

© В.А.Добронравов, А.В.Смирнов, А.М.Безруких, Н.Н.Быстрова, Ю.В.Дроздова, С.А.Орлова, 2006  
УДК 616.155.194+616.61-036.12-085.38-036.3]-036.22

*В.А. Добронравов, А.В. Смирнов, А.М. Безруких, Н.Н. Быстрова,  
Ю.В. Дроздова, С.А. Орлова*

## АНЕМИЯ И ПРЕДИАЛИЗНЫЕ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА

*V.A. Dobronravov, A.V. Smirnov, A.M. Bezrukikh, N.N. Bystrova,  
Yu.V. Drozdova, S.A. Orlova*

## ANEMIA AND PRE-DIALYSIS STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE: CLINICAL SIGNIFICANCE, INCIDENCE AND RISK FACTORS

Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, Россия

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, анемия, распространенность, факторы риска.

**Key words:** chronic kidney disease, anemia, incidence, risk factors.

### **Распространенность хронической болезни почек**

Распространенность и заболеваемость терминальными стадиями хронической болезни почек (ХБП) неуклонно увеличивается в разных регионах мира [1,2]. Так, в конце XX века более 340 000 человек только в США были включены в программы диализа или трансплантации почки. Расчеты показывают, что число таких пациентов может удвоиться и достигнуть 560 000 к 2010 году. Очевидно, что источником для роста числа больных на заместительной почечной терапии (ЗПТ) является огромный и ранее недооцениваемый пул больных с более ранними и преддиализными стадиями ХБП. Проведенные в конце 90-х годов в США крупные эпидемиологические исследования показали, что распространенность случаев 4–5-й стадии ХБП составляет всего 0,4% популяции (из них 400 000 находятся в непосредственной близости от диализа, а 300 000 уже получают ЗПТ). В то же время около 4 миллионов жителей США имеют стойкое повышение креатинина более 1,5 мг/дл, а 8 миллионов – снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Распространенность ХБП с признаками начальной почечной дисфункции в популяции значительно выше, чем было принято считать ранее, и превышает 11% (у 7,6% населения выявляют снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3-5].

Сахарный диабет (СД) и сосудистые заболевания лидируют в качестве этиологических причин случаев почечной недостаточности на ЗПТ [2]. При этом в целом ряде исследований продемонстрировано, что в группах риска доля лиц с преддиализными стадиями ХБП может достигать 10-50% [6,7] и дополнительно увеличиваться в старших возрастных группах. Так, распространенность ХБП 3–5-й стадий (СКФ<60 мл/мин) составляет 11% лиц в возрасте 65 лет и более без артериальной гипертензии (АГ) и диабета [8]. Низкая настороженность в отношении диагностики ранних стадий ХБП определяет большую долю не выявленных случаев болезни [5]. Проведение скрининговых программ, базирующихся на определении экскреции альбумина и СКФ, позволяет выявлять ХБП в 11-25% случаев, даже среди лиц молодого и среднего возраста [7,9].

### **Хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые риски и анемия**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности у больных с терминальными стадиями ХБП и касаются пациентов как на диализе, так и после трансплантации почки. В целом риск смерти у больных молодого и среднего возраста, получающих ЗПТ, в десятки (!) раз выше в сравнении с аналогичными возрастными группами вне почечной популяции [10]. Наиболее высокая смертность

регистрируется у больных СД, в особенности инсулиннезависимым его типом [10-12]. В настоящее время стало очевидным, что значительное увеличение сердечно-сосудистых рисков касается не только больных на ЗПТ, но и находящихся на додиализных стадиях течения ХБП [13,14]. В исследовании HOPE было отчетливо продемонстрировано, что среди лиц в возрасте 55 лет и более с факторами риска ССЗ, а также начальным и умеренным снижением СКФ (40-80 мл/мин) сердечно-сосудистая смертность или катастрофы (инфаркт миокарда, инсульт) в течение 4-летнего периода были в 2 раза чаще, чем у лиц без ХБП, а увеличение относительного риска было пропорционально повышению креатинина сыворотки крови [15]. Другие исследования последних лет убедительно продемонстрировали, что начальное снижение СКФ и микроальбуминурия отчетливо связаны с увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности, а прогрессирование этих изменений приводит к пропорциональному росту сердечно-сосудистых рисков [14,16-18]. С учетом новых данных о высокой распространенности ХБП в популяции, наличие изменений экскреции альбумина с мочой, как показателя системной сосудистой дисфункции, и (или) снижения СКФ должны рассматриваться как мощный неблагоприятный фактор, способный влиять на заболеваемость и выживаемость населения.

