Клинические и патофизиологические особенности анемии при диабетической нефропатии

С.А. Мартынов

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва
(директор – член-корр. РАМН Г.А. Мельниченко)

Введение

Анемия является одним из основных проявлений снижения функции почек при диабетической нефропатии (ДН), тяжесть которой нарастает по мере прогрессирования почечной недостаточности [1–5]. Развитие анемии вызывает не только снижение толерантности к физическим и умственным нагрузкам, трудоспособности и качества жизни больного, но и является одним из ведущих механизмов прогрессирования поражения почек и важным фактором риска развития макрососудистых осложнений сахарного диабета (СД) [6–7]. В связи с этим диагностика и лечение анемии становятся одним из актуальных вопросов ведения пациентов с ДН, в том числе на ранней стадии поражения почек.

Целью настоящего исследования явилось изучение распространенности, клинических и патофизиологических особенностей анемии у больных ДН.

Материалы и методы

Для изучения распространенности анемии обследовали 1020 человек – 382 больных СД 1 (37,5%) и 638 больных СД 2 (62,5%), проходивших обследование в рамках программы выездных экспедиций мобильного диабетологического центра, а также обратившихся в ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий. Из них ДН была диагностирована у 510 человек (50,0%). У всех больных без ДН функция почек была сохранной (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 60 мл/мин). Состояние функции почек у больных ДН оценивали согласно стадиям хронической болезни почек (ХБП) по рекомендациям National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/DOQI) (табл. 1) [8]. СКФ рассчитывали по формуле Кокрофта–Голта и приводили к стандартной поверхности тела (1,73 м²) [9]. Анемию у больных СД без поражения почек диагностировали по критериям, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения: гемоглобин крови (Hb) < 130 г/л – у мужчин; Hb < 120 г/л – у женщин [10]; при наличии ДН – по критериям выявления анемии у больных ХБП, предложенными NKF/DOQI, – Hb < 135 г/л – у мужчин, Hb < 120 г/л – у женщин [11].

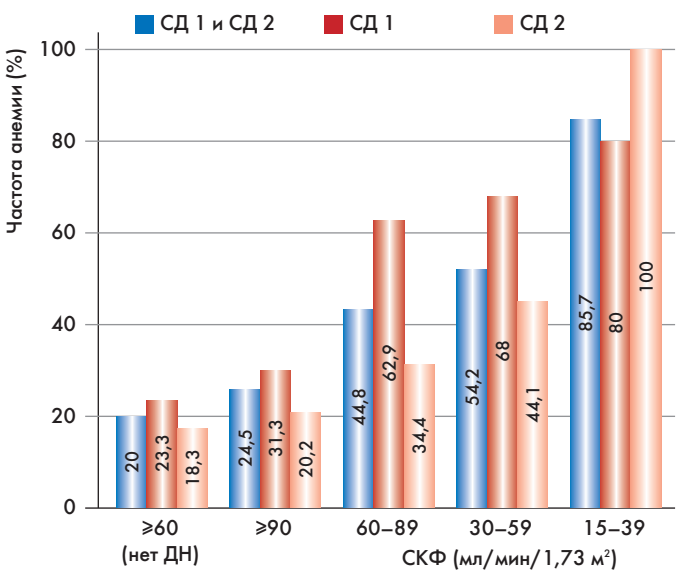

Рис. 1. Частота выявления анемии у больных СД 1 (n=382) и СД 2 (n=638) в зависимости от фильтрационной функции почек:
ДН – диабетическая нефропатия; СД – сахарный диабет;
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Таблица 1

Стадии хронического заболевания почек		
Стадия	Характеристика	СКФ (мл/мин/1,73 м²)
1	Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ	≥90
2	Поражение почек с начальным снижением СКФ	60–89
3	Умеренная степень снижения СКФ	30–59
4	Выраженная степень снижения СКФ	15–29
5	Почечная недостаточность	<15 (или диализ)

Сравнительный анализ частоты выявления анемии при диабетическом и недиабетическом поражении почек проводили между 92 больными с протеинурической стадией ДН при СД 1 и 230 больными с морфологически подтвержденным диагнозом первичного хронического гломерулонефрита (ХГН). Характеристика обследованных больных представлена в табл. 2.

