

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

На правах рукописи

УДК 616.61.053.15

Аслонова Дурдона Шукуровна

**АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ
ПОЧЕК У ДЕТЕЙ**

5А510201 – ПЕДИАТРИЯ

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание академической степени магистра по педиатрии

Научный руководитель:

к.м.н., доц. Юлдашев Б.А.

САМАРКАНД – 2016

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	7
1.1. ХБП - новая нозологическая единица.....	7
1.2. Нефрогенная анемия.....	10
1.3. ЭПО как ключевой фактор риска формирования анемии.....	14
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	22
2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов с ХБП.....	22
2.2. Методы исследования.....	29
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	31
3.1. Особенности течения ХБП у детей на фоне анемии.....	31
3.2. Клинические особенности течения ХБП у детей на фоне анемии.....	34
3.3. Клиническая характеристика детей с анемией на фоне ранних стадий (I-III) ХБП и детей с анемией не ренальной этиологии.....	46
3.4. Состояние обмена железа у детей из групп сравнения.....	49
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	55
ВЫВОДЫ.....	66
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	67
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	68
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ.....	83

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- CMV- цитомегаловирус
EBV- Эпштейн-Бар вирус
АД - артериальное давление
АПФ - ангиотензин-превращающий фермент
ВУИ - внутриутробная инфекция
ДК - диагностический коэффициент
КЛР - клинико-лабораторная ремиссия
НКЛР - неполная клинико-лабораторная ремиссия
НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты
НТЖ - процент насыщения трансферрина железом
ОАК - общий анализ крови
ОАМ - общий анализ мочи
ОР - относительный риск
ПМР - пузырно-мочеточниковый рефлюкс
ПН - пиелонефрит
рчЭПО - рекомбинантный человеческий эритропоэтин
СКВ - системная красная волчанка
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
СОЭ - скорость оседания эритроцитов
ТИН - тубулоинтерстициальный нефрит
УЗИ - ультразвуковое исследование
ФГДС - фиброгастродуоденоскопия
ХБП - хроническая болезнь почек
ХГН - хронический гломерулонефрит
ХПН - хроническая почечная недостаточность
ЦНС - центральная нервная система
ЦЭК - центральный эхогенный комплекс
ЧЛС - чашечно-лоханочная система
ЭПО - сывороточный эритропоэтин

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы.

В структуре заболеваемости детей болезни мочеполовой системы занимают в настоящее время девятое место [1, 2, 4, 8]. Среди 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 [6, 7, 65].

Исследование Italkid, проводимое в течение 10 лет (n = 1200), показало, что риск развития терминальной стадии ХПН к 20 годам у детей с ХБП составляет 68% [11, 15, 16, 20, 73]. Смертность детей на диализе в 30-150 раз выше [23, 25, 26, 126, 134], чем в общей популяции, а ожидаемая продолжительность жизни детей с рождения до 14 лет на диализе - 20 лет [27, 28, 30, 141]. Дети, в отличие от взрослых, находятся в стадии активного роста, функционального формирования систем, поэтому именно в этой группе пациентов максимально сильно проявятся все отрицательные экстраренальные эффекты ХБП.

Учитывая приведенные данные, а так же высокую стоимость заместительной терапии больных с терминальной стадией болезни, понятно, что замедление прогрессирования патологического процесса в почках при ХБП - актуальная проблема современной медицины [31, 32, 33, 34].

Уже на ранних стадиях ХБП происходит выраженное снижение качества жизни, повышение заболеваемости и смертности, а оказание своевременной медицинской помощи данным больным может дать потенциально наибольший положительный эффект. Активное проведение терапии именно в этой группе пациентов может привести к снижению числа больных с терминальной стадией ХПН [35, 37, 38, 39]. Основные терапевтические средства, способствующие замедлению прогрессирования ХБП - это оптимальный контроль АД, ограничение потребления белка и использование ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II. Все эти средства обладают ограниченным эффектом, поэтому существует потребность в разработке новых методов способствующих замедлению прогрессирования поражения почек.

Цель исследования: оценить влияние анемии на течение хронической болезни почек у детей, выявить зависимость между уровнем гемоглобина, выделительной функцией почек.

Для реализации поставленной цели исследования были определены следующие **задачи:**

1. Провести комплексное обследование больных с хронической болезнью почек (хронический гломерулонефрит, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, хронический пиелонефрит), определить состояние функции почек у детей при нормальном и пониженном уровне гемоглобина.

2. Выявить возможное влияние анемии на скорость прогрессирования при хронической болезни почек.

3. Оценить состояние функции почек у детей с ренальной этиологии анемией и у детей из группы сравнения - с анемией не ренальной этиологии.

Научная новизна.

Будут получены достоверные данные о частоте анемического синдрома у детей на разных стадиях хронической болезни почек, определены предикторы анемического синдрома при хронической болезни почек, разработаны алгоритмы ведения детей с ХБП с учетом степени риска развития анемии.

Будет произведена оценка состояния эндокринной функции почек на додиализных стадиях хронической болезни почек у детей и определена ее зависимость от выделительной функции.

Практическая значимость.

Выявление взаимосвязи между анемическим синдромом и прогрессированием ХБП является важным для определения тактики ведения пациентов с данной патологией. Так как, анемия является одним из регулируемых факторов прогрессирования ХБП, необходимо наиболее раннее ее выявление и коррекция. Выделение групп риска по развитию анемии и разработка соответствующих алгоритмов наблюдения позволит оптимизировать план обследования и лечения таких детей, как в стационаре, так и при

диспансерном наблюдении. Результатом ранней коррекции анемии при ХБП будет удлинение додиализного периода болезни и улучшение качества жизни пациентов. Оценка состояния эндокринной функции почек на додиализной стадии поможет решить вопрос о начале заместительной терапии рчЭПО.

Внедрение в практику. Методика определения факторов риска анемического синдрома при хронической болезни почек у детей и алгоритм ведения детей с хронической болезнью почек с учетом риска развития анемии внедрены в работу областного научного медицинского центра на базе многопрофильной детской больницы. Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре 2-Педиатрии СамГосМИ на VI-VII курсах.

Публикации. Результаты исследований, рассмотренных в диссертации, изложены в 8 печатных работах, из них 4 в журнале, рекомендованном в перечне ВАК Уз.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 84 страницах машинописного текста и содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 3 главы собственных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список опубликованных работ и список литературы. Библиография включает 143 источников, из них 38 отечественных и 105 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами, 15 рисунками и 1 схемой. Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ СамГосМИ.

ГЛАВА 1. Литературный обзор

1.1. Нефрогенная анемия–независимый фактор прогрессирования ХБП у детей

Термин ХБП и ее стадии не учитывается в Международной классификации болезней 10 редакции, он уже вошел в редакцию классификации International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM, 2005) [29, 102]. Впервые термин «Хроническая болезнь почек» в педиатрии, заимствованный из терапевтической нефрологии, был употреблен R. J. Hogg в 2003 году [120]. Однако, вопрос о внедрении данного термина в педиатрическую практику остается открытым. Противники данной теории приводят следующие доводы: наличие возрастных особенностей детского организма, различие заболеваний почек у детей и взрослых по этиологии (у детей, преимущественно, врожденная патология), специфика диагностики и установления степени тяжести процесса у детей [41, 46, 48, 60].

Тем не менее, рекомендации K/DOQI 2003 года определяют ХБП независимо от возраста больного, как наличие повреждения почек в течение 3 и более месяцев, характеризующееся структурными или функциональными нарушениями почек с или без снижения СКФ. Повреждение почек проявляется одним или более из следующих признаков: изменения в ОАК, изменения в ОАМ, выявление изменений при визуализирующих методах исследования почек, изменения при биопсии, снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 и более месяцев [29, 52, 53, 54, 55]. Стадии болезни классифицируются по СКФ: I стадия - СКФ 90 и более мл/мин/1,73 м², II - СКФ 89-60 мл/мин/1,73 м², III - СКФ 59-30 мл/мин/1,73 м², IV - СКФ 29-15 мл/мин/1,73 м², V - СКФ 15 и менее мл/мин/1,73 м² [29]. Возникновение такого понятия, как ХБП, связано с появлением современных данных об особенностях прогрессирования патологического процесса в почках. Независимо от этиологии, любое хроническое заболевание почек приходит к конечной гистологической точке - «почке последней стадии» - нефункционирующие, склерозированные гломерулы, атрофированные канальцы, фиброз интерстиция [56, 58, 103]. При этом неуклонное прогрессирование патологического процесса - результат

возникновения самоподдерживающегося порочного круга фиброзирования, который был запущен действием первого повреждающего фактора [107, 111].

Интерстициальное повреждение в результате приводит к гломерулосклерозу, то есть к снижению числа функционирующих нефронов, что в свою очередь приводит к комплексу приспособительных, а в конечном итоге дизадаптивных изменений гемодинамики в капиллярах и пролиферации гломерул [59, 61, 66, 68]. Данные процессы приводят к повышению давления в капиллярах клубочков и/или к увеличению объема крови в капиллярах, что ведет к гипертрофии гломерул, повреждению подоцитов и гиперпродукции экстрацеллюлярного матрикса. Интерстициальный фиброз индуцирует тубулярные разрывы, которые приводят к деструкции канальцев и образованию нефункционирующих «атубулярных» гломерул [69, 70, 71, 72]. Кроме того, интерстициальный фиброз приводит к снижению числа перитубулярных капилляров, что так же способствует разрушению канальцев. Доказано, что даже после первичного склероза патологический процесс в поврежденных гломерулах не останавливается - в них продолжается патологическая трансформация клеток [93]. Еще большую важность, вопросы терапии ранних стадий ХБП приобретают в свете возможности регрессии процесса. Хотя терминальная стадия ХПН является необратимой, существует возможность регрессии патологического процесса в почках. Эта теория подтверждается данными исследований экспериментальных моделей повреждения почек на животных [76, 77, 78]. Терапия высокими дозами ингибиторов АПФ, в виде монотерапии или в комбинации с ингибиторами рецепторов ангиотензина I и статинами приводит даже при отсроченном начале терапии, при уже существующем выраженном гломерулосклерозе, подтвержденном данными биопсии, к регрессии патологического процесса в почках [79, 80, 100].

Для этого должно произойти восстановление клеток эндотелия и мезангиальных клеток, восстановление подоцитов, регрессия накопления экстрацеллюлярного матрикса. В постнатальном периоде у человека не образуются новые нефроны. Однако, данные [67, 122], полученные при морфометрических исследованиях на детях и крысах, показывают возможность

удлинения и ветвления капилляров несклерозированных нефронов с увеличением их функциональной способности.

Учитывая возможность регресса патологического процесса в почках, еще большую значимость приобретает поиск новых механизмов прогрессирования ХБП и возможностей терапевтического влияния на них. Несмотря на то, что само понятие ХБП предусматривает единство патологического процесса, в современной литературе, имеются данные о разной скорости прогрессирования ХБП при разной этиологии процесса. Скорость прогрессирования ХБП, по данным отдельных исследований, различается при различных нозологиях. При исследовании 230 больных за период 1998-2002 гг., выяснено, что максимально быстрое снижение функции почек отмечается при диабетической нефропатии, ассоциированной с сахарным диабетом I типа, а наиболее медленное – при ГИН и ишемическом поражении почек [88].

Суммируя существующие данные литературы, можно сказать, что лучшим предиктором быстрого прогрессирования болезни, является суточная протеинурия и гематурия, а предиктор выживания без диализа - суточная протеинурия, гематокрит, проведение терапии рчЭПО, наличие сахарного диабета I типа [88]. В то же время, данные о рисках при ХБП противоречивы. Так, O. Moranne, L. Watier et al. отмечают, как и другие исследователи, в качестве фактора риска протеинурию, наличие сахарного диабета и снижение гемоглобина, однако, по их данным к факторам риска не относятся пол, артериальная гипертензия и курение [133]. Особенностью течения ХБП у детей является нелинейное снижение функции почек, при этом критической точкой прогрессирования является пубертат [136, 73, 57]. Проведенное исследование S. Gonzalez Celedon et al., охватившее 176 детей, 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 [114].

Основным предиктором прогрессирования поражения почек у детей считани

симптомов суточную протеинурии [99, 122] и артериальной гипертензии [121, 135, 132]. Другие факторы риска- гиперхолестеринемия [140], гиперлипидемия [137, 138], генетические факторы, возраст, пол, нарушение минерального обмена [112]. В качестве фактора прогрессирования ХБП у детей выделяют ожирение, которое связано с уже известными факторами, влияющими на течение ХБП - гипертензия, альбуминурия и дислипидемия [96]. Описано влияние низкого веса при рождении в отдельных этнических группах на снижение количества нефронов и, соответственно, на развитие ренальной гипертензии и ХБП в дальнейшем [83].

1.2. Нефрогенная анемия

За последние годы произошло накопление существенного количества исследований, указывающих на анемию, как на независимый фактор риска прогрессирования ХБП и развития терминальной стадии [88, 13, 18, 126], эпидемиологические исследования показывают корреляцию между уровнем гемоглобина и клиренсом эндогенного креатинина [123].

В популяции больных с сахарным диабетом II типа и нефропатией риск достижения ХПН повышался на 11% на каждые 10 г/л снижения гемоглобина [112]. Кроме того, анемию связывают не только с агрессивным течением ХБП, но и определяют ее, как предиктор смертности [132]. Некоторые авторы предлагают рассматривать уровень продукции ЭПО, как маркер тяжести тубулоинтерстициальных изменений при диабетической нефропатии [125]. Анемия является суррогатным маркером тканевой гипоксии, которая усиливает существующее поражение почечной ткани. Под действием тканевой гипоксии, в том числе и связанной с анемией, активизируется эпителиально-мезенхимальная трансформация клеток канальцев и высвобождение провоспалительных цитокинов и молекул фиброобразования, усиливающих прогрессирование фиброза и, соответственно, приводящих к снижению выделительной функции почек [118]. Так же, следует учитывать, что интактные нефроны испытывают большую функциональную нагрузку, следовательно - большую потребность в кислороде. Поэтому снижение транспортной функции крови за счет снижения числа эритроцитов приводит к

повреждению незатронутых инициальным повреждающим действием нефронов [45].

Таким образом, тканевая гипоксия имеет как минимум три патогенетически значимых последствия: стимулирование синтеза молекул фиброобразования, таких как трансформирующий фактор роста или эндотелии-1; повышенный синтез экстрацеллюлярного матрикса и его накопление между интерстициальными капиллярами и тубулярными клетками [81, 88]; повышение потребления кислорода, которое в свою очередь повышает образование активных метаболитов кислорода, способствующих прогрессированию ХБП [36, 82]. Кроме того, снижение уровня гемоглобина запускает ряд приспособительных механизмов организма для поддержания адекватного снабжения тканей кислородом: повышение сердечного выброса, снижение периферического сопротивления, повышение диссоциации оксигемоглобина. Под действием гипоксии активируется транскрипция генов, участвующих в запуске альтернативных путей метаболизма [84, 85, 86, 89]. Однако, формирование нормальных механизмов адаптации к анемии на фоне ХБП приводит к дизадаптивным изменениям. Повышенный сердечный выброс - к гипертрофии левого желудочка и сердечно-сосудистой недостаточности. Нарушенная функция эндотелия, которая часто встречается при ХБП, может снизить эндотелий опосредованную вазодилатацию, повысить риск атеросклероза и нарушить ангиогенез. Поэтому, при возникновении анемии на фоне ХБП формируется, своего рода, порочный круг: с одной стороны нефрогенная анемия способствует прогрессированию ХБП посредством механизмов, описанных выше, а с другой стороны патофизиологические изменения при ХБП нарушают функционирование механизмов адаптации к анемии [90, 96].

Впервые бледность пациентов с заболеваниями почек отметил Ричард Брайт в 1836 году, а уже в 1906 году М.А. Абельман предположил, что анемия может быть первым признаком ХПН. По критериям NICE нефрогенная анемия понимается, как снижение гемоглобина менее 110 г/л при наличии установленной ХБП у взрослых и детей старше двух лет и менее 100 г/л у детей младше двух лет [63]. Уровень СКФ по мнению данной организации, с которого необходимо

решать вопрос о нефрогенном характере анемии - менее 60 мл/мин/1,73м².

Анемия при ХПН типично нормоцитарная и нормохромная. Число ретикулоцитов уменьшено, нормальное или слегка повышено и может увеличиваться при гемолизе или гипоксии. Тяжесть анемии варьибельна, но, в общем, концентрация гемоглобина в диапазоне от 55 до 120 г/л и величина гематокрита от 17 до 35% характерны для нефрогенной анемии [57, 92]. На окрашенных мазках крови обнаруживаются деформированные эритроциты с множественными крошечными шипами, с резко измененными, ненормальными контурами и с уменьшенным объемом. Шиловидные клетки, или эхиноциты являются весьма типичными для нефрогенной анемии. Способность эритроцитов функционировать в качестве переносчиков кислорода при уремии не нарушена. Внутриэритроцитарная концентрация 2,3-ДФГ адекватно повышается в ответ на анемию и гиперфосфатемию, и сродство гемоглобина к Ог соответственно уменьшается. При уремическом ацидозе это уменьшение сродства к Ог становится более значительным со сдвигом кривой диссоциации Ог вправо (эффект Бора) [57, 94].

Частота анемии при ХБП, по данным литературы, различна, что может быть связано с разнородностью популяции больных с ХБП и попаданием в выборку при исследовании больных с большим или меньшим поражением почек. По данным национального регистра нефрологических больных России, среди диализных больных на декабрь 2003 года уровень гемоглобина 110 г/л и более (то есть анемия отсутствует, уровень гемоглобина соответствует рекомендациям К/DOQI) отмечался только у 20,2% [5, 95, 97]. Гемоглобин менее 90 г/л определили у 41,9%, а менее 80 г/л - у 23,5%. Наиболее низкий уровень гемоглобина регистрировался у детей: практически у половины гемоглобин был ниже 80 г/л. Отмечается выраженная разнородность больных по уровню гемоглобина в различных регионах, что связано с различной обеспеченностью ЭПО и препаратами железа.

Исследование С.А. Мартынова, М.В. Шестаковой, в которое были включены 97 больных с диабетической нефропатией разной стадии (от микроальбуминурии до нарушенной функции почек), выявило анемию в целом у 35,1% пациентов.

При этом, на I стадии ХБП снижение гемоглобина выявили у 19,1% из группы, на II стадии - 29,4%, на III стадии - 44,8%, и на IV стадии - 88,9% из группы [44, 98].

NHANESIII показало, что частота развития нефрогенной анемии коррелирует со степенью тяжести ХБП: при клиренсе эндогенного креатинина более 60 мл/мин/1,73м² анемия выявляется у 1% больных, а при клиренсе эндогенного креатинина менее 60 мл/мин/1,73м² - у 25% больных [75, 105, 106].

Одно из редких исследований, проведенных на педиатрической популяции, показало, в целом, похожие результаты. В исследовании Staples A. O. et al. участвовало 2779 детей в возрасте 2 и более лет с ХБП II-V стадии. Дети на диализе и после успешной трансплантации почки из исследования исключены. Частота анемии колебалась от 18,5% при II стадии ХБП до 68% на V стадии [24, 108].

Основным патогенетическим фактором развития анемии при ХБП является сниженная продукция ЭПО, то есть снижение эндокринной функции почек. Ограниченное значение имеют такие факторы, связанные с нарушением экскреторной функции, как наличие в крови ингибиторов эритропоэза, повышенный гемолиз эритроцитов, увеличение объема циркулирующей крови, дефицит железа, хронические кровопотери в результате нарушения функции тромбоцитов, гиперпаратиреозидизм, интоксикация алюминием при гемодиализе, повышение активности протеаз и глюкозидаз в плазме крови, инфекции, нарушение гормонального гомеостаза [57, 109, 110]. К известным ингибиторам ЭПО при уремии относят метилгуанидин, креатинин, полиаминкадаверин, спермин, путресцин, простагландины, рибонуклеаза, средние молекулы, ингибиторы, синтезируемые моноцитами, фуранкарбоксиловая кислота [50, 51]. Однако, как уже было сказано, действие всех ингибиторов проявляется только в уремической стадии ХПН и является неспецифичным.

Последние данные литературы показывают возможный ятрогенный механизм развития анемии при ХБП. Ингибция АПФ ведет к резкому повышению в крови у больных ХБП III-V стадии физиологического ингибитора эритропоэза - тетрапептида Ac-SDKP [47, 113].

Существует теория о том, что нефрогенная анемия связана не с нарушением

способности к синтезу ЭПО или с потерей чувствительности механизма, реагирующего повышением синтеза ЭПО в ответ на снижение оксигенации, а с угнетением механизма высвобождения ЭПО. Данное предположение подтверждается сохранением повышения концентрации ЭПО в сыворотке у больных с ХБП и анемией в условиях высокогорья [10, 124]. Теорию об обратимом функциональном повреждении ЭПО- продуцирующих клеток при ХБП подтверждает развитие посттрансплантационного эритроцитоза после контралатеральной трансплантации почки [57, 128].

1.3. Эритропоэтин, как ключевой фактор формирования нефогенной анемии

Первичная структура ЭПО стала известной в 1980 гг., в связи с успехами в области молекулярной биологии. Клонирование и экспрессия гена ЭПО, расположенного на хромосоме 7 в области 11q-22q, обнаружило, что ген кодирует белок из 193 аминокислот, 27 из которых представляют собой гидрофобную лидирующую последовательность, в то время, как остающиеся 166 аминокислот образуют зрелый белок перед посттрансляционными модификациями. Единственная такая модификация — это удаление остатка аргинина 166; этот процесс совершается перед секрецией. Активный ЭПО состоит из одной полипептидной цепи, которую составляет 165 аминокислот с молекулярной массой 18000 дальтон. К этой полипептидной основе присоединяется большое число сахаров (40% всей массы), что дает целому гормону молекулярную массу 30400 дальтон [116, 115, 111, 119].

Концентрация ЭПО в плазме около 10 мМЕ/мл поддерживает нормальную скорость продукции эритроцитов, в то время, как для поддержания повышенного в 10 раз уровня эритропоэза (например, после массивных кровопотерь или тяжелого гемолиза) необходимой концентрацией ЭПО является 5000-10000 мМЕ/мл [57]. Причина такого нелинейного ступенчатого увеличения потребностей в ЭПО неизвестна. Почечный клиренс ЭПО варьирует от 0,1 до 0,6 мл/мин и, следовательно, составляет небольшую часть средней скорости клубочковой фильтрации. Содержание ЭПО в суточной моче составляет около 10% ежедневной потери, т.е. почки не являются главным местом инактивации или

деградации ЭПО. Однако, низкие цифры почечной экскреции ЭПО могут быть обусловлены также нестабильностью уринарного ЭПО или присутствием в моче ингибиторов, уменьшающих действительную эритропоэтическую активность мочи. Присутствие ЭПО в нормальной моче свидетельствует о том, что почечный «порог» для экскреции ЭПО очень низкий или вовсе не существует. Суточная экскреция ЭПО с мочой у здоровых людей составляет от 0,9 до 4,0 ЕД, однако эти цифры не отражают ежедневную продукцию вследствие потерь, вызванных инактивацией и деградацией.