Доля больных с ССЗ, определенными как ИБС, сердечная недостаточность (СН), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), составляет до 8–40% от всей популяции больных с ХБП. По крайней мере треть этих пациентов имеет признаки ИБС к моменту обращения к нефрологу. АГ встречается у подавляющего большинства больных с ХБП, ее тяжесть нарастает по мере снижения СКФ, что наряду с прогрессирующей анемией является определяющим в развитии ГЛЖ.

В становлении и прогрессировании ССЗ у больных с ХБП играет существенную роль целый ряд «нетрадиционных» факторов риска – гипергомоцистеинемия, воспалительный и оксидативный стресс, ремоделирование артериального русла, вторичный гиперпаратиреоз и нарушения кальций-фосфатного метаболизма, гиперурикемия, дисфункция эндотелия, гиперинсулинемия. Среди этих факторов анемия занимает важное место [17].

При ХБП анемия развивается в несколько раз чаще, чем в популяции непочечных больных [19]. Являясь закономерным осложнением ХБП, анемия приводит к дополнительному и весьма значительному увеличению сердечно-сосудистых рисков [11, 20–27], включая развитие ИБС [28], общую и сердечно-сосудистую смертность [21,29,30]. Важную

роль придают анемии в развитии систолической дисфункции левого желудочка, СН, ГЛЖ и необходимости госпитального лечения, которая была продемонстрирована в целом ряде исследований [19, 30–36]. Наши данные, полученные в результате многолетнего проспективного наблюдения 255 больных на гемодиализе, также позволили установить, что средняя концентрация гемоглобина (Hb) является одним из достоверных и независимых предикторов выживаемости этой категории больных.

Влияние анемии на сердечно-сосудистую систему может быть опосредовано через тканевую гипоксию, симпатическую активацию, снижение почечного кровотока и активацию PAC, увеличение ОЦК и венозного возврата на фоне повышенной ретенции натрия. Данные механизмы могут лежать в основе не только развития кардиальной дисфункции, но прогрессирования патологии почек.

#### **Анемия и прогрессирование хронической болезни почек**

В целом ряде клинических исследований установлено, что малокровие может быть связано с прогрессированием ХБП, а его коррекция положительно влияет на функциональное состояние сердца и почек [37–42]. В исследовании RENAAL установлено, что исходный уровень Hb является независимым предиктором удвоения креатинина крови у больных инсулиннезависимым СД и нефропатией [43]. Наличие анемии также было связано с риском необходимости ЗПТ при обоих типах СД в исследовании ETDRS [44]. В ранних и более поздних проспективных (в том числе рандомизированных и контролируемых) исследованиях отчетливо показано, что лечение анемии по крайней мере не ухудшает, и более того, способствует замедлению прогрессирования почечной дисфункции [39, 45–55]. Малоизученные механизмы потенциального влияния анемии на прогрессирование ХБП, вероятно, могут быть опосредованы персистенцией гипоксии ткани почек за счет снижения парциального напряжения кислорода и снижения кровотока в условиях сопутствующей сердечной недостаточности. Поскольку почки, в особенности их мозговое вещество, весьма чувствительны к снижению концентрации кислорода и изменениям локальной гемоциркуляции, то персистирующая гипоксемия на фоне анемии может приводить к прогрессированию тубулоинтерстициальных изменений, снижению СКФ и снижению продукции эритропоэтина (ЭПО), формируя порочный круг развития анемии. Есть ряд экспериментальных данных об индукции экспрессии мРНК для коллагена в фибробластах почечной ткани и развитии интерстициального фиброза, возможно

опосредуемого увеличением продукции индуцируемого гипоксией фактора (HIF1 $\alpha$ ). Последний является важным регулятором гена ЭПО [56–59]. Кроме того, анемия может приводить к усугублению внутривенной гипертензии и протеинурии через симпатическую стимуляцию [60,61].

Вместе с тем, помимо снижения выраженности гипоксии тубулоинтерстициальных пространств, коррекция анемии может иметь целый ряд иных потенциальных механизмов положительного действия на поврежденную ткань почек. Среди них снижение напряженности оксидативного стресса с уменьшением аккумуляции внеклеточного матрикса и повреждения канальцевого эпителия за счет восстановления антиокислительного пула в эритроцитах. Кроме того, установлен и целый ряд pleiotropic эффектов заместительной терапии рекомбинантными эритропоэтинами, включающий торможение апоптоза тубулярных эпителиальных клеток и эндотелиоцитов, а также стимуляция neoangiogenesis и защита сосудистой сети интерстиция.