Для уточнения связи развития анемии с выработкой эндогенного эритропоэтина (ЭПО) у 94 больных ДН (29 человек (30,9%), страдающих СД 1, и 65 человек (69,1%) с СД 2) изучали концентрацию ЭПО в сыворотке крови. Определение ЭПО проводилось методом иммуноферментного анализа набором «EPO ELISA Biomerica». Референсные значения ЭПО составляли от 4,3 до 32,9 мМЕ/мл. У этих же больных оценивали состояние обмена железа в организме. Железо сыворотки определяли с помощью фотометрического, а ферритин и трансферрин сыворотки – иммунотурбидиметрического метода с использованием диагностических наборов «Roche». Также рассчитывали степень насыщения трансферрина (НТ). Значение ферритина < 100 нг/мл оценивали как снижение запасов железа в организме, а НТ < 20% – как низкую его биодоступность. Пациенты с СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² и/или получающие терапию средствами, стимулирующими эритропоэз (ССЭ), не были включены в исследование.

Для статистической обработки данных рассчитывали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение, достоверность различий оценивали с помощью теста Mann–Whitney. Для проверки статистической значимости различий частотных показателей использовали критерий χ^2 по Pearson. Оценку связей между исследуемыми показателями проводили с помощью непараметрического корреляционного анализа по Spearman. Для выделения факторов, обладающих самостоятельной достоверной связью, использовали многофакторный логистический регрессионный анализ. Достоверным считали различия $p<0,05$; $0,05\leq p<0,1$ рассматривали как тенденцию к различию.

Результаты и их обсуждение

Распространенность анемии у больных СД без ДН

Популяционные исследования выявили, что больные СД более подвержены риску развития анемии, по сравнению с населением, не страдающим диабетом при одинаковом уровне функции почек и запасов железа в организме [12, 13]. В нашем исследовании из 510 больных СД 1 и СД 2 без ДН анемия выявлялась у 20%. Среди пациентов СД 1 и СД 2 не было различия в частоте выявления анемии – 23,3% и 18,3% соответственно (см. рис. 1). Распространенность анемии среди женщин была достоверно больше, чем у мужчин (23,0% и 15,6%, соответственно (χ^2=4,1; p<0,05)), что в 2–3 раза больше общепопуляционных значений, где ее частота составляет 10,3% у женщин и 4,3% у мужчин [14]. Высокая частота анемии у женщин в большей степени была обусловлена группой больных СД 1, где она выявлялась у 35,7% против 7,7% у мужчин (χ^2=19,1; p<0,001), в то время как у больных СД 2 гендерного различия по частоте анемии не имелось. Более высокая распространенность анемии среди женщин, в частности больных СД 1, может быть обусловлена более низким уровнем андрогенов, меньшей приверженностью к никотину и к высокобелковой пище и, в меньшей степени, менструальными кровопотерями.

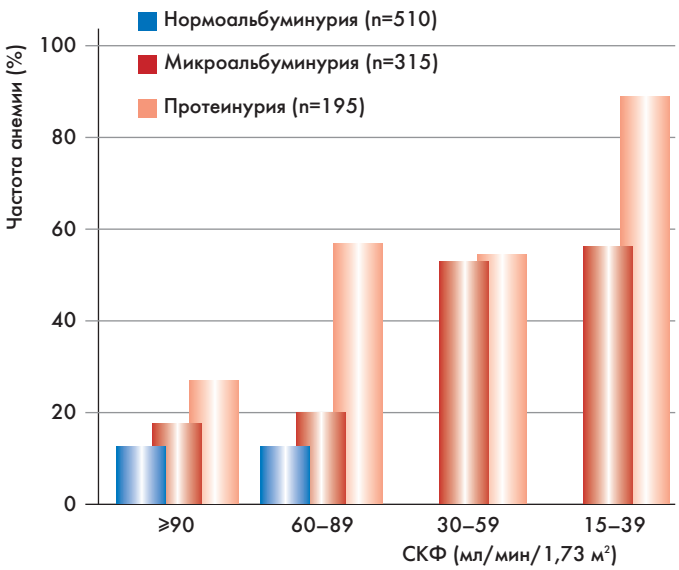

Рис. 2. Распространенность анемии у больных СД 1 и СД 2 в зависимости от альбуминурии и СКФ:
СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

