

Механизмы развития и тяжесть синдрома анемии при хронической болезни почек у детей

Е.В. Лысова, Н.Д. Савенкова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Mechanisms for development of anemia and its severity in children with chronic kidney disease

E.V. Lysova, N.D. Savenkova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University

В обзоре литературы обобщены современные сведения о причинах и механизмах развития синдрома анемии при хронической болезни почек у детей. Продемонстрирована связь между тяжестью анемии и состоянием обмена железа, уровнем гепсидина, дефицитом эритропоэтина, изменением уровня HIF-1 и HIF-2 на разных стадиях хронической болезни почек у детей. Приведены данные о значении HIF-1 α в стимуляции эритропоэза на ранних стадиях хронической болезни почек. По результатам исследований показано снижение уровня HIF-1 α на поздних стадиях заболевания.

Ключевые слова: дети, хроническая болезнь почек, синдром анемии, эритропоэтин, гипоксией индуцированный фактор (HIF- α), гепсидин, дефицит железа, стабилизаторы HIF.

The literature review summarizes current information on the causes of and mechanisms for the development of anemia in children with chronic kidney disease. It demonstrates the relationship between the severity of anemia and iron metabolism, hepcidin, erythropoietin deficiency, and changes in the levels of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and HIF-2 in different stages of chronic kidney disease in children. There are data on the value of HIF-1 α in stimulating erythropoiesis in the early stages of chronic kidney disease. The studies have shown a reduction in HIF-1 α in the later stages of this disease.

Key words: children, chronic kidney disease, anemia, erythropoietin, hypoxia-inducible factor 1 α , hepcidin, iron deficiency, HIF stabilizers.

Анемия, развивающаяся при хронической болезни почек, нормохромная нормоцитарная; уровень гемоглобина может снижаться до 50–80 г/л; при появлении дефицита железа имеет место гипохромная микроцитарная анемия [1]. Анемия при хронической болезни почек является гипопролиферативной, морфологически неотличимой от анемии при хронических заболеваниях [2].

Анемию диагностируют при хронической болезни почек у детей старше 15 лет, если концентрация гемоглобина ниже 130 г/л у мальчиков и ниже 120 г/л у девочек, у детей в возрасте от полугода до 5 лет, если концентрация гемоглобина ниже 110 г/л, у детей 5–12 лет ниже 115 г/л и у детей 12–15 лет ниже 120 г/л [3]. Данные об уровне гемоглобина, при котором необходимо начинать обследование по поводу анемии, представлены в руководстве KDIGO (2012) [2, 3].

М. Atkinson и соавт. (2010) выявили расовые особенности показателей гемоглобина у детей на терминальных стадиях болезни почек [4]. По результатам исследования, афроамериканская раса имеет более низкие значения гемоглобина при хронической болезни почек по сравнению с белой. Уровень гемоглобина наиболее различается на нижних границах распределения в каждой популяции [4].

© Е.В. Лысова, Н.Д. Савенкова, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:31–36

Адрес для корреспонденции: Лысова Елена Валентиновна – асп. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Савенкова Надежда Дмитриевна – д.м.н., проф., зав. той же кафедрой 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Причиной развития анемии при хронической болезни почек является дефицит эритропоэтина и железа, а также ряд других факторов: уменьшение продолжительности жизни эритроцитов (в результате метаболического ацидоза), содержание в крови ингибиторов эритропоэтина, гемолиз, кровопотери, гиперпаратиреозидизм, алюминиевая интоксикация, повышение активности протеаз и гликозидаз, инфекции, нарушение гормонального гомеостаза [5]. Основные причины анемии при хронической болезни почек у детей [6]:

- дефицит эритропоэтина;
- недостаток железа при кровопотери вследствие флэбэктомии, гемодиализа, менструации, желудочно-кишечных потерь, при недостатке железа в питании и недостаточном всасывании в желудочно-кишечном тракте, при истощении запасов железа во время терапии эритропоэтин-стимулирующими препаратами;
- хроническое воспаление: активация системы комплемента на диализе, системные воспалительные заболевания, хирургические процедуры;
- подавление костного мозга: факторы ингибирования, гиперпаратиреозидизм, лекарства (иммуносупрессивные препараты);
- повышенный красноклеточный оборот: дефицит карнитина, основное почечное заболевание (гемолитико-уремический синдром);
- нарушение питания: недостаток витамина B12 и/или фолатов, дефицит карнитина;
- интоксикация алюминием.

