексола для определения. На каждое уменьшение гемоглобина на 10 г/л происходит снижение СКФ на 5 мл/мин, но не ниже падения СКФ 43 мл/мин/1,73 м². Далее устанавливается связь, при которой уменьшение гемоглобина происходит на 30 г/л на каждые 5мл/мин снижения СКФ [37].

Публикация NHANES III показала, что частота развития нефрогенной анемии коррелирует со степенью тяжести ХБП: при клиренсе эндогенного креатинина более 60 мл/мин/1,73 м² анемия выявляется у 1% больных, а при клиренсе эндогенного креатинина менее 60 мл/мин/1,73 м² – у 25% больных [38].

В исследовании, проведенном на педиатрической популяции А. О. Staples et al. (2009), участвовало 2779 детей в возрасте 2 лет и более с ХБП II–V стадиями.

(дети на диализе и после успешной трансплантации почки из исследования исключены). Частота выявления анемии от 18,5% при II стадии ХБП до 68% на V стадии [39].

По данным исследования PAERI (Prevalence of Anemia in Early Renal Insufficiency), частота анемии при ХБП в целом составляет 47%: среди пациентов с ХБП I стадии – 26,7%, среди пациентов с ХБП V стадии – 75,5%. К моменту начала заместительной почечной терапии примерно у двух третей пациентов с ХБП уровень гематокрита (Hct) ниже 30% [40].

В работе Р.А. Жетишева и А.М Мамбетовой [41] обследовано 22 ребенка с ХБП различной этиологии. Дети разделены на две группы по степени тяжести ХБП. Группа сравнения – 12 здоровых детей, средний уровень гемоглобина 130,3±2,2 г/л. В группе детей с ХБП IA–IIA стадии анемия обнаружена в 53,8% случаев, во второй группе с ХБП ПБ–ШБ стадии – в 55,5%. В первой группе ни у одного из детей с приобретенной патологией почек анемии не выявлено, но отмечался более низкий уровень ЭПО по сравнению со здоровыми детьми. Среди детей с врожденной патологией, наоборот, не обнаружено угнетение синтеза ЭПО, и отмечена тенденция к более высокому его уровню, чем у здоровых детей без анемии. Выявлена сильная обратная связь между уровнем гемоглобина, содержанием эритроцитов и уровнем ЭПО. У детей второй группы с азотемическими стадиями ХБП отмечено выраженное снижение уровня ЭПО по сравнению со здоровыми детьми [41].

Проведенный ретроспективный анализ F. Artunc, T. Risler (2007) у 500 пациентов выявил определенную связь между уровнем гемоглобина и концентрацией ЭПО сыворотки крови. Больных стратифицировали по факту наличия или отсутствия ХБП, проведена коррекция по степени тяжести анемии, ЭПО отражали в перцентилях. У пациентов без ХБП обнаружена четкая параметрическая зависимость между тяжестью анемии и повышением уровня ЭПО. Однако при появлении ХБП эта связь ослабевает и полностью теряется при достижении IV–V стадии болезни. При определении относительного дефицита ЭПО снижением менее 25 перцентиля относительный дефицит ЭПО при уровне гемоглобина менее 110 г/л обнаружен в 38% случаев при I стадии ХБП, в 67% – при II стадии, в 93% – при III и в 100% – при IV и V стадии ХБП [42].

В работе Г.А. Маковецкой и соавт. (2009) [43] обследовано 428 детей с диагнозом ХБП. Установление диагноза ХБП и определение ее стадии