Распространенность анемии у больных ДН

Одной из основных причин анемии у больных СД является формирование диабетического поражения почек. В настоящее время больные ДН составляют бóльшую часть популяции пациентов с хроническим прогрессирующим заболеванием почек [15, 16]. Следовательно, проблема диагностики и лечения почечной анемии в этой когорте больных становится чрезвычайно важной [17–19]. По нашим данным, при ДН анемию диагностировали более часто, чем при отсутствии поражения почек (34,3% и 20,0%, соответственно (χ^2=26,4; p<0,001)). При наличии поражения почек сходство в распространенности анемии среди больных СД 1 и СД 2 исчезало – у больных СД 1 анемия выявлялась более часто, почти у половины пациентов, чем при СД 2 (44,7% и 27,3%, соответственно (χ^2=16,4; p<0,001)), что аналогично данным других авторов [1, 2]. Высокая частота анемии при СД 1 может объясняться более тяжелым течением заболевания, ранним развитием поражения почечного тубулоинтерстиция и быстрым прогрессированием нефропатии в связи с нарушением адаптационных механизмов в клубочках на ранних стадиях ДН [20]. Однако у больных ДН не наблюдалось различия в частоте выявления анемии между полами, как при СД 1, так и при СД 2.

Частота выявления анемии у больных ДН в зависимости от уровня СКФ

Ведущую роль в развитии анемии при ДН играет прогрессирование поражения почек с формированием почечной недостаточности. Большинство авторов отмечают тесную зависимость частоты выявления анемии со степенью снижения функции почек [1, 2, 6, 12], которая выявлена и в нашем исследовании. Так, у больных ДН с нормальной фильтрационной функцией почек (СКФ≥ 90 мл/мин/1,73 м²) частота выявления анемии составляла 24,5%. По мере прогрессирования почечной недостаточности распространенность анемии увеличивалась почти в 2 раза, достигая 44,8% и 54,2% при начальной (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м²) и умеренной (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²) степени снижения филь-

Таблица 2

Характеристика обследованных больных					
	Больные без ДН (n=510)		Больные с ДН (n=510)		Больные ХГН
	СД 1 (n=176)	СД 2 (n=334)	СД 1 (n=206)	СД 2 (n=304)	(n=230)
Возраст (лет)	35,8±12,2	57,0±9,0****	36,4±12,2	61,6±8,8****	31,6±13,4
Длительность заболевания (лет)	11,3±9,3	8,3±7,5***	17,6±9,3	12,2±8,3****	2,8±3,6
Гликированный гемоглобин (%)	8,9±1,9	8,0±1,9****	9,2±2,0	8,8±2,1**	–
Индекс массы тела (кг/м²)	24,4±4,3	30,9±5,1****	24,6±4,3	31,0±5,3****	24,1±4,0
Систолическое АД (мм рт. ст.)	125,1±17,0	142,0±18,4****	129,1±15,0	148,7±21,0****	127,6±12,7
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	77,5±9,4	84,0±11,1****	78,9±7,8	86,6±11,2****	81,8±8,6
Артериальная гипертония (/%)	34,7	86,5****	71,4	95,4****	78,3
Микроальбуминурия (%)	–	–	55,3	66,1**	–
Протеинурия (%)	–	–	44,7	33,9**	100%
ХБП 1–2-я стадии	–	–	80,6	86,8*	76,5
ХБП 3-я стадия	–	–	12,1	11,2	20
ХБП 4-я стадия	–	–	7,3	2,0***	3,5

Примечание. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Частотные показатели указаны в процентах от общего числа больных в данной группе.
Достоверность различий показателей между группами больных с СД 1 и СД 2 рассчитана методами Mann–Whitney и χ^2 по Pearson.
*0,05≤p<0,1; **p<0,05; ***p<0,01; ****p<0,001.
Сокращения: АД – артериальное давление; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; ХГН – хронический гломерулонефрит.

