© Коллектив авторов, 2009

Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур, Е.А. Балашова

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Кафедра госпитальной педиатрии СамГМУ,
Областная клиническая больница им. И.М. Калинина, г. Самара, РФ

Нефрогенная анемия — один из факторов прогрессировании хронической болезни почек (ХБП). Цель данного исследования — определение предикторов ее развития. Проведено ретроспективное изучение детей с ХБП, находившихся на стационарном лечении в период с I-2006 по XII-2007 гг. С целью определения состояния эндокринной функции почек проведено проспективное исследование детей в период с I–2008 по VIII–2008 гг. Всего 647 детей. Из них методом случайной выборки отобрано 40 детей с ХБП, имеющих уровень Hb менее 120 г/л. Определены основные предикторы развития нефрогенной анемии у детей — женский пол, младший возраст, рецидивирующее течение патологического процесса в почках, лейкоцитурия и протеинурия, диспротеинемия, основной диагноз системной красной волчанки. Определен относительный дефицит эритропоэтина у большинства детей (39 человек) и абсолютный дефицит у одного ребенка. Резервные возможности эндокринной системы почек нарушаются на ранних стадиях ХБП у детей. Имеется тенденция к снижению уровня Hb по мере снижения скорости клубочковой фильтрации.

Renal anemia in patients with chronic renal dicease (CRD) is one of the main progress factors. The aim of present study was to determine predictors of its development. Authors performed retrospective analysis of CRD patients hospitalized in nephrologic unit in period January 2006 — December 2007 and prospective examination of 647 children hospitalized in period January–August 2008 in order to investigate their renal endocrine function. 40 patients with CRD and Hb level < 120 g/l were choosed from this population by method of random sampling. Main predictors of renal anemia were: female gender, early age, recurrent nephropathy,leukocyturia and proteinuria, CRD due to systemic lupus erythematosus. Erythropoietin deficiency was relative in majority of cases (39/40 children) and absolute in one case. Reserve capacity of renal endocrine function were decreased on early CRD stages. Hb level tended to decreasing as glomerular filtration rate decreased.

В структуре заболеваемости детей в России болезни мочеполовой системы занимают в настоящее время девятое место [1]. В общей структуре заболеваний детского возраста инфекции мочевой системы, включая пиелонефрит, по распространенности (более 5% у девочек и 1–2% у мальчиков) занимают второе место после инфекций дыхательных путей [2].

По данным исследования Italkid, проводимого в течение 10 лет (число пациентов 1200), риск развития терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) к 20 годам у детей с хронической болезнью почек (ХБП) составляет 68% [3]. Смертность детей на диализе в 30–150 раз выше, чем в популяции, а ожидаемая продолжительность жизни у детей в возрасте от 0 до 14 лет на диализе составляет 20 лет [4].

Термин ХБП в педиатрии впервые применил R.J. Hogg в 2003 г. как заимствованный из терапевтической практики. Определение ХБП и классификация ее по стадиям в педиатрии в настоящий момент не отличаются от таковых у взрослых [5]. Рекомендации K/DOQI 2003 г. определяют ХБП как наличие повреждения почек в течение 3 месяцев и более, характеризующегося структурными или функциональными нарушениями почек с или без снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Повреждение почек проявляется одним или более из следующих признаков: изменения в общем анализе крови, изменения в общем анализе мочи, выявление изменений при визуализирующих методах исследования почек, изменения при биопсии, снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 в течение 3 месяцев и более.

Стадии ХБП классифицируются по уровню СКФ: I стадия — СКФ 90 мл/мин/1,73 м^2 и более, II — СКФ 89–60 мл/мин/1,73 м^2, III — СКФ 59–30 мл/мин/1,73 м^2, IV — СКФ 29–15 мл/мин/1,73 м^2, V — СКФ 15 мл/мин/1,73 м^2 и менее [6].