Важная роль в катаболизме ЭПО принадлежит печени, которая является местом расщепления и удаления плазменных гликопротеинов из циркуляции. ЭПО в организме человека синтезируется, преимущественно, в почках, что было доказано результатами многочисленных экспериментальных исследований [88, 117, 57].

Длительное время исследования ученых были направлены на поиск места синтеза ЭПО. Сейчас достоверно известно, что O_2 -сенсорные и ЭПО-вырабатывающие клетки расположены в корковом слое почек. Восприимчивые к O_2 молекулярные структуры (кислородный сенсор) находятся в клетках, вырабатывающих ЭПО. Стимулом для функции почечных кислородных сенсоров, вовлеченных в продукцию ЭПО, является уменьшение снабжения почек кислородом. По-сравнению с каротидными и аортальными O_2 -хеморецепторами, которые контролируют pO_2 в артериальной крови, O_2 -рецепторы в почках, вероятно, реагируют на pO_2 в венозном конце капилляров [57, 129]. В отличие от каротидных и аортальных хеморецепторов почечные сенсорные структуры выполняют свою функцию при более низком pO_2 и утилизируют в значительной степени O_2 , доставляемый гемоглобином. Продукции ЭПО в почках стимулируется при низком содержании O_2 в крови (при анемиях, СО-гемоглобинопатии, метгемоглобинемии), при уменьшенной способности O_2 к диссоциации в сенсорных клетках (например, при введении динитрофенола, солей кобальта).

Используя метод гибридизации *insituv* комбинации с иммунохимическими методами установлено, что синтез мРНК для ЭПО локализуется в

перитубулярных интерстициальных клетках, главным образом, во внутренней коре мышинной почки [42, 43]. Хотя, почки являются главным местом образования ЭПО у взрослого человека, удаление обеих почек не приводит к полному прекращению продукции гормона. Количество экстраренального ЭПО невелико - примерно 10-15% гормона [57]. Как возможное место образования ЭПО ряд авторов предлагают печень [12, 19, 65]. Доводом в пользу данной теории является тот факт, что печень является главным местом синтеза ЭПО в эмбриональном и раннем постнатальном периоде жизни (по данным экспериментов на крысах) [9, 17].

Многообразный спектр действия ЭПО на клеточном уровне можно ограничить тремя главными функциями: 1) индукция дифференциации; 2) индукция митозов; 3) предотвращение апоптоза, т.е. программированной гибели клеток. Роль ЭПО в индукции программы эритроидной дифференциации весьма сложная и должна рассматриваться, как строго специфическая эритроидная и включать такие процессы, как синтез глобинов, спектринов, полосы 3 анионного обменника или самого ЭПО рецептора. Все эти процессы обнаруживаются на различных стадиях эритроидной дифференциации. С другой стороны, факторы транскрипции, связанные с эритроидной дифференциацией, как GATA-1 и SCL/tal-1, обнаружены также и в незритроидных клетках [57, 130, 131], так, что их экспрессия сама по себе не является достаточной для индукции программы эритроидной дифференциации. Митогенная роль ЭПО, связана с индукцией митозов в популяции клеток- мишеней, которые должны находиться в спокойном пролиферативном состоянии (т.е. в фазе G₀ клеточного цикла). ЭПО, действуя на эти клетки, будет стимулировать эти клетки входить в клеточный цикл или проходить через него. По этому сценарию ЭПО поддерживает пролиферативный пул эритроидных клеток-предшественниц (ЭКП), способствует их дифференциации и рекрутирует незрелые эритроидные предшественники, не находящиеся в клеточном цикле в пул пролиферирующих ЭКП. Вопрос, действует ли ЭПО, как митоген на клетки созревающего эритрона, в настоящее время, окончательно не решен. Феномен апоптоза, или программированной клеточной гибели стал в настоящее время весьма модным, хотя, он был известен

давно, но под другим названием. Апоптоз, по-видимому, имеет место в постоянно пролиферирующих системах и может контролироваться на молекулярном уровне. Степень апоптоза эритроидных клеток может определяться (кроме генетического детерминирования) несколькими факторами, включая концентрацию циркулирующего ЭПО, относительную чувствительность клеток к ЭПО и сродство рецепторов к ЭПО.

Гипотетически повреждение почек может влиять на продукцию ЭПО несколькими путями: путем уменьшения числа ЭПО-продуцирующих клеток; путем повышения порога чувствительности функции кислородного сенсора; путем образования токсинов, которые ингибируют продукцию ЭПО; путем снижения экскреторной функции почек и путем повышения почечной экскреции ЭПО, как это может наблюдаться при нефротических синдромах[57, 139].

По данным российских авторов, степень уменьшения секреции ЭПО и компенсаторной функции костного мозга у пациентов с хроническими болезнями почек довольно широко варьирует. 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.

Следует, тем не менее, отметить, что количество циркулирующего ЭПО должно быть достаточным для нормальной скорости образования эритроцитов, но это количество не является таким, чтобы оно могло бы компенсировать кровопотерю, гемолиз и угнетение эритропоэза, вызванные уремией. Интенсивный диализ не увеличивает продукцию ЭПО, а уменьшение тяжести анемии, наблюдаемое у пациентов с постоянным гемодиализом, обусловлено, вероятно, уменьшением кровопотерь и гемолиза и увеличением эффективного эритропоэза в костном мозгу.

У анефрических пациентов с полным отсутствием почечной продукции ЭПО компенсаторная способность костного мозга резко уменьшена, и эритропоэтическая активность устанавливается стабильно на субнормальном

уровне [57]. Поддержание этого уровня обусловлено, очевидно, внепочечной продукцией ЭПО. При стандартном лабораторном измерении уровень ЭПО при ХПН, в большинстве случаев, будет нормальным, несколько сниженным или повышенным [57]. Эти колебания, возможно, связаны с гемолизом, кровопотерями или ингибиторами. Между тремя группами уремических пациентов — недиализируемыми, диализируемыми и анефрическими — разницы в уровнях ЭПО не обнаружено [132].

Однако, при сравнении уровня ЭПО больных с ХПН и нефрогенной анемией с уровнем ЭПО больных с анемией сопоставимой степени тяжести, но другого генеза, например, железодефицитной, ожидается более низкий уровень ЭПО при нарушенной функции почек. Таким образом, можно говорить об относительном дефиците ЭПО, который становится абсолютным при достижении терминальной стадии ХПН [57].

Литературные сведения о продукции ЭПО в детском возрасте при врожденной и наследственной патологии почек единичные. Концентрации ЭПО у детей с ХПН определенной стадии были выше нормального диапазона [135], но они представляли неадекватную реакцию на степень анемии по сравнению с реакцией ЭПО у детей с анемией и нормальными почечными функциями. На концентрации ЭПО не оказывали влияния ни уровень гематокрита, ни клиренс креатинина. Дети без почек, получавшие регулярный гемодиализ, имели более низкие концентрации ЭПО и более тяжелую анемию, чем дети с больными почками. Более тяжелая анемия у пациентов без почек, возможно, связана не только с более низкими концентрациями ЭПО, но и с более высокими уровнями ингибиторов. С другой стороны, остаточная масса почечной ткани и уменьшенная продукция ЭПО у детей поддерживают определенный уровень гематокрита. В российской литературе существуют единичные работы так же посвященные данной проблеме. Представляет интерес исследование Жетишева Р.А. и Мамбетовой А.М [22, 24]. Обследовано 22 ребенка с ХПН различной этиологии. Дети разделены на две группы по степени тяжести ХПН в соответствии с классификацией С.И. Рябова, 1976. Группа сравнения - 12 здоровых детей, средний уровень гемоглобина $130,3 \pm 2,2$ г/л. В группе детей с

ХПН IA-II стадией анемия обнаружена в 53,8% случаев, во второй группе с ХПН ПБ-ШБ стадией - в 55,5%. В первой группе ни у одного из детей с приобретенной патологией почек анемии не было, но отмечался более низкий уровень ЭПО по сравнению со здоровыми детьми без анемии. 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. При изучении детей второй группы с азотемическими стадиями ХПН отмечается выраженное снижение уровня ЭПО, по сравнению со здоровыми детьми. Нельзя полностью согласиться с полученными данными, так как имеется выраженное несоответствие между снижением ЭПО и развитием нефрогенной анемии, так же сомнительным представляется полное отсутствие анемии у детей с приобретенными вариантами ХБП, что не согласуется с данными мировой литературы.

Проведенное ретроспективное исследование F. Artunc, T. Risler за период 2001-2004 гг. (n= 500) показало 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 выражен 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 как его снижение менее 25 перцентиля, относительный дефицит ЭПО при уровне гемоглобина менее 110 г/л обнаружен в 38% случаев при I стадии ХБП, 67% при II стадии, 93% при III и 100% при IV и V стадии ХБП [74].

Традиционно считается, что нефрогенная анемия развивается только при выраженном поражении почек, практически к моменту начала диализа. Сейчас уже известно, что нефрогенная анемия формируется раньше, чем предполагалось ранее, часто неадекватно лечится и мониторируется [74]. Существуют исследования, показывающие, что еще на додиализной стадии ХБП многие пациенты имеют анемию. Исследование NHANESIII на 15837 больных показало,

что большинство пациентов с ХБП имеют анемию и не отвечают требованиям K/DOQI по обмену железа.

Результатом существующего подхода, является тот факт, что большинство пациентов к началу заместительной терапии имеют уровень гемоглобина менее 90 г/л [75].

NIСЕ определяет СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² достаточным для развития нефрогенной анемии [13]. По другим данным, нефрогенная анемия развивается на фоне сахарного диабета уже при снижении СКФ менее 90 мл/мин/1,73м² [62].

Выраженную корреляцию авторы обнаружили при снижении СКФ менее 43 мл/мин/1,73м, при этом снижение СКФ на каждые 5 /мин/1,73 м приводит к снижению уровня гемоглобина на 3 г/л. При уровне СКФ более 43мл/мин/1,73м снижение СКФ дает недостоверное и незначимое снижение гемоглобина на 1 г/л [104]. Исследование детей на диализе и после трансплантации показало, что даже при доступности рчЭПО и препаратов внутривенного железа частота анемии у больных на диализе 30%, а у больных после трансплантации почки - 14%. Данное исследование показывает линейную зависимость между СКФ и уровнем гемоглобина. При этом, риск анемии возникает при гораздо более высоком уровне СКФ, чем ожидалось [49]. В то же время, связать степень нарушения эндокринной и экзокринной функции почек не всегда представляется правомочным. Витворт отмечает, что нефрогенная анемия зависит только от нарушения эндокринной функции почек, то есть, от снижения продукции ЭПО, и не зависит от степени снижения экзокринной функции: успешное проведение диализа, хотя и устраняет многие эффекты ХПН, не приводит к нормализации гемоглобина [10].

Поиск связи между выделительной функцией почек и уровнем гемоглобина осложняется тем, что механизм развития анемии мультифакторный, и на скорость развития анемии влияют многочисленные факторы. Например, по результатам исследования M. Chonchol, G. Lippi et al. обнаружена связь между повышенным уровнем С-реактивного белка и снижением гематокрита при нефрогенной анемии. К классическим механизмам формирования нефрогенной анемии, видимо, добавилось влияние провоспалительных цитокинов, которые

прямо угнетают эритропоэз и опосредовано через повышение синтеза гепсидина снижают абсорбцию железа в кишечнике [91]. Таким образом, все вышеизложенное показывает, что в современной литературе имеется большое количество работ, посвященных проблеме нефрогенной анемии. Однако, абсолютное большинство из них направлены на рассмотрение анемии, как осложнения терминальной стадии ХБП, никогда не возникающего до начала заместительной терапии. В настоящее время, не изучено формирование анемии в прогрессии ХБП, только отдельные работы указывают на возможность раннего возникновения анемии. Не определен момент ее начала относительно снижения выделительной функции почек. В существующих национальных рекомендациях сроки начала терапии нефрогенной анемии значительно отличаются. В литературе мы не нашли алгоритмы ведения анемии на додиализных стадиях ХБП, программ ее скрининга и профилактики. Литературные данные, касающиеся детей, в лучшем случае не полные. Зарубежные авторы, преимущественно, механически переносят данные, полученные при исследовании взрослых, на детей без учета анатомо-физиологических особенностей. Существуют исследования российских авторов, посвященные данной проблеме, однако, они преимущественно проводятся на популяции диализных больных и имеют ограниченный объем выборки. Эти особенности литературных данных определили направление нашего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов с ХБП

Среди пациентов, наблюдающихся в Самаркандской области в областном многопрофильном научном центре (главный врач –М.К. Азизов), за период с 2014 по 2016 гг., было отобрано 107 детей с установленным диагнозом ХБП в соответствии с определением K/DOQI.

Для решения поставленных перед нашим исследованием задач все дети разделены на две группы по уровню гемоглобина на момент поступления в стационар: 1 группа - дети с уровнем гемоглобина <110 г/л, 2 группа - дети с уровнем гемоглобина \geq 110 г/л. По рекомендациям NICE, 2003 нефрогенной анемией, принято считать, снижение гемоглобина менее 110 г/л при наличии установленной, а не в венозной крови, что и отражается в общепринятых в Узбекистане критериях нормы гемоглобина, введена поправка 10% [21]. Таким ХБП у взрослых и детей старше двух лет и менее 100 г/л у детей младше двух лет [3]. Детей младше 2 лет в нашей выборке не было. Так как, в Узбекистане определение уровня гемоглобина проводят в периферической крови методом б, критический уровень гемоглобина - 110 г/л. В первую группу вошли 87 детей, а во 2 группу - 20 детей. 1 группа состояла из 2-х подгрупп, из них 40 детей составили группу А и 47 детей группу В. В группе А 18 случаев хронического ТИН, 15 - ХГН и 7 случаев хронического ПН. А среди пациентов 72 девочек и 35 мальчиков. Возраст обследованных детей колебался в пределах от 2 лет до 17 лет. Нами выделены следующие возрастные интервалы: младше 3 лет, от 3 до 7 лет, от 8 до 14 лет, от 14 до 18 лет. Распределение детей по полу и возрасту представлено на рисунке 2.1.1.

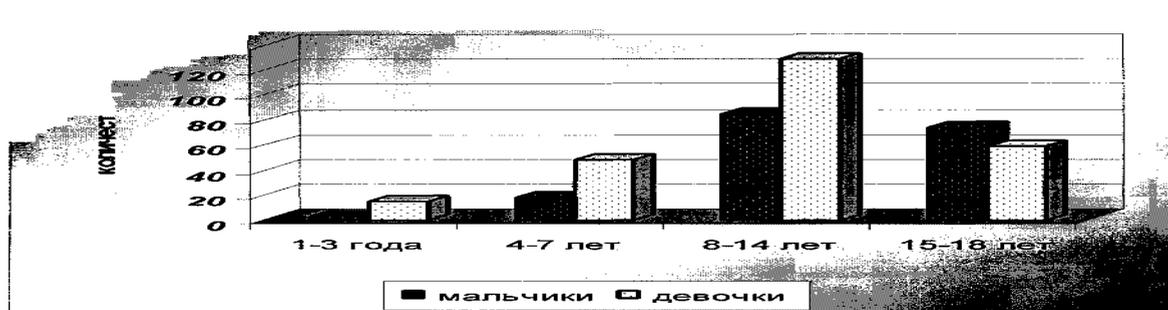


Рисунок 2.1.1. Распределение больных ХБП по возрасту и полу

Из данных, представленных на рисунке 1, видно отчетливое преобладание девочек практически во всех возрастных группах и увеличение числа больных с увеличением их возраста. При изучении половозрастного состава в группах исследования выявлен несколько больший процент девочек в 1 группе. Как и в общей выборке, в группах сравнения преобладающим был возраст детей от 8 до 14 лет, однако, в 1 группе отмечается большее число детей дошкольного возраста и полное отсутствие детей до 3 лет. Средний возраст детей в 1 группе - $10,8 \pm 3,7$, а во 2 группе - $11,7 \pm 4,2$.

Диагноз ХБП пациентам был выставлен в возрасте от 3 месяцев до 16 лет на основании данных гениологического, акушерского, семейного анамнеза, клинической картины и подтвержден лабораторными и инструментальными исследованиями. В соответствии с рекомендациями K/DOQI2003 года, мы определяли ХБП, как наличие повреждения почек в течение 3 и более месяцев, характеризующееся структурными или функциональными нарушениями почек с или без снижения СКФ. При этом, повреждение почек проявляется одним или более из следующих признаков: изменения в ОАК, изменения в ОАМ, выявление изменений при визуализирующих методах исследования почек, изменения при биопсии, снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м в течение 3 и более месяцев.

Длительность заболевания у обследованных детей колебалась от 6 месяцев до 17 лет и составила в среднем 6,2 года, как в общей выборке, так и в группах. Распределение детей по длительности заболевания представлено в таблице 1. В I группе отмечается тенденция к большему числу детей со стажем заболевания менее 5 лет (различия не достоверны). Распределение больных по основному диагнозу представлено на рисунке 2.1.2.



Рисунок 2.1.2. Распределение больных ХБП по этиологии заболевания

Таблица 2.1.1

Длительность заболевания в группах

Длительность Заболевания	I группа, М ± m %	II группа, М ± m %
От 6 месяцев до 1 года	9,8±4,2	14,9±1,8
От 1 до 5 лет	43,1 ±6,9	32,1±2,4
От 5 до 10 лет	27,5±6,2	34,0±2,4
От 10 до 17 лет	19,6±5,6	19,0±2,0

При рассмотрении распределения по этиологии ХБП в группах видна гораздо меньшая частота хронического пиелонефрита и ТИН в первой группе за счет увеличения частоты как первичного, так и вторичного ХГН (Рисунок 2.1.3.).

Наиболее часто встречающейся нозологией в основной выборке являлся хронический ТИН - 36,4%. При постановке данного диагноза мы пользовались классификацией ТИН у детей Н.А. Коровиной и соавт., 2003, с изменениями.

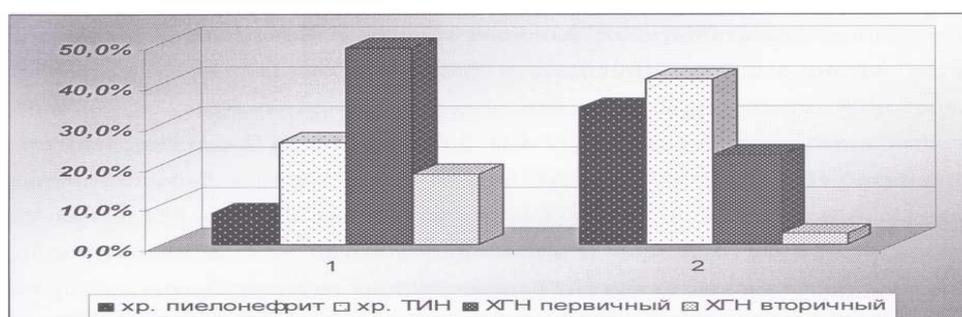


Рисунок 2.1.3. Этиологическая структура ХБП в группах

Данная классификация учитывает этиопатогенетический вариант заболевания, стадию заболевания и степень активности, характер течения и функциональное состояние почек. Выделяются следующие варианты хронического ТИН: токсико-аллергический, дизметаболический, поствирусный, при дизэмбриогенезе почечной ткани, при микроэлементозах, циркуляторный, аутоиммунный, идиопатический. Токсико-аллергический вариант хронического ТИН отмечается в результате: воздействия бактериальных инфекций, лекарственных препаратов, вакцин, сывороток, при туберкулезе, остром гемолизе, повышенном распаде белка. Дизметаболический хронический ТИН выявляется при нарушении обмена уратов, оксалатов, цистина, калия, натрия, кальция и т.д. Поствирусный вариант развивается в результате воздействия

вирусов (энтеровирусы, грипп, парагрипп, аденовирус). Хронический ТИН при микроэлементозах развивается при воздействии таких металлов как свинец, ртуть, золото, литий, кадмий и т.д. Циркуляторный хронический ТИН связан с острыми и хроническими (аномалии количества и положения почек, патологическая подвижность, аномалии почечных сосудов) расстройствами гемодинамики. Поскольку, в нашем исследовании в абсолютном большинстве случаев наблюдалось сочетание нескольких этиопатогенетических факторов и, учитывая работы Г.А. Маковецкой [40-43], целесообразно, было выделить дополнительный вариант хронического ТИН - смешанный. В большинстве случаев – 31 - генез хронического ТИН был смешанным, в 2 случаях - поствирусным, в 4 - дизметаболическим и еще в 2 случаях – токсико-аллергическим. Структура хронического ТИН представлена на рисунок 2.1.4

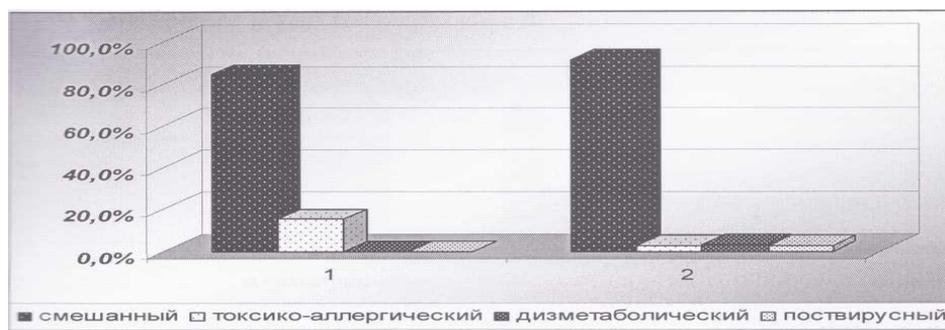


Рисунок 2.1.4. Структура хронического ТИН

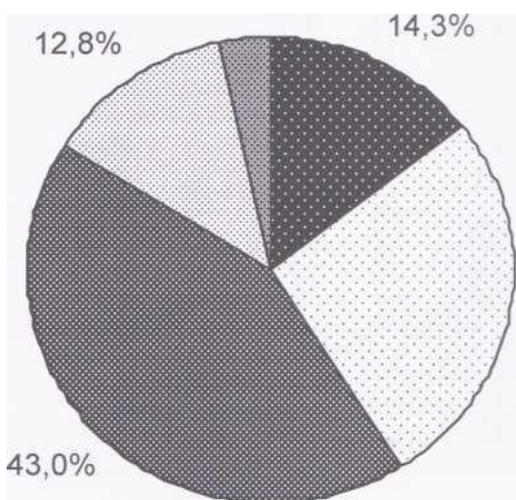
Изучение этиопатогенетической структуры хронического ТИН в группах I: показало, что 2 группа полностью повторяет общую выборку, тогда как в 1 группе отмечается небольшое увеличение процента больных с токсико-аллергическим вариантом хронического ТИН.