Таблица 3

Концентрация эритропоэтина в сыворотке у больных ДН в зависимости от стадии ДН и уровня СКФ (n=94)		
Стадия ДН и уровни СКФ	Концентрация ЭПО в сыворотке (мМЕ/мл)	
	Без анемии (n=53)	С анемией (n=41)
Микроальбуминурия (n=34)	9,6±5,1 (2,0–23,8)	10, ±4,3 (6,0–15,6)
Протеинурия (n=28)	8,5±5,5 (2,4–23,8)	8,6±4,2 (3,4–17,1)
ХПН (n=32)	8,5±3,4 (4,7–13,5)	8,5±4,1(2,4–19,9)
СКФ ⩾ 90 мл/мин (n=32)	8,8±5,4 (2,0–23,8)	11,2±6,1 (4,4–17,1)
СКФ 60–89 мл/мин (n=30)	9,9±5,0 (3,2–23,8)	8,3±3,41 (3,5–15,2)
СКФ 30–59 мл/мин (n=21)	8,9±4,0 (4,7–13,5)	8,6±4,5 (3,5–19,9)
СКФ 15–29 мл/мин (n=11)	7,6±2,4 (5,0–9,9)	8,3±3,6 (2,4–12,6)

Примечание:
Данные представлены в виде средних значений, их стандартного отклонения и минимального и максимального значения.
Сокращения: ДН – диабетическая нефропатия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ЭПО – эритропоэтин.

трационной функции почек, соответственно (p<0,001). При наступлении выраженного снижения функции почек (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м^2) 85,7% больных ДН страдали анемией, что в 1,5 раза больше, чем при умеренной почечной недостаточности (χ^2=6,5; p<0,05). У больных ДН при СД 1 более часто наблюдали развитие анемии по сравнению с больными ДН при СД 2 на всех стадиях ХБП, за исключением 4-й стадии (рис. 1). По мере снижения фильтрационной функции почек частота выявления анемии возрастала одинаково, но не отличалась у мужчин и женщин. Связь развития анемии от снижения фильтрационной функции почек показала наличие прямой зависимости уровня Hb крови и СКФ (R=0,28; p<0,001).

Зависимость развития анемии от степени альбуминурии

Наличие связи развития анемии со степенью поражения гломерулярного аппарата почек при СД 1 и СД 2 подтверждает увеличение ее частоты и усугубления ее выраженности у больных с протеинурией (ПУ) по сравнению с больными с микроальбуминурией (МАУ) [1, 2]. По нашим данным, при наличии ПУ частота анемии увеличивалась в 2 раза (48,2%, χ^2=57,2; p<0,001) по сравнению с больными с нормоальбуминурией (НАУ) (20,0%) и МАУ (25,7%). Данная связь сохранялась при раздельном анализе – в группе больных СД 1 и СД 2. Следовательно, при формировании стойкой ПУ анемия выявляется у каждого второго больного при прогрессировании заболеваний. Так, по данным M.C. Thomas у больных СД 2 с ПУ и почечной недостаточностью наблюдалось снижение уровня Hb на 1–2 г/дл в год по сравнению с больными с НАУ и сохранной функцией почек, у которых значение Hb было стабильным в течение последующих 5 лет наблюдения [21]. Им же было показано, что при ДН снижение значения Hb крови более чем на 2 г/дл в год отмечается у 50% больных с ПУ и только у 10% больных с НАУ или сохранной функцией почек [22]. Распространенность анемии у больных ДН в зависимости от тяжести поражения почек и прогрессирования почечной недостаточности показана на рис. 2.