Основной целью терапии ХБП на ранних стадиях является замедление прогрессирования патологического процесса в почках, достижение его регрессии при наличии такой возможности и обеспечение максимально лучшего качества жизни

больному. Поэтому в нефропротективной стратегии важным представляется наиболее полное выявление возможных факторов прогрессирования ХБП и возможности терапевтического влияния на них. Многие исследования связывают прогрессирование ХБП с анемией [4, 7–9]. Нефрогенная анемия по критериям NICE — это снижение гемоглобина (Hb) менее 110 г/л у взрослых и детей старше 2 лет и менее 100 г/л у детей младше 2 лет при наличии доказанной ХБП (СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2) [10]. Основной фактор развития анемии при ХБП — снижение образования эритропоэтина (ЭПО), то есть нарушение эндокринной функции почек. Однако имеют значение и такие факторы, как повышенное содержание в крови ингибиторов ЭПО, гемолиз, дефицит железа, кровопотеря, гиперпаратиреоидизм, алюминиевая интоксикация, повышение активности протеаз и гликозидаз, инфекции и нарушение гормонального гомеостаза [11].

Основным механизмом влияния анемии на ХБП, видимо, является действие через тканевую гипоксию. Уменьшенное количество эритроцитов приводит к снижению доставки кислорода к тканям, в том числе и к почкам, то есть к гипоксии. В результате стимулируются эпителиально-мезенхимальная трансформация клеток канальцев и высвобождение провоспалительных молекул и медиаторов фиброза, то есть активируется основной, по мнению многих авторов, механизм прогрессирования патологического процесса в почках — интерстициальный фиброз [7, 8, 12]. Кроме того, неповрежденные нефроны испытывают повышенную функциональную нагрузку, следовательно — большую потребность в кислороде, поэтому гипоксия приводит к повреждению интактных нефронов [7].

По данным разных авторов, формирование нефрогенной анемии начинается с уровня СКФ от 30 до 80 мл/мин/1,73 м^2. Однако большинство исследований, касающихся нефрогенной анемии, проводятся у диализных пациентов. Кроме того, поскольку к терминальной стадии ХПН и соответственно к диализу до 90% пациентов приходят со значительным снижением Hb, появились исследования, поддерживающие теорию о гораздо более раннем развитии анемии [4, 7, 9].

Анемия при ХБП является не только маркером прогрессирования заболевания, но и своеобразным критерием эффективности терапии основного заболевания. Профилактика и коррекция анемии играет важную роль в кардио- и ренопротекции пациентов на ранних стадиях ХБП, а также положительно влияет на качество жизни, физическую выносливость и когнитивную функцию, сокращает частоту госпитализаций и др. [8, 13, 14].

К середине 80-х годов прошлого века путем внедрения человеческого гена ЭПО (локализованного у человека на хромосоме 7 в области 11q–12q) в овариальные клетки хомячков был получен первый рекомбинантный человеческий ЭПО (рчЭПО). В 1987 г. были опубликованы результаты 1-й и 2-й фазы клинических испытаний рчЭПО у больных анемией вследствие почечной недостаточности, а с начала 1990-х годов препараты рчЭПО начали активно применяться в практике, в т. ч. и в России. С этого времени анемия при ХБП перестала относиться к необратимым жизнеугрожающим состояниям, а рчЭПО (Рекормон) были признаны наиболее эффективными препаратами для гибкого и экономичного лечения анемии в сочетании с высоким профилем безопасности и отличной переносимостью.

Благодаря использованию Рекормона значительно сокращается необходимость проведения гемотрансфузий, которые являлись одним из распространенных методов коррекции выраженной нефрогенной анемии. При этом наблюдается значительное улучшение качества жизни больных; существенно снижается риск заражения вирусными инфекционными заболеваниями, такими как ВИЧ и гепатит С, который существует при коррекции анемии с помощью гемотрансфузий.

Цель нашего исследования — определить предикторы развития нефрогенной анемии, оценить состояние эндокринной функции почек на ранних стадиях ХБП.