Механизм, приводящий к дефициту синтеза эритропоэтина почками, до конца не изучен. В соответствии

с основной теорией дефицит эритропоэтина объясняется прогрессивным снижением количества перитубулярных фибробластоподобных интерстициальных клеток в почках, продуцирующих это вещество [7].

Когда показатели гематокрита в пределах нормы, синтезируется низкий уровень эритропоэтина. Синтез эритропоэтина осуществляется фибробластами в глубоком корковом слое и поверхностном внешнем слое мозгового вещества [8]. Необходимость в увеличенном синтезе эритропоэтина при анемии предполагает прогрессивный рост интерстициальных фибробластов, который распространяется в направлении от коры к капсуле и внутреннему слою мозгового вещества. Даже при максимальной стимуляции менее чем 20% фибробластоподобных клеток продуцируют эритропоэтин. М. Nangaku и соавт. (2007) предположили, что существует еще одна подгруппа специализированных интерстициальных клеток, которые могут вырабатывать эритропоэтин [8]. Основным фактором, определяющим синтез эритропоэтина, является транскрипция его гена в почках, что связано с местным напряжением кислорода в тканях. Синтезирование находится в обратной зависимости от наличия кислорода как эффективная ответная реакция, которая контролирует эритропоэз [8]. Снижение напряжения кислорода в почках продемонстрировано в ряде экспериментальных моделей хронической болезни почек. Это привело к широкому признанию того, что хроническая гипоксия почек является окончательным механизмом, ведущим к прогрессированию болезни почек [9]. В этих условиях, при низкой напряженности кислорода в тканях накапливаются факторы транскрипции — факторы индуцируемые гипоксией (hypoxia-inducible factors, HIF's), которые играют важную роль в кислородно-чувствительном механизме и репаративных реакциях [9].

Факторы, индуцированные гипоксией, — HIF-1 и HIF-2, являются ключевыми медиаторами клеточного гомеостаза кислорода, контролируют передачу кислорода тканям и адаптацию к кислородному истощению путем регуляции экспрессии генных продуктов, включающихся в клеточный энергетический метаболизм, вазомоторную регуляцию, транспорт глюкозы, эритропоэз, ангиогенез, апоптоз, клеточную пролиферацию и другие процессы, влияя как на межклеточное взаимодействие, так и взаимодействие клетка—субстрат [10].

HIF-1 α субъединицы обнаружены в клетках почек — в кортикальном и модулярном слоях, в S-тельцах и гломерулярных клетках. В регуляции эритропоэза почки играют очень важную роль, поскольку служат основным физиологическим кислородным сенсором, отвечая на системную гипоксию быстрым увеличением продукции эритропоэтина в почечных интерстициальных клетках. Печень также участвует в выработке этого вещества, но в значительно меньшем количестве, и при нарушении продукции эритропоэтина в почках

внепочечный синтез не может компенсировать его почечные потери. Главным регулятором продукции эритропоэтина является HIF-1 α , который был открыт при изучении регуляции эритропоэтина. Однако в настоящее время показано, что и HIF-2 принимает участие в регуляции эритропоэза как в печени, так и в почках, но в печени его значение более выражено [11].

Гены, которые активируют HIF, можно схематически классифицировать на три функциональные группы, которые могли бы остановить прогрессирование хронической болезни почек [9]: белки, участвующие в эритропоэзе, увеличивают поставку кислорода тканям, например, эритропоэтин, трансферрин, рецептор трансферрина, гем оксигеназа-1; белки, которые повышают локальную доставку кислорода в ткани, например, белки синтеза оксида азота и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF); белки, требующиеся для адаптации к анаэробному клеточному метаболизму: транспортер глюкозы-1 и большинство гликолитических ферментов [9].