Частота и выраженность анемии при диабетическом и недиабетическом поражении почек

В крупнейшем исследовании NHANES III (the Third National Health and Nutritional Survey) было установлено, что при СД распространенность анемии превышает более чем в 2 раза ее частоту у больных без диабета при сопоставимом уровне фильтрационной функции почек (3,8% и 1,8%, соответственно) [13]. Исследование KEEP (The

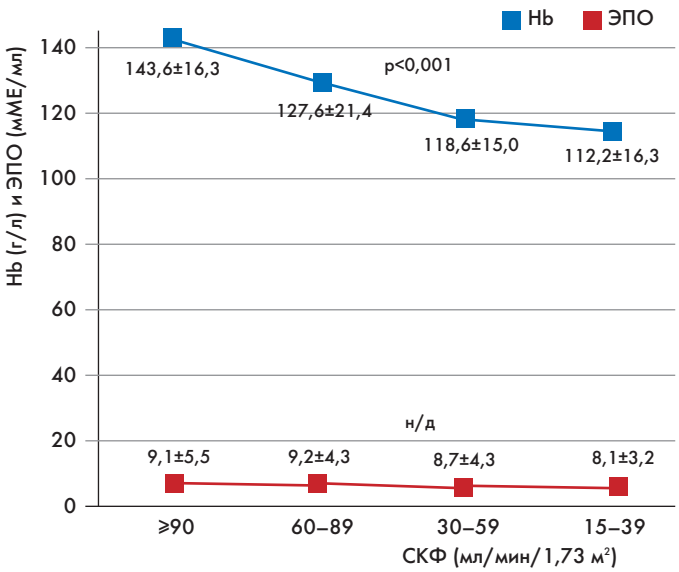

Рис. 3. Средние значения Hb крови и ЭПО сыворотки у больных ДН при СД 1 и 2 типа в зависимости от фильтрационной функции почек (n=94).
ДН – диабетическая нефропатия;
СД – сахарный диабет;
СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
ЭПО – эритропоэтин;
Hb – гемоглобин;
нд – недостоверно.

Kidney Early Evaluation Program) показало, что у больных диабетом, в отличие от людей без СД, анемия выявлялась достоверно чаще при начальном снижении функции почек (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м^2); при СКФ 30–59 мл/мин/м^2 распространенность анемии практически в три раза превышала таковую в группе больных без диабета [12]. Проведенный нами анализ распространенности анемии при ДН у больных СД 1 по сравнению с недиабетическими нефропатиями, в частности первичным ХГН, показал ее большую частоту при диабетическом поражении почек – 57,6% и 33,0%, соответственно (χ^2=16,5; p<0,001). Частота анемии при ДН была сопоставима с ее выявлением при таком морфологическом варианте нефрита, как мезангиокапиллярный (48,5%), характеризующийся как ГН с наиболее активным иммунным воспалением. Более часто анемию наблюдали при ДН, чем при мембранозном гломерулонефрите (ГН) (36,4%, χ^2=3,2; 0,05<p<0,1), диффузном фибропластическом ГН (36,7%, χ^2=4,0; p<0,05), фокально-сегментарном гломерулосклерозе (29,0%, χ^2=8,8; p<0,01) и мезангиопролиферативном нефрите (28,0%, χ^2=17,8; p<0,001). Полученные нами данные согласуются с результатами исследования PAERI (Prevalence of Anemia in Early Renal Insufficiency), при котором анемия у больных ДН выявлялась в 52,7% случаев против 39,4% у больных с заболеванием почек другой этиологии [23].

При начальном снижении фильтрационной функции почек (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м^2) у больных ДН, анемия встречалась в 2,5 раза чаще по сравнению с больными ХГН, (75,0% и 28,0%, соответственно, χ^2=14,8; p<0,001) с одинаково низким уровнем Hb (Hb 112,1±11,6 г/л и 114,6±12,1 г/л). При ДН с нормальным уровнем СКФ и при ее снижении до уровня почечной недостаточности анемия носила более выраженный характер, чем при ХГН – при СКФ ⩾ 90 мл/мин/1,73 м^2 – Hb 113,7±9,9 г/л и 122,5±10,9 г/л, соответственно (p<0,05) и при СКФ 60 < мл/мин/м^2 Hb 101,9±15,0 г/л и 113,4±11,9 г/л, соответственно (p<0,01). Подобные данные были ранее получены E. Ishimura [24].