На втором месте по частоте - 32,7% - хронический ПН. Клинический диагноз выставлен по классификации М.Я. Студеникина и соавт., 1980. Только в 13 случаях из 35 была исключена сопутствующая нефрологическая патология обструктивного и необструктивного характера и хронический пиелонефрит признан первичным. Частота ХГН в целом составила 30,8%, из них 10% составили случаи вторичного ХГН - на фоне системных заболеваний соединительной ткани (1- ювенильный идиопатический артрит, 1 - ювенильная склеродермия, 3 -СКВ), смешанный вариант геморрагического васкулита.



Рисунок 2.1.5. Структура ХГН по клиническому варианту у детей I группы

Поскольку, у всех детей диагностирована хроническая патология почек, дети поступали на и при обострении основного процесса от I до 9 раз. С учетом повторных поступлений проанализировано 65 историй болезни. Так как, стадия ХБП динамический показатель и может изменяться, как в сторону повышения при прогрессировании болезни, так и в сторону понижения под воздействием терапии, ее оценка проводилась по данным всех госпитализаций. За время проведения нашего исследования проба Реберга была проведена в 84 случаях, из них - 25 хронический пиелонефрит, 34- хронический ТИН и 25 - ХГН. Преобладающей оказалась III стадия болезни - 43,0%, функция почек по СКФ была сохранна (больше 90 мл/мин/1,73 м) у 14,3% детей. Распределение по



стадиям болезни представлено на рисунке 2.1.6.

- I стадия ■ II стадия
- III стадия ■ IV стадия ■ V стадия

Рисунок 2.1.6. Распределение по стадиям ХБП

При изучении семейного анамнеза нефрологическая патология у родственников больных детей встречалась практически с одинаковой частотой в сравниваемых группах: 37,3% случаев в I группе и 31,6% во II группе. Мы также оценивали наличие сопутствующей ренальной и экстраренальной патологии у

детей. В целом, сопутствующая патология в результате обследования выявлена у 26,2% детей, из них ренальная патология составила 14,3%. Частота сопутствующей патологии в группах была следующей: патология ренального характера встречалась с наибольшей частотой в I группе.

Сравнение частоты различных стадий болезни в группах показали что, как и для выборки в целом, для обеих групп характерно преобладание III стадии болезни, однако, состояние выделительной функции почек в I группе хуже: процент детей с V стадией болезни больше за счет уменьшения числа детей с ранними (I-II) стадиями болезни. При изучении акушерского анамнеза мы выявили следующие особенности: в целом, патология во время беременности отмечалась только в половине случаев, практически все виды патологии встречались чаще в I группе. Наиболее частой патологией беременности и в I и во II группе был гестоз. На втором месте по частоте в I группе - внутриутробная гипоксия плода, а во II группе - угроза прерывания беременности. Все виды зарегистрированной патологии представлены в таблица 2.1.3.

Таблица 2.1.3

Особенности акушерского анамнеза в группах сравнения

Особенности течения беременности	I группа, %	II группа, %
Гестоз I и II половины	21,6±5,8	18,3±2,0
Анемия во время беременности	9,8±4,2	6,6±1,3
Хронический ПН во время беременности	5,9±3,3	5,8±1,2
Угроза прерывания беременности	9,8±4,2	10,6±1,6
Хроническая гипоксия плода	13,7±4,8	5,3±1,2
ВУИ	3,9±2,7	0,5±0,4
Недоношенность	11,8±4,5	5,0±1,1
Оперативное родоразрешение	7,8±3,8	8,2±1,4
Течение беременности без патологии	51,0±7,0	45,6±2,6

Клиническая характеристика детей с анемией на I-III стадиях ХБП

Так как, основным патогенетическим механизмом формирования нефрогенной анемии является снижение продукции эритропоэтина почками, результатом случайной выборки отобрана группа из 87 детей, у которых проанализирован уровень сывороточного ЭПО и состояние обмена железа. Возраст детей колебался от 9 до 17 лет, большинство детей - были в возрасте от 8 до 14 лет. Этиологическая структура ХБП в группе была следующей: 30 случаев токсического ТИН, 28 - ХГН и 29 случаев хронического ПН. Поскольку целью данного исследования было изучение формирования анемии на ранних стадиях ХБП, в группу вошли дети только с ХБП I-III стадий.

Сопутствующая ренальная патология у детей группы А выявлена в 6 случаях: дизметаболическая нефропатия по типу оксалурии в 5 случаях, 1 случай единственной левой почки. Сопутствующая соматическая патология выявлена у 7 детей группы А: 2 случая хронического тонзиллита различной стадии компенсации, 1 случай хронического гастродуоденита в стадии обострения, 1 случай виража туберкулиновой пробы, 1 случай экзогенноконституционального ожирения 2 степени медленно прогрессирующего, 1 случай энтеробиоза и 1 случай развития осложнения гормонотерапии - синдром Иценко-Кушинга.

Клиническая характеристика обследованных пациентов с дефицитной анемией.

Для оценки полученных результатов набрана группа сравнения - дети, имеющие анемию неренального генеза сопоставимой с основной группой степени тяжести (группа В). В рамках диспансеризации детям проведены следующие исследования - антропометрия, ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, определение антител к ВИЧ, HBV, HCV, УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ и проведен осмотр специалистов (невролог, эндокринолог, хирург). Используя результаты диспансеризации, мы сформировали группу сравнения. Ее составили 47 пациентов с дефицитной анемией (гемоглобин 84-107 г/л, средний уровень гемоглобина $95,5 \pm 1,1$ (соответствует среднему уровню гемоглобина в группе А – $85,0 \pm 1,7$)).

Патологию почек исключали по данным ОАМ, УЗИ почек, отсутствию жалоб и клинических симптомов, соответствующих ХБП, как на момент исследования, так и в анамнезе по данным карты. Возраст большинства детей был от 8 до 14 лет и возраст

только одного ребенка был 7 лет. Сопутствующая патология была выявлена у половины детей группы В. В 8 случаях по данным антропометрии установлена гипотрофия преимущественно 1-2 степени, в 3 случаях - хронический гастродуоденит (по данным жалоб и осмотра, не подтвержденный ФГДС), 2 случая энтеробиоза, 5 случаев задержки психического развития, формирования речи, 2 случая сколиоза позвоночника.

2.2. Методы исследования

При сборе наследственного анамнеза выяснялось наличие в семье родственников с хронической патологией почек (хронический пиелонефрит, ХГН, хронический ТИН), аномалиями развития почек (единственная почка, патология числа и положения почек, гидронефротическая трансформация почки), с дизметаболической нефропатией, наличие родственников, которым проводился программный гемодиализ или перитонеальный диализ, а так же наличие в семье смертей от ХПН.

При сборе анамнеза жизни больного уделялось внимание особенностям течения беременности и периода новорожденности. Проводилась оценка динамики физического и психического развития ребенка до года. Учитывались перенесенные соматические и инфекционные заболевания, оперативные вмешательства. Оценивались результаты пробы Манту в динамике.

Сбор анамнеза заболевания включал сроки начала заболевания, динамику клинических проявлений, лабораторных и инструментальных исследований по данным индивидуальной карты развития (форма 112/у) и выписок из истории болезни стационарного больного (форма 003/у). Так же собирались данные о плановом лечении после выписки из стационара и реальный объем проводимого лечения, в том числе, и назначенного по поводу основного заболевания участковым педиатром. Мы также уточняли степень тяжести заболевания, вид его течения, частоту обострений. Сведения о каждом ребенке заносились в оригинальную карту, включающую паспортную часть, данные результатов клинического осмотра, лабораторных и инструментальных исследований и для группы - результаты определения уровня сывороточного эритропоэтина, сывороточного железа, трансферрина и ферритина.

Всем детям были проведены общие анализы крови и мочи, а также анализ кала на яйца гельминтов. В биохимическом анализе крови определяли общий белок и фракции, уровень АлАТ, АсАТ, общий билирубин и фракции, щелочной фосфатазы, холестерин,

триглицериды и электролитного обмена (натрий, калий, кальций, хлор, фосфор), мочевины, креатинина. При наличии показаний, также определялся уровень антистрептолизина О, глюкозы. При проведении цитостатической терапии дополнительно определяли уровень диастазы мочи. Для уточнения характера лейкоцитурии и гематурии проведен анализ по Нечипоренко. Определена суточная экскреция белка при протеинурии в ОАМ. Детям также были проведены пробы мочи по Зимницкому с целью определения функции почечных канальцев. Для исключения метаболических нарушений определена суточная экскреция оксалатов и уратов. Детям с хроническим пиелонефритом проводился посев мочи с определением чувствительности флоры к антибиотикам (забор мочи катетером). Определение персистирующих инфекций проводилось методом полимеразной цепной реакции в моче. Экскреторная функция почек оценивалась по клиренсу эндогенного креатинина (проба Реберга). 1 раз в год всем детям проводилось ультразвуковое исследование почек. Большинству детей проводились рентгеноконтрастные методы исследования - микционная уретроцистография и экскреторная урография.

Все девочки осмотрены детским гинекологом. При наличии показаний проводились консультации гастроэнтеролога, оториноларинголога, невролога, окулиста.

Уровень сывороточного эритропоэтина определялся твердофазным хемилюминесцентным иммуноферментным анализом (метод «сэндвича») на анализаторе IMMULITE2000 EPO. Предполагается существование суточного ритма секреции ЭПО, поэтому, забор крови проводился всем детям в одно и то же время суток - 8³⁰ утра (так как, утренние значения выше) [14, 87, 99]. Рабочий диапазон теста до 200 мМЕ/мл (WHO 2ndIRP67/343). Аналитическая чувствительность 0,24 мМЕ/л. Антитела, используемые в тесте IMMULITE2000 EPO высокоспецифичны к ЭПО.

Для производства объективных выводов и выявления закономерностей течения изучаемых процессов применялись стандартные и модифицированные методы статистического исследования. Статистическую обработку полученных результатов проводили этапным методом, который включал следующие последовательные действия: обоснование сравнимости исследуемых групп, выбор метода обработки результатов, статистический анализ полученного материала и компьютерная обработка с использованием как стандартных, так и авторских программ.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Особенности течения ХБП у детей на фоне анемии

В ОДММЦ, в отделение нефрологии нами было обследовано 107 больных из них 35 мальчики и 72 девочек.

Половозрастная структура представлена в таблицах 3.1.1, 3.1.2.

Таблица 3.1.1.

Динамика половой структуры больных ХБП детей

Год	Мальчики		Девочки	
	Абс.	М±т, %	Абс.	М±т, %
2013	15	36,6±3,5	26	63,4±3,5
2014	8	19,0±3,7	34	80,9±3,7
2015	12	50±7,0	12	50±7,0
Итого	35	32,7±2,4	72	67,3±2,4

Изменилась и этиологическая структура ХБП у детей. С 2013 по 2015 год произошло увеличение частоты хронического ТИН с 35,8% до 52,1% за счет выраженного уменьшения частоты ХГН. Частота хронического ПН менялась в небольших пределах.

Таблица 3.1.2.

Динамика возрастной структуры больных ХБП детей

Год	1-3 года		4-7 лет		8-14 лет		15-17 лет	
	Абс.	М±т, %	Абс.	М±т, %	Абс.	М±т, %	Абс.	М±т, %
2013	1	2,4±1,5	3	7,3±2,5	30	73,2±3,5	7	17,1±3,2
2014	2	6,1±1,5	3	9,1±2,8	23	69,7±3,8	5	15,1±3,5
2015	1	3,0±2,1	3	9,1±4,4	25	75,8±7,2	4	12,1±6,7
Итого	4	3,7±1,0	9	8,4±1,7	78	72,9±2,4	16	48,5±2,2

С учетом изменения частоты ХГН в динамике, мы более подробно изучили его структуру. Частота вторичного ХГН оставалась постоянной на протяжении всего срока наблюдения и составила около 10,0%. Наиболее частой причиной развития вторичного ХГН является СКВ, частота ее является постоянной, приблизительно 2,0%. За период наблюдения отмечается снижение частоты ХГН на фоне геморрагического васкулита с 2,0% в 2014 году до 0% в 2015 году. Динамика частоты заболеваний, приведших к ХГН, представлена в таблице 3.1.3.

На сегодняшний день практически единственным способом точной постановки диагноза ХГН или ТИН является прижизненная биопсия, частота ее проведения может являться косвенным показателем работы нефрологического центра. За время проведения нашего исследования прижизненная биопсия почек проводилась у 3,4% детей в 2013 году, 2,8% в 2014 и 4,2% в 2015 году.

Таблица 3.1.3.

Этиология вторичного ХГН в Самаркандской области

Год	Ювенильный идеопатический		Ювенильная склеродермия		СКВ		Геморрагический васкулит	
	Абс.	М±т, %	Абс.	М±т, %	Абс.	М±т, %	Абс.	М±т, %
2013	0	0	1	0,5±0,5	1	2,5±1,1	4	2,0±1,0
2014	1	0,6±0,6	0	0	0	2,8±1,3	2	1,1±0,8
2015	0	2,1 ±2,1	0	0	2	2,1 ±2,1	0	0
Итого	1	0,5±0,3	1	0,2±0,2	3	2,6±0,8	6	1,4±0,6

В динамике отмечается умеренное увеличение числа таких детей: с 8,3±1,9% в 2014 году до 12,5±4,8% в 2015 году. С целью оценки общего состояния здоровья нефрологических больных в динамике мы изучили сопутствующую соматическую патологию пациентов отделения нефрологии. Интересной представляется динамика частоты аллергической патологии у детей. Частота пищевой аллергии держится на постоянных цифрах, около 16%, а лекарственная аллергия даже имеет тенденцию к снижению. В то же время, происходит активный рост аллергии на бытовые аллергены, пыльцу растений, шерсть животных.

При оценке акушерского анамнеза выяснилось, что менее, чем в половине случаев настоящая беременность протекала без патологии и с течением времени частота всех видов акушерской патологии увеличивалась. Частота хронической патологии почек в семьях детей с ХБП также увеличивается. Если в 2013 году она составляла 28,4%, то в 2014 уже 34,7%, а в 2015 году - 39,6%.

Таблица 3.1.4.

Динамика аллергологической патологии

Год	Пищевая аллергия		Лекарственная аллергия		Аллергия на бытовые аллергены, полиноз	
	Абс	М±т, %	Абс	М±т, %	Абс	М±т, %
2013	33	16,2±2,	45	22,1±2,	27	13,2±2,4
2014	28	15,9±2,	34	19,3±3,	17	9,7±2,2
2015	8	16,7±5,	9	18,8±5,	11	22,9±6,1
Итого	69	16,1±1,	88	20,6±2,	55	12,9±1,6

Таблица 3.1.5.

Частота отягощенного акушерского анамнеза у детей с ХБП в динамике

Виды акушерской патологии	2013 год		2014 год		2015 год	
	Абс.	М±т, %	Абс.	М±т, %	Абс.	М±т, %
Гестоз	7	6,5±2,7	3	2,8±2,9	4	3,7±1,9.
Анемия во время беременности	10	9,3±1,5	12	11,2±1,9	8	7,5±1,4
Хронический ПН во время беременности	5	4,6±1,6	6	5,6±1,8	6	5,6±1,5
Угроза прерывания беременности	4	3,7±2,1	3	2,8±2,4	2	1,9±4,4
Хроническая гипоксия плода	2	1,9±1,7	3	2,8±2,0	3	2,8±3,5
ВУИ	2	1,9±0,7	1	0,9±0,6	1	0,9±2,1
Недоношенность	4	3,7±1,4	3	2,8±1,6	2	1,9±1,4
Оперативное родоразрешение	3	2,8±1,7	1	0,9±1,2	2	1,9±1,5
Течение беременности без особенностей	3	2,8±1,5	4	3,7±1,7	3	2,8±1,0

Таким образом, за период проведения нашего исследования в структуре ХБП у детей Самаркандской области произошли следующие изменения:

1. Происходит явное накопление детей с ХБП - увеличилось число детей старшей возрастной группы.
2. На первое место в этиологической структуре выходит хронический ТИН, преимущественно, смешанного характера.
3. Прижизненная биопсия почек, как метод верификации диагноза применяется в

небольшом числе случаев, однако, отмечается тенденция к повышению частоты ее проведения.

К неблагоприятным тенденциям мы относим и увеличение числа детей, рожденных в результате патологического течения беременности, в семьях с различной патологией почек у родственников. Данные особенности ухудшают общий прогноз заболевания за счет более высокой вероятности дисплазии тканей почек у детей и влияния генетической предрасположенности к ХБП (таблица 3.1.4., 3.1.5.).

3.2. Клинические особенности течения ХБП у детей на фоне анемического синдрома

Для выполнения поставленных нами задач было проведено обследование пациентов основной группы и группы сравнения.

С целью изучения возможного влияния этиологии патологического процесса в почках обе группы были разделены на подгруппы в соответствии с выставленным основным диагнозом: хронический гломерулонефрит (ХГН), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) и хронический пиелонефрит (ПН). Комплексное клиническое исследование с определением функционального состояния почек было проведено в обеих группах больных с ХБП. При обследовании пациентов с ХБП нами был выявлен ряд особенностей, отражающих особенности течения патологического процесса различной этиологии на фоне анемического синдрома. При выяснении жалоб и анамнеза пациентов мы обнаружили, что 44,4% детей I группы и 37,4% II группы не предъявляли каких-либо жалоб на момент поступления в стационар. В целом, пациенты I группы при поступлении предъявляли меньше жалоб, связанных с основным заболеванием и его осложнениями. Кроме того, мы оценивали частоту жалоб, связанных с сопутствующими состояниями - диспепсические расстройства, проявления системных заболеваний соединительной ткани (боли в суставах, и кожные проявления при склеродермии и SJSB), побочные эффекты гормонотерапии (акне, стрии, прибавка массы тела), симптомы острых респираторных вирусных инфекций. Такие проявления нарушенной иммунной реактивности, как частые инфекционные заболевания, фурункулез вошли в рубрику «Другие жалобы».

Таблица 3.2.1.

Результаты клинического осмотра детей с ХБП на фоне анемии и без нее

Жалобы и симптомы	I группа		II группа	
	Абс.	М±т, %	Абс.	М±т, %
Боль в животе, в поясничной области	15	17,2±2,4*	5	25,0±1,4
Отеки, пастозность тканей	15	17,2±2,5	2	10,0±1,3
Дизурические явления	17	19,5±2,4	1	4,6±1,2
Повышение АД	16	18,4±2,8	1	4,6±1,6
Головная боль	12	13,8±2,4*	2	10,0±1,3
Лихорадка	11	12,6±2,4	1	5,0±1,0
Диспепсические явления, рвота	3	3,4±1,3	-	
Проявления геморрагического синдрома	1	1,1±0,7	-	
Нарушение самочувствия	8	9,1±2,0*	4	4,9±1,4
Другие жалобы	9	10,3±2,1	2	5,2±1,0

Примечание - $p < 0,015$

Дети I группы достоверно реже ($p < 0,05$) предъявляли жалобы на боль в поясничной области. Их частота составила $17,2 \pm 2,4\%$, тогда как во II группе – $25,0 \pm 1,4\%$. Также в I группе чаще встречались жалобы на головную боль, связанную, как с симптомами интоксикации, так и с проявлениями нейроциркуляторной дистонии – $13,8 \pm 2,4\%$ в I группе и $10,0 \pm 1,3\%$ во II группе ($p < 0,05$). Хотя, отдельные нозологии, в целом, повторяют ситуацию в группах, мы попробовали выявить характерные особенности течения ХБП в зависимости от этиологии в I группе. Для ХГН, на фоне анемического симптома, характерна большая частота жалоб на дизурические явления. В I группе их частота $3,0\% \pm 2,4\%$, тогда как при ХГН во II группе – только $0,6 \pm 1,2\%$. В 2 раза чаще при ХГН в I группе встречались и жалобы, связанные с сопутствующими состояниями – $4,4 \pm 2,1\%$. Особенностью течения хронического ТИН на фоне анемии является большая частота обнаружения отеков и пастозности тканей, чем без анемии: $3,7 \pm 1,6\%$ в I группе и $2,5 \pm 0,7\%$ во II группе. Хронический ПН на фоне анемии характеризуется большей частотой проявлений инфекционного симптома. Частота головных болей, связанных с

интоксикацией (проходят при улучшении общего состояния, при купировании лихорадки, неврологическая патология исключена при осмотре невролога), в I группе $3,7 \pm 1,6\%$, а во II группе - $1,5 \pm 0,5\%$. Лихорадка при хроническом ПН отмечалась у $6,7 \pm 2,1\%$ детей в I группе и у $3,8 \pm 0,8\%$ во II группе (таблица 3.2.1.).

Таким образом, несмотря на видимое благополучие детей I группы, полученные данные могут свидетельствовать о более тяжелом течении ХБП различной этиологии в сочетании с анемией, большей активности патологического процесса и большей частоте побочных эффектов терапии в данной подгруппе. Результаты оценки общего самочувствия выражено отличаются от литературных данных [125, 128, 126, 127, 138, 134, 101], которые свидетельствуют о снижении качества жизни и самочувствия при ассоциации ХБП с анемией. В нашем исследовании жалобы на нарушение общего самочувствия (слабость, вялость, утомляемость, снижение аппетита, снижение успеваемости в школе и толерантности к физическим нагрузкам) в группе детей - с анемией встречалось в $5,9 \pm 2,0\%$ случаев, тогда как во II группе почти в 2 раза чаще - $10,9 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$). Для изучения данного несоответствия мы изучили абсолютное число жалоб у детей в группах сравнения с учетом стадии заболевания, так как более грубое нарушение функции почек могло повлиять на результаты исследования. При выделении 5 подгрупп в соответствии со стадией заболевания выявлены следующие особенности. У детей I группы на 1-2 стадии болезни большее число жалоб, чем во II группе, а начиная с III стадии болезни ситуация меняется на противоположную. Таким образом, ХБП на ранних стадиях на фоне анемии протекает более остро, с большим количеством жалоб, тогда как на поздних стадиях болезни общее самочувствие в первую очередь определяет тяжесть основного процесса. (табл. 3.2.2.).

Таблица 3.2.2.

Общее число жалоб при поступлении в группах

Стадия ХБП	0-1 жалоба		2-3 жалобы		Более 3 жалоб	
	I группа, M±t, %	II группа, M±t, %	I группа, M±t, %	II группа, M±t, %	I группа, M±t, %	II группа, M±t, %
I	$10,8 \pm 3,8$	$11,1 \pm 1,9$	0	$3,4 \pm 1,1^*$	$1,5 \pm 1,5$	$0,4 \pm 0,4$

II	13,8±4,3	23,3±2,6	7,7±3,3	4,2±1,2	1,5±1,5	0
III	36,9±6,0	28,6±2,8	9,2±1,8	11,8±2,0	0	1,9±0,8*
IV	7,7±3,3	9,9±1,8	4,6±2,6	2,3±0,9	0	0,4±0,4
V	4,6±2,6	1,5±0,8	1,5±1,5	0,8±0,5	0	0,4±0,4
Итого	73,8±5,5	74,4±2,7	23,1±5,2	22,5±2,6	3,1±2,1	3,1±1,1

Примечание * - $p < 0,05$

Были проанализированы результаты ультразвукового исследования почек. Каких-либо значимых различий обнаружено не было. С несколько большей частотой в I группе встречался нефроптоз - $9,6 \pm 2,5\%$ в сравнении с $5,7 \pm 1,0\%$ во II группе. Также, несколько чаще в I группе отмечается такой показатель хронического процесса в почках, как уплотнение ЦЭЖ - $22,2 \pm 3,6$ в I группе и $17,3 \pm 1,7$ II группе. (табл. 3.2.3).