Фактор (VEGF) играет физиологическую и патофизиологическую роль. В почках фактор VEGF экспрессируется в висцеральных эпителиальных клетках клубочка, проксимальных и дистальных извитых канальцах и может вызвать нефрогенез и васкулогенез. Это обеспечивает клеточную пролиферацию, дифференциацию, способствует выживанию и ремоделированию интерстициальной матрицы. Таким образом, HIF-1 α путем активирования фактора VEGF оказывает благотворное влияние на почечную ткань [12]. С другой стороны, HIF-1 α стимулирует экспрессию профиброгенных генов, таких как тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP1), фактор роста соединительной ткани (CTGF) и ингибитор активатора плазминогена-1, тем самым HIF-1 α ускоряет фиброзирование тканей путем активации факторов профиброгенеза [12].

По данным К. Kimura и соавт. (2008), постоянный синтез HIF-1 α эпителиальными клетками канальцев почек способствует развитию интерстициального фиброза [13]. Результаты V. Naase (2006) подтверждают, что активация HIF-систем связана с развитием и прогрессированием ренального фиброза [11].

Однако в работе Т.-W. Hung и соавт. (2013) [14] повышенный уровень HIF-1 α был зарегистрирован у тех лиц, кто не имел значительного повреждения почек и фиброза. Авторы показали, что синтез HIF 1 α снижен при выраженном фиброзе и при нарушении скорости клубочковой фильтрации. Более высокий уровень HIF-1 α наблюдался при менее тяжелом повреждении почек [14]. Интенсивность синтеза HIF-1 α в почках играет роль в патогенезе хронической болезни почек. Выявлено, что выраженность синтеза HIF-1 α обратно пропорциональна скорости клубочковой фильтрации и степени фиброзирования ткани. Т.-W. Hung и соавт. предположили, что высокий уровень HIF-1 α дает положительный

эффект, когда его действие происходит на ранних стадиях заболевания почек [14].

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

Важно отметить, что в настоящее время широко изучается окислительный стресс и его влияние при хронической болезни почек [9]. Уремические токсины, которые циркулируют между одноядерными клетками, бионесовместимым диализатором, загрязненным диализатором и инфекцией, могут выступать в качестве триггеров окислительного стресса [9]. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью на диализе снижен уровень витаминов С и Е, селена и β -каротина и отмечается более низкая активность антиоксидантных ферментов – параоксоназы, каталазы супероксиддисмутазы, гемоксигеназы и глутатионпероксидазы [9]. В литературе имеется несколько исследований, оценивающих влияние окислительных процессов на прогрессирование хронической болезни почек у детей.

E. Nared и соавт. (2012) изучили гипоксию и биомаркеры окислительного стресса у детей с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе [9]. В исследование были включены 40 пациентов и 20 здоровых детей. Результаты показали, что общая антиоксидантная способность значительно ниже у пациентов с хронической болезнью почек как до, так и после диализа, чем у здоровых детей. Общая пероксидазная способность, индекс окислительного стресса и уровень фактора VEGF выше у пациентов до и после диализа в сравнении с группой здоровых детей. Уровень лактата и HIF-1 α значительно выше до диализа, чем в контрольной группе здоровых детей. До диализа общая антиоксидантная способность и отношение лактат/пируват ниже, чем после диализа. До диализа уровень фактора VEGF прямо пропорционально связан с уровнем пирувата. HIF-1 α и индекс окислительного стресса прямо пропорционально связаны с общей пероксидазной способностью, но обратно пропорционально коррелируют с общей антиоксидантной способностью. После диализа прослеживается обратно пропорциональная связь HIF-1 α с общей пероксидазной способностью и индексом окислительного стресса, последний положительно коррелирует с общей пероксидазной способностью. В результате проведенного исследования авторы пришли к заключению, что у пациентов с хронической болезнью почек имеет место значительная тканевая гипоксия с окислительным стрессом [9].