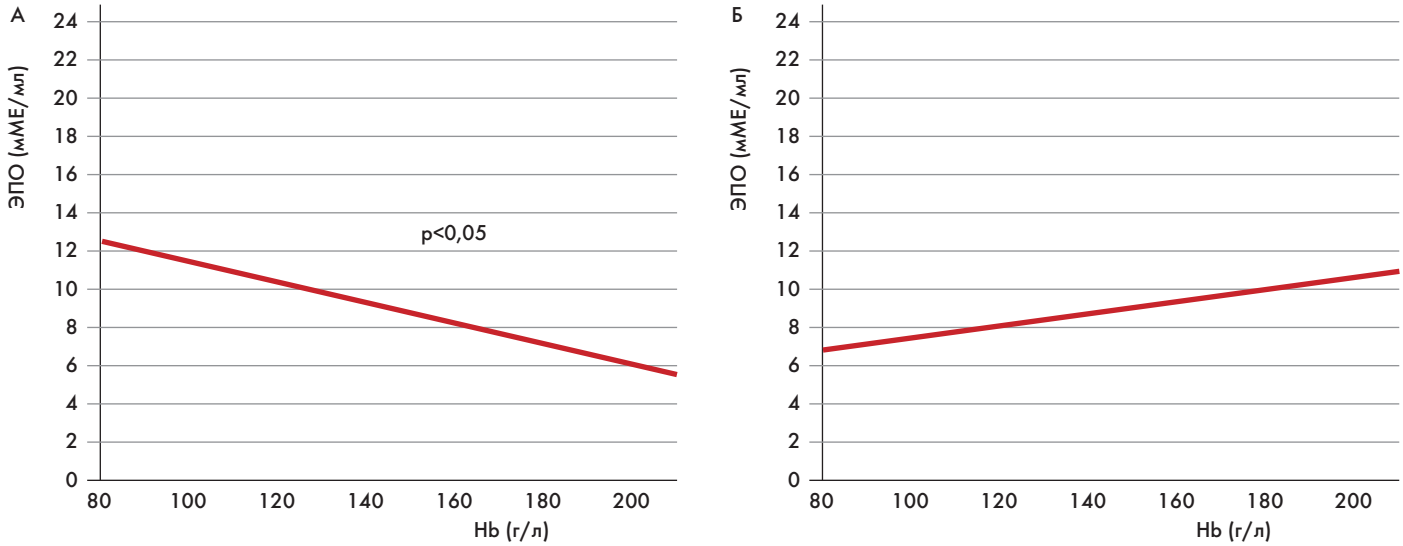

Рис. 4. Взаимосвязь между уровнем ЭПО и Hb у больных ДН:
А – больные ДН с СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м²; В – больные ДН с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²;
ДН – диабетическая нефропатия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЭПО – эритропоэтин; Hb – гемоглобин.

Предикторы уровня Hb у больных ДН

Для уточнения характера взаимосвязи клинико-лабораторных показателей и значения Hb крови нами был проведен множественный регрессионный анализ с пошаговым отбросом переменных. При монофакторном анализе имели значение возраст (p<0,05; Beta= –0,06), длительность СД (p<0,001; Beta= –0,16), СКФ (p<0,001; Beta=0,31), уровень диастолического АД (ДАД) (p<0,001; Beta=0,11), гликированного гемоглобина (HbA_1C) (p<0,05; Beta=0,06) и выраженность альбуминурии (p<0,001; Beta= –0,16). При многофакторном анализе в окончательную модель, наиболее точно предсказывающую уровень Hb, из указанных показателей вошли длительность СД, значение HbA1C, ДАД, СКФ (p<0,001).