Материалы и методы исследования

Исследование осуществлялось в областном нефрологическом центре на базе СОКБ им. М.И. Калинина в два этапа. С целью определения возможных предикторов развития нефрогенной анемии проведен ретроспективный анализ историй болезни детей, находившихся на стационарном лечении в период с I-2006 по XII-2007 гг. Для выявления зависимости между степенью снижения выделительной функции и повреждением эндокринной функции почек с I-2008 г. начато проспективное исследование детей, поступавших на госпитализацию в отделение нефрологии. Из них методом случайной выборки отобрано (на момент написания статьи) 40 детей, которым проведено опреде-

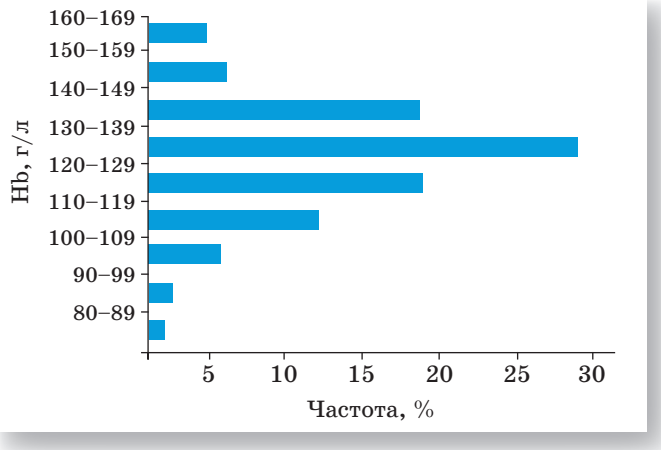

Рис. 1. Распределение наблюдаемых больных в зависимости от уровня содержания Hb.

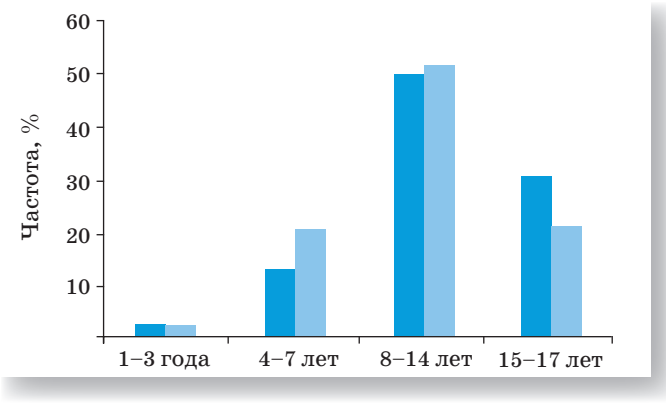

Рис. 2. Распределение детей с ХБП по возрасту.
Здесь и на рис. 3–6: 1-й столбик — 1-я группа, 2-й столбик — 2-я группа.

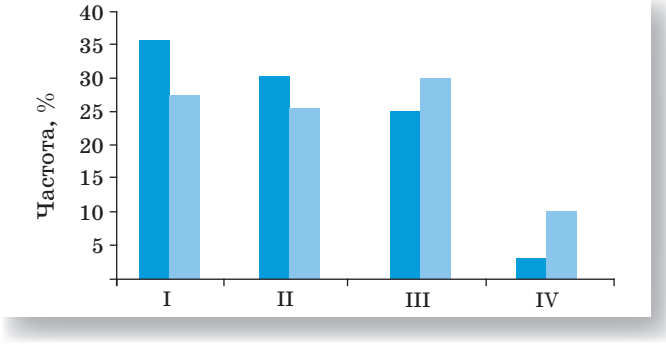

Рис. 3. Нозологическая структура ХБП у детей по группам.
I — ТИН, II — ХГН, III — ХП, IV — СКВ.

ление сывороточного ЭПО и обмена железа по трем показателям: сывороточное железо, ферритин сыворотки и трансферрин. Критерии включения в выборку: наличие ХБП (хронический гломерулонефрит — ХГН, в том числе вторичный на фоне системной красной волчанки — СКВ, тубулоинтерстициальный нефрит — ТИН, хронический пиелонефрит — ХП). Критерии исключения из выборки — наличие врожденной патологии почек.