Также в настоящее время широко исследуется новый уремический токсин – сульфат индоксила (Indoxyl sulfate) и его влияние на прогрессирование хрониче-

ской болезни почек [14]. Сульфат индоксила ускоряет прогрессирование заболевания. Это вещество является метаболитом триптофана пищевых белков и синтезируется в печени из индола, который вырабатывается кишечной флорой, в том числе кишечной палочкой. Сульфат индоксила выводится с мочой, при снижении скорости клубочковой фильтрации накапливается в сыроворотке из-за его сниженного почечного клиренса [15].

Другой важной причиной анемии при хронической болезни почек является «абсолютный» или «функциональный» дефицит железа. Абсолютный дефицит железа возникает тогда, когда запасы железа истощаются в результате повышенной потери или сниженного потребления с пищей. Функциональный дефицит железа возникает, когда сохраняется повышенная потребность в железе для синтеза гемоглобина, нарушается транспорт железа [5–7].

В ретроспективном исследовании R. Вагоссо и соавт. (2011) выявлена различная частота дефицита железа в зависимости от стадии заболевания у детей. Дефицит железа определялся как снижение уровня ферритина и насыщения трансферрина <20% в сыроворотке крови. Дети, получающие препараты железа, рассматривались как имеющие дефицит железа (т.е. включены в исследование). Дефицит железа присутствовал у 42% всех пациентов с хронической болезнью почек, у детей с дефицитом железа синдром анемии наблюдался в 42,9% случаев. Более высокая частота встречаемости дефицита железа выявлена у девочек (64,3%). Частота встречаемости дефицита железа у детей с анемией повышалась с 4,3% на 2-й стадии хронической болезни почек до 29,6% на 3-й стадии болезни ($p < 0,03$) [16].

M. Atkinson и соавт. (2012) описали связь между общими маркерами железа и уровнем гемоглобина у детей с хронической болезнью почек. Показано, что скорость клубочковой фильтрации связана с уровнем гемоглобина. В группе детей с высоким уровнем ферритина отмечена связь с низкими значениями гемоглобина. Сниженные показатели железа сыворотки в ассоциации с нормальным или повышенным уровнем ферритина и уровнем гемоглобина ниже среднего являются индикаторами железодефицитного кроветворения [17].

Роль универсального гуморального регулятора метаболизма железа выполняет гепсидин – синтезируемый в печени 25-аминокислотный пептид, богатый цистеином, с 4 дисульфидными мостиками. Человеческий гепсидин образуется из С-терминальной части 84-аминокислотного предшественника [18]. Впервые гепсидин был изолирован из мочи S. Park и соавт. [19]. В дальнейшем этот пептид был выделен также из плазмы. Пропептид гепсидина кодируется м-РНК, генерируемой 3-м экзоном USF-2 гена, расположенного на хромосоме 19 [18].

Основное действие гепсидина заключается в связывании и усвоении железа с помощью белка-транс-

портера – ферропортина, который представлен на энтероцитах, макрофагах и гепатоцитах. В нормальных условиях железо проникает в организм путем адсорбции через двенадцатиперстную кишку и теряется с эпителием и при кровопотерях. При повышенном уровне гепсидина его действие направлено на связывание и блокировку ферропортина, тем самым гепсидин предотвращает всасывание железа из желудочно-кишечного тракта, а также уменьшает высвобождение железа из макрофагов и паренхиматозных органов. Это в свою очередь приводит к снижению как уровня железа сыворотки, так и насыщения трансферрина и к снижению запасов железа через некоторое время. Существуют следующие регуляторы уровня гепсидина в крови: запасы железа, анемия, гипоксия, воспаление [20].