Патофизиологические особенности анемии при ДН

Высокая частота анемии и большая ее выраженность у больных ДН сопряжена с целым рядом патофизиологических факторов. Одной из ведущих причин анемии, ее раннего развития у больных СД с поражением почек, является нарушение в процессе образования ЭПО.

В физиологических условиях концентрация ЭПО в крови колеблется от 5 до 30 мМЕ/мл и имеет обратную зависимость от уровня Hb крови [25]. Основным стимулом для продукции ЭПО почками является дефицит O_2 в тканях, который улавливается кислородными сенсорами, отслеживающими его парциальное давление в крови. В ответ на гипоксию клетками почек и различных тканей продуцируется универсальный фактор транскрипции генов, экспрессирующийся в условиях дефицита O_2 – HIF (hypoxia inducible factor), ведущая роль которого заключается в активации транскрипции гена ЭПО в условиях гипоксии [26]. HIF является гетеродимером, состоящим из двух субъединиц – альфа (HIF-1α и HIF-2α) и бета (HIF-1β). Из них наиболее специфичным для анемии является субъединица HIF-α, которая при отсутствии гипоксического стимула быстро разрушается, что является центральным механизмом регуляции его функции. В эксперименте выявлено, что в почечной ткани при гипоксии HIF-1α экспрессируется в эпителиальных клетках, в то время как HIF-2α – в фибробластах и эндотелиальных клетках [27, 28].

Для поддержания нормальной продукции эритроцитов достаточно концентрации ЭПО в пределах около 10–15 мМЕ/мл, но при массивных кровотечениях и тяжелом гемолизе уровень ЭПО увеличивается более чем в сотни раз, что является адекватной компенсаторной реакцией организма на гипоксию и анемию [25]. В нашем исследовании по мере снижения фильтрационной функции почек мы наблюдали достоверное снижение уровня Hb крови без изменения со стороны концентрации ЭПО в сыворотке (рис. 3). Мы установили, что у больных с анемией и без анемии концентрация ЭПО в крови в зависимости от стадии ДН и уровня СКФ значимо не различалась, хотя при снижении Hb продукция ЭПО должна быть усиленной (см. табл. 3). Повышение выработки ЭПО в ответ на анемию была показана и у больных с анемией непочечного происхождения [29, 30].

Установлено, что при прогрессирующих заболеваниях почек продукция ЭПО почками в ответ на анемию может быть сохранена при уровне СКФ более 30–40 мл/мин/1,73 м² [29, 31]. В группе обследованных нами больных ДН при СД 1 и СД 2 наличие экспоненциальной, т.е. обратной связи между уровнями Hb и ЭПО отметили у больных без анемии (R=–0,35; p<0,01). Оценка этой связи в зависимости от фильтрационной функции почек выявила ее наличие только у больных с СКФ ≥60 мл/мин/1,73 м² (R=–0,29; p<0,05) (рис. 4). Данная связь оставалась достоверной и усиливалась по мере повышения уровня фильтрационной функции почек: при СКФ≥70 мл/мин/1,73 м² – R=–0,41; p<0,01, при СКФ≥80 мл/мин/1,73 м² – R=–0,44; p<0,01, и при СКФ≥90 мл/мин/1,73 м² – R=–0,52; p<0,01.

Следовательно, по данным нашего исследования, в популяции больных ДН связь уровня Hb крови и ЭПО отсутствовала уже при снижении СКФ менее 60 мл/мин, что может указывать на более раннее развитие нарушения ответа организма на анемию. Предположение о наличии неадекватной выработки ЭПО подтверждает выявленное нами отсутствие повышения концентрации ЭПО в сыворотке при снижении уровня Hb по мере нарастания ХПН и различий в уровне ЭПО у больных с анемией и без анемии на различных стадиях ДН и снижения фильтрационной функции почек. Ранее D.R. Bosman было показано несоответствие концентрации ЭПО в крови с уровнем Hb крови у больных СД с анемией по сравнению с пациентами СД без анемии и ХГН при сопоставимом уровне креатинина крови и ПУ [30]. Данный феномен был назван «функциональным» дефицитом ЭПО.