Всего проанализировано 647 историй болезни.

Дети разделены на 2 группы в зависимости от уровня Hb. 1-я группа — концентрация Hb более 120 г/л — 521 человек (средняя концентрация Hb 137±11,4 г/л), 2-я группа — концентрация Hb менее 120 г/л — 135 человек (средняя концентрация Hb 111±8,8 г/л) (рис. 1).

СКФ определяли по клиренсу эндогенного креатинина и использовали для определения стадий ХБП.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с помощью программы STATISTICA v. 6.0 (“StatSoft”, USA).

Результаты и их обсуждение

В общей выборке анемия различной степени тяжести наблюдалась в 20,9% случаев, что соответствует данным литературы. В 97% случаев анемия была легкой степени тяжести, в 2,2% — среднетяжелая, в 0,7% (один случай) — тяжелая.

Нозологическая структура в группах наблюдения представлена в табл. 1.

Таблица 1

Нозологическая структура ХБП у детей

Диагноз	Абс.	%
ТИН	234	35,67
ХГН	207	31,55
ХП	180	27,44
СКВ	35	5,34

Изучение распределения по полу выявило статистически достоверное ($p<0,001$) преобладание девочек во 2-й группе — 76,3%, тогда как в 1-й группе — 56,3%.

По возрасту больные дети были разделены на следующие группы: 1–3 года, 4–7 лет, 8–14 лет, 15–17 лет (детей до 1 года в выборке не было). Несмотря на то что большинство детей в обеих группах было в возрасте от 8 до 14 лет, в 1-й группе более часто встречались дети старшей возрастной группы — 31,7%, тогда как во 2-й группе — только 23% ($p<0,001$) (рис. 2). Таким образом, анемия чаще встречалась у детей в возрасте до 14 лет. Полученные результаты согласуются с данными Российского регистра диализных больных: нефрогенная анемия развивалась чаще у детей, чем у взрослых пациентов, и была более тяжелой [15].

Таблица 2

Показатели обмена железа и уровень ЭПО у детей с ХБП

Показатели	Норма	Наблюдаемые больные
Hb, г/л	До 6 лет — 110–125 Старше 6 лет — 120–135	109,67±7,95
ЭПО, мМЕ/мл	3,5–17,6	9,96±3,81
Сывороточное железо, ммоль/мл	М. 12,5–32,3 Ж. 10,7–32,2	14,35±4,87
Трансферрин, г/л	2–3,6	2,85±0,51
Ферритин, мкг/л	М. 20,0–300,0 Ж. 10,0–120,0	24,83±10,73

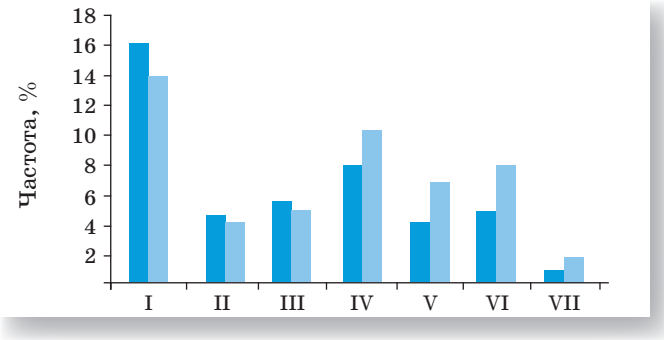

Рис. 4. Особенности акушерского анамнеза матерей детей с ХБП.
I — гестоз, II — хронический пиелонефрит беременных, III — анемия беременных, IV — угроза прерывания беременности, V — хроническая фетоплацентарная недостаточность, VI — недоношенность, VII — риск реализации ВУИ.