#### Распространенность анемии на преддиализных стадиях хронической болезни почек

Основной механизм развития почечной анемии – неадекватная продукция ЭПО вследствие прогрессирующего нефросклероза [62–65]. Поэтому следует предполагать, что снижение Hb может зависеть от тяжести течения почечной патологии, на фоне действия ряда других факторов, среди которых укорочение жизни эритроцитов, хроническое воспаление, дефицит железа и прочие [66]. Традиционно считалось, что развитие нормоцитарной нормохромной анемии сопровождает уже достаточно выраженную почечную недостаточность с СКФ менее 30 мл/мин [67] и достигает максимальной выраженности к преддиализному периоду

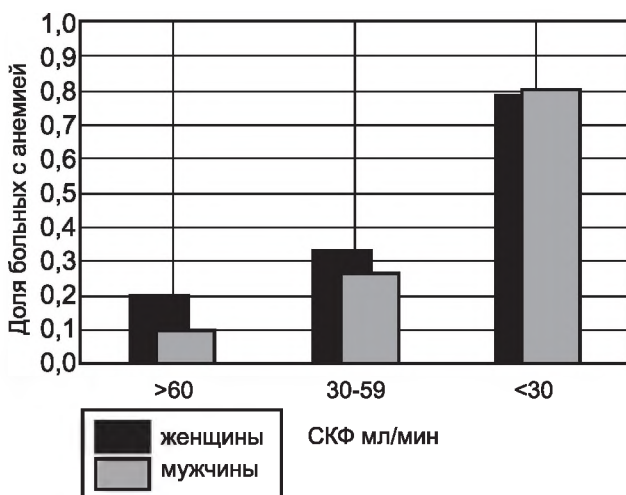


Рис. 1. Распространенность анемии при ХБП в зависимости от пола и уровня СКФ (n=1659).

[26,27]. Однако, как показал ряд исследований, это далеко не соответствует истине [68,69]. В том числе и наши собственные данные, полученные при исследовании достаточно репрезентативной группы больных (n=1659) с морфологически доказанной гломерулярной патологией и диабетической нефропатией, не получавших ЗПТ, которые также позволяют утверждать, что развитие анемии (Hb<120 г/л) на ранних стадиях ХБП не является редкостью. Распространенность анемии в общей группе составила 33,4%, среди больных с ХБП 1–2-й стадий – 13,9% (СКФ 60–89 и  $\geq$ 90 мл/мин), с ХБП 3-й стадии (СКФ 30–59 мл/мин) – 29,8%, при ХБП 4–5-й стадий (СКФ 15–29 и <15 мл/мин) – 79,4%.

Для общей популяции хорошо известно влияние возраста и половой принадлежности на развитие анемии. В обследованной нами когорте пациентов с ХБП у каждого десятого мужчины и каждой пятой женщины с СКФ>60 мл/мин регистрировали анемию (рис. 1). Концентрация Hb крови была достоверно ниже у лиц женского пола на 1–3-й стадиях ХБП, однако при прогрессировании дисфункции почек (ХБП 4–5-й стадий) содержание Hb у лиц разного пола становилось практически одинаковым (рис. 2).

Поскольку средний возраст лиц женского пола в данной группе составил 36 лет (95% – доверительный интервал (ДИ), 36–39), то такая диспропорция, очевидно, могла быть обусловлена частым развитием дефицита железа в пременопаузальном периоде [70]. При снижении СКФ половые различия в распространенности малокровия исчезали (рис. 1). В целом распространенность анемии при почечной патологии, по нашим данным, оказалась существенно выше, чем в общей популяции даже на относительно ранних стадиях ХБП [71].