При анемиях и гипоксии наблюдается уменьшение экспрессии гена гепсидина, что ведет к увеличению захвата железа как из макрофагов, так и из кишечника. При гипоксии происходит увеличение гипоксией индуцированного фактора HIF-1 α , который контролирует экспрессию гена эритропоэтина, тем самым включаясь в метаболизм железа. HIF, как и эритропоэтин синтезируется в почках и непосредственного взаимодействия между гепсидином и HIF, видимо, происходить не может, однако прослеживается опосредованное влияние этих гормонов на метаболизм железа. Параллельно происходит увеличение уровня эритропоэтина и эритропоэтической активности, что ведет к быстрой мобилизации железа из ретикулоэндотелиальных клеток и использованию его для синтеза гемоглобина [18].

В исследовании, проведенном J. Zaritsky и соавт. (2009) у 48 детей со II–IV стадией хронической болезни почек, 26 детей, находившихся на диализе, и 32 взрослых со II–IV стадией хронической болезни почек, уровень сывороточного гепсидина сравнивался с таковым в контрольной группе детей и взрослых. У детей как на додиализном этапе, так и на терминальных стадиях хронической почечной недостаточности уровень гепсидина оказался значительно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) [21].

Кроме железодефицита и дефицита эритропоэтина, причинами анемии при хронической болезни почек могут быть хроническое воспаление, гиперпаратиреозидизм, дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты, дефицит L-карнитина, побочные эффекты лекарственной терапии (в частности, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) и др. [5–7].

В исследование M. Atkinson и соавт. (2014) были включены 133 ребенка в возрасте от 1 года до 16 лет с хронической болезнью почек II–IV стадии. Показано, что повышенный уровень гепсидина ассоциированы с сниженным показателем гемоглобином и с высоким риском развития анемии. Выявлена обратная связь между повышенными уровнями гепсидина и снижением скорости клубочковой фильтрации

($r = 0,22$; $p = 0,01$) и прямая связь между уровнем гепсидина и уровнем ферритина ($r = 0,22$; $p = 0,01$) [22].

Как известно, частота и тяжесть анемии нарастают по мере ухудшения почечных функций [6]. Показано, что частота выявления анемии у детей на III стадии хронической болезни почек составляет 73%, на IV стадии – 87% и на V стадии >93% [23].

По результатам исследования J. Fadowski и соавт. [24], у 340 детей с хронической болезнью почек установлена линейная зависимость между уровнем гемоглобина и скоростью клубочковой фильтрации с использованием иогексола для ее определения. При снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 43 мл/мин/1,73 м² наблюдалась линейная зависимость – 3 г/л снижения уровня гемоглобина на 5 мл/мин уменьшения скорости клубочковой фильтрации. При скорости клубочковой фильтрации выше 43 мл/мин/1,73 м² эта зависимость оказалась незначимой (1 г/л снижения уровня гемоглобина на 5 мл/мин уменьшения скорости клубочковой фильтрации) [24].

В других исследованиях показано, что частота развития нефрогенной анемии коррелирует со степенью тяжести хронической болезни почек: при клиренсе эндогенного креатинина более 60 мл/мин/1,73 м² анемия выявляется у 1% больных, а при клиренсе эндогенного креатинина менее 60 мл/мин/1,73 м² – у 25% больных [25].

В исследовании, проведенном A. Staples и соавт. (2009), участвовали 2779 детей в возрасте 2 лет и старше с хронической болезнью почек II–V стадии. Дети, находившиеся на диализе, и после успешной трансплантации почки в исследование не включались. Частота выявления анемии составила от 18,5% при II стадии до 68% при V стадии болезни [26].

В работе P.A. Жетишева и A.M. Мамбетовой [27] были обследованы 22 ребенка, разделенные на две группы по степени тяжести хронической болезни почек различной этиологии. Группа сравнения – 12 здоровых детей со средним уровнем гемоглобина 130,3 \pm 2,2 г/л. В группе детей с хронической болезнью почек I–II стадии анемия была обнаружена у 53,8%, в группе у детей со II–III стадией болезни – у 55,5%. В 1-й группе ни у кого из детей с приобретенной патологией почек анемии не выявлено, но отмечался более низкий уровень эритропоэтина по сравнению со здоровыми детьми. Среди детей с врожденной патологией наоборот не обнаружено угнетение синтеза эритропоэтина и отмечена тенденция к более высокому его уровню, чем у здоровых детей без анемии. Выявлена сильная обратная связь между уровнем гемоглобина, количеством эритроцитов и содержанием эритропоэтина. У детей 2-й группы с азотемическими стадиями хронической почечной недостаточности отмечено выраженное снижение уровня эритропоэтина по сравнению со здоровыми детьми [27].