Таблица 3.2.3.

Результаты УЗИ почек у детей групп сравнения

Результат пробы	I группа		II группа	
	Абс.	М±т, %	Абс.	М±т, %
Расширение ЧЛС	9	6,7±2,1	8	7,3±1,1
Уплотнение ЦЭЖ	30	22,2±3,6	3	17,3±1,7
Нефроптоз	13	9,6±2,5	2	5,7±1,0
Повышение эхогенности почечной паренхимы	29	21,5±3,5	4	19,0±1,7
Врожденная органическая патология почек	12	8,9±2,4	6	8,1±1,2
Полостные отеки	3	2,2±1,3	13	2,5±0,7
Нарушение корково-мозговой дифференцировки	7	5,2±1,9	9	6,7±1,1

При наличии показаний (жалобы на боли в правом подреберье, связанные с приемом жаренной, жирной пищи, усиливающиеся при физической нагрузке, горький привкус во рту, неустойчивый стул; определенная пальпаторно гепатоспленомегалия) детям проводилось дополнительное УЗИ гепатобилиарной системы. Всего данное исследование проведено 40 детям I группы и 17 ребенку II группы. При рассмотрении структуры данной патологии мы выяснили, что и отдельные ее виды встречались чаще у детей I группы. Сочетание различных видов патологии также встречалось чаще у детей I группы - $7,4 \pm 2,3\%$, тогда как во II группе более чем в 2 раза реже - $2,9 \pm 0,7\%$.

В соответствии со стандартами оказания медицинской помощи в стационаре всем детям с хронической патологией проводилась экскреторная урография и микционная уретроцистография для исключения врожденной органической патологии. Различная патология мочевого пузыря, уретры и ПМП обнаружена у $3,0 \pm 1,5\%$ детей I группы и $2,3 \pm 0,7\%$ II группы. В то же время, отсутствие патологии по результатам данного обследования встречалось в I группе - $43,7 \pm 4,3\%$ достоверно реже ($p < 0,05$), чем во II группе - $55,7 \pm 2,2\%$. Патология при урографии выявлена в $13,3 \pm 2,9\%$ случаев в I группе и несколько чаще - $16,9 \pm 1,6\%$ во II группе. Мы изучили структуру органической патологии почек по данным экскреторной урографии. Врожденная патология у детей с анемией встречается с такой же частотой или несколько реже, чем у детей без анемии, однако, проявления хронического процесса в почках (расширение и деформация ЧЛС, тубулярные рефлюксы, ахалазия лоханок, склерозирование почечной ткани) отмечаются в I группе чаще. По полученным данным можно сделать вывод, что в I группе патологический процесс характеризуется большей активностью, сопровождается более выраженными повреждениями структуры почек.

Таблица 3.2.4.

Результаты УЗИ гепатобилиарной системы

Результат пробы	I группа		II группа	
	Абс.	М±т, %	Абс.	М±т, %
Гепатомегалия	7	$5,2 \pm 1,7$	9	$1,7 \pm 0,6$
Нарушение экоструктуры печени	6	$4,4 \pm 1,8$	11	$2,1 \pm 0,6$
Признаки панкреатопатии	10	$7,4 \pm 2,3^*$	11	$2,1 \pm 0,6$
Патология желчного пузыря	11	$8,1 \pm 2,4$	21	$4,0 \pm 0,9$

Примечание * - $p < 0,05$

За время нахождения в стационаре, при наличии показаний, дети были осмотрены оториноларингологом, окулистом, неврологом.

Хронические и острые заболевания ЛОР-органов встречались в группах сравнения практически с одинаковой частотой: $6,2 \pm 3,0\%$ и $5,7 \pm 1,4\%$ для хронической патологии; $3,1 \pm 2,1\%$ и $3,4 \pm 1,1\%$ для острой.

Детям проводилось определение маркеров персистирующих инфекций в моче методом полимеразной цепной реакции. Хламидийная инфекция в I группе не обнаружена, во II группе частота данной инфекции $0,8 \pm 0,4\%$ ($p < 0,05$). Частота

обнаружения цитомегаловирусов составила в группах $5,9 \pm 2,0\%$ и $2,3 \pm 0,7\%$, соответственно. Эпштейн-Бар вирус в I группе, также встречался несколько чаще - $1,5 \pm 1,0\%$ - в сравнении с $0,3 \pm 1,4\%$ во II группе. Полученные данные свидетельствуют об относительной ассоциации анемии с персистирующими инфекциями, однако, их частота невелика и различия в группах статистически не достоверны для однозначных выводов. Мы также оценили частоту энтеробиоза у детей с ХБП. Частота данного гельминтоза была одинаковой в группах: $11,1 \pm 2,7\%$ и $11,7 \pm 1,4\%$ соответственно.

При изучении результатов ОАК в общей выборке мы выявили анемию различной степени тяжести у $25,9\%$ детей. В абсолютном большинстве случаев анемия была средней степени тяжести - $87,0 \pm 1,5\%$, в 13 случаях - среднетяжелой ($2,2 \pm 1,3\%$) и в 8 случаях ($0,7 \pm 0,7\%$) выявлена тяжелая анемия. Так как, традиционно развитие нефрогенной анемии связывают с тяжелой ХБП, с развитием ХПН (по классификации С.И. Рябова, 1976 г.), то мы изучили частоту анемии на разных стадиях болезни.

Анализ наших исследований показал, что уже на ранних (I-II) стадиях болезни частота анемии составила $17,0 \pm 5,5\%$ и $17,2 \pm 4,0\%$. С повышением стадии болезни увеличивается и частота анемии: $21,3 \pm 3,4\%$ на III стадии, $19,0 \pm 6,1\%$ на IV стадии и наибольшая частота анемии была ожидаемо на V стадии болезни - $36,4 \pm 14,5\%$. Также, ожидаемо в группе детей с анемией с большей частотой регистрировалась высокая СОЭ: $35,6 \pm 4,1\%$ в I группе и $21,7 \pm 1,8\%$ во II группе ($p < 0,05$). Данную особенность мы первоначально связали со снижением числа эритроцитов при анемии, однако, при изучении частоты умеренно и значительно повышенной СОЭ различия в группах оставались достоверными. Эта закономерность может говорить о выраженной ассоциации анемии с активно текущим инфекционным или аутоиммунным процессом при ХБП.

Анемия при ХБП достоверно реже ассоциирована с лимфоцитозом, а частота проявлений бактериальной инфекции в I группе выше, чем во II группе. Повышение уровня эозинофилов в группах сравнения встречается одинаково часто, несмотря на то, что осложненный аллергологический анамнез в I группе отмечался несколько чаще, чем во II группе. Из других гематологических изменений в группах сравнения фиксировался

низкий уровень тромбоцитов: $0,7 \pm 0,7\%$ в I группе и $1,3 \pm 0,5\%$ во II группе. Так как, результаты ОАМ заведомо будут зависеть от стадии заболевания, мы проводили их оценку с учетом данной особенности. Результаты ОАМ представлены в таблице 3.2.5.

Таблица 3.2.5.

Стадия ХБП	Протеинурия		Протеинурия более 1 г/л		Лейкоцитурия		Гематурия	
	I группа, М±ш, %	II группа, М±ш, %	I группа, М±ш, %	II группа, М±ш, %	I группа, М±ш, %	II группа, М±ш, %	I группа, М±ш, %	II группа, М±ш, %
I	62,5±18,3	15,3±5,8	0	2,8±2,6*	12,5±12,5	2,8±2,6	62,5±18,3*	18,1±6,2
II	73,3±11,8	30,6±5,4	6,7±6,7	2,8±1,9	33,3±12,6*	4,2±2,4	60,0±13,1*	12,5±3,9
III	26,7±8,1	28,8±14,3	3,3±3,3	6,3±7,7	23,3±7,7	11,7±10,2	10,0±5,5	19,8±12,
IV	50,0±18,9	35,3±8,2	12,5±12,5	5,9±4,0	12,5±12,5	2,9	37,5±18,3	5,9±4,0
V	50,0±28,9	42,9±20,2	0	14,3±14,3	0	0	0	0
Итого	46,2±6,2*	30,4±2,8	4,6±2,6	5,3±1,4	21,5±5,1*	7,2±1,6	30,8±5,7	17,5±2,3

Примечание * - ($p < 0,05$).

Практически все проявления ХБП в I группе встречаются с большей частотой, чем во II группе, причем, для протеинурии и лейкоцитурии данные различия статистически значимы. Массивная протеинурия в группах встречается практически с одинаковой частотой. Интересным представляется динамика разницы частоты изменений в ОАМ в группах с увеличением стадии заболевания. Наибольшие и статистически достоверные различия между группами характерны для ранних стадий заболевания, что позволяет связать анемию при ХБП не столько с формальной тяжестью заболевания по степени снижения СКФ, а с тяжестью клинических и лабораторных проявлений болезни. Данные ОАМ подтверждаются анализом по Нечипоренко: лейкоцитурия и гематурия встречаются в I группе с большей частотой, чем во II группе.

Дизметаболические нарушения у детей с ХБП выявлялись по результатам суточной экскреции оксалатов и уратов. Оксалурия определялась в I группе достоверно чаще, чем во II группе: $30,8 \pm 5,7\%$ и $44,5 \pm 3,1\%$ соответственно ($p < 0,05$), а уратурия встречалась в обеих группах.

Нарушение концентрационной функции почек определялось по пробе Зимницкого. Данные нарушения достоверно реже встречались в I группе: $4,6 \pm 2,6\%$ в I группе и $13,3 \pm 2,1\%$ во II группе ($p < 0,05$).

Всем детям с хроническим ПН проводился посев мочи на флору с определением

чувствительности к антибиотику. Всего данное исследование проведено 60 детям I группы и 17 детям II группы. Классические особенности микрофлоры при хроническом течении ПН - это повышение роли микробных ассоциаций, более низкое высевание микроорганизмов, чем при остром ПН, увеличение доли грамположительной флоры и L-форм бактерий. В таблице представлена этиологическая структура хронического ПН по литературным данным [49].

Таблица 3.2.6.

Особенности высеваемой микрофлоры при хроническом ПН у детей

Микроорганизм	Частота, %
<i>E. coli</i>	40-70
<i>Proteus mirabilis et rettgeri</i>	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3
<i>Staphylococcus aureus et saprophyticus</i>	20
L-формы	15
Микробные ассоциации	До 45

В нашем исследовании рост микрофлоры зафиксирован у 25,2±3,4% детей. Из таблицы видно, что структура микрофлоры, характерная для данного отделения отличается от классической. Хотя, *E. coli* занимает первое место, ее преобладание крайне незначительно. Больше ожидаемой доли составляют микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*- 20% от всех микроорганизмов. Однако, наиболее важным изменением на наш взгляд является увеличение доли грамотрицательных микроорганизмов *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*. Интересна и структура высеваемой микрофлоры в группах сравнения. Рост микрофлоры зафиксирован в 36,2±3,5% случаев в I группе и 38,7±1,6% во II группе, при этом клинически значимый рост (>10³ КОЕ/мл) обнаружен у 19,3±2,9% детей I группы и 21,7±1,4% II группы. При изучении высеваемых микроорганизмов в группах сравнения мы обнаружили, что во II группе - практически все микроорганизмы высеваются с одинаковой частотой.

В I группе преобладающим микроорганизмом (6,7±2,1%) является *E. coli*, ее доля в общей структуре микрофлоры I группы только 31%. Обращает на себя внимание большая частота грамотрицательной флоры - ее частота была около 3% в обеих группах. Для детей I группы в большей степени характерно выявление

микробных ассоциаций: $3,7 \pm 1,6\%$ в I группе и $2,7 \pm 0,7\%$ во II группе.

Всем пациентам был проведен биохимический анализ крови. Практически все изменения в биохимическом анализе крови (исключение - повышение уровня креатинина) встречались с большей частотой в I группе, чем во II группе. В целом, наиболее часто выявляемыми нарушениями являлось нарушение белкового и липидного обмена. Снижение уровня общего белка отмечалось у $14,8 \pm 3,1\%$ детей I группы и $11,3 \pm 1,4\%$ II группы, диспротеинемия обнаружена в $23,7 \pm 3,7\%$ случаев в I группе и $18,2 \pm 1,7\%$ во II группе. Нарушение липидного обмена (повышение уровня холестерина, триглицеридов) выявлено у $18,5 \pm 3,3\%$ детей I группы и $4,8 \pm 1,6\%$ детей II группы.

Повышение уровня креатинина и мочевины отмечалось в небольшом проценте случаев, причем частота повышения уровня креатинина в группах сравнения была практически одинаковой: $3,0 \pm 1,5\%$ в I группе и $3,8 \pm 0,8\%$ во II группе. Уровень мочевины был повышен в группе детей с анемией более чем в 2 раза чаще, чем в группе без анемии: $4,4 \pm 1,8\%$ в I группе и $1,5 \pm 0,5\%$ во II группе.

Исследование скорости клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции в пробе Реберга было проведено 70 пациентам I группы и 18 больным II группы. Из них нарушение выделительной функции почек выявлено в группах сравнения практически с одинаковой частотой: $87,7 \pm 4,1\%$ в I группе и $85,5 \pm 2,2\%$ во II группе. Преобладающей в обеих группах является III стадия болезни: $46,2 \pm 6,2\%$ и $42,4 \pm 3,1\%$ соответственно.

Обращает на себя внимание меньшая частота ранних стадий болезни (I- II) в I группе за счет увеличения доли более тяжелой ХБП. Например, частота V стадии болезни в I группе более чем в 2 раза больше, чем во II группе: $6,2 \pm 3,0\%$ и $2,7 \pm 1,0\%$ соответственно. С целью выявления влияния анемии на скорость прогрессирования анемии мы отобрали группу из 65 человек, которым за время проведения нашего исследования СКФ определялась 2 и более раз. Из них у 45 детей хотя бы однократно регистрировалась анемия, а у оставшихся 20 детей уровень гемоглобина соответствовал возрастной норме. За время проведения исследования у $50,8 \pm 6,2\%$ детей произошло снижение СКФ, у $10,8 \pm 3,8\%$ СКФ не изменилась, а у $38,5 \pm 6,0\%$ произошло некоторое увеличение СКФ. Если

рассматривать прогрессирование ХБП по стадиям в соответствии с классификацией, то увеличение на 1 и более стадию произошло у $48,1 \pm 9,6\%$ детей с анемией и только у $39,5 \pm 7,9\%$ детей без анемии (рис. 3.2.1.). Объем выборки не позволил получить статистически достоверные данные, однако, явно видна тенденция к более быстрому прогрессированию болезни на фоне анемии.

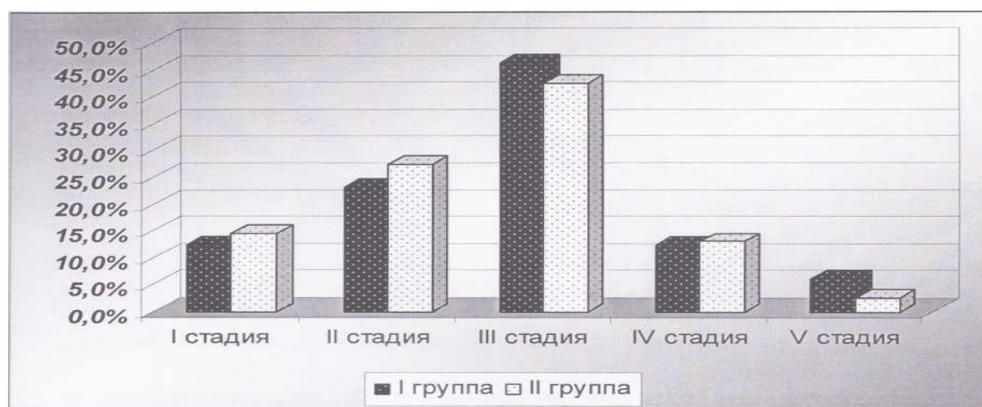


Рисунок 3.2.1. Частота различных стадий ХБП в группах сравнения.

Для иллюстрации данной закономерности мы приводим клинический пример. Больная М, 14 лет, на момент начала нашего лечения 2 года наблюдалась в уронефрологическом центре с диагнозом: вторичный ХГН смешанная форма, на фоне СКВ с поражением сердца, ЦНС, почек. Получает преднизолон 25 мг через день и симптоматическую терапию. Госпитализируется для обследования и лечения ежегодно. В 2013 году поступила в стационар в состоянии неполной клинико-лабораторной ремиссии, жалоб не предъявляла. В ОАМ и ОАК без патологии (уровень гемоглобина 110 г/л). Анализ по Нечипоренко без патологии. Уровень креатинина 68 мкмоль/л. СКФ по пробе Реберга 71,5 мл/мин/1,73м, канальцевая реабсорбция 98,6%. Повторное поступление - в 2014 году. При поступлении жалобы на головную боль, повышение АД (140 и 80 мм рт. ст.). В ОАК уровень гемоглобина 99 г/л, лейкоциты $5,0 \times 10^9$, СОЭ 3 мм/ч. Анализ по Нечипоренко без патологии. Уровень креатинина 93,5 мкмоль/л. СКФ по пробе Реберга 47,0 мл/мин/1,73м, канальцевая реабсорбция 98,5%. Проведена терапия препаратами железа («Феррум-лек»).

При поступлении в стационар в 2015 году в ОАК патологии не выявлено (уровень гемоглобина 110 г/л, эритроциты $4,91 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,84, тромбоциты 221×10^9 /л, лейкоциты $8,3 \times 10^9$ /л, СОЭ 5 мм/ч). Уровень креатинина 82 мкмоль/л. СКФ по

пробе Реберга 64,8 мл/мин/1,73м², канальцевая реабсорбция 98,7%. Таким образом, анемия ассоциировалась с низким уровнем СКФ, а при ее купировании отмечалось некоторое улучшение выделительной функции почек.

В связи с большим количеством выявленных клинических и лабораторных особенностей у детей I группы, мы оценили проводимую детям с ХБП терапию. Мы выделили основные классы препаратов: антибактериальные средства, нестероидные противовоспалительные препараты, антигипертензивные (ингибиторы АПФ), цитостатики (циклофосфан в терапии ХГН), глюкокортикостероиды, препараты железа и рчЭПО («Рекормон», «Эпрекс»). Для детей I группы характерна более агрессивная терапия - все классы препаратов дети I группы получали чаще, чем дети II группы (таблица 3.2.7.).

Таблица 3.2.7.

Частота применения различных классов препаратов у детей с ХБП

Класс препаратов	I группа		II группа	
	Абс.	М±т, %	Абс.	М±т, %
Антибактериальные препараты	53	39,3*4,2	20	18,7*2,0
НПВП	11	8,1*2,4	15	14,0*1,1
Ингибиторы АПФ	23	17,0*3,2	13	12,1*1,6
Цитостатики	23	17,0*3,2*	5	4,7*1,2
Глюкокортикостероиды	23	17,0*3,2	14	13,1*1,2
Препараты железа	18	13,3*2,9*	2	1,9*0,3
РчЭПО	2	1,5*1,0	1	0,93*0,2

Примечание: * - p<0,05

Случаи применения препаратов железа и рчЭПО в группе детей без анемии связаны с плановым длительным лечением нефрогенной анемии у детей - после нормализации уровня гемоглобина лечение продолжается в поддерживающей дозировке. Необходимость такой схемы лечения иллюстрирует клинический пример. Больная П., 14 лет наблюдалась в уронефрологическом центре с рождения, когда при диспансерном обследовании на 1-м году жизни в ОАМобнаружены изменения. Выставлен диагноз хронический ПН, вторичный, ПМР. Госпитализируется на обследование и лечение ежегодно. В 2013 году поступила на обследование и лечение. При поступлении жалобы на головную боль, повышение АД (в стационаре 100 и 80 мм рт. ст.). Клинический диагноз: хронический ПН, НКЛР, функция почек нарушена, ХПН 0-1 стадии, нефроптоз

справа, ренальная гипертензия, анемия легкой степени тяжести смешанного генеза, остеопороз. По данным динамической нефросцинтиграфии - правая почка уменьшена в размерах, умеренное нарушение экскреции справа. Уровень гемоглобина 100 г/л. В ОАМ удельный вес 1025, белок 0,033 г/л, эпителий плоский 3-5 в поле зрения, лейкоциты 2-3 в поле зрения. В анализе по Нечипоренко лейкоциты $0,75 \times 10^6$, эритроциты не обнаружены. В анализе по Зимницкому без патологии. Экскреция аммиака 37,2 ммоль/л, титруемая кислотность 26,9 ммоль/л. Проведен посев мочи, роста микрофлоры не было. В биохимическом анализе крови общий белок 66 г/л; фракции: альбумин 63,4%, уровень креатинина 81 мкмоль/л, мочевины - 4,4 ммоль/л. В пробе Реберга СКФ 39 мл/мин/1,73м², канальцевая реабсорбция 98,8%. С целью коррекции анемического синдрома назначена терапия рчЭПО («Рекормон»). При повторной госпитализации в 2014 году уровень гемоглобина 108 г/л. После достижения нормального уровня гемоглобина терапия рчЭПО была отменена. Поступление ребенка в стационар в 2014 году связано с резким ухудшением самочувствия и снижением уровня гемоглобина (по данным амбулаторной карты минимальный уровень гемоглобина 79 г/л). При поступлении жалобы на головную боль, повышение АД (в стационаре 110 и 90 мм рт. ст.), сердцебиение, быструю утомляемость, слабость. Клинический диагноз: хронический ПН, КЛР, функция почек нарушена, ХПН 0-1 стадии, нефроптоз ренальная гипертензия, анемия средней степени тяжести смешанного генеза, диффузный поверхностный гастродуоденит.

По данным нефросцинтиграфии - правая почка уменьшена в размерах, нарушение экскреции справа. Уровень гемоглобина при поступлении 83 г/л. Цветовой показатель 0,70. В ОАМ удельный вес 1020, эпителий плоский 7-8 в поле зрения, лейкоциты 3-4 в поле зрения. В анализе по Нечипоренко: лейкоциты $0,5 \times 10^6$ /л, эритроциты не обнаружены. В анализе по Зимницкому без патологии. Проведен посев мочи, рост Staph. spp. со среды накопления. В биохимическом анализе крови общий белок 66 г/л; уровень креатинина 91,3 мкмоль/л, мочевины - 3,5 ммоль/л. Обмен железа: сывороточное железо 8,4 ммоль/л, трансферрин 3,0 г/л, ферритин 22,2 мкг/л. В пробе Реберга СКФ 87,9 мл/мин/1,73м², канальцевая реабсорбция 99,3%. Начата ферротерапия («Сорбифер»), возобновлена терапия рчЭПО («Эритростим»), перед выпиской из стационара уровень гемоглобина 110 г/л, ретикулоциты 6%. Через 1 месяц после госпитализации

амбулаторно уровень гемоглобина 112 г/л. Таким образом, только непрерывное применение рчЭПО в сочетании с поддержанием адекватного обмена железа, обеспечивает нормальный уровень гемоглобина в крови.