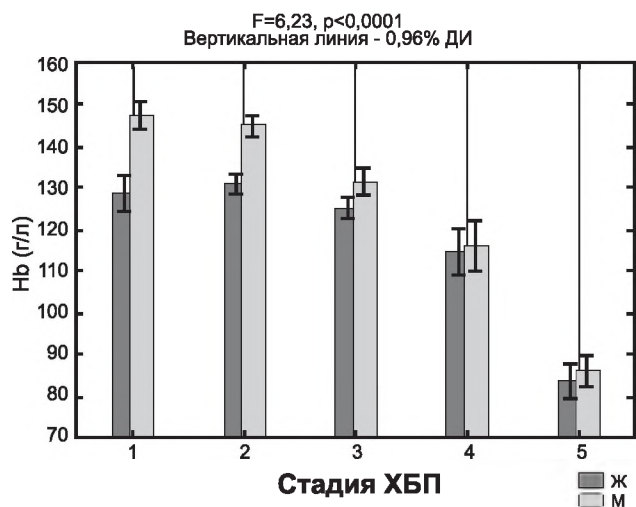


Рис. 2. Содержание Hb крови в зависимости от пола и стадии ХБП (темные столбцы – женщины, светлые столбцы – мужчины).

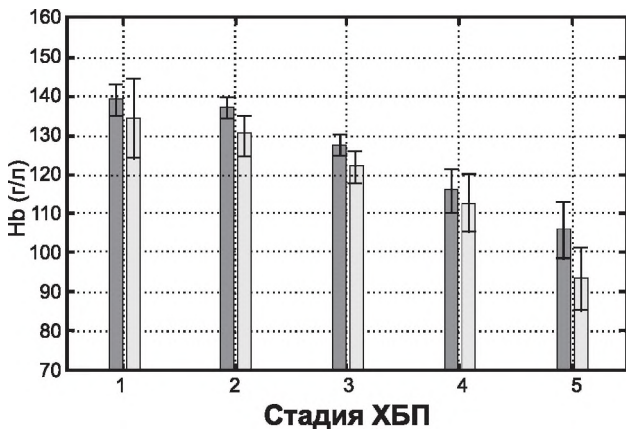


Рис. 2. Концентрация Hb крови у больных ХГН и СД в зависимости от стадии ХБП. Темные столбики – ХГН, светлые – СД ( $F=0.5$ ,  $p=0.73$ ; вертикальные линии соответствуют 95%-ДИ).

### Факторы риска анемии на преддиализных стадиях хронической болезни почек

До настоящего времени остается открытым вопрос о том, зависят ли выраженность и темпы прогрессирования анемии от этиологии почечного процесса. Исключение составляет лишь СД как причина ХБП, в отношении развития анемии при котором последние годы представлен ряд исследований. СД ассоциируется с большей частотой анемии при СКФ 30–59 мл/мин в сравнении с недиабетическими заболеваниями почек. Для других стадий ХБП существенных различий в распространенности анемии не было обнаружено [72], хотя полученные нами данные указывают на существенно большую распространенность и выраженность анемии при СКФ < 15 мл/мин у больных диабетом (рис. 2,3). Похожие данные были получены и в другом крупном исследовании [73] – среди доминировавших в исследовании больных СД с СКФ < 60 мл/мин риск анемии был в 1,7 раза больше по сравнению с группой ХГН. Предполагают, что у пациентов с СД нарушение адекватной

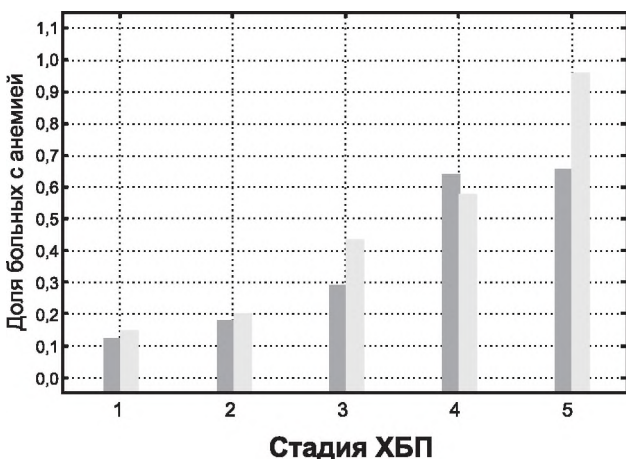


Рис. 3. Доля больных с анемией в группах ХГН и СД в зависимости от стадии ХБП (темные столбики – ХГН, светлые – СД)  $F=2,17$ ,  $p=0.07$ .