Г.А. Маковецкая и соавт. [28] при обследовании у 428 детей с хронической болезнью почек выявили

прогрессирующее нарастание анемии на III–IV стадии и V стадии болезни.

Нами обследован 41 ребенок с анемией при хронической болезни почек. В 1-ю группу вошли 24 пациента в додиализной стадии, в том числе 7 получали терапию препаратами железа и эритропоэтином, а 17 лечение не получали. У 10 (60%) была II стадия болезни, у 3 детей – III стадия, у 3 детей – IV стадия, у 1 ребенка – V стадия. Во 2-ю группу вошли 17 пациентов, находившихся на диализе, (12 – на гемодиализе, 5 – на перитонеальном диализе), которые получали терапию препаратами эритропоэтина и железа, из них у 2 детей была IV стадия, более чем у 15 детей – V стадия болезни. У детей 2-й группы уровень эритропоэтина составлял $55,03 \pm 12,08$ мМЕ/л, уровень HIF-1 α – $0,025 \pm 0,064$ нг/мл ($M \pm m$) [28]. У детей 1-й группы, не получавших препаратов эритропоэтина и железа, выявлен неизменный уровень эритропоэтина ($27,89 \pm 4,7$ мМЕ/л) и повышенный уровень HIF-1 α ($0,058 \pm 0,01$ нг/мл, при норме $0,043 \pm 0,007$ нг/мл). Установлено, что у детей, находившихся на диализе, получавших терапию препаратами железа и эритропоэтина, уровень HIF-1 α в крови статистически достоверно ниже, чем у пациентов на додиализной стадии, не получавших терапию ($p < 0,05$). Результаты дают основание полагать, что HIF-1 α играет роль в стимуляции эритропоэза на ранних стадиях хронической болезни почек у детей [29].

Синдром анемии у детей с хронической болезнью почек связан с многочисленными неблагоприятными последствиями, частой заболеваемостью, повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, снижением качества жизни и толерантности к физической нагрузке [5–7]. Среди подростков, находящихся на гемодиализе, снижение уровня гемоглобина явилось сильным и независимым индикатором смертности [5–7].

Тяжелая анемия при хронической болезни почек увеличивает риск смерти у детей, у которых начата диализная терапия [6, 7]. Увеличение риска госпитализации у детей с анемией отмечено не только у пациентов, находящихся на диализе, но и при додиализной стадии болезни [5–7]. A. Staples и соавт. (2009) продемонстрировали, что анемия связана с увеличением риска гос-

питализации на 40% у детей на II стадии хронической болезни почек [26]. Анемия, как известно, повышает риск гипертрофии левого желудочка, которая преобладает у детей с хронической болезнью почек, и повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Эта связь прослежена у пациентов и на диализе, и на додиализных стадиях болезни [6].

Показано, что сниженные значения гемоглобина коррелируют с гипертрофией миокарда левого желудочка у детей с хронической болезнью почек. У больных на ранних стадиях болезни отмечена обратная связь между концентрацией гемоглобина и гипертрофией левого желудочка [30]. По данным M. Atkinson и соавт. (2010), анемия, независимо от других факторов, включая основной диагноз, гипертензию, стадию болезни, повышает риск прогрессирования хронической болезни почек [23]. Связь между синдромом анемии и гипертрофией миокарда левого желудочка прослежена в недавнем исследовании у детей на перитонеальном диализе [31]. Выявлено значительное повышение смертности у детей, получающих перитонеальный диализ (от 2 до 5% через 12 мес, от 4 до 8% через 24 мес и от 10 до 11% через 36 мес; $p=0,03$) и имеющих средней уровень гемоглобина < 110 г/л [31].