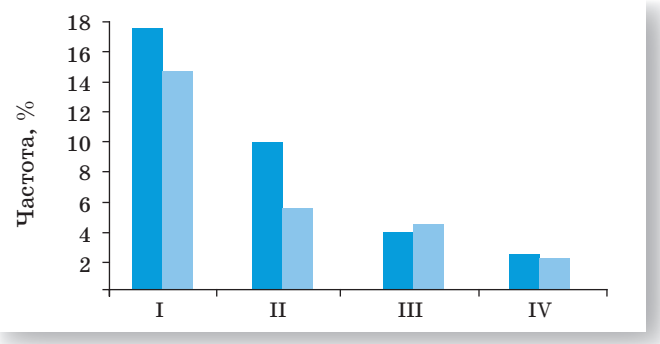

Рис. 5. Частота сопутствующей соматической патологии у детей с ХБП по группам.
I — хроническая соматическая патология, II — очаги хронической инфекции, III — вираж туберкулиновой пробы или тубинфицирование, IV — врожденная патология.

Анемия развивалась чаще при ХГН и ХП и с высокой степенью достоверности чаще при вторичном ХГН на фоне СКВ ($p<0,005$) (рис. 3). Отмечена тенденция к повышению частоты анемии при основном диагнозе ХП, что может быть объяснено влиянием микробного воспаления на уровень Hb.

Проанализирован характер течения заболевания в группах наблюдения. Рецидивирующее течение встречалось значительно чаще во 2-й группе, чем в группе детей без анемии — 31,1% и 19,39% соответственно ($p<0,01$). В то же время анемия регистрировалась и при обострении, и при полной или частичной клинико-лабораторной ремиссии.

По данным литературы, особенностью течения ХБП у детей является нелинейное снижение функции почек, при этом критической точкой прогрессирования является пубертат [4, 7, 11]. Проведенное исследование Elke Wühl и Franz Schaefer [7] показало, что в течение ХБП у детей можно выделить три периода: инициальный (длительностью примерно 3 года, сопровождающийся медленным улучшением функции почек), период стабильной функции почек (у 50% детей его продолжительность составляет 8 лет) и период прогрессивного снижения функции почек с исходом в терминальную стадию ХПН [7].

С учетом этих данных проанализирована возможная зависимость развития анемии при увеличении длительности заболевания. В обеих группах в большинстве случаев длительность заболевания была от 3 до 8 лет. Какой-либо разницы в распределении по длительности заболевания в группах нами не выявлено.

Поскольку в литературе имеются данные, связывающие формирование ХПН с низким весом при рождении или недоношенностью [16], изучен акушерский анамнез матерей наблюдаемых больных. В целом в нашем исследовании акушерская патология у матерей встречалась незначительно чаще во 2-й группе и составляла 52,6%, тогда как в 1-й группе — 51,8%. Гестоз, ХП во время беременности и угроза прерывания беременности отмечались одинаково часто в обеих группах. Анемия во время беременности не влияет на частоту развития анемии у детей с ХБП: частота в 1-й группе — 5,8%, во 2-й — 5,2%. Отмечается связь анемии на фоне ХБП с недоношенностью: частота в 1-й группе — 5,2%, тогда как во 2-й — 8,1% (рис. 4).

Проведен анализ данных аллергологического анамнеза. Для детей 2-й группы характерна большая частота лекарственной аллергии: в 1-й группе — 16,7%, во 2-й — 25,2% ($p<0,05$). Другие виды аллергии (пищевая, поллиноз, аллергический ринит, атопический дерматит) встречались одинаково часто.

Интерес представляет вопрос о влиянии сопутствующей хронической соматической патологии на возникновение анемии у данной популяции больных. В качестве сопутствующего диагноза мы выявили хроническую патологию различных органов и систем: патология желудочно-кишечного тракта, дерматозы, аллергические заболевания, патология эндокринной системы, гематологические заболевания и различная врожденная патология. Частота выявления сопутствующей соматической патологии не различалась между группами (15,6% и 17,9%, $p>0,05$). Очаги хронической инфекции по данным амбулаторных карт и обследования специалистов (стоматолог, ЛОР-врач) у детей 2-й группы встречались достоверно реже ($p<0,05$): 5,9% в 1-й группе и 10,8% во 2-й группе. Тубинфицирование или вираж туберкулиновой пробы встречался одинаково часто в обеих группах (рис. 5).