продукции ЭПО может развиваться на относительно ранних стадиях почечного процесса [74]. Вместе с тем собственные данные авторов, убедительно демонстрируя роль диабетического поражения почек в развитии анемии, отчетливо указывают и на значимость морфологической формы гломерулонефрита в развитии анемии. Наибольшую выраженность малокровия мы отмечаем у больных СД (особенно при типе 1) и мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите. Более высокие значения Hb и более низкую частоту малокровия отмечаем при болезни минимальных изменений, мезангиально-пролиферативном гломерулонефрите, IgA-нефропатии, мембранозной нефропатии. Промежуточное положение занимают фокально-сегментарный гломерулосклероз и амилоидные поражения почек. По-видимому, такие различия могут быть объяснены разной распространенностью тяжелых склеротических изменений почек при различных морфологических формах гломерулярного повреждения.

Хорошо известно, что распространенность анемии отчетливо коррелирует с тяжестью дисфункции почек [68,69]. Вместе с тем в нефрологической литературе до настоящего времени почти не обсуждался вопрос связи анемии и основных клинических проявлений прогрессирующей почечной

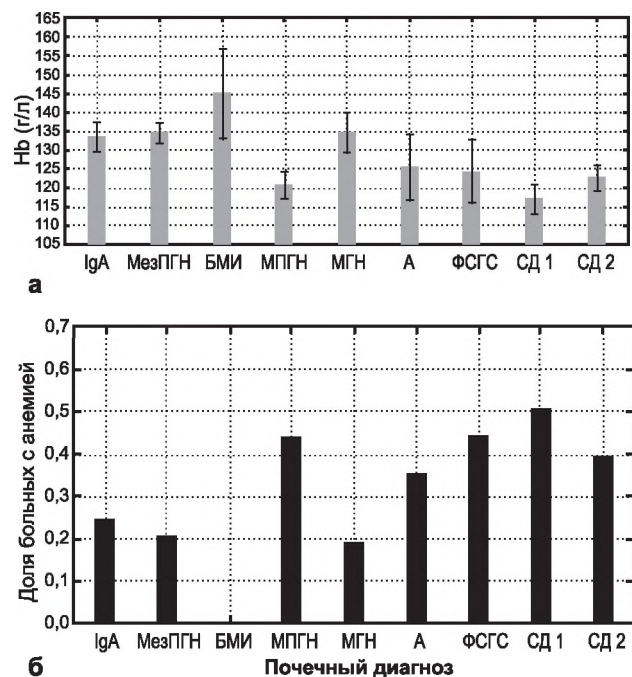


Рис. 4. Средние значения гемоглобина ( $\pm$  95% доверительный интервал) (а) и распространенность анемии ( $Hb < 120$  г/л) (б) при различной этиологии ХБП. Сокращения: IgA – IgA-нефропатия; МезПГН – не-IgA мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит; БМИ – болезнь минимальных изменений; МПГН – мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит; МГН – мембранозный гломерулонефрит; А – амилоидоз; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; СД 1 – диабетическая нефропатия при СД тип 1; СД 2 – диабетическая нефропатия при СД тип 2.