проводилось в соответствии с рекомендациями K/DOQI(2006). СКФ определена по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга–Тареева). Среди пациентов 250 девочек и 178 мальчиков в возрасте от 2 до 17 лет. 428 детей разделены на две группы по уровню гемоглобина на момент поступления в стационар: 1-я группа – (51) с уровнем гемоглобина < 120 г/л, 2-я группа (377) детей с уровнем гемоглобина \geq 120 г/л. Наиболее часто встречающимися нозологическими формами основного заболевания у детей с исходом в ХБП являлся хронический тубулоинтерстициальный нефрит (39,5%), хронический пиелонефрит (30,8%). Уже на ранних (I–II) стадиях болезни частота анемии составила $17,0 \pm 5,5$ и $17,2 \pm 4,0\%$. С повышением стадии ХБП увеличивалась и частота анемии: $21,3 \pm 3,4\%$ на III стадии, $19,0 \pm 6,1\%$ на IV стадии и наибольшая частота анемии на V стадии болезни – $36,4 \pm 14,5\%$. С большей частотой в группе детей с анемией регистрировалась высокая СОЭ: $35,6 \pm 4,1\%$ в 1-й группе и $21,7 \pm 1,8\%$ во 2-й группе ($p < 0,05$). Результаты свидетельствуют о выраженной ассоциации анемии с активно текущим инфекционным или аутоиммунным процессом при ХБП [43].

Н.Т.В Khosroshahia (2007) обнаружил у диализных больных отсутствие какой-либо связи между уровнем ЭПО и уровнем гемоглобина, однако, в отличие от предыдущих исследований, уровень ЭПО у всех пациентов находился в пределах нормы [44].

Влияние синдрома анемии на состояние детей с ХБП

Синдром анемии у детей с ХБП связан с многочисленными неблагоприятными последствиями, с существенной заболеваемостью, повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, со снижением качества жизни и ограничением толерантности к физической нагрузке [7, 8]. Среди подростков, находящихся на гемодиализе, уменьшение уровня гемоглобина явилось сильным и независимым индикатором смертности [45]. В табл.

Таблица 5

Клинические проявления анемии
(Larry A. Greenbaum, 2008) [46]

Со стороны сердечно-сосудистой системы	Гипертрофия левого желудочка
Системные проявления	Недомогание Депрессия Снижение качества жизни Нарушение сна Пониженная толерантность к физической нагрузке Повышенная утомляемость Снижение аппетита

5 представлены основные клинические симптомы синдрома анемии при ХБП.

Тяжелая анемия при ХБП увеличивает риск смерти среди детей, у которых начата диализная терапия [8]. Увеличение риска госпитализации у детей с анемией обнаружено не только у пациентов на диализе, но и на додиализной стадии ХБП [8]. А.О. Staples et al. (2009) продемонстрировали, что анемия связана с увеличением риска госпитализации в 40% у детей на II стадии ХБП [39]. Анемия, как известно, повышает риск гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), которая преобладает у детей с ХБП и повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Эта связь прослежена у детей с ХБП и на диализе, и на додиализных стадиях [8].

При обследовании детей с ХБП (СКiD) сниженные значения гемоглобина коррелируют с ГЛЖ, исследование групп детей аналогичным образом отметили обратную связь между концентрацией гемоглобина и ГЛЖ у больных на ранних стадиях ХБП [47]. Низкие значения гемоглобина повышают риск возникновения ГЛЖ у детей с ХБП [48].

S.L. Furth et al. (2007) показали, что среди подростков (в возрасте 11–18 лет) на додиализной стадии анемия связана с ускоренным снижением СКФ по сравнению с пациентами без анемии [49]. По данным NAPRTCS СКD, анемия независимо от других факторов, включая основной диагноз, гипертензию, стадию ХБП, связана с повышенным риском прогрессирования ХБП [36].

Связь между синдромом анемии и гипертрофией левого желудочка прослежена в недавнем исследовании детей на перитонеальном диализе The International Pediatric Peritoneal Dialysis Network (IPPN) [50]. По их данным выявлено значительное повышение смертности у детей на ПД (от 2 к 5% через 12 мес, от 4 к 8% через 24 мес, и от 10 к 11% через 36 мес; $p = 0,03$) при среднем уровне гемоглобина < 110 г/л по сравнению с более высокими его значениями [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный обзор литературы показывает, что в развитии синдрома анемии при хронической болезни почек у детей ведущая роль отводится дефициту эритропоэтина и железа. Связь прогрессирования ХБП прослеживается как с уровнем эритропоэтина, так и с состоянием обмена железа (насыщение трансферрина, уровень сывороточного ферритина) и гепсидином. Гипоксией индуцированные факторы (HIF-1 и HIF-2) являются новыми маркерами, которые могут быть использованы для оценки состояния эритропоэза при ХБП у детей.