Несмотря на имеющиеся литературные данные, дети с ХБП на фоне анемии не страдают от нарушенного самочувствия, слабости, снижения работоспособности. Данные проявления болезни становятся явными только на поздних стадиях ХБП и нельзя с точностью утверждать, что в основе их патогенеза лежит анемия, а не общее тяжелое состояние. Для ХБП, особенно ранних стадий, на фоне анемии характерна большая острота воспалительного процесса, чем без нее. На фоне анемии происходит изменение этиологического бактериального агента при ХБП: увеличивается частота грамотрицательной микрофлоры и микробных ассоциаций. Нефрогенная анемия чаще развивается у детей с более активно текущим патологическим процессом в почках, приводящим к деформации чашечно-лоханочной системы, выявленной по результатам экскреторной урографии. Для детей с ХБП на фоне анемии характерна большая частота сопутствующей патологии, особенно, гинекологической патологии и гепатобилиарной системы. Нефрогенная анемия возникает уже на ранних стадиях ХБП, ее частота увеличивается с повышением стадии болезни и достигает наибольшей ожидаемо на V стадии болезни. Нефрогенная анемия имеет сильную ассоциацию с лабораторными изменениями, характерными для ХБП: изменениями в ОАМ, в анализе по Нечипоренко нарушением белкового и липидного обмена.

Таким образом, нефрогенная анемия связана в большей степени с клиническими и лабораторными изменениями, характерными для ХБП, а ее зависимость от снижения выделительной функции почек проявляется только на поздних стадиях болезни. Необходим пересмотр формального подхода к нефрогенной анемии, как осложнения терминальной стадии болезни.

3.3. Клиническая характеристика детей с анемией на фоне ранних стадий (I-III) ХБП и детей с анемией не ренальной этиологии.

Основным патогенетическим механизмом формирования нефрогенной анемии является снижение продукции эритропоэтина почками, поэтому методом случайной выборки в период с 1-2015 по VII-2015гг. отобрана группа из 40 детей, поступивших на стационарное обследование и лечение в уронефрологический центр на базе

многопрофильной детской больницы. Критерии включения в выборку: наличие установленной ХБП I-III стадии по существующей классификации и снижение уровня гемоглобина менее 110 г/л. Всем детям проведено полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. С целью выполнения поставленных задач всем детям определен уровень сывороточного ЭПО и состояние обмена железа (группа А). Из них 29 девочек и 11 мальчиков. Возраст детей колебался от 9 до 17 лет, большинство детей - 36 - были в возрасте от 8 до 14 лет. Половозрастной состав группы представлен на рисунке 3.3.1.

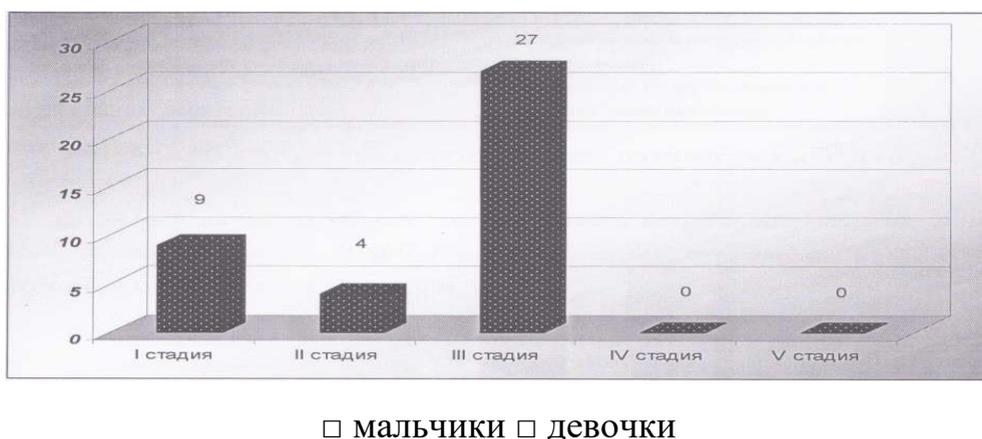


Рисунок 3.3.1. Половозрастной состав группы А

Этиологическая структура ХБП в группе была следующей: 18 случаев хронического ТИН, 15 - ХГН и 7 случаев хронического ПН. Поскольку целью данного исследования было изучение формирования анемии на ранних стадиях ХБП, в группу вошли дети только с ХБП I-III стадии (рисунок 3.3.2.).

Сопутствующая ренальная патология у детей группы А выявлена в 6 случаях: дизметаболическая нефропатия по типу оксалурии в 5 случаях, 1 случай единственной левой почки.

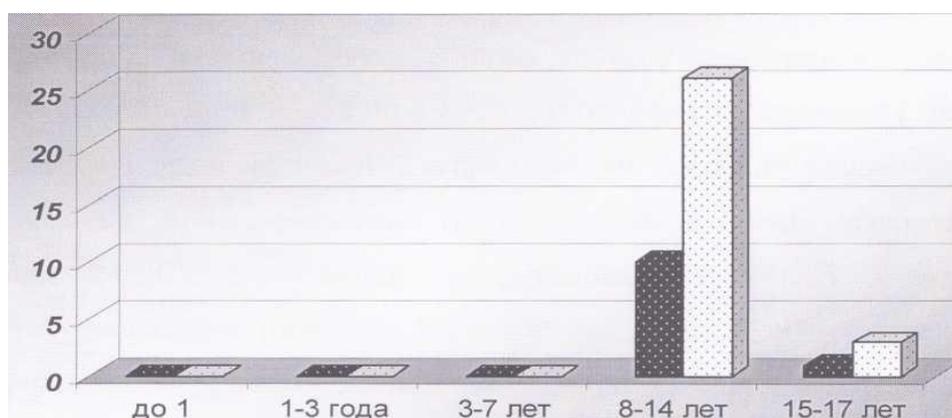


Рисунок 3.3.2. Структура стадий ХБП в группе А

Сопутствующая соматическая патология выявлена у 7 детей группы А: 2 - хронический тонзиллит различных стадий компенсации, 1 - хронический гастродуоденит в стадии обострения (по данным ФГДС), 1 - выраж туберкулиновой пробы, 1- экзогенноконституциональное ожирение 2 степени медленно прогрессирующее, 1 - энтеробиоз, 1 - развитие осложнений гормонотерапии - синдрома Иценко- Кушинга. В ОАМ у детей группы А наиболее часто встречающимся изменением была лейкоцитурия - $30,0\pm 7,2\%$. Протеинурия отмечалась в $12,5\pm 5,2\%$ случаев, а гематурия - в $17,5\pm 6,0\%$. Мы изучили особенности гемограммы у детей группы А. Анемия легкой степени тяжести установлена у всех детей группы, детей с тяжелой и среднетяжелой анемией в выборке не было. Средний уровень гемоглобина в группе $109,7\pm 1,7$ г/л. У $80,0\pm 6,3\%$ детей отмечалось незначительное (максимальный уровень 25 мм/ч) повышение СОЭ. Лейкоцитоз обнаружен у 3 детей группы, что составило $7,5\pm 4,2\%$. Уровень мочевины и креатинина у всех детей группы А был в пределах нормы (рис. 3.3.3.).

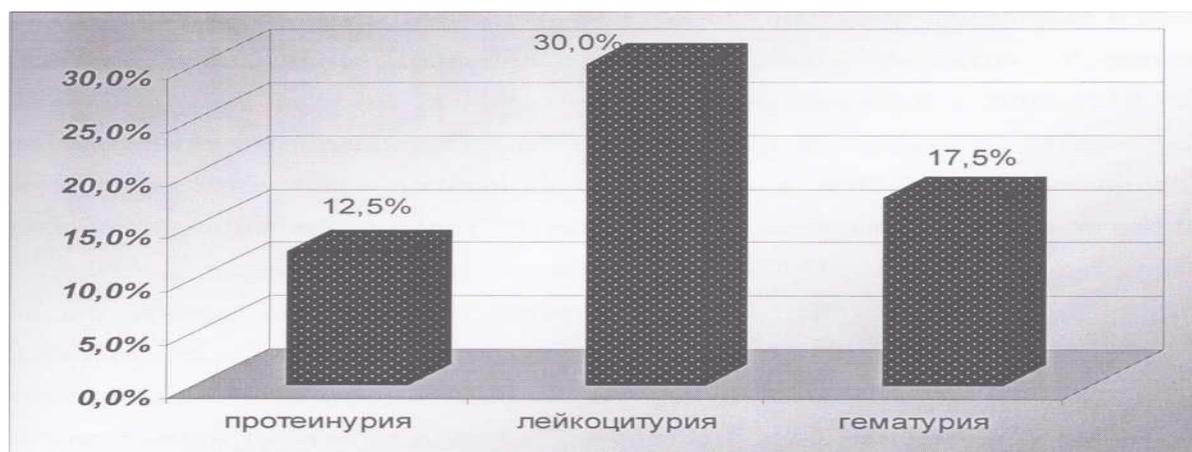


Рисунок 3.3.3. Структура изменений в ОАМ у детей группы А

Для оценки полученных результатов набрана группа сравнения - дети, имеющие анемию неренального генеза сопоставимой с основной группой степени тяжести (группа В). В рамках диспансеризации детям проведены следующие исследования - антропометрия, ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, определение антител к ВИЧ, НВV, HCV, УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ и проведен осмотр специалистов (невролог, эндокринолог, хирург). Используя результаты диспансеризации, мы сформировали группу сравнения. Ее составили

47 пациентов с дефицитной анемией легкой степени тяжести.

Патологию почек исключали по данным ОАМ, УЗИ почек, отсутствию жалоб и клинических симптомов, соответствующих ХБП, как на момент исследования, так и в анамнезе по данным карты. Из них девочек 28, мальчиков 19. Возраст детей из группы. Возраст большинства детей был от 8 до 14 лет и возраст только одного ребенка был 7 лет. Сопутствующая патология была выявлена у половины детей группы В, что больше, чем в группе А: 6 - по данным антропометрии гипотрофия 1-2 степени, 3 - хронический гастродуоденит (по данным жалоб и осмотра, не подтвержденный ФГДС), 2 - энтеробиоз, 5 - задержка психического развития, формирования речи, 2 - сколиоз позвоночника, 2 - увеличение щитовидной железы (пальпаторно). ОАМ у всех детей группы В был без патологии.

У всех детей группы зафиксирована анемия легкой степени тяжести, средний уровень гемоглобина в группе - $91,8 \pm 1,1$ г/л, что соответствует среднему уровню гемоглобина в группе А. Кроме этого, в ОАК у детей группы В отмечалось повышение СОЭ - $22,5 \pm 7,1\%$ и лейкоцитоз - $7,2 \pm 4,2\%$.

3.4. Состояние обмена железа у детей из групп сравнения

Несмотря на то, что основной причиной развития нефрогенной анемии является нарушение продукции ЭПО почками, не исключается влияние и других факторов. К ним относят наличие в крови ингибиторов эритропоэза, повышенный гемолиз эритроцитов, увеличение объема циркулирующей крови, гиперпаратиреоидизм, интоксикация алюминием при гемодиализе, повышение активности протеаз и глюкозидаз в плазме крови, инфекции, нарушение гормонального гомеостаза, дефицит железа и хронические кровопотери в результате нарушения функции тромбоцитов [57]. Предполагается, что их действие проявляет себя на уремической стадии ХБП. В то же время, такие факторы, как дефицит железа могут оказывать свое влияние уже на ранних стадиях болезни, поэтому в нашем исследовании мы оценили частоту дефицита железа у детей с анемией и ХБП для исключения его влияния. Основным рутинным методом подтверждения дефицита железа в клинической практике

является биохимическое определение уровня сывороточного железа. Дополнительно мы определяли уровень сывороточного трансферрина и ферритина.

Считается, что критериями нормального обмена железа у нефрологических больных является уровень ферритина 200-500 мкг/л, процент НТЖ 2: 20% или процент гипохромных эритроцитов <6% [133]. Однако, представленные нормы характерны для пациентов на фоне терапии рчЭПО, при которой за счет активации эритропоэза развивается относительный дефицит железа. Ни один из детей группы А не получал терапию рчЭПО, поэтому нормы показателей обмена железа в нашем исследовании - общепринятые: сывороточное железо 10,7-32,2 ммоль/л, трансферрин 2,0-3,6 г/л, ферритин 20,0-300,0 мкг/л. Дефицит железа в группе А по уровню сывороточного железа выявлен у 5 детей - 12,5±5,2%, а в группе В у 3 детей - 82,5±6,0% ($p < 0,05$) (рисунок 13).

Основным показателем содержания железа в депо является уровень ферритина, поэтому мы оценили частоту его снижения в группах для более точной оценки состояния обмена железа (рисунок 14). Частота выявления низкого уровня ферритина в группе А составила 27,5±7,1%, а в группе В 90,0±4,7% ($p < 0,05$). (рисунок 3.4.1.).

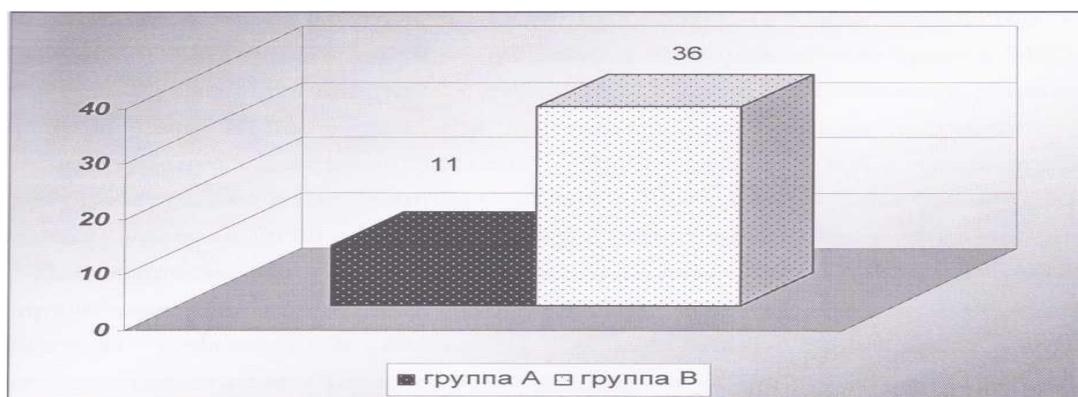


Рисунок 3.4.1. Частота снижения уровня сывороточного железа в группах сравнения

С учетом полученных данных 90,0% детей группы В выставлен диагноз железодефицитной анемии. В 4 случаях группы В дефицит железа не установлен, однако, уровень ферритина колебался у нижней границы нормы.

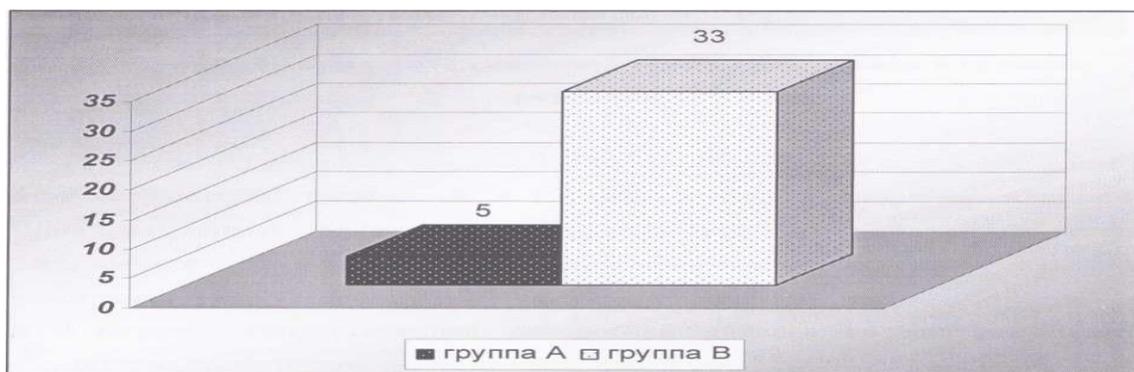


Рисунок 3.4.2. Частота снижения уровня ферритина в группах сравнения

Генез анемии у этих детей можно предположить как смешанный, связанный, преимущественно, с полидефицитом всех питательных веществ (в 2 случаях из 4 случаев сопутствующей патологией явилась гипотрофия) или с оккультным кровотечением, не выявленных в результате обследования. В группе А частота дефицита железа достоверно ниже, чем в группе В, однако, его уровень достаточно высок - 27,5%. Данное наблюдение дает возможность предположить, что патогенетический механизм развития нефрогенной анемии на ранних стадиях ХБП не ограничивается снижением синтеза ЭПО, видимо, значимую роль в нем играет дефицит железа.

Вопрос об уровне ЭПО при хронической патологии почек до сих пор не получил однозначного ответа. Если при ХПН (по классификации С.И. Рябова, 1976 г.) проводились исследования по определению уровня ЭПО, то для более ранних, додиализных стадий ХБП такие исследования единичны. И даже для ХПН результаты измерений значительно варьируют. По литературным данным, уровень ЭПО при ХБП (исследования, преимущественно, на диализных больных и 1 исследование на больных III-IV стадиями) уровень ЭПО мог быть нормальным, повышенным и пониженным [57]. Сложность интерпретации полученных результатов привела к тому, что определение концентрации ЭПО не является обязательным в постановке диагноза нефрогенной анемии и к отсутствию применения данного диагностического метода в современной клинической практике.

С нашей точки зрения, сравнивать концентрацию ЭПО больных с анемией со значениями, полученными от здоровых лиц без анемии не целесообразно, поскольку снижение уровня гемоглобина заведомо влияет на уровень ЭПО. Все анемии по отношению к концентрации ЭПО можно условно разделить на первичные и вторичные.

Первичные анемии сопровождаются повышением синтеза ЭПО в ответ на снижение уровня гемоглобина, классическим примером чего может служить ЖДА. Нефрогенная анемия, при которой снижение уровня гемоглобина является следствием нарушения синтеза ЭПО, является вторичной анемией. Поэтому более рациональным является сопоставление уровня ЭПО больных с нефрогенной анемией с уровнем ЭПО больных с анемией сопоставимой степени тяжести, но другого генеза, например, железодефицитной. Ожидаемый результат - более низкий уровень ЭПО при нарушенной функции почек. Однако, когда в длительной, часто занимающей десятилетия прогрессии ХБП происходит нарушение синтеза ЭПО и когда эти нарушения становятся клинически значимыми на сегодняшний день неизвестно.

Для оценки состояния эндокринной функции почек всем детям из основной группы и группы сравнения определен уровень сывороточного ЭПО. Абсолютное снижение уровня ЭПО в группе А отмечалось только у одного ребенка. Уровень ЭПО составил 3,3 мМЕ/мл при норме 3,5-17,6 мМЕ/мл. Повышение уровня ЭПО не обнаружено ни у одного из детей группы (максимальный уровень - 17,0 мМЕ/мл). В группе В ситуация была противоположной: снижение уровня ЭПО не обнаружено ни у одного ребенка, у 5 детей уровень ЭПО находился в пределах нормы, а у остальных детей отмечалось его повышение различной выраженности (максимальный уровень - 72,6 мМЕ/мл). Средний уровень ЭПО в группе А - $10,0 \pm 0,8$ мМЕ/мл, что достоверно меньше чем в группе В - $32,6 \pm 3,2$ мМЕ/мл ($p < 0,05$).

Мы оценили наличие зависимости между уровнем ЭПО и гемоглобина в группах. Из рисунка 3.4.3. видно, что в группе В отмечается определенная обратная корреляция между уровнем гемоглобина и ЭПО, тогда как в группе А данные параметры изменяются практически независимо друг от друга. Таким образом, можно сделать вывод, что уже на ранних стадиях ХБП нарушается связь между уровнем гемоглобина и продукцией ЭПО почками, развивается относительный дефицит ЭПО.

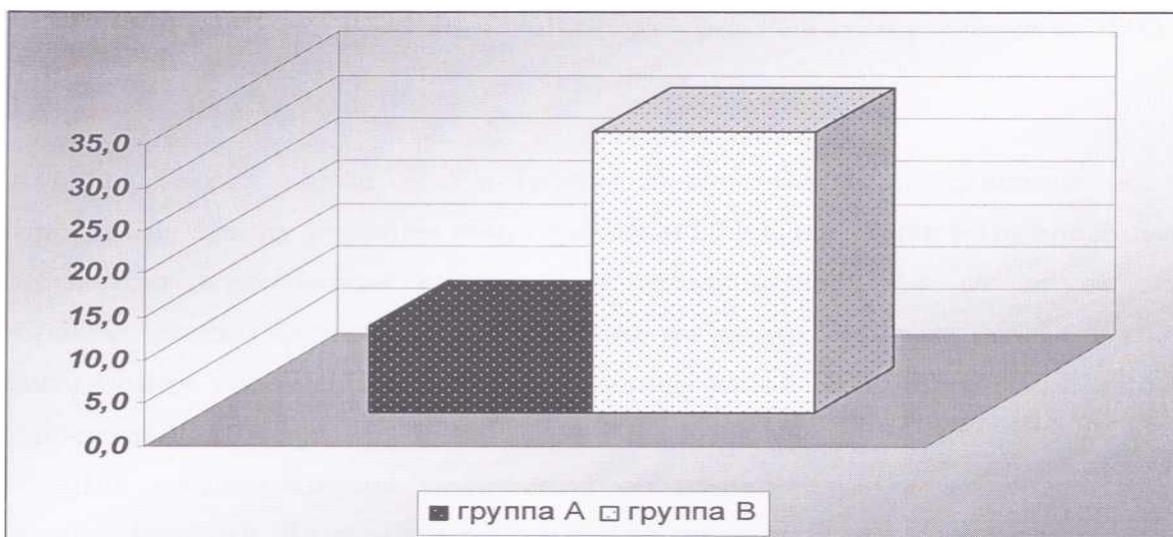


Рисунок 3.4.3. Средний уровень ЭПО в группах сравнения

Для подтверждения положения об относительном дефиците ЭПО на ранних стадиях болезни, мы выразили уровень ЭПО у детей с ХБП в перцентилях. Ниже 50 перцентиля уровень ЭПО зафиксирован у 62,5% детей группы А. Практически у половины детей - 47,5% - уровень ЭПО был ниже 25 перцентиля, у 7,5% детей он был ниже 20 перцентиля и у 2,5% - ниже 5 перцентиля.

Таким образом, несмотря на «нормальные» значения уровень ЭПО не соответствует потребностям уже на I-III стадиях болезни. Резюмируя полученные результаты исследований, следует отметить, что у пациентов с ХБП в патогенезе анемии на ранних стадиях болезни существенную роль играет дефицит железа.