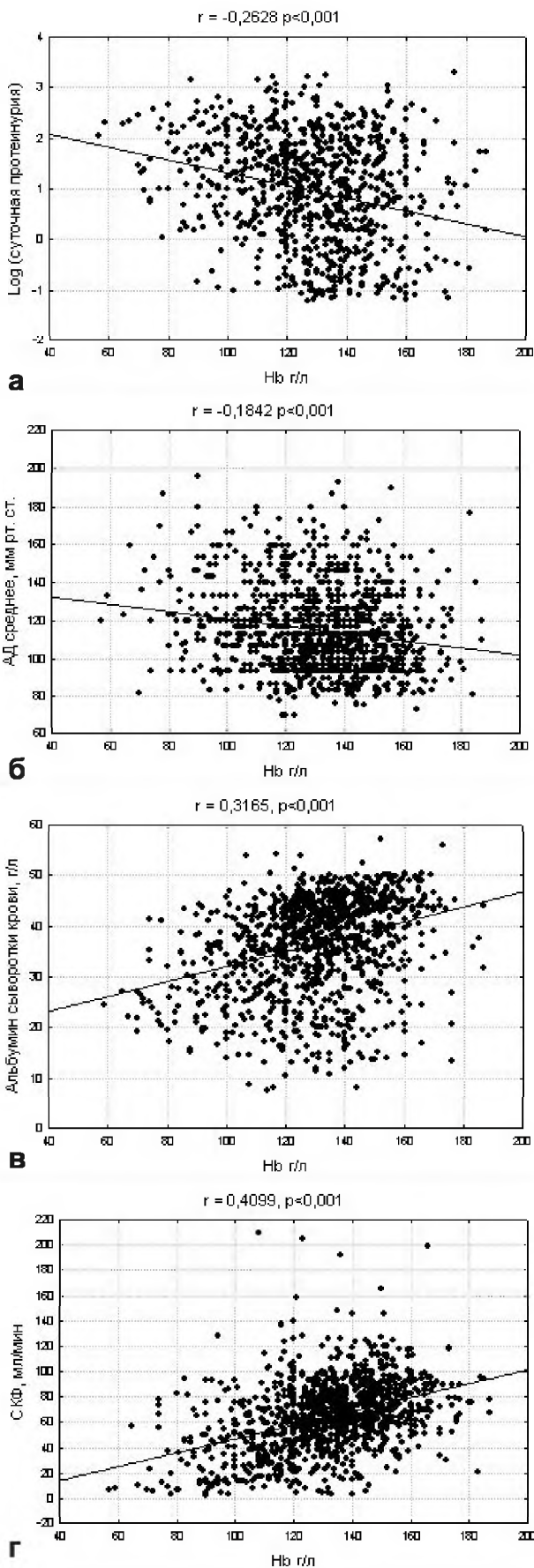


Рис. 5. Корреляционный анализ Пирсона зависимости уровня гемоглобина от суточной протеинурии (а), среднего артериального давления (б), альбумина сыворотки крови (в), СКФ (г).

**Независимые предикторы уровня Hb крови в группе больных ХБП с различными вариантами хронического гломерулонефрита и сахарным диабетом (n=1352) (множественная линейная регрессия ( $R^2=0,33$ ,  $p < 0,0001$ ); знак перед коэффициентом регрессии указывает на направление действия признака)**

Предиктор	$\beta$	SE ( $\beta$ )	B	SE (B)	t	p
СКФ	0,358	0,036	0,3	0,0	10,0	<0,000001
Альбумин крови	0,300	0,039	0,7	0,1	7,7	<0,000001
Сахарный диабет	-0,358	0,054	-16,9	2,5	-6,7	<0,000001
Мужской пол	-0,155	0,034	-6,9	1,5	4,6	<0,000006
МПГН	-0,154	0,042	-9,8	2,6	-3,7	<0,000227

патологии на выраженность анемии. Наши исследования описанной выше группы больных показали, что концентрация Hb, помимо СКФ, тесно связана со всеми основными показателями тяжести заболевания почек – уровнем протеинурии, артериального давления, альбумина сыворотки крови (рис. 4, а-г).

Какие же из обсуждаемых потенциальных клинических предикторов развития анемии, наряду с возрастом, полом больных, СКФ и нозологической принадлежностью ХБП, обладают наиболее сильным и независимым влиянием на уровень гемоглобина на преддиализных стадиях ХБП? К таким предикторам, по данным регрессионного анализа относятся: СКФ, женский пол, поражение почек на фоне СД и мембранозно-пролиферативные варианты ХГН, а также концентрация альбумина сыворотки крови (таблица). При этом относительный риск развития анемии ( $Hb < 120$  г/л) увеличивается у лиц женского пола в 1,6 раза (95% ДИ 1,4–1,8), у больных СД – в 2,1 раза (95% ДИ 1,4–3,3) и у больных мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом – в 2 раза (95% ДИ 1,3–3,3). Снижение относительного риска при увеличении СКФ на 1 мл/мин составило 2,6% (95% ДИ 2,0–3,3%) и содержания альбумина сыворотки крови на 1 г/л – 7,1% (95% ДИ 5,1–9,0%).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у значительного числа больных с почечной патологией развивается анемия, которая может возникать уже на ранних стадиях ХБП и которая имеет двоякую клиническую значимость. С одной стороны, развитие и выраженность анемии существенно зависит от этиологии ХБП и выраженности клинической симптоматики. Такая тесная связь анемии с показателями тяжести течения ХБП позволяет рассматривать снижение концентрации гемоглобина крови с клинической точки зрения как дополнительный и

весьма существенный неблагоприятный прогностический фактор. В то же время развитие и персистенция малокровия у больных ХБП является не только невинным свидетелем выраженности дисфункции почек, но также может иметь и важное патофизиологическое значение. Речь идет об отчетливой связи анемии с развитием сердечно-сосудистой патологии, а также о ряде механизмов, способных приводить к нарастанию тубулоинтерстициальных изменений и таким образом – к ускорению темпов прогрессирования ХБП.