Коррекция анемии снижает смертность детей с хронической болезнью почек [5–7, 32]. Лечение анемии с использованием препаратов, стимулирующих эритропоэз, улучшает качество жизни, аппетит, повышает толерантность к физическим нагрузкам [5–7].

Заключение

При хронической болезни почек у детей обнаружена связь между тяжестью анемии и состоянием обмена железа, уровнем гепсидина, дефицитом эритропоэтина и изменением уровня HIF(1–2), дефицитом витаминов B₁₂ и фолатов сыворотки. В новой стратегии терапии анемии при хронической болезни почек планируется разработать HIF-стабилизаторы, которые стимулируют факторы, индуцированные гипоксией (hypoxia inductor factors – HIF's) при их сниженном синтезе, а также препараты, воздействующие на гены эритропоэтина, для стимуляции его синтеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей: руководство для врачей. Ст-Петербург: Питер 2001; 351–358. (Papayan A.V., Zhukova L. Ju. Anemia in children: Guide for Physicians. St-Petersburg: Piter 2001; 351–358.)
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney International 2012; 2: Suppl: 331–335.
3. Практические клинические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012. Нефрология и диализ 2012; 15: 1: 14–53. (Clinical Practice Guideline KDIGO for Anemia in Chronic Kidney Disease 2012. Nefrologiya i dializ 2012; 15: 1: 14–53.)
4. Atkinson M.A., Pierce C.B., Zack R.M. et al. Hemoglobin differences by race in children with CKD. Am J Kidney Dis 2010; 55: 6: 1009–1017.
5. Koshiy S.M., Geary D.F. Anemia in children with chronic kidney disease. Pediat Nephrol 2008; 23: 209–219.
6. Avner E.D., Harmon W.E., Niaudet P., Yoshikawa N. Pediatric Nephrology. In: R. VanDeVoorde, B.A. Warady. Management of Chronic Kidney Disease, Sixth Completely Revised, Updated and Enlarged Edition, Volume 2. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008; 1660–1692.
7. Atkinson M.A., Furth S.L. Anemia in children with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2011; 7: 635–641.
8. Nangaku M., Eckardt K.U. Hypoxia and the HIF system in kid-