Дальнейшее изучение связи между тяжестью анемии и состоянием обмена железа (насыщение трансферрина, уровень ферритина) и гепсидином, дефицитом эритропоэтина, изменением гипоксией индуцированных факторов (HIF-1 и HIF-2), дефицитом витаминов В₁₂ и фолатов в крови позволит не только уточнить суть патогенеза анемии, но и усовершенствовать терапию анемии на разных стадиях ХБП у детей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Koshy SM, Geary DF. Anemia in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 209–219
- The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). National costing report: anaemia management in people with CKD. Implementing NICE guidance in England. Issued: February 2011. This updates and replaces NICE clinical guideline 39
- Папаян АВ, Жукова ЛЮ. *Анемии у детей: руководство для врачей*. Питер, СПб., 2001:351-358
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements* (2012);2:331–335
- Наумова В.И., Папаян А.В. *Почечная недостаточность у детей*. Медицина, Л., 1991;177 - 189
- Atkinson MA, Pierce CB, Zack RM et al. Hemoglobin differences by race in children with CKD. *Am J Kidney Dis* 2010;55(6):1009–1017
- VanDeVoorde R, Warady BA. Management of Chronic Kidney Disease. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric Nephrology*, 6th. Heidelberg: Springer, Berlin, 2009;(2):1660-1692
- Atkinson MA, Furth SL. Anemia in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7:635–641
- Jelkmann W. Physiology and pharmacology of erythropoietin. *Transfus Med Hemother* 2013;40(5):302–309
- Nangaku M, Eckardt KU. Hypoxia and the HIF system in kidney disease. *J Mol Med* 2007; 85(12):1325–1330
- Hamed EA, El-Abaseri TB, Mohamed AO et al. Hypoxia and oxidative stress markers in pediatric patients undergoing hemodialysis: cross section study. *BMC Nephrol* 2012(13); 13:136
- Левина АА, Макешова АБ, Мамукова ЮИ, и соавт. Регуляция гомеостаза кислорода. Фактор, индуцированный гипоксией (HIF) и его значение в гомеостазе кислорода. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2009;88(4): 92-97
- Haase VH. Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: 271–281
- Gunaratnam L, Bonventre JV. HIF in kidney disease and development. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(9): 1877–1887
- Hung TW, Liou JH, Yeh KT et al. Renal expression of hypoxia inducible factor-1 α in patients with chronic kidney disease: a clinicopathologic study from nephrectomized kidneys. *Indian J Med Res* 2013; 137(1): 102-110
- Kimura K, Iwano M, Higgins DF et al. Stable expression of HIF-1 α in tubular epithelial cells promotes interstitial fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295(4):1023-1029
- Haase VH Hypoxia-inducible factor signaling in the development of kidney fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012;5[Supp I]:16
- Bolati D, Shimizu H, Yisireyili M et al. Indoxyl sulfate, a uremic toxin, downregulates renal expression of Nrf2 through activation of NF- κ B. *BMC Nephrology* 2013, 14:56
- Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010;116(23): 4754-4761
- Baracco R, Saadeh S, Valentini R. Iron deficiency in children with early chronic kidney disease. *Pediatric Nephrol* 2011; 26(11):2077-2080
- Atkinson MA, Pierce CB, Fadrowski JJ. Association between common iron store markers and hemoglobin in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(12):2275-2283
- Левина АА, Казюкова ТВ, Цветаева НВ. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2008; 87(1):67-74
- Park CH, Valore EV, Waring A.J. et al. Hepcidin: a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001; 276(11): 7806–7810
- Hunter HN, Fulton DB, Ganz T, Vogel HJ. The solution structure of human hepcidin, a antibacterial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem* 2002; 277(40): 37597–37603
- Coyne DW. Hepcidin: utility as a diagnostic tool and therapeutic target. *Kidney Int* 2011;80(3):240–244
- Kemma E, Pickkers P, Nemeth E et al. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood* 2005;106(5): 1864-1866
- Goldstein, S L, Leung, J C, Silverstein DM. Pro- and anti-inflammatory cytokines in chronic pediatric dialysis patients: effect of aspirin. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(5):979–986
- Zaritsky J, Young B, Wang HJ et al. Hepcidin—a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(6): 1051–1056
- Malyszko J, Mysliwiec M. Hepcidin in anemia and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30(1): 15–30
- Reuter S. E., Faull R. J., Ranieri E., Evans A. M. Endogenous plasma carnitine pool composition and response to erythropoietin treatment in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(3): 990–996
- Costa E., Pereira B. J., Rocha-Pereira P. et al. Role of prohepcidin, inflammatory markers and iron status in resistance to rEPO therapy in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2008; 28(4): 677–683
- Costa E, Lima M, Alves JM et al. Inflammation, T-cell phenotype, and inflammatory cytokines in chronic kidney disease patients under hemodialysis and its relationship to resistance to recombinant human erythropoietin therapy. *J Clin Immunol* 2008; 28(3): 268–275
- Al-Hilali N, Al-Humoud H, Ninan VT et al. Does parathyroid hormone affect erythropoietin therapy in dialysis patients? *Med Princ Pract* 2007; 16(1): 63–67
- Pronai W, Riegler-Keil M, Silberbauer K, Stockenhuber F. Folic acid supplementation improves erythropoietin response. *Nephron* 1995;71(4): 395-400
- Atkinson MA, Martz K, Warady BA, Neu AM. Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS. *Pediatr. Nephrol* 2010; 25(9): 1699–1706
- Добронравов ВА, Смирнов АВ, Безруких АМ и соавт. Анемия и преддиализные стадии хронической болезни почек: клиническое значение, распространенность и факторы. *Нефрология* 2006;10(3): 7-13
- Fadrowski JJ, Pierce CB, Cole SR et al. Hemoglobin decline in children with chronic kidney disease: baseline results from the chronic kidney disease in children prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(2): 457–462
- Hollowell JG, Van Assendelft OW, Gunter EW et al. Hematological and iron-related analytes – reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988–1994. *Vital Health Stat* 11, 2005;(247):1–156
- Staples AO, Wong CS, Smith JM et al. Anemia and risk of hospitalization in pediatric chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(1): 48–56
- Mc Clellan W, Aronoff SL, Bolton WK et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(9): 1501–1510
- Жетишев ПА, Мамбетова АМ. Анемический синдром у детей и подростков с хронической почечной недостаточностью. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2005;4:39-41
- Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007; 22(10):2900-2908