Приведенные данные определенно указывают на необходимость профилактики, ранней диагностики, уточнения механизмов и адекватного лечения анемии у больных с ХБП, не дожидаясь наступления выраженной дисфункции почек. Подобный подход, как часть стратегии нефропротекции, может привести к снижению темпов прогрессирования почечной недостаточности, сердечно-сосудистых рисков и смертности у больных как на преддиализных стадиях ХБП, так и в процессе ЗПТ [62,75].

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Locatelli F, Valderrabano F, Hoenich N et al. Progress in dialysis technology: membrane selection and patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1133-1139
- United States Renal Data System, 2002 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(4) [suppl. 2]: s41-56
- Nissenson AR, Pereira BJ, Collins AJ, Steinberg EP. Prevalence and characteristics of individuals with chronic kidney disease in a large health maintenance organization. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(6):1177-1183
- Obrador GT, Pereira BJ, Kausz AT. Chronic kidney disease in the United States: an underrecognized problem. *Semin Nephrol* 2002; 22(6): 441-448
- Nickolas TL et al. Awareness of kidney disease in the US population: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2000. *Am J Kidney Dis* 2004; 44(2):185-197
- McGill JB. Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Findings from a community screening program. *Diabetes Educ* 2004; 30(2):196-198
- Verhave JC et al. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int* 2004; 66(s92): S18-21
- Coresh J, Astor BC, Greene T et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(1):1-12
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронической болезни почек: региональный уровень общей проблемы. *Тер архив* 2005; в печати
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 [Suppl 3]:S112-S119
- Stevens LA, Levin A. Anaemia, cardiovascular disease and kidney disease: Integrating new knowledge in 2002. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12(2):133-138
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63(1):225-232
- Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial* 2003; 16(2):101-105
- Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003; 63(3):1121-1129
- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134(8):629-636
- Hillege HL, Fidler V, Diercks GF et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106(14):1777-1782
- Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108(17):2154-2169
- Go A, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *NEJM* 2004; 351(13):1285-1295
- Herzog CA, Puumala M, Collins AJ. NHANES III: The distribution of hemoglobin levels related to chronic kidney disease (CKD), diabetes (DM), and congestive heart failure (CHF). *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 428A
- Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(3):610-619
- McClellan WM, Flanders WD, Langston RD et al. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: A population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(7):1928-1936
- Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD et al. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(7):1277-1285
- Astor BC, Muntner P, Levin A et al. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002; 162(12): 1401-1408
- Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(2): 504-510
- Obrador GT, Roberts T, St. Peter WL et al. Trends in anemia at initiation of dialysis in the United States. *Kidney Int* 2001; 60(5):1875-1884
- Obrador GT, Ruthazer R, Arora P et al. Prevalence of and factors associated with suboptimal care before initiation of dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(8): 1793-1800
- Jungers PY, Robino C, Choukroun G et al. Incidence of anaemia, and use of epoetin therapy in pre-dialysis patients: A prospective study in 403 patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(9):1621-1627
- Jurkovitz CT, Abramson JL, Vaccarino VL et al. Is the association between renal function and risk of developing coronary heart disease modified by hemoglobin status? Results from the Prospective Community-Based Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 434A
- Collins AJ, Li S, St. Peter WL et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(11):2465-2473
- Keith D, Nichols G, Gullion C et al. Mortality of chronic kidney disease (CKD) in a large HMO population. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 620A
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(1):53-61
- Harnett JD, Foley RN, Kent GM et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995; 47(3):884-890