Уже на I-III стадиях ХБП происходит существенное повреждение эндокринной функции почек и развивается относительный дефицит ЭПО. Нарушается нормальная отрицательная зависимость между уровнем ЭПО и гемоглобина, то есть не происходит повышение синтеза ЭПО в ответ на снижение уровня гемоглобина. Концентрация ЭПО, выраженная в перцентилях имеет потенциально большую практическую ценность, чем его абсолютные значения: снижение уровня ЭПО ниже 25 перцентиля от нормы отмечается практически в половине исследованных случаев.

На основании результатов моделирования факторов риска анемии и результатов исследования эндокринной функции почек на ранних стадиях ХБП разработан алгоритм наблюдения за детьми с ХБП в зависимости от уровня риска формирования анемии.

Алгоритм наблюдения за детьми с ХБП в зависимости от уровня риска формирования анемии

Определение риска развития анемии в стационаре и при диспансерном			
Низкий риск (меньше 10 баллов)	Средний риск (10-20)	Высокий риск (21-30 баллов)	Очень высокий риск
Коррекция стандартной схемы наблюдения нефрологического больного при анемии			
I.ОАК			
ОАК 1 раз в 6 месяцев	ОАК1 раз в 6 месяцев, после интеркурентных заболеваний, при нарастании мочевого	ОАК1 раз в 3 месяца, дополнительный контроль после интеркурентных заболеваний, при нарастании мочевого синдрома	
2. Контроль состояния обмена железа (сывороточное железо, ферритин)			
При снижении уровня гемоглобина ниже нормы		1 раз в год	
При выявлении дефицита железа - ферротерапия в возрастной дозировке			
3. Контроль уровня ЭПО			
	-	При снижении уровня гемоглобина ниже нормы	1 раз в год
		При уровне ЭПО ниже 50 перцентилей - решение вопроса о начале заместительной терапии рчЭПО	
4. Контроль СКФ, определение стадии ХБП			
1 раз в год	При снижении уровня гемоглобина ниже нормы 1 раз в 6 месяцев и при каждой госпитализации в стационар		
5. Дополнительное обследование			
Стандартная схема обследования	Консультация детского гинеколога		
	Консультация окулиста		
	При стадии ХБП I-III активный поиск хронической инфекции (консультация ЛОР-врача, стоматолога, дополнительное обследование на гельминтозы)		
	При IV-V стадии ХБП дополнительный контроль АД		
	При наличии специфических жалоб и симптомов консультация	Консультация гастроэнтеролога	
6. Медикаментозная терапия			
Стандартная схема нефропротективной терапии		Ежеквартальный прием препаратов железа в профилактической дозировке	

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ХБП в Узбекистане, как и во всем мире, является одной из основных в современной нефрологии. Это связано с постоянным ежегодным ростом числа больных с хронической патологией почек [7, 64], а так же значимым влиянием данной патологии на продолжительность и качество жизни больных [134], большими экономическими затратами на оказание специализированной помощи пациентам с ХБП на поздних стадиях заболевания. На сегодняшний день основное направление научного поиска, связанного с проблемой ХБП, это поиск новых управляемых факторов, способствующих прогрессированию болезни до стадии хронической почечной недостаточности. Существующие исследования указывают на анемию, как на один из таких факторов [45, 88, 103, 123, 133, 18, 126]. Анемия является суррогатным маркером тканевой гипоксии, которая усиливает существующее поражение почечной ткани за счет стимулирования синтеза молекул фиброобразования, повышения синтеза экстрацеллюлярного матрикса и его накопления между интерстициальными капиллярами и тубулярными клетками [118], повышения потребления кислорода и образования активных метаболитов кислорода [136]. С учетом имеющихся литературных данных мы составили сводную таблицу механизмов влияния анемии на прогрессирование ХБП.

Частота анемии при ХБП по данным литературы различна и в среднем составляет 25-35%. Мнение о формировании анемии на терминальной стадии ХБП на данный момент является не состоятельным. Существуют исследования, показывающие, что еще на додиализной стадии ХБП многие пациенты имеют анемию [18, 75, 62]. Частота нефрогенной анемии у детей составляет от 18,5% при II стадии ХБП до 68% на V стадии [124]. Основным патогенетическим фактором развития анемии при ХБП остается сниженная продукция ЭПО, то есть нарушение эндокринной функции почек. Однако, вопрос о концентрации ЭПО при ХБП остается открытым. Различные исследователи определяли как нормальный, так и генный и пониженный уровень этого гормона [57]. Литературные сведения о продукции ЭПО в детском возрасте при врожденной и приобретенной патологии почек единичные. Очевидно, что традиционный подход к терапии анемического синдрома терминальной стадии ХБП, не способен замедлить

прогрессирование патологического процесса в почках и, соответственно, не может привести к значимым улучшениям в продолжительности и качестве жизни пациентов.

Поэтому, основным направлением в изучении данной проблемы следует считать поиск предикторов развития анемического синдрома при ХБП, формирование групп риска по его развитию уже на ранних стадиях ХБП. Основные известные независимые предикторы развития анемии при ХБП, кроме снижения СКФ, это протеинурия [134] и уровень альбумина сыворотки [18], снижение НТЖ [134], женский пол [18, 134], основной диагноз диабетическая нефропатия и мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит [18], ХБП на фоне болезней соединительной ткани [45], уровень гликозилированного гемоглобина для диабетической нефропатии [134]. Однако, количественных характеристик степени влияния этих факторов на развитие анемии пригодных для практического применения не существует.

Литературные данные, касающиеся детей, в лучшем случае не полные. Зарубежные авторы преимущественно механически переносят данные, полученные при исследовании взрослых, на детей без учета анатомофизиологических особенностей. Существуют исследования ряда авторов, посвященные данной проблеме, однако, они, преимущественно, проводятся на популяции диализных больных и имеют ограниченный объем выборки. Эти особенности литературных данных определили необходимость изучения формирования ХБП у детей на фоне анемии.

Цель исследования: оценить влияние анемии на течение хронической болезни почек у детей, выявить зависимость между уровнем гемоглобина, эндокринной и выделительной функцией почек.

Для реализации поставленной цели исследования были определены следующие задачи:

1. Провести комплексное обследование больных с хронической болезнью почек (хронический гломерулонефрит, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, хронический пиелонефрит), определить состояние экзокринной функции почек у детей при нормальном и пониженном уровне гемоглобина.

2. Выявить возможное влияние анемии на скорость патологического процесса в почках.

3. Выявить возможные факторы риска развития анемии в прогрессии хронической

болезни почек.

4. Оценить состояние эндокринной функции почек у детей с анемией и у детей из группы сравнения - с анемией не ренальной этиологии. Выявить возможные зависимости между состоянием эндокринной и экзокринной функции.

Научная новизна нашего исследования заключалась в том, что впервые в Узбекистане были получены достоверные данные о частоте анемического синдрома у детей на разных стадиях хронической болезни почек, определены предикторы анемического синдрома при хронической болезни почек, разработаны алгоритмы ведения детей с ХБП с учетом степени риска развития анемии. Впервые произведена оценка состояния эндокринной функции почек на додиализных стадиях хронической болезни почек у детей и определена ее зависимость от выделительной функции.

В наше исследование вошло 107 пациентов Самаркандского областного научного медицинского центра с установленным диагнозом ХБП в соответствии с определением К/DOQI. Для решения поставленных перед нашим исследованием задач все дети разделены на две группы по уровню гемоглобина на момент поступления в стационар: I группа - дети с уровнем гемоглобина < 110 г/л, II группа - дети с уровнем гемоглобина ≥ 110 г/л. Среди пациентов 72 девочек и 35 мальчиков. Возраст обследованных детей колебался в пределах от 2 лет до 17 лет. Большинство детей в обеих группах были в возрасте от 8 до 14 лет, в обеих группах преобладали девочки. В качестве основного диагноза наиболее часто встречался хронический ТИН. Наиболее частой патологией в I группе был ТИН - 34,5%, тогда как во II группе - хронический ТИН - 45,0%. Отмечена значительно большая частота вторичного ХГН в I группе по сравнению со II группой (32,2% и 25,0% соответственно).

Одной из задач нашего исследования являлась оценка структуры ХБП у детей в Самаркандской области. Отделение нефрологии входит в состав областного научного медицинского центра, структура пациентов данного отделения довольно точно отражает ситуацию по ХБП в области в целом.

Таким образом, за период проведения нашего исследования произошло явное накопление детей с ХБП в Самаркандской области. Изменилась и этиологическая структура ХБП у детей. С 2013 по 2015 год произошло увеличение частоты хронического ТИН с 35,8% до 52,1% за счет выраженного уменьшения частоты ХГН.

Частота хронического ПН менялась в небольших пределах.

За время проведения нашего исследования частота проведения прижизненной биопсии почек увеличилась более чем на 20%. Необходимо обратить внимание на частоту поступления детей в состоянии полной клинико-лабораторной ремиссии, по которой косвенно можно оценить эффективность диспансерного наблюдения детей с ХБП на амбулаторном этапе, своевременности их поступления на плановое обследование в стационар. В динамике отмечается увеличение числа таких детей на 50%. С целью оценки общего состояния здоровья нефрологических больных в динамике мы изучили сопутствующую соматическую патологию пациентов отделения нефрологии. Общая ее частота значительно изменялась за период исследования: 20,2% в 2013 году, 23,3% в 2014 году и 16,7% в 2015 году. Интересной представляется динамика частоты аллергической патологии у детей. Частота пищевой аллергии держится на постоянных цифрах, около 16%, а лекарственная аллергия даже имеет тенденцию к снижению. В то же время, происходит активный рост аллергии на бытовые аллергены, пыльцу растений, шерсть животных с $13,2 \pm 2,4\%$ в 2013 году до $22,9 \pm 6,1\%$ в 2015 году.

При оценке акушерского анамнеза выяснилось, что менее, чем в половине случаев настоящая беременность протекала без патологии и с течением времени частота всех видов акушерской патологии увеличивалась. Частота хронической патологии почек в семьях детей с ХБП также увеличивается. Если в 2013 году она составляла 28,4%, то в 2014 уже 34,7%, а в 2015 году - 39,6%.

Комплексное клиническое исследование с определением функционального состояния почек было проведено в обеих группах больных с ХБП. При обследовании пациентов с ХБП нами был выявлен ряд особенностей течения патологического процесса различной этиологии на фоне анемического синдрома. При выяснении жалоб и анамнеза пациентов мы обнаружили, что 44,4% детей I группы и 37,4% II группы не предъявляли каких-либо жалоб на момент поступления в стационар. Кроме того, дети I группы достоверно реже ($p < 0,05$) предъявляли жалобы на боль в поясничной области, на головную боль, связанную как с симптомами интоксикации, так и с проявлениями нейроциркуляторной дистонии. Результаты оценки общего самочувствия детей с ХБП и анемией выражено отличаются от литературных данных [115, 118, 116, 117, 119, 114, 101], которые свидетельствуют о снижении качества жизни и самочувствия при

ассоциации ХБП с анемией. В нашем исследовании жалобы на нарушение общего самочувствия (слабость, вялость, утомляемость, снижение аппетита, снижение успеваемости в школе и толерантности к физическим нагрузкам) в группе детей с анемией встречалось в $5,9 \pm 2,0\%$ случаев, тогда как во II группе почти в 2 раза чаще - $10,9 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$). Для изучения данного несоответствия мы изучили абсолютное число жалоб у детей в группах сравнения с учетом стадии заболевания, так как более грубое нарушение функции почек могло повлиять на результаты исследования. Нами выявлено, что ХБП на ранних стадиях на фоне анемии протекает более остро, с большим количеством жалоб, тогда как на поздних стадиях болезни общее самочувствие в первую очередь определяет тяжесть основного процесса.

При анализе результатов ультразвукового исследования почек, каких-либо значимых различий в группах обнаружено не было. При проведении дополнительного УЗИ гепатобилиарной системы ее патология встречалась чаще в I группе - $14,1 \pm 3,0\%$, тогда как во II группе только $6,0 \pm 1,0\%$ ($p < 0,05$).

Различная патология мочевого пузыря, уретры и ПМП при микционной уретроцистографии обнаружена у $3,0 \pm 1,5\%$ детей I группы и $2,3 \pm 0,7\%$ II группы. В то же время, отсутствие патологии по результатам данного обследования встречалось в I группе - $43,7 \pm 4,3\%$ достоверно реже ($p < 0,05$), чем во II группе - $55,7 \pm 2,2\%$. Патология при урографии выявлена в $13,3 \pm 2,9\%$ случаев в I группе и несколько чаще - $16,9 \pm 1,6\%$ во II группе. Мы изучили структуру органической патологии почек по данным экскреторной урографии. В I группе с большей частотой встречаются приобретенные деформации ЧЛС ($9,6 \pm 2,5\%$ в I группе и $7,1 \pm 1,1\%$ во II группе), что может свидетельствовать о большей активности и тяжести патологического процесса в почках.

При определении состояния функции почек методом динамической нефросцинтиграфии достоверных различий обнаружено не было, однако, обращает на себя внимание меньшая частота выявления нормальной функции почек у детей с анемией: $6,7 \pm 3,6\%$ в I группе и $8,8 \pm 1,8\%$ во II группе.

Хронические и острые заболевания ЛОР-органов встречались в группах сравнения практически с одинаковой частотой.

При определении частоты гинекологической патологии, мы обнаружили большую ее частоту в I группе: для инфекционной патологии она составила $1,1 \pm 3,3\%$ (во II группе

только $3,0 \pm 1,1\%$), а для прочих заболеваний $10,8 \pm 3,8\%$ (во II группе - $3,8 \pm 1,1\%$).

При изучении результатов ОАК в общей выборке мы выявили анемию различной степени тяжести у $25,9\%$ детей. В абсолютном большинстве случаев, анемия была средней степени тяжести - $87,0 \pm 1,5\%$, в 13 случаях - лёгкой ($2,2 \pm 1,3\%$) и в 8 случаев ($0,7 \pm 0,7\%$) выявлена тяжелая анемия. Так как, традиционно развитие нефрогенной анемии связывают с тяжелой ХБП, с развитием ХПН (по классификации С.И. Рябова, 1976 г.), мы изучили частоту анемии на разных стадиях болезни. Уже на I-II стадиях болезни частота анемии составила $17,0 \pm 5,5\%$ и $17,2 \pm 4,0\%$. С повышением стадии болезни увеличивается и частота анемии: $21,3 \pm 3,4\%$ на III стадии, $19,0 \pm 6,1\%$ на IV стадии и наибольшая частота анемии была ожидаемо на V стадии болезни - $36,4 \pm 14,5\%$.

Высокая СОЭ ожидаемо чаще регистрировалась у детей с анемией: $35,6 \pm 4,1\%$ в I группе и $21,7 \pm 1,8\%$ во II группе ($p < 0,05$). Данную особенность мы первоначально связали со снижением числа эритроцитов при анемии, однако, при изучении частоты умеренно и значительно повышенной СОЭ различия в группах оставались достоверными. Эта закономерность может говорить о выраженной ассоциации анемии с активно текущим инфекционным или аутоиммунным процессом при ХБП.

Практически все проявления ХБП в I группе встречаются достоверно чаще, чем во II группе: протеинурия $46,2 \pm 6,2\%$ в I группе и $30,4 \pm 2,8\%$ во II группе, лейкоцитурия $21,5 \pm 5,1\%$ в I группе и $7,2 \pm 1,6\%$ во II группе, гематурия $30,8 \pm 5,7\%$ в I группе и $17,5 \pm 2,3\%$ во II группе. Массивная протеинурия в группах встречается практически с одинаковой частотой ($4,6 \pm 2,6\%$ в I группе и $5,3 \pm 1,4\%$ во II группе).

При изучении динамики частоты изменений в ОАМ в группах с увеличением стадии заболевания выявлено, что наибольшие и статистически достоверные различия между группами характерны для ранних стадий заболевания. Это позволяет связать анемию при ХБП не столько сформальной тяжестью заболевания по степени снижения СКФ, а с тяжестью клинических и лабораторных проявлений болезни.

Дизметаболические нарушения у детей с ХБП выявлялись по результатам суточной экскреции оксалатов и уратов. Оксалурия определялась в I группе достоверно чаще, чем во II группе ($p < 0,05$), а уратурия встречалась в группах сравнения с одинаковой частотой.

Нарушение концентрационной функции почек по пробе Зимницкого достоверно

реже встречалось в I группе: $4,6 \pm 2,6\%$ в I группе и $13,3 \pm 2,1\%$ во II группе ($p < 0,05$). 70 детям I группы и 17 детям II группы с хроническим ПН проводился посев мочи на флору с определением чувствительности к антибиотику.

В общей структуре высеваемой микрофлоры *E. coli* занимает первое место, однако ее преобладание крайне незначительно. Больше ожидаемой доли составляют микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* - 20% от всех микроорганизмов. Отмечено увеличение доли грамотрицательных микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*. В группах рост микрофлоры зафиксирован соответственно в $19,3 \pm 2,9\%$ и $21,7 \pm 1,4\%$ случаев. При изучении высеваемых микроорганизмов в группах сравнения мы обнаружили, что для детей I группы в большей степени характерно выявление микробных ассоциаций и грамотрицательной микрофлоры.

Практически все изменения в биохимическом анализе крови (исключение - повышение уровня креатинина) встречались с большей частотой в I группе, чем во II группе. В целом, наиболее часто выявляемыми нарушениями являлось нарушение белкового и липидного обмена. Снижение уровня общего белка отмечалось у $14,8 \pm 3,1\%$ детей I группы и $11,3 \pm 1,4\%$ II группы, диспротеинемия обнаружена в $23,7 \pm 3,7\%$ случаев в I группе и $18,2 \pm 1,7\%$ во II группе. Нарушение липидного обмена (повышение уровня холестерина, триглицеридов) выявлено у $18,5 \pm 3,3\%$ детей I группы и $14,8 \pm 1,6\%$ детей II группы.

Повышение уровня креатинина и мочевины отмечалось в небольшом проценте случаев, причем, частота повышения уровня креатинина в группах сравнения была практически одинаковой: $3,0 \pm 1,5\%$ в I группе и $3,8 \pm 0,8\%$ во II группе. Уровень мочевины был повышен в группе детей с анемией более чем в 2 раза чаще, чем в группе без анемии: $4,4 \pm 1,8\%$ в I группе и $1,5 \pm 0,5\%$ во II группе.

С целью выявления влияния анемии на скорость прогрессирования анемии мы отобрали группу из 65 человек, которым за время проведения нашего исследования СКФ определялась 2 и более раз. Из них у 47 детей хотя бы однократно регистрировалась анемия, а у оставшихся 18 детей уровень гемоглобина соответствовал возрастной норме. За время проведения исследования у $50,8 \pm 6,2\%$ детей произошло снижение СКФ, у $10,8 \pm 3,8\%$ СКФ не изменилась, а у $38,5 \pm 6,0\%$ произошло некоторое увеличение СКФ.

Повышение стадии ХБП на 1 и более произошло у $48,1 \pm 9,6\%$ детей с анемией и только у $39,5 \pm 7,9\%$ детей без анемии. Объем выборки не позволил получить статистически достоверные данные, однако, явно видна тенденция к более быстрому прогрессированию болезни на фоне анемии.

Так как, основным патогенетическим механизмом формирования нефрогенной анемии является снижение продукции эритропоэтина почками, отобрана группа из 40 детей с ХБП I-III стадии, которым определен уровень сывороточного ЭПО и состояние обмена железа (группа А). Уровень сывороточного эритропоэтина определялся твердофазным хемиллюминесцентным иммуноферментным анализом (метод «сэндвича») на анализаторе IMMULITE2000 EPO. Предполагается существование суточного ритма секреции ЭПО, поэтому, забор крови проводился всем детям в одно и тоже время суток - 8^{30} утра (так как, утренние значения выше) [87, 119, 145]. Рабочий диапазон теста до 200 мМЕ/мл (WHO 2ndIRP67/343). Аналитическая чувствительность 0,24 мМЕ/л. Антитела, используемые в тесте IMMULITE2000 EPO высоко специфичны к ЭПО.

В группе А было 29 девочек и 11 мальчиков. Возраст детей колебался от 9 до 17 лет, большинство детей - 36 - были в возрасте от 8 до 14 лет. Этиологическая структура ХБП в группе была следующей: 18 случаев хронического ТИН, 15 - хронического ПН и 7 случаев ХГН. В ОАМу детей группы А наиболее часто встречающимся изменением была лейкоцитурия - $30,0 \pm 7,2\%$. Протеинурия отмечалась в $12,5 \pm 5,2\%$ случаев, а гематурия - в $17,5 \pm 6,0\%$. В ОАК анемия легкой степени тяжести установлена у всех детей группы, детей с тяжелой и среднетяжелой анемией в выборке не было. У $80,0 \pm 6,3\%$ детей отмечалось незначительное (максимальный уровень 25 мм/ч) повышение СОЭ. Лейкоцитоз обнаружен у 3 детей группы, что составило $7,5 \pm 4,2\%$. Уровень мочевины и креатинина у всех детей группы А был в пределах нормы.

Для оценки полученных результатов набрана группа сравнения. Ее составили 40 пациентов с дефицитной анемией (гемоглобин 84-107 г/л, средний уровень гемоглобина $95,5 \pm 1,1$ (соответствует среднему уровню гемоглобина в группе А - $85,0 \pm 1,7$). Патологию почек исключали по данным ОАМ, УЗИ почек, отсутствию жалоб и клинических симптомов, соответствующих ХБП, как на момент исследования, так и в анамнезе по данным карты. Из них девочек 21, мальчиков 19. Возраст большинства

детей был от 8 до 14 лет и возраст только одного ребенка был 7 лет. ОАМ у всех детей группы В был без патологии. У всех детей группы зафиксирована анемия легкой степени тяжести. Кроме этого, в ОАК у детей группы В отмечалось повышение СОЭ - $72,5 \pm 7,1\%$ и лейкоцитоз - $7,2 \pm 4,2\%$.

Абсолютное снижение уровня ЭПО в группе А отмечалось только у одного ребенка. Уровень ЭПО составил 3,3 мМЕ/мл при норме 3,5-17,6 мМЕ/мл. Повышение уровня ЭПО не обнаружено ни у одного из детей (максимальный уровень - 17,0 мМЕ/мл). В группе В ситуация была противоположной: снижение уровня ЭПО не обнаружено ни у одного ребёнка, у 5 детей уровень ЭПО находился в пределах нормы, а у остальных детей отмечалось его повышение различной выраженности (максимальный уровень - 72,6 мМЕ/мл). Средний уровень ЭПО в группе А - $10,0 \pm 0,8$ мМЕ/мл, что достоверно меньше, чем в группе В - $32,6 \pm 3,2$ мМЕ/мл ($p < 0,05$).

При оценке зависимости между уровнем гемоглобина и ЭПО выяснилось, что в группе В отмечается обратная корреляция между уровнем гемоглобина и ЭПО, тогда как в группе А данные параметры изменяются практически независимо друг от друга, то есть нарушается связь между уровнем гемоглобина и продукцией ЭПО почками, развивается относительный дефицит ЭПО.