- ney disease. *J Mol Med* 2007; 85: 12: 1325–1330.
9. *Hamed E.A., El-Abaseri T.B., Mohamed A.O. et al.* Hypoxia and oxidative stress markers in pediatric patients undergoing hemodialysis: cross section study. *BMC Nephrol* 2012; 13: 136.
 10. *Левина А.А., Макешова А.Б., Мамукова Ю.И. и др.* Регуляция гомеостаза кислорода. Фактор, индуцированный гипоксией (HIF) и его значение в гомеостазе кислорода. *Педиатрия* 2009; 88: 4: 92–97. (Levina A.A., Kasenova A.B., Mamukova Ju.I. et al. Regulation of homeostasis of oxygen. Factor-inducible hypoxia (HIF) and its significance in oxygen homeostasis. *Pediatriya* 2009; 88: 4: 92–97.)
 11. *Haase V.H.* Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: 271–281.
 12. *Gunaratnam L., Bonventre J.V.* HIF in kidney disease and development. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 9: 1877–1887.
 13. *Kimura K., Iwano M., Higgins D.F. et al.* Stable expression of HIF-1alpha in tubular epithelial cells promotes interstitial fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: 4: 1023–1029.
 14. *Hung T.W., Liou J.H., Yeh K.T. et al.* Renal expression of hypoxia inducible factor-1α in patients with chronic kidney disease: a clinicopathologic study from nephrectomized kidneys. *Indian J Med Res* 2013; 137: 1: 102–110.
 15. *Bolati D., Shimizu H., Yisireyli M. et al.* Indoxyl sulfate, a uremic toxin, downregulates renal expression of Nrf2 through activation of NF-κB. *BMC Nephrology* 2013; 14: 56.
 16. *Baracco R., Saadeh S., Valentini R.* Iron deficiency in children with early chronic kidney disease. *Pediat Nephrol* 2011; 26: 11: 2077–2080.
 17. *Atkinson M.A., Pierce C.B., Fadrowski J.J.* Association between common iron store markers and hemoglobin in children with chronic kidney disease. *Pediat Nephrol* 2012; 27: 12: 2275–2283.
 18. *Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В.* Гепсидин как регулятор гомеостаза железа. *Педиатрия* 2008; 87: 1: 67–74. (Levina A.A., Kochetova T.V., Svetaeva N.V. Hepcidin as a regulator of iron homeostasis. *Pediatriya* 2008; 87: 1: 67–74.)
 19. *Park C.H., Valore E.V., Waring A.J. et al.* Hepcidin: a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001; 276: 11: 7806–7810.
 20. *Coyne D.W.* Hepcidin: utility as a diagnostic tool and therapeutic target. *Kidney Int* 2011; 80: 3: 240–244.
 21. *Zaritsky J., Young B., Wang H.J. et al.* Hepcidin—a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 6: 1051–1056.
 22. *Atkinson M.A., Kim J.Y., Roy C.N. et al.* Hepcidin and risk of anemia in CKD: a cross-sectional and longitudinal analysis in the CKiD cohort. *Pediat Nephrol* 2015; 30: 4: 635–643.
 23. *Atkinson M.A., Martz K., Warady B.A., Neu A.M.* Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS. *Pediat Nephrol* 2010; 25: 9: 1699–1706.
 24. *Fadrowski J.J., Pierce C.B., Cole S.R. et al.* Hemoglobin decline in children with chronic kidney disease: baseline results from the chronic kidney disease in children prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 2: 457–462.
 25. *Hollowell J.G., Van Assendelft O.W., Gunter E.W. et al.* Hematological and iron-related analytes — reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988–1994. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat Vital Health Stat* 2005; 247: 1–156.
 26. *Staples A.O., Wong C.S., Smith J.M. et al.* Anemia and risk of hospitalization in pediatric chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1: 48–56.
 27. *Жетисуев Р.А., Мамбетова А.М.* Анемический синдром у детей и подростков с хронической почечной недостаточностью. *Педиатрия* 2005; 4: 39–41. (Zhetishev P.A., Mambetova A.M. Anemic syndrome in children and adolescents with chronic renal failure. *Pediatriya* 2005; 4: 39–41.)
 28. *Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Балашова Е.А.* Особенности формирования анемии при хронической болезни почек у детей. *Педиатрия* 2009; 88: 3: 6–12. (Makovetska G.A., Mazur L.I., Balashova E.A. Features of formation of anemia in chronic kidney disease in children. *Pediatriya* 2009; 88: 3: 6–12.)
 29. *Лысова Е.В., Савенкова Н.Д.* Эритропоэтин (ЭПО), гипоксией индуцированный фактор (HIF-1α) у детей с анемией при хронической болезни почек (ХБП). *Рос вестн перинатол и педиат* 2014; 59: 5: Приложение: 107. (Lysova E.V., Savenkova N.D. Erythropoietin (EPO), hypoxia-induced factor (HIF-1α) in children with anemia in chronic kidney disease (CKD). *Ros Vestn Perinatol i Pediat* 2014; 59: 5: Suppl: 107.)
 30. *Mitsnefes M.M.* Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *J Pediat* 2006; 149: 5: 671–675.
 31. *Borzuch-Duzalka D., Bilginer Y., Ha I.S. et al.* Management of anemia in children receiving chronic peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 4: 665–676.
 32. *Игнатова М.С., Лебеденкова М.В., Длин В.В. и др.* Хронические болезни почек: точка зрения педиатра. *Рос вестн перинатол и педиат* 2008; 53: 6: 4–10. (Ignatova M.S., Lebedenkova M.V., Dlin V.V. et al. Chronic kidney disease: the point of view of the pediatrician. *Ros Vestn Perinatol i Pediat* 2008; 53: 6: 4–10.)

Поступила 24.02.15