33. Silverberg D, Blum M, Peer G, Iaina A. Anemia during the predialysis period: A key to cardiac damage in renal failure. *Nephron* 1998; 80(1):1-5
34. London GM, Pannier B, Guerin AP et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: Follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(12):2759-2767
35. Levin A, Thompson C, Ethier J et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999;34: 125-134
36. Gilbertson DT, Li SL, Murray A et al. The competing risks of death vs. ESRD in Medicare beneficiaries 65+with chronic kidney disease, CHF, and anemia. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 439A
37. Portoles J, Torralbo A, Martin P et al. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 541-548
38. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 250-256
39. 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
40. Deicher R, Horl WH. Anaemia as a risk factor for the progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12(2):139-143
41. Ueda H, Ishimura E, Shoji T et al. Factors affecting progression of renal failure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(5):1530-1534
42. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Haematocrit and the risk of developing end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18: 899-905
43. Keane WF, Brenner BM, De Zeeuw D et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. The RENAAL Study. *Kidney Int* 2003; 63(4): 1499-1507
44. Cusick M et al. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No. 26. *Kidney Int* 2004; 66(3):1173-1179
45. Jungers PY, Choukroun G, Oualim Z et al. Beneficial influence of recombinant human erythropoietin therapy on the rate of progression of chronic renal failure in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(2): 307-312
46. Becker BN, Becker YT, Levenson GE, Heisey DM: Erythropoietin therapy may retard progression in chronic renal transplant dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(9): 1667-1673
47. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H et al. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997; 77(2):176-185
48. The US Recombinant Human Erythropoietin Predialysis Study Group: Double-blind, placebo-controlled study of the therapeutic use of recombinant human erythropoietin for anemia associated with chronic renal failure in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1991;18(1):50-59
49. Krmar RT, Gretz N, Klare B et al. Renal function in predialysis children with chronic renal failure treated with erythropoietin. *Pediatr Nephrol* 1997;11(1):69-73
50. Clyne N, Jogstrand T. Effect of erythropoietin treatment on physical exercise capacity and on renal function in predialytic uremic patients. *Nephron* 1992; 60(4):390-396
51. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR et al. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1989;321(3):158-163
52. Smith RD, Schulman G et al. Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994;24(5):777-784
53. Lim VS, DeGowin RL, Zavala D et al. Recombinant human erythropoietin treatment in pre-dialysis patients. A double-blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1989; 110(2): 108-114
55. Abraham PA, Opsahl JA, Rachael KM et al. Renal function during erythropoietin therapy for anemia in predialysis chronic renal failure patients. *Am J Nephrol* 1990;10(2):128-136
56. Fine LG, Bandyopadhyay D, Norman JT. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. *Kidney Int* 2000;75: S22-S26
57. Norman JT, Clark IM, Garcia PL. Hypoxia promotes fibrogenesis in human renal fibroblasts. *Kidney Int* 2000; 58(6): 2351-2366
58. Mazzali M, Jefferson JA, Vaziri ND, Johnson RJ. Microvascular and tubulointerstitial injury with chronic hypoxia induced-hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2002;13: 328A
59. Rosenberger C, Mandriota S, Jurgensen JS et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha and -2alpha in hypoxic and ischemic rat kidneys. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(7): 1721-1732
60. Denton KM, Shweta A, Anderson WP. Preglomerular and postglomerular resistance responses to different levels of sympathetic activation by hypoxia. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(1): 27-34
61. Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J et al. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympathicoplegic agent: Novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? *J Am Soc Nephrol* 2001;12(3): 602-605
62. Besarab A, Levin A. Defining a renal anemia management period. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: S13-S23
63. Radtke HW, Claussner A, Erbes PM et al. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: relationship to degree of anemia and excretory renal function. *Blood* 1979; 54: 877-884
64. Erslev AJ. Erythropoietin. *N Engl J Med* 1991; 324:1339-1344
65. Ross R, McCrea J, Besarab A. Erythropoietin response to blood loss in hemodialysis patients is blunted but preserved. *ASAIO J* 1994; 40: M880-M885
66. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35:134-148
67. Mowry JA, Nissenson AR. Anemia. In: Massry SG, Glasscock RJ., eds. Textbook of nephrology. 3d ed. *Anemia*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995; 1368-1373
68. Strauss MJ, Post FK, Somen C, Wolfe RA. An estimate of the size of the US predialysis population with renal insufficiency and anemia. *Am J Kidney Dis* 1993; 21:264-269
69. Kazmi W, Kausz A, Khan S et al. Anemia – an early complication of renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(4): 803-812
70. Milman N, Byg KE, Ovesen L et al. Iron status in Danish women, 1984-1994: a cohort comparison of changes in iron stores and the prevalence of iron deficiency and iron overload. *Eur J Haematol* 2003; 71(1): 51-61
71. Skjelbakken T, Langbakk B, Dahl IM, Lochen ML. Haemoglobin and anaemia in a gender perspective: The Tromso Study. *Eur J Haematol* 2005; 74(5): 381-388
72. El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough et al. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int* 2005; 67(4):1483-1488
73. McClellan 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
74. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT et al. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2001; 24(3): 495-499
75. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14

Поступила в редакцию 17.05.2006 г.