Для подтверждения положения об относительном дефиците ЭПО на ранних стадиях болезни мы выразили уровень ЭПО у детей с ХБП в перцентилях. Ниже 50 перцентилей уровень ЭПО зафиксирован у 62,5% детей группы А. Практически у половины детей - 47,5% - уровень ЭПО был ниже 25 перцентилей, у 7,5% детей он был ниже 20 перцентилей и у 2,5% - ниже 5 перцентилей.

Несмотря на то, что основной причиной развития нефрогенной анемии является нарушение продукции ЭПО почками, не исключается влияние дефицита железа. Дефицит железа в группе А по уровню сывороточного железа выявлен у 5 детей - $12,5 \pm 5,2\%$, а в группе В у 3 детей - $82,5 \pm 6,0\%$ ($p < 0,05$). Частота выявления низкого уровня ферритина, как основного показателя содержания железа в депо, в группе А составила $27,5 \pm 7,1\%$, а в группе В $90,0 \pm 4,7\%$ ($p < 0,05$). Таким образом, дефицит железа при ХБП выявлен практически в трети случаев.

В соответствии с задачами исследования нами проведен комплексный анализ значимости факторов риска формирования анемии при ХБП. Несмотря на то, что все

хронически протекающие заболевания почек объединены в единую группу - ХБП - мы не можем отрицать влияние этиологии болезни на ее течение, поэтому были определены значения ДК для отдельных нозологий. Наибольший риск развития анемии у детей с ХГН (ДК4,32), тогда как диагноз хронический ТИН и хронический ПН снижают риск ее развития (ДК соответственно -2,10 и -6,36).

В группе детей с основным диагнозом ХГН больший риск развития анемии у детей с его вторичным характером (ДК 6,47). Среди форм ХГН наиболее значимым фактором риска формирования анемии является ХГН с изолированным мочевым синдромом. Наименьшее значение, как фактор риска анемии имеет гематурическая форма ХГН. Несмотря на то, что в целом, диагноз хронический ТИН снижает риск развития анемии, разные его этиопатогенетические варианты имеют разные значения ДК. Смешанная форма ТИН является фактором антириска по развитию анемии (ДК -2,04), а токсико-аллергический вариант значительно повышает риск анемии (ДК 5,68).

Вторичный вариант хронического ПН практически не влияет на развитие анемии (ДК -0,16), тогда как первичный вариант является фактором антириска (ДК -2,01). Мы оценили характер течения ХБП с точки зрения его влияния на формирование анемии. Особенности течения ХБП только для хронического ТИН имеют значимые значения ДК: рецидивирующее течение является фактором риска, а волнообразное - фактором антириска.

Был изучен период заболевания. Достоверные значения ДК получены только для КЛР, которая является фактором антириска (ДК -6,88). Ни НКЛР, ни обострение не являются значимыми факторами риска или антириска.

В качестве демографических факторов, которые могут оказывать существенное воздействие на вероятность развития анемии при ХБП, мы учитывали возраст и пол ребенка. Значение ДК для женского пола (1,73), является недостаточным в соответствии с параметрами, заданными для нашего исследования, для вывода о его влиянии на развитие анемии. В то же время, мужской пол достоверно снижает вероятность развития анемии при ХБП (значение ДК-2,04).

Более показательным для прогноза развития анемии, является анализ клинических проявлений болезни с учетом стадии болезни. Для ранних стадий болезни факторами риска развития анемии являются дизурические явления и выявление нехарактерных для

данной нозологии жалоб, то есть сопутствующая патология и острота основного процесса, тогда как для поздних стадий - головная боль, отеки. Нарушение самочувствия переходит из фактора антириска на ранних стадиях в фактор риска на поздних стадиях.

К факторам риска анемии при ХБП относятся гинекологическая патология (5,49), включая воспалительные заболевания (4,03), патология желудочно-кишечного тракта по данным ФГДС (4,31) и патология гепатобилиарной системы по данным УЗИ (6,07). Такие виды патологии, как энтеробиоз, острая и хроническая ЛОР-патология в общей популяции не влияли на развитие анемии при ХБП, однако, на ранних стадиях болезни значения их ДК значительно превышали пороговое.

Формирование анемии при ХБП, особенно, на ранних стадиях болезни, идет скорее не параллельно деградации выделительной функции почек, оцененной по СКФ, а под воздействием сопутствующих состояний и коррелирует с клиническими и лабораторными проявлениями болезни: мочевым синдромом, изменениями при УЗИ, патологией при уретроцистографии.

ВЫВОДЫ

1. Анемический синдром способствует более быстрому снижению выделительной функции почек, оцененной по СКФ. Однако, в большей степени он связан с косвенными (клиническими и лабораторными изменениями) проявлениями, характерными для прогрессирования ХБП. Четкая зависимость между анемией и снижением СКФ проявляется только на поздних стадиях болезни.

2. Существенное повреждение эндокринной функции почек с развитием относительного дефицита ЭПО формируются уже на ранних стадиях ХБП.

3. При наличии анемии неренальной этиологии отмечается определенная обратная корреляция между уровнем гемоглобина и ЭПО, тогда как уже на ранние стадия ХБП нарушается связь между гемоглобина и продукций ЭПО почками, что приводит к относительного дефицита ЭПО.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано внести изменения в схему диспансеризации детей с хронической болезнью почек из группы риска по развитию анемии, а именно, частоты проведения общего анализа крови, оценки состояния обмена железа, осмотра узкими специалистами и контроля над состоянием выделительной функции почек.
2. На стационарном этапе лечения необходимо проводить определение уровня сывороточного эритропоэтина у детей с хронической болезнью почек и анемией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Архипов, В.В. Концепция хронической болезни почек в педиатрии - следом за взрослыми, или посмотрим, что нам предлагается / В.В. Архипов // Нефрология. - 2006. - Т.10. - №3. - С. 120-122.
2. Ахмедова Д.И., Рахимджанов Ш.А., Ашурова Д.Т. Стандарты роста и развития детей. // Педиатрия – 2007. № 3-4. С. 123-126.
3. Ахмедова Д.И., Ашурова Д.Т. Нарушение питания у детей и его влияние на их иммунный статус. // Педиатрия – 2015. № 1-2. С. 26-27
4. Бикбов, Б.Т. 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. -Т.7. -№3. -С.204-261.
5. Бирюкова, Л.С. Морфофункциональные свойства эритроцитов у больных в терминальной стадии хронической почечной недостаточности, получающих заместительное лечение программным гемодиализом и эритропоэтином // Нефрология и диализ. - 2003. - Т.5. - №1. - С.69-74.
6. Бондар, И.В. Динамика структуры заболеваемости детского населения России в 1995-2005 гг. / И.В. Бондар, И.М. Волков, А.А. Леодестов, В.А. Родионов // Материалы XII конгресса союза педиатров России, Москва.-2008.-50-51.
7. Ветчинникова, О.Н. Состояние эритропоэза и антианемический эффект эритропоэтина у больных на ПАПД / О.Н. Ветчинникова, И.А. Василенко, Л.И. Юновидова, А.А. Тугарев, А.В. Ватазин // Нефрология и диализ. - 2005. - Т.7. - №3. - С.348.
8. Гематология/онкология детского возраста / под ред. А.Г. Румянцева и Е.В. Самочатовой - М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2004. - 792 с.
9. Гусева С.А. Болезни системы крови - 2-е изд., доп., перераб. / С.А. Гусева, В.П. Вознюк - М.: МЕДпресс-информ, 2004. - 488 с.
10. Добронравов В.А. Анемия и преддиализные стадии хронической болезни почек: клиническое значение, распространенность и факторы риска / В.А. Добронравов, А.В. Смирнов, А.М. Безруких, Н.Н. Быстрова, Ю.В. Дроздова, С.А. Орлова // Нефрология. - 2006. - Т.10. - №3.-С.7-13.

11. Ермоленко В.М. Фармакокинетика рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО) при внутривенном, подкожном и интраперитонеальном введении у больных на перитонеальном диализе (ПД) / В.М. Ермоленко, О.Б. Маргиева, Е.В. Шутов, А. Усубалиева // Нефрология и диализ. - 2004. - Т.6. - №3. - С.235-238.
12. Железодефицитные состояния у детей / под общей редакцией В.Н. Чернышова. - М.: ФГОУ «ВУНМИЦ Росздрава», 2005. -78 с.
13. Жетишев Р.А. Анемический синдром у детей и подростков с хронической почечной недостаточностью / Р.А. Жетишев, А.М. Мамбетова // Педиатрия. - 2005. - №4. - С.39-41.
14. Жетишев Р.А. Оценка эритропоэтической функции почек у детей с врожденными и приобретенными хроническими болезнями почек / Р.А. Жетишев, А.М. Мамбетова // Сборник материалов Научно- практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» -2008, сентябрь. - С.48.
15. Жетишев Р.А. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и эритропоэтической функции почек у детей с пузырномочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией / Нефрология. - 2008. - Т. 12. - №1. - С.24-27.
16. Захаров А.С. Развитие анемического синдрома у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих программный хронический гемодиализ в Тюменской ОКБ / А.С. Захаров, Д.А. Елфимов, Д.Е. Ковальчук, В.А. Жмуров // Нефрология и диализ. - 2005. - Т.7. - №3. - С.348-349.
17. Захаров Ю.М. Цитопротекторные функции эритропоэтина / Клиническая нефрология. - 2009. - №1. - С. 16-21.
18. Иванов Д.Д. Хроническая болезнь почек и хроническая почечная недостаточность у детей / Д.Д. Иванов // Нефрология. - 2006. - Т.10. - №3. -С.123-126.
19. Козловская Л. Кардиоренальный анемический синдром: патогенез, прогностическое значение, принципы лечения / Л. Козловская, Ю. Милованов, В. Фомин, Л. Милованова // Врач. - 2005. - №6. - С.37-39.
20. Козловская Л. Сердечно-сосудистые эффекты эритропоэтина у больных с консервативной стадией хронической почечной недостаточности / Л. Козловская,

- Ю. Милованов, В. Фомин, Л. Милованова, Н. Мухин // Врач. - 2004. - №10. - С.57-59.
21. Маковецкая Г.А. К вопросу о хронических болезнях почек у детей / Г.А. Маковецкая // Педиатрия. - 2008. - Т.87. -№3. - С. 134-137.
22. Маковецкая Г.А. Функциональный портрет почки при тубулоинтерстициальных поражениях у детей / Г.А. Маковецкая, Е.С. Гасилина, О.В. Борисова // Нефрология. - 2003. - № 2. - С.55-61.
23. Маковецкая, Г.А. Актуальные вопросы амбулаторной нефрологии / Г.А. Маковецкая, Л.И. Мазур // Педиатрия. - 2008. - Т. 87. -№ 3. - С.6- 12.
24. Мартынов, С.А. Частота выявления анемии на додиализной стадии заболевания почек у больных диабетической нефропатией / С.А. Мартынов, М.В. Шестакова // Нефрология и диализ. - 2005. - Т.7. - №3. -С.349.
25. Милованов Ю. Особенности лечения анемии у больных хронической почечной недостаточностью при системных заболеваниях соединительной ткани / Ю. Милованов, Л. Козловская, В. Фомин, Л. Милованова // Врач. - 2005. - №5. - С.37-39.
26. Милованов Ю. Современные подходы к лечению анемии у больных хронической почечной недостаточностью на додиализном этапе / Ю. Милованов, Л. Козловская, Л. Милованова // Врач. - 2004. - №12. - С.56-59.
27. Милованов Ю.С. Анемия при диабетической нефропатии / Ю.С. Милованов, С.Ю. Милованова // Лечащий врач. - 2008. - №3. - С.20-24.
28. Милованова Л.Ю. Прогностическое значение ранней коррекции анемии у больных хронической почечной недостаточностью / Л.Ю.Милованова, А.Ю. Николаев, Т.А. Козлова, В.В. Сафонов, Ю.С. Милованов // Нефрология и диализ. - 2004. - Т.6. - №1. - С.54-57.
29. Нефрология детского возраста / под ред. В.А. Таболина, С.В. Бельмера, И.М. Османова-М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005. - 712 с.
30. Новик А.А. Анемии (от А до Я). Руководство для врачей /А.А. Новик, А.Н. Богданов / Под ред. Ю.Л. Шевченко. - СПб.: Издательский Дом «Нева», 2004. - 320 с.
31. Потехин Н. Лечение нефрогенной анемии у больных с терминальной почечной недостаточностью / Н. Потехин, И. Новосельцев, Н. Новосельцева // Врач. - 2006. - № 6. - С. 71-72 .

32. Рукавицын О.А. Гематология / О.А. Рукавицын, А.Д. Павлов, Е.Ф. Морщакова, В.Г. Демихов [и др.] / Под ред. О.А. Руковицына. - СПб.: ООО «Д.П.», 2007. - 912 с., [16] л. цв. ил. - 1 CDROM.
33. Румянцев А.Г. Эритропоэтин: диагностика, профилактика и лечение анемий / А.Г. Румянцев, Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов А.Д. / - М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2003. с.– 448.
34. Савостина Е.А. Влияние аскорбиновой кислоты на антианемический эффект эритропоэтина / Е.А. Савостина, И.И. Титяев // Нефрология и диализ. - 2003. - Т.5. - №3. - С.299.
35. УстицИ.А. Концепция хронической болезни почек и тубулоинтерстициальные нефропатии в педиатрической нефрологии / И.А. Устиц, М.Л. Костина // Педиатрия. - 2008. - Т.87. - №1. - С. Мб- 149.
36. Шило В.Ю. Анемия при хронической болезни почек / В.Ю. Шило, Н.Н. Хасабов // Лечащий врач. - 2008. - №1. - С.56-62.
37. Шутов А.М. Плеотропные кардиопротективные эффекты эритропоэтина / А.М. Шутов, Ю.В. Саенко // Нефрология. - 2006. - Т.10. - №4. - С.18-21.
38. Юшко Е.И. Инфекция мочевыводящих путей у детей: эпидемиология, этиопатогенез, клиника, исходы и профилактика / Е.И. Юшко // Урология. -2008. -2. -57-64.
39. Agarwal R. Serum Albumin Is Strongly Associated with Erythropoietin Sensitivity in Hemodialysis Patients [Text]/ R. Agarwal, J. L. Davis, L. Smith // Clin J Am Soc Nephrol. -2008. -3. -98-104.
40. Alebiosu C.O. The global burden of chronic kidney disease and the way forward [Text]/ C.O. Alebiosu, O.E. Ayodele // Ethn Dis. -2005. -15. -3. - 418-423.
41. Alsuwaida A. The Gulf Survey on Anemia Management (GSAM 2005) [Text]/ A. Alsuwaida, A. Abdulkareem, J. Alwakeel // Saudi J Kidney Dis Transpl. -2007. -18. -206-214.
42. Amaral S. Serum Albumin Level and Risk for Mortality and Hospitalization in Adolescents on Hemodialysis [Text]/ S. Amaral, W. Hwang, B. Fivush, A. Neu, D. Frankenfield, S. Furth // Clin J Am Soc Nephrol. -2008. -3. -759- 767.
43. Anand I. S. Anemia and Chronic Heart Failure Implications and Treatment Options

[Text]/1. S. Anand // J Am Coll Cardiol. -2008. -52. -501-511.

44. Ardissino G. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid Project [Text]/ G. Ardissino, V. Dacco, S. Testa, R. Bonaudo, A. Claris-Appiani, E. Taioli, G. Marra, A. Edefonti, F. Sereni // Pediatrics. -111.-e382-e387.

45. Artunc F. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease [Text]/ F. Artunc, T. Risler // Nephrology Dialysis Transplantation. -2007. -22. -10. -2900-2908.

46. Belonje A.M. Recombinant Human Epo Treatment: Beneficial in Chronic Kidney Disease, Chronic Heart Failure, or Both? Editorial to: "Correction of Anemia with Erythropoietin in Chronic Kidney Disease (Stage 3 or 4): Effects on Cardiac Performance by Pappas et al." [Text]/ A. M. Belonje, A. de Boer, A. A. Voors // Cardiovasc Drugs Ther. -2008 February. -22. - 1. -1-2.

47. Bovy C. Impact of erythropoietic activity on red cell parameters in chronic renal failure patients [Text]/ C. Bovy, J.M. Krzesinski, A. Gothot, Y. Beguin // Haematologica. -2004. -89. -6. -748-749.

48. Bovy C. Mature erythrocyte parameters as new markers of functional iron deficiency in haemodialysis: sensitivity and specificity [Text]/ C. Bovy, A. Gothot, P. Delanaye, X. Warling, J.-M. Krzesinski, Y. Beguin // Nephrology Dialysis Transplantation. -2007. -22. -4. -1156-1162.

49. Bowden D.W. Genetics of kidney disease [Text]/ D.W. Bowden // Kidney Int Suppl. -2003. -63. -S8-S12.

50. Brimble K.S. Effect of chronic kidney disease on red blood cell rheology [Text]/ K.S. Brimble, A. McFarlane, N. Winegard, M. Crowther, D.N. Churchill // Clin Hemorheol Microcirc. -2006. -34. -3.-411-420. Brissot, P. Current Approaches to the Management of Hemochromatosis [Text]/ P. Brissot, F. de Bels // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. -2006. -36-41.

51. Caravaca F. Progression of renal insufficiency in the pre-end-stage renal disease setting [Text]/ F. Caravaca, M. Arrobas, E. Lima, JL Pizarro, C. Garcia, JF Esparrago, E. Sanchez-Casado // Nefrologia. -2003 Nov-Dec. - 23.-6. -510-519.

52. Chadha V. Epidemiology of Pediatric Chronic Kidney Disease [Text]/ V.I Chadha, B.A. Warady // Advances in Chronic Kidney Disease. -2005. -12. --343-352.

53. Chonchol M. Association of inflammation with anaemia in patients with chronic kidney disease not requiring chronic dialysis [Text]/ M. Chonchol, G. Lippi, M. Montagnana, M. Muggeo, G. Targher // J Am Soc Nephrol. -2006. -17.-1181-1191.

54. de Almeida E.A.F. Haemoglobin and erythropoietin levels in polycystic kidney disease [Text]/ E. A. F. de Almeida, I. Alho, F. Marques, C. Thiran, M. P. Bicho, M. Prata // Nephrol Dial Transplant. -2008. -23. -1. - 412 - 413.

55. de Francisco A.L.M. Inflammation and its impact on anaemia in chronic kidney disease: from haemoglobin variability to hyporesponsiveness [Text]/A. L. M. de Francisco, P. Stenvinkel, S. Vaulont // NDT Plus. -2009. -2. - Supplement 1,p. -8-26.

56. Driieke T.B. Normalization of Hemoglobin Level in Patients with Chronic Kidney Disease and Anemia // N Engl J Med. -2006. -355. -20. -2071-2084.

57. Fadrowski J.J. Hemoglobin Decline in Children with Chronic Kidney Disease: Baseline Results from die Chronic Kidney Disease in Children Prospective Cohort Study [Text]/ J. J. Fadrowski, C.B. Pierce, S.R. Cole, M. Moxey-Mims, B.A. Warady, S.L. Furth // Clin J Am Soc Nephrol. -2008. -3. - 457-462.

58. Fan Z.J. The Association of Low Birthweight and Chronic Renal Failure Among Medicaid Young Adults with Diabetes and/or Hypertension [Text]/ Z. J. Fan, D.T. Lackland, S. R. Lipsitz, J. S. Nicholas // Public Health Rep. -2006 May-Jun. -121. -3. -239-244.

59. Fishbane S. Serum ferritin in chronic kidney disease: reconsidering the upper limit for iron treatment [Text]/ S. Fishbane, K. Kalantar-Zadeh, A.R. Nissenson // Semin Dial. 2004 Sep-Oct. -17. -5. -336-341.

60. Fogo A.B. Mechanisms of progression of chronic kidney disease [Text]/ A. B. Fogo // Pediatr Nephrol. -2007 Dec. -22. -12. -2011-2022.

61. Fogo A.B. Progression versus regression of chronic kidney disease [Text]/ A. B. Fogo // Nephrology Dialysis Transplantation. -2006. -21. -2. - 281-284.

62. Foley R.N. Do We Know the Correct Hemoglobin Target for Anemic Patients with Chronic Kidney Disease? [Text]/ R. N. Foley // Clin J Am Soc Nephrol. -2006. -1. -678-684.

63. Furth S.L. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study [Text]/ S. L. Furth, S. R. Cole, M. Moxey-Mims, F. Kaskel, R.

Mak, G. Schwartz, C. Wong, A. Munoz, B. A. Warady // Clin J Am Soc Nephrol. -2006. -1. -1006-1015.

64. Furuland H. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients [Text]. Fumland, T. Linde, J. Ahlmen, A. Christensson, U. Strombom, B. G. Danielson // Nephrol Dial Transplant. - 2003. -18. -353-361.

65. Go A.S. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization [Text]/ A. S. Go, G. M. Chertow, D. Fan, C. E. McCulloch, C.-y. Hsu // N Engl J Med. -2004. -351. -13. -1296-1305.

66. Gonzalez Celedon C. Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys [Text]/ C. Gonzalez Celedon, M. Bitsori, K. Tullus //Pediatr Nephrol. -2007. -22. -7. -1014-1020.

67. Gouva C. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial [Text]/ C. Gouva, P. Nikolopoulos, J.P. Ioannidis, K.C. Siamopoulos // Kidney Int. -2004 Aug. - 66. -2. -753-760.

68. Grzeszczak W. The efficacy and safety of once-weekly and once- fortnightly subcutaneous epoetin Bin peritoneal dialysis patients with chronic renal anaemia [Text]/ W. Grzeszczak, W. Sulowicz, B. Rutkowski, A. F. de Vecchi, R. Scanziani, P.-Y. Durand, A. Bajo, V. Vargemezis on behalf of die European Collaborative Group // Nephrology Dialysis Transplantation. -2005. -20. -5. -936-944.

69. Hogg R.J. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: Evaluation, Classification, and Stratification [Text]/ R.J. Hogg, S. Furth, K.V. Lemley, R. Portman, G.J. Schwartz, J.Coresh, E. Balk, J. Lau, A. Levin, A.T. Kausz, G. Eknayan, A.S. Levey //Pediatrics. -2003.-111.-1416- 1421.

70. Horl W.H. Optimal Treatment of Renal Anaemia (OPTA): improving die efficacy and W. H. Horl, Y. Vanrenterghem efficiency of renal anaemia therapy in haemodialysis patients receiving intravenous epoetin [Text]/ // Nephrology Dialysis Transplantation. -2005. -20. -Suppl. 3.p. -25-32.

71. Horl W.H. Iron therapy for renal anemia: how much needed, how much harmful? [Text]/ W. H. Horl // Pediatr Nephrol. -2007 April. -22. -4. - 480-489.

72. Iseki K. Haematocrit and the risk of developing end-stage renal disease [Text]/ K. Iseki, Y. Ikemiya, C. Iseki, S. Takishita // *Nephrol Dial Transplant*. -2003. -18. P. -899-905.

73. Ishani A. Association between number of months below K/DOQI haemoglobin target and risk of hospitalization and death [Text]/ A. Ishani, C. A. Solid, E. D. Weinhandl, D. T. Gilbertson, R. N. Foley, A. J. Collins // *Nephrology Dialysis Transplantation*. -2008. -23. -5. P. -1682-1689.