Определение маркеров персистирующих инфекций производилось методом ПЦР в моче. Выявлена определенная ассоциация у больных 2-й группы с маркерами CMV- и EBV-инфекций: встречаемость их в 1-й группе — 2,3% и 0,6% соответст-

венно, а во 2-й — 5,9% и 1,5% соответственно. Однако различия не достоверны, а частота этих инфекций в целом невелика, и трудно говорить об их существенном вкладе в развитие анемии.

Данные динамической нефросцинтиграфии не позволили выявить каких-либо значимых различий между группами, хотя частота определения нормальной функции почек в 1-й группе была несколько выше, чем во 2-й группе — 8,8% и 6,7% соответственно.

При оценке минеральной плотности костной ткани обнаружена тенденция к более высокой частоте остеопении и остеопороза во 2-й группе.

Для 2-й группы детей характерно достоверно более частое выявление лейкоцитурии и протеинурии.

При оценке показателей биохимического анализа крови обнаружена большая частота гипопротеинемии, диспротеинемии и дислипидемии у детей 2-й группы по сравнению с 1-й группой, однако эти различия достоверны только в отношении диспротеинемии.

СКФ определялась по клиренсу эндогенного креатинина. III стадия ХБП выявляется в обеих группах с одинаковой частотой и является преобладающей — 21,3% в 1-й группе и 22,2% во 2-й группе. Разница в частоте различных стадий ХБП в группах была статистически недостоверна, однако отмечена следующая тенденция: для группы детей с анемией характерна меньшая частота I и II стадий ХПБ при относительном увеличении числа детей с V стадией (в 2 раза чаще) (рис. 6). Среднее значение СКФ во 2-й группе составило 56,9±4,18 мл/мин, что несколько меньше по сравнению с 1-й группой (59,9±2,20 мл/мин). Зависимость между уровнем Hb и СКФ представлена на рис. 7. Полученные нами результаты совпадают с данными исследования [16], проведенного на группе больных после трансплантации почки. Зависимость между СКФ и уровнем Hb такая же, как и в нашем исследовании. Так, преобладающей является III стадия ХБП, с увеличением доли IV стадии в группе больных с анемией.

Следующим этапом нашего исследования являлось определение эндокринной функции почек на ранних стадиях ХБП и установление ее возможной связи с выделительной функцией. В литературе существуют работы, посвященные данной теме, однако описанные в статьях результаты значительно отличаются друг от друга [18, 19].

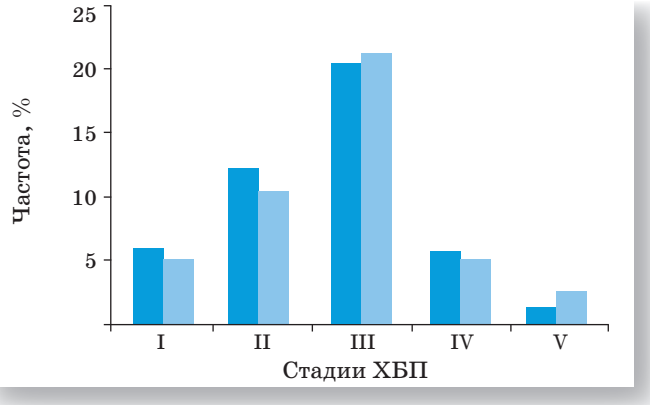

Рис. 6. Структура стадий ХБП у детей по группам.