43. Маковецкая ГА, Мазур ЛИ, Балашова ЕА. Особенности формирования анемии при хронической болезни почек у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2009;88(3):6-12

44. Khosroshahia HTB, Shojac MMB, Tubbsd RSB et al. Serum Erythropoietin Levels and Their Correlation With the Erythropoietic System in Hemodialysis Patients and Renal Allograft Recipients. *Transplant Proc* 2007; 39(4):1051-1053

45. Amaral S, Hwang W, Fivush B et al. Serum albumin level and risk for mortality and hospitalization in adolescents on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(3):759-767

46. Greenbaum LA. Anemia in Chronic Renal Disease. In: Geary DF, Schaefer F. *Comprehensive Pediatric Nephrology (First Edition)*, Mosby Elsevier Philadelphia, 2008:761-772

47. Mitsnefes, MM. et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *J Pediatr* 2006; 149(5):671-675

48. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004; 66(2):753-760

49. Furth SL, Cole SR, Fadrowski JJ et al. The association of anemia and hypoalbuminemia with accelerated decline in GFR among adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22(2): 265-271

50. Borzych-Duzalka D, Bilginer Y, Ha IS et al. Management of anemia in children receiving chronic peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(4):665-676

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 03.02.2014 г.

Принята в печать: 04.04.2014 г.