74. Ishani, A. Time to target haemoglobin concentration (11 g/dl)—risk of hospitalization and mortality among incident dialysis patients [Text]/ A. Ishani, H. Guo, D.T. Gilbertson, J. Liu, S. Dunning, A.J. Collins, R. N. Foley // *Nephrology Dialysis Transplantation*. -2007. -22. -8. P. -2247-2255.

75. Jelkmann W. Efficacy of recombinant erythropoietins: is there unity of international units? [Text]/ W. Jelkmann // *Nephrology Dialysis Transplantation*. -2009. -24. -5. -1366-1368.

76. Jones C. Decline in kidney function before and after nephrology referral and the effect on survival in moderate to advanced chronic kidney disease [Text]/ C. Jones, P. Roderick, S. Harris, M. Rogerson // *Nephrology Dialysis Transplantation*. -2006. -21. -8. -2133-2143.

77. Jones M. Impact of epoetin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: a meta-analysis [Text]/ M. Jones, L. Ibels, B. Schenkel, M. Zagari // *Kidney Int*. -2004. -65. P. -757-767.

78. Joss N. Anaemia is common and predicts mortality in diabetic nephropathy [Text]/ N. Joss, R. Patel, K. Paterson, K. Simpson, C. Perry, C. Stirling // *QJM*. -2007. -100. -10. -641-647.

79. Kalantar-Zadeh K. Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO hyporesponsiveness in maintenance hemodialysis patients [Text]/ K. Kalantar-Zadeh, C.J. McAllister, R.S. Lehn, G.H. Lee, A.R. Nissenson, J.D. Kopple // *Am J Kidney Dis*. -2003 Oct. -42. -4. P. -761-773.

80. Karamouzi I. Increase in oxidative stress but not in antioxidant capacity with advancing stages of chronic kidney disease [Text]/ I. Karamouzis, P.A. Sarafidis, M. Karamouzis, S. Illiadis, A-M. Haidich, A. Sioulis, A. Triantos, N. Vavatsi-Christaki, D.M. Grekas // *Am J Nephrol*. - 2008. -28. P. -397-404.

81. KDOQI, National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease [Text]/ //Am J Kidney Dis. -2006. -47. -Suppl. 3. -p. 1-45.

82. Khosroshahia H.T.B. Serum Erythropoietin Levels and Their Correlation With the Erythropoietic System in Hemodialysis Patients and Renal Allograft Recipients [Text]/ H.T.B Khosroshahia, M.M.B. Shojac, R.S.B. Tubbsd, R.B. Estakhrib, M.R.B. Ardalana // Transplantation Proceedings. -2007. -39. -4. P.-1051-1053.

83. Kovesdy C.P. Association of anemia with outcomes in men with moderate and severe chronic kidney disease [Text]/ C.P. Kovesdy, B.K. Trivedi, K. Kalantar-Zadeh, J.E. Anderson // Kidney Int. -2006 Feb. -69. -3. P. -560-564.

84. Lefebvre P. Medical Costs of Untreated Anemia in Elderly Patients with Predialysis Chronic Kidney Disease [Text]/ P. Lefebvre, M. S. Duh, S. Buteau, B. Bookhart, S. H. Mody // J Am Soc Nephrol. -2006. -17. P. -3497- 3502.

85. Levin A. Chairman's workshop report How should anaemia be managed in pre-dialysis patients? [Text]/ A. Levin // Nephrology Dialysis Transplantation. -14. -Suppl. 2. P. -66-74.

86. Levin A. Haemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: an association of haemoglobin with long-term outcomes [Text]/ A. Levin, O. Djurdjev, J. Duncan, D. Rosenbaum, R. Werb // Nephrology Dialysis Transplantation. -2006. -21. -2. P. -370-377.

87. Lewis M. Aspects of anaemia management in children with established renal failure (Chapter 15) [Text]/ M. Lewis, J. Shaw, C. Reid, J. Evans, N. Webb, K. Verrier-Jones // Nephrology Dialysis Transplantation. -2005. -22. -Supplement 7.P. -181-183.

88. LipsicE. Low-dose erythropoietin improves cardiac function in experimental heart failure without increasing haematocrit [Text]/ E. Lipsic, B.D. Westenbrink, P. van der Meer, P. van der Harst, A.A. Voors, D.J. van Veldhuisen, R.G. Schoemaker, W.H. van Gilst // Eur J Heart Fail. -2008. -1.P. -22-29.

89. Locatelli F. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP) [Text]/ F. Locatelli, A. Covic, K.-U. Eckardt, A. Wiecek, R. Vanholder on behalf

of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board // Nephrology Dialysis Transplantation. -2009. -24. -2. P. -348-354.

90. Macdougall, I.C. CREATE: new strategies for early anaemia management in renal insufficiency [Text]/ I.C. Macdougall // Nephrol Dial Transplant. -2003. -18. -II13-II16.

91. Macdougall I.C. Is early treatment of anaemia with epoetina beneficial to pre-dialysis chronic kidney disease patients? Results of a multicentre, open-label, prospective, randomized, comparative group trial [Text]/ I. C. Macdougall, R. M. Temple, J. T. C. Kwan on behalf of the EPO-GBR-2 Study Group // Nephrology Dialysis Transplantation. -2007. - 22.-3.p. -784-793.

92. Mayor S. Age should not determine treatment for anaemia in kidney disease [Text]/ S. Mayor // BMJ. -2006 7 October. -333. -722.

93. McDonald S.P. Long-term survival of children with end-stage renal disease [Text]/ S.P. McDonald J.C. Craig // N Eng J Med. -2004. -350. - 2654-2662.

94. Mircescu G. Intravenous iron supplementation for the treatment of anaemia in pre-dialyzed chronic renal failure patients [Text]/ G. Mircescu, Gamea, C. Cpu, N. Ursea // Nephrology Dialysis Transplantation. -2006. -21.-1.-120-124.

95. Mitsnefes M. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) [Text]/ M. Mitsnefes, P.L. Ho, P.T. McEnery // J Am Soc Nephrol. -2003. -14. -2618-2622.

96. Mohanram A. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy [Text]/ A. Mohanram, Z. Zhang, S. Shahinfar, W.F. Keane, B.M. Brenner, R.D. Toto // Kidney Int. -2004. -66. - 1131-1138.

97. Moranne O. Primary glomerulonephritis: an update on renal survival and determinants of progression [Text]/ O. Moranne, L. Watier, J. Rossert, B. Stengel, The GN-Progress Study Group // QJM. -2008. -101. -3. -215- 224.

98. Moritz K.M. Developmental programming of a reduced nephron endowment: more than just a baby's birth weight [Text]/ K.M. Moritz, R.R. Singh, M.E. Probyn, K.M. Denton // Am J Physiol Renal Physiol. -2009. - 296. -1-9.

99. Nangaku M. Chronic Hypoxia and Tubulointerstitial Injury: A Final Common Pathway to End-Stage Renal Failure [Text]/ M. Nangaku // J Am Soc Nephrol. -2006. -17.

-17-25.

100. Navaneethan S. D. A systematic review of patient and health system characteristics associated with late referral in chronic kidney disease [Text]/ D.

Navaneethan, S. Aloudat, S. Singh // BMC Nephrol. -2008. -9. -3.

101. Obermayr, R.P. Body mass index modifies the risk of cardiovascular death in proteinuric chronic kidney disease [Text]/ R. P. Obermayr, C. Temml, G. Gutjahr, A. Kainz, R. Klauser-Braun, R. Fugger, R. Oberbauer // Nephrology Dialysis Transplantation. -2009. -24. -8. -2421-2428.

102. Obermayr R.P. Predictors of new-onset decline in kidney function in a general middle-european population [Text]/ R. P. Obermayr, C. Temml, M. Knechtelsdorfer, G. Gutjahr, J. Kletzmayer, S. Heiss, A. Ponholzer, S. Madersbacher, R. Oberbauer, R. Klauser-Braun // Nephrology Dialysis Transplantation. -2008. -23. -4. -1265-1273.

103. Odden, M.C. Association of Chronic Kidney Disease and Anemia with Physical Capacity: The Heart and Soul Study [Text]/ M. C. Odden, M. A. Whooley, M. G. Shlipak // J Am Soc Nephrol. -2004. -15. P. -2908-2915.

104. O'Hare, A.M. Age affects outcomes in chronic kidney disease [Text]/ A. M. O'Hare, A.I. Choi, D. Bertenthal, P. Bacchetti, A.X. Garg, J.S. Kaufman, L.C. Walter, K.M. Mehta, M.A. Steinman, M. Allon, W.M. McClellan, C.S. Landefeld // J Am Soc Nephrol. -2007 Oct. -18. -10. P. -2758-2765.

105. Pappas, K.D. Correction of anemia with erythropoietin in chronic kidney disease (stage 3 or 4): effects on cardiac performance [Text]/ K.D. Pappas, C.D. Gouva, K.P. Katopodis, P.M. Nikolopoulos, P.G. Korantzopoulos, L.K. Michalis, J.A. Goudevenos, K.C. Siamopoulos // Cardiovasc Drugs Ther. -2008. -22. -1. P.-37-44.

106. Pawlak D. Contribution of quinolinic acid in the development of anemia in renal insufficiency [Text]/ D. Pawlak, M. Koda, S. Pawlak, S. Wolczynski, W. Buczko // Am J Physiol Renal Physiol. -2003. -284. -P.693-700.

107. Pfeilschifter J. Erythropoietin Is More than Just a Promoter of Erythropoiesis [Text]/ J. Pfeilschifter, A. Huwiler // J Am Soc Nephrol. -2004. № 15. P.-2240-2241.

108. Poggio E.D. A critical evaluation of chronic kidney disease—should isolated reduced estimated glomerular filtration rate be considered a 'disease'? [Text]/ E. D. Poggio, A.- D. Rule // Nephrology Dialysis Transplantation. -2009. -24. -3. P.-698-700.

109. Regidor D.L. Associations between Changes in Hemoglobin and Administered Erythropoiesis-Stimulating Agent and Survival in Hemodialysis Patients [Text]/ D. L. Regidor, J. D. Kopple, C. P. Kovesdy, R. D. Kilpatrick, C. J. McAllister, J. Aronovitz, S. Greenland, K. Kalantar-Zadeh // *J Am Soc Nephrol.* -2006. -17. P.-1181-1191.

110. Remuzzi G. Correction of Anemia — Payoffs and Problems [Text]/ G. Remuzzi, J. R. Ingelfinger // *N Engl J Med.* -2006. -355. -20. P. -2144-2146.

111. Reuter S.E. Endogenous plasma carnitine pool composition and response to erythropoietin treatment in chronic haemodialysis patients [Text]/ S. E. Reuter, R. J. Faull, E. Ranieri, A. M. Evans // *Nephrology Dialysis Transplantation.* -2009. -24. -3.p. -990-996.

112. Roberts T.L. Anaemia and mortality in haemodialysis patients: interaction of propensity score for predicted anaemia and actual haemoglobin levels [Text]/ T. L. Roberts, R. N. Foley, E. D. Weinhandl, D.T. Gilbertson, A. J. Collins // *Nephrology Dialysis Transplantation.* -2006. - 21.-6.P. -1652-1662.

113. Rossert J. Anemia Management and the Delay of Chronic Renal Failure Progression [Text]/ J. Rossert, B. Fouqueray, J. J. Boffa // Supplement Article *J Am Soc Nephrol.* -2003. -14. P. -173-177.

114. Rosser J. Effect of early correction of anemia on the progression of CKD [Text]/ J. Rossert, A. Levin, S.D. Roger, W.H. Horl, B. Fouqueray, C. Gassmann-Mayer, D. Frei, W.M. McClellan // *Am J Kidney Dis.* -2006 May. -47. -5.P. -738-750.

115. Rossert J. Erythropoietin receptors: their role beyond erythropoiesis [Text]/ J. Rossert, K.-U. Eckardt // *Nephrology Dialysis Transplantation.* --2005. - № 6. P. -1025-1028.

116. Rossert J. Prevalence and predictors of epoetin hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients [Text]/ J. Rossert, C. Gassmann-Mayer, D. Frei, W. McClellan // *Nephrology Dialysis Transplantation.* -2007. -22. -3. P.- 794-800.

117. Rostoker G. A modified Cockcroft-Gault formula taking into account the body surface area gives a more accurate estimation of the glomerular filtration rate [Text]/ G. Rostoker, P. Andrivet, I. Pham, M. Griuncelli, S. Adnot // *J Nephrol.* 2007 Sep-Oct. -20. -5.p. -576-585.

118. Schroder C.H. The management of anemia in pediatric peritoneal dialysis patients Guidelines by an ad hoc European committee [Text]/ C. H. Schroder, The

European Pediatric Peritoneal Dialysis Working Group // *Pediatr Nephrol.* -2003 August. -18. -8. - 805-809.

119. Sharpies E.J. Erythropoietin Protects the Kidney against the Injury and Dysfunction Caused by Ischemia-Reperfusion [Text]/ E. J. Sharpies, N. Patel, P. Brown, K. Stewart, H. Mota-Philipe, M. Sheaff, J. Kieswich, D. Allen, S. Harwood, M. Raftery, C. Thiernemann, M. M. Yaqoob // *J Am Soc Nephrol.* -2004. -15. P.-2115-2124.

120. Silverberg D.S. The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron [Tract]/ D. S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum, J. Z. Tchebiner, D. Sheps, G. Keren, D. Schwartz, R. Baruch, T. Yachnin, M. Shaked, I. Schwartz, S. Steinbruch, A. Iaina//*Nephrol Dial Transplant.* -2003. -18. P. -141-146.

121. Silverberg D.S. The interaction between heart failure, renal failure and anemia - the cardio-renal anemia syndrome [Text]/ D.S. Silverberg, D. Wexler, M. Blum, Y. Wollman, D. Schwartz, D. Sheps, G. Keren, A. Iaina // *Blood Purif.* -2004. -22. -3.p. -277-284.

122. Silverstein S.B. Intravenous Iron Therapy: A Summary of Treatment Options and Review of Guidelines *Journal of Pharmacy Practice* [Text]/ S. B. Silverstein, M.S. J. A. Gilreath, G. M. Rodgers // *Journal of Pharmacy Practice* -2008. -21. -6. P.-431-443.

123. Singh A.K. Anaemia of CKD—the CHOIR study revisited [Text]/ A. K. Singh, L. Szczech, K. L. Tang, H. Barnhart, S. Sapp, M. Wolfson, D. Reddan // *Nephrology Dialysis Transplantation.* -2007. -22. -7. P.-1806-1810.

124. Singh A.K. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease [Text]/ A. K. Singh, L. Szczech, K. L. Tang, H. Barnhart, S. Sapp, M. Wolfson, D. Reddan for the CHOIR Investigators // *N Engl J Med.* -2006. -355. -20. P.-2085-2098.

125. Sinnamon K.T. Level of renal function and serum erythropoietin levels independently predict anaemia post-renal transplantation [Text]/ K. T. Sinnamon, A. E. Courtney, A. P. Maxwell, P. T. McNamee, G. Savage, D. G. Fogarty // *Nephrology Dialysis Transplantation.* -2007. -22. -7. P.-1969- 1973.

126. Slickers J. Clinical predictors of neurocognitive deficits in children with chronic kidney disease [Text]/ J. Slickers, P. Duquette, S. Hooper, D. Gipson // *Pediatr Nephrol.* -2007 April. -22. -4. P.-565-572.

127. Soares C.M. Predictive factors of progression to chronic kidney disease stage 5 in a predialysis interdisciplinary programme [Text]/ C. M. Soares, J. Silverio, S. Diniz, E. M. Lima, G. R. Oliveira, M. R. Canhestro, E. A. Colosimo, A. C. Simoes e Silva, E. A. Oliveira // *Nephrology Dialysis Transplantation*. -2009. -24. -3. P. -848-855.
128. Spinowitz B. S. Anemia management in patients on peritoneal dialysis: efficacy and safety of epoetin 6 [Text]/ B. S. Spinowitz // *Haematologica*. -2008. -93. -5. P.-761-764.
129. Staples A.O. Anemia and risk of hospitalization in pediatric chronic kidney disease [Text]/ A.O. Staples, C.S. Wong, J.M. Smith, D.S. Gipson, G. Filler, B.A. Warady, K. Martz, L.A. Greenbaum // *Clin J Am Soc Nephrol*. -2009. -4. -1. P.-48-56.
130. Steinbrook R. Haemoglobin concentrations in chronic kidney disease [Text]/ R. Steinbrook // *Lancet*. -2006. -338. P.-2191-2193.
131. Stevens P. Optimizing renal anaemia management—benefits of early referral and treatment [Text]/ P. Stevens // *Nephrology Dialysis Transplantation*. -2005. -20. -Supplement 8. -p. 22-26.
132. Swinkels D.W. Heparin: a new tool in the management of anaemia in patients with chronic kidney disease? [Text]/ D. W. Swinkels, J. F. M. Wetzels // *Nephrology Dialysis Transplantation*. -2008. -23. -8,p. -2450-2453.
133. Tarumoto T. L-Arginine Administration Reverses Anemia Associated with Renal Disease [Text]/ T. Tarumoto, S. Imagawa, M. Kobayashi, A. Hirayama, K. Ozawa, T. Nagasawa // *International Journal of Hematology*. - 2007. -86. -2. -126-129.
134. Teeninga N. Influence of low birth weight on minimal change nephrotic syndrome in children, including a meta-analysis [Text]/ N. Teeninga, M.F. Schreuder, A. Bokenkamp, H. A. Delemarre-van de Waal, J.A.E. van Wijk // *Nephrology Dialysis Transplantation*. -2008. -23. -5. P.- 1615-1620.
135. Thomas M.C. The burden of anaemia in type 2 diabetes and the role of nephropathy: a cross-sectional audit [Text]/ M. C. Thomas, R. J. Maclsaac, C. Tsalamandris, L. Molyneaux, I. Goubina, G. Fulcher, D. Yue, G. Jerums // *Nephrol Dial Transplant*. -2004. -19. P.-1792-1797.
136. USRDS 2004 Annual Data Report: Pediatric ESRD. *Am J Kidney Dis*. - 2005. - 45. - 153-166.
137. Valderrabano, F. PRE-dialysis survey on anaemia management [Text]/ F.

Valderrabano, W. H. Horl, I.C. Maedougall, J. Rossert, B. Rutkowski, J.-P. Wauters // *Nephrol Dial Transplant*. -2003. -18. P.-89-100.

138. van der Meer P. Adequacy of endogenous erythropoietin levels and mortality in anaemic heart failure patients [Text]/ P. van der Meer, D. J. Lok, J. L. Januzzi, P.W. Bruggink-Andre de la Porte, E. Lipsic, J. van Wijngaarden, A. A. Voors, W. H. van Gilst, D. J. van Veldhuisen // *European Heart Journal*. -2008. -29. -12.P.-1510-1515.

139. Weiss G. Anemia of Chronic Disease [Text]/ G. Weiss, L. T. Goodnough // *N Engl J Med*. -2005. -352. -10. P.-1011-1023.

140. Westenbrink B.D. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well [Text]/ B.D. Westenbrink, F.W. Visser, A.A. Voors, T.D. Smilde, E. Lipsic, G. Navis, H.L. Hillege, W.H. van Gilst, D.J. van Veldhuisen // *Eur Heart J*. -2007 Jan. -28. -2.P.-166-171.

141. Wühl E. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression [Text]/ E. Wühl, F. Schaefer // *Pediatr Nephrol*. -2008 May. -23. -5. P.-705-716.

142. Yang W. Hemoglobin Variability and Mortality in ESRD [Text]/ W. Yang, R. K. Israni, S. M. Brunelli, M. M. Joffe, S. Fishbane, H. I. Feldman // *J Am Soc Nephrol*. -2007. -18. P.-3164-3170.

143. Zager R.A. Parenteral iron nephrotoxicity: Potential mechanisms and consequences [Text]/ R. A Zager, A. C.M. Johnson, S. Y. Hanson // *Kidney International*. -2004. -66. P.-144-156.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Анемия при хронической болезни почек у детей. / Аслонова Д.Ш., Гаппарова Г.Н.// Вопросы современной медицинкой науки. Том II 3-4 апрель 2015 г.

2. XIМеждународная научно-практическая интернет-конференция. Показатели пол при хронических гематурических нефритах у детей. / Холова Н.Н., Аслонова Д.Ш., Юлдошев Б.А., Ахматова Ю.О., Ахмеджанова Н.И. // Тенденции и перспективы развития в условиях глобализации. Выпуск 11 20-21 февраля 2016 г.

3. Особенности клинического течения капилляротоксического нефрита. / Холова Н.Н., Ахмеджанова Н.И.,Аслонова Д.Ш., Юлдошев Б.А.// Республиканской научно-практической конфкркнции молодых учёных-22-декабря 2015 г.

4. Функциональный резерв почек при урикозурических нефропатиях у детей сахарным диабетом и типа. / Гаппарова Г.Н., Аслонова Д.Ш., Юлдашев Б.А.// Вопросы современной медицинкой науки. Том II 3-4 апрель 2015 г.

5. Особенности течения гломерулонефрита с нефротическим синдромом у детей. / Гийибова Н., Гаппарова Г., Аслонова Д.// Актуальнке вопросы медицинской науки. // 05.04.2014 г.

6. Сравнительные показатели клеточного и гуморального факторов иммунитета при гломерулонефрите и нефропатиях обменного генеза у детей. //Юлдошев Б.А., Сувпнкулова А.И., Маматкулова Ф.Х., Холова Н.Н., Аслонова Д.Ш. // Назарий ва клиник тиббиёт Том 2 3 2014.

7. Клинико-генеологические и лабораторные особенности и первичная профилактика урикозурической нефропатии у детей. // Г.Дж, Ишкабулова, Б.А. Юлдашев, А.Ахматов, Ю.А. Ахматова, Д.Ш. Аслонова. // Проблемы педиатрии и детской хирургии в XXI веке.

8. XIМеждународная научно-практическая интернет-конференция. Клинические особенности течения хронической болезни почек у детей на фоне анемического синдрома/ Аслонова Д.Ш., Юлдошев Б.А., Холова Н.Н., Ахмеджанова Н.И., Муродова М.А. // Тенденции и перспективы развития в

условиях глобализации. Выпуск 11 20-21 февраля 2016 г.

9. Влияние анемического синдрома на течение хронического пиелонефрита у детей./Аслонова Д.Ш., Юлдошев Б.А., Холова Н.Н., Ахмеджанова Н.И.// Республиканской научно-практической конференции молодых учёных-22-декабря 2015 г.

10. Биология ва тиббиёт муаммолари халқаро илмий журнал № 2 (87) 2016. 24-26 стр. Болаларди буйракларнинг сурункали касаллигида камқонликнинг биокимёвий курсаткичларга таъсири. Аслонова Д.Ш Юлдошев Б.А., Холова Н.Н., Ахмедова Н.И., Абдурасулов Ф.П.