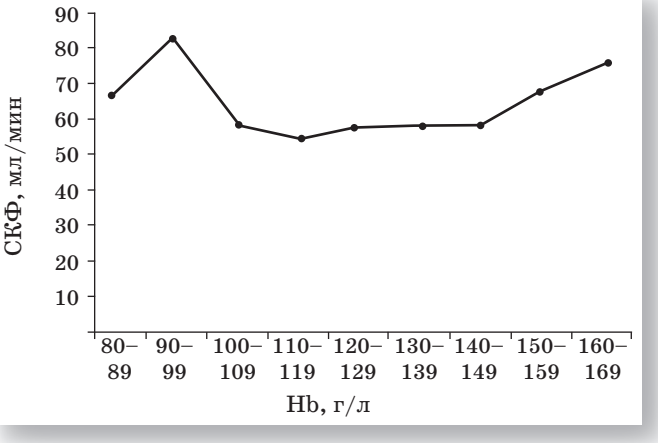

Рис. 7. Зависимость между уровнями Hb и СКФ у наблюдаемых больных.

В наше исследование включено 40 детей с установленным диагнозом ХБП и снижением Hb менее 120 г/л. В выборке преобладали девочки — 36 человек. Средний возраст обследованных детей — 12,7 лет, в группу вошел только один ребенок младшего возраста — 2 года 8 месяцев. В нозологической структуре преобладал ТИН — 21 случай, на втором месте по частоте был ХП — 13 случаев, наименее часто встречался ХГН — 6 случаев. Детей с системными заболеваниями соединительной ткани в выборке не было. У большинства детей установлена III стадия ХПБ — 26 случаев, в 9 случаях — II стадия, у 5 детей — I стадия ХБП.

При обследовании концентрация Hb была в пределах 95–119 г/л.

Проведено определение концентрации сывороточного ЭПО. По данным А.Г. Румянцева, степень уменьшения секреции ЭПО и компенсаторной функции костного мозга у пациентов с хроническими болезнями почек довольно широко варьируют. В некоторых случаях продукция ЭПО поддерживается почти на оптимальном уровне, возможно, вследствие не соответствующе высокой секреции гормона поврежденными почками. Однако в большинстве случаев продукция ЭПО все же существенно ниже, чем у нормальных лиц с интактными почками при соответствующих уровнях гематокрита. При сравнении концентрации ЭПО у больных с ХПН и нефрогенной анемией с концентрацией ЭПО у больных анемией сопоставимой степени тяжести, но другого генеза, например, железодефицитной, ожидается более низкая концентрация ЭПО при нарушенной функции почек. Таким образом, можно говорить об относительном дефиците ЭПО, который становится абсолютным при достижении терминальной стадии ХПН [11]. В нашем исследовании уровень ЭПО был незна-

чительно снижен только у одного ребенка — 3,3 мМЕ/мл. У всех остальных детей он находился в пределах от 4,5 до 17,0 мМЕ/мл. Это позволяет предположить, что при снижающейся выделительной функции почек нарушаются резервные, адаптационные возможности эндокринной системы почек. Уже на ранних стадиях ХБП можно определить относительный дефицит ЭПО, т. е. отсутствие повышения концентрации ЭПО при сниженном уровне Hb.

При определении показателей обмена железа у большинства детей (31) они находились в пределах нормы, у 9 детей отмечался дефицит железа. Средние значения исследованных показателей представлены в табл. 2.

Итак, основные причины нефрогенной анемии при ХБП — недостаток выработки ЭПО и дефицит железа, имеющий множественный генез. Выраженность анемии пропорциональна степени утраты почечной функции, а уровень Hb обратно коррелирует с величиной СКФ. Патогенетическая терапия анемии препаратами рчЭПО способствует снижению заболеваемости и смертности больных, улучшению качества их жизни и медико-социальной реабилитации.

Выводы

1. Возможно формирование нефрогенной анемии уже на ранних стадиях ХБП.

2. Развитие нефрогенной анемии не зависит от длительности основного заболевания, наличия сопутствующей соматической патологии и инфекций, включая гельминтозы (энтеробиоз). Влияние гематурии на развитие анемии статистически не значимо. Течение ТИН реже, чем другие заболевания почек осложняется развитием нефрогенной анемии.

3. Предикторами развития нефрогенной анемии являются женский пол, возраст до 14 лет, рецидивирующее течение патологического процесса в почках, диспротеинемия, мочевой синдром в виде лейкоцитурии и протеинурии.

4. При относительной сохранности выделительной функции почек отмечается тенденция к более высокому уровню Hb.

5. Развитие нефрогенной анемии сопровождается относительным дефицитом ЭПО, который, видимо, развивается уже на ранних стадиях болезни. Поэтому обязательным и важным фактором является своевременная патогенетическая терапия анемии препаратами рчЭПО.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бондар И.В., Волков И.М., Леодестов А.А., Родионов В.А.* Динамика структуры заболеваемости детского населения России в 1995–2005 гг. Материалы XII конгресса союза педиатров России. М., 2008: 50–51.

2. *Юшко Е.И.* Инфекция мочевыводящих путей у детей: эпидемиология, этиопатогенез, клиника, исходы и профилактика. Урология. 2008; 2: 57–64.

3. *Ardissino G, Dacco V, Testa S et al.* Epidemiology of chronic renal failure in children: data from ItalKid Project. Pediatrics. 2003; 11: 382–387.

4. *Bradley A. Warady, Vimal Chadha.* Chronic kidney disease in children: the global perspective. Pediatr. Nephrol. 2007; 22 (12): 1999–2009.

5. *Hogg RJ, Furth S, Lemeley KV et al.* National Kidney Foundation's Kidney Dicease Outcomes Quality Initiative clinical pracrice guidelines for chronic kidney dicease in children and adolescents: evaluation, classification and stratisfaction. Pediatrics. 2003; 111 (6): 1416–1421.

6. The National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendation
http://www/kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines.cfm,
http://www/kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_rus/doqiforeign.html (перевод на русский)

7. *Elke Wühl, Franz Schaefer.* Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. Pediatr. Nephrol. 2008; 23 (5): 705–716.

8. *Caravaca F, Arrobas M, Luna E et al.* Progression of renal insufficiency in the pre-end-stage renal disease setting. Nephrologia. 2003; 23 (6): 510–519.

9. *Gouva C, Nikolopoulos P, Ionnidis J et al.* Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. Kidney Int. 2004; 66: 753–760.

10. *Susan Mayor.* Age should not determine treatment for anaemia in kidney disease. BMJ. 2006; 333: 722.

11. *Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д.* Эритропоэтин: диагностика, профилактика и лечение анемий. М.: Медпрактика-М, 2003.

12. *Agnes B.* Fogo Mechanisms of progression of chronic kidney disease. Pediatr. Nephrol. 2007; 22 (12): 2011–2022.

13. *Areef Ishani, Craig A, Solid, Eric D. Weinhandl et al.* Association between number of months below K/DOQI haemoglobin target and risk of hospitalization and death. Nephrology, Dialysis, Transplantation. 2008; 23 (5):1682–1689.

14. *Rossert J, Levin A, Roger SD et al.* Effect of early correction of anemia on the progression of CKD. Am. J. Kidney Dis. 2006; 47: 738–750.

15. *Бикбов Б.Т., Томилина Н.А.* О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2003 гг. (отчет по данным регистра Российского диализного общества). Нефрология и диализ. 2005; 7 (3): 204–261.

16. *Fan Z. Joyce, Lackland Daniel T, Lipsitz Stuart R et al.* The Association of Low Birthweight and Chronic Renal Failure Among Medicaid Young Adults with Diabetes and/or Hypertension. Public Health Rep. 2006; 121 (3): 239–244.

17. *Kim T. Sinnamon, Aisling E. Courtney, A. Peter Maxwell et al.* Fogarty Level of renal function and serum erythropoietin levels independently predict anaemia post-renal transplantation. Nephrology, Dialysis, Transplantation. 2007; 22 (7): 1969–1973.

18. *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.

19. *Жетишев Р.А., Мамбетова А.М.* Оценка эритропоэтической функции почек у детей с врожденными и приобретенными хроническими болезнями почек. Сб. материалов научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии». Иваново, 2008: 48.