Одной из ведущих причин дефицита ЭПО является повреждение интерстиция почек. Считается, что прогрессирование заболевания почек, в том числе и ДН, кроме гломерулярного повреждения, во многом обусловлено формированием интерстициального фиброза с образованием так называемых «атубулярных клубочков». Деструкция канальцев, снижение числа перитубулярных капилляров и интерпозиция экстрацеллюлярного матрикса между капиллярами и канальцами способствуют ишемическому повреждению клеток канальцевого эпителия и интерстиция. Эти процессы в конечном счете могут быть одной из основных причин снижения продукции ЭПО перитубулярными фибробластами интерстиция почек, где вырабатывается около 90% ЭПО в организме [32]. В работе K.E. White было показано, что морфологические изменения почек при СД 1 и СД 2 одинаково характеризуются увеличенным объемом интерстиция, степень которого обратно пропорциональна клиренсу креатинина крови, что подтверждает роль поражения тубулоинтерстиция в прогрессировании потери функции почек и развитии анемии при СД [33].

В качестве одной из причин недостаточной продукции ЭПО почками обсуждается нарушение метаболизма HIF-α при СД. Установлено, что гипергликемия препятствует стабилизации HIF-1α в условиях гипоксии против протеосомной деградации и снижает его функциональную активность. Исследование ткани из диабетического язвенного дефекта и изъязвления вследствие венозной недостаточности показало, что при диабете выявляется лишь слабая и невыраженная экспрессия HIF-1α в цитоплазме фибробластов [34].

Высказано предположение, что гипергликемия также влияет на процесс эритропоэза. В нашем исследовании мы выявили не только прямую корреляционную связь ЭПО с уровнем HbA_1c ($R=0,23$; $p<0,05$), но и их связь при регрессионном анализе ($p<0,01$). Известно, что наибольшую степень гликилирования имеют именно более «старые» эритроциты, чем вновь синтезированные, а лечение ССЭ может искусственно занижать уровень HbA_1c, так как вновь образованные эритроциты в меньшей степени подвергаются гликированию [35, 36]. Следовательно, можно предположить, что при наличии анемии уровень HbA_1c может быть более высоким, а при лечении ССЭ более низким по отношению к истинной гликемии. Кроме того, при СД меняется реология крови в сторону повышения ее вязкости, происходят деформация эритроцитов, развивается склонность к адгезии, которые в совокупности с неферментным гликированием мембраны эритроцитов с нарушением ее проницаемости и накоплением конечных продуктов гликирования, снижают продолжительность жизни эритроцитов и способствуют нарушению их функциональных способностей [37]. Эти процессы у больных СД потенциируются при развитии уремии – присоединяется гемолитический фактор, что дало повод к переоценке степени компенсации углеводного обмена у больных СД с выраженной ХПН и находящихся на гемодиализе [38]. Предположение, что при СД происходит гликирование самого гормона ЭПО во многом может быть несостоятельным, так как этот процесс длительный, а период полувыведения ЭПО составляет от 6 до 10 часов и его концентрация в крови зависит от наличия гипоксического стимула [25]. Если учесть, что основной причиной анемии при СД является неадекватная продукция ЭПО в ответ на гипоксию, то наличие связи между ЭПО и HbA1c может обсуждаться как ответ организма на гипоксию, связанную с нарушением функциональных способностей эритроцитов вследствие их гликирования, т. е. чем больше степень гликирования, тем больше ишемия тканей. То, что уровень HbA1c в нашем исследовании явился независимым предиктором значений Hb крови и ЭПО, может косвенно свидетельствовать, что при оценке компенсации СД необходимо учитывать наличие анемии, текущую терапию ССЭ, препаратами железа и их длительность.

Широко обсуждается вопрос влияния автономной нейропатии на развитие анемии у больных СД, хотя после пересадки денервированной почки анемия купируется и даже часто отличается развитие эритроцитоза. Тем не менее гипотеза о влиянии автономной нейропатии на развитие анемии имеет подтверждение в различных исследованиях. Показано, что у больных СД с анемией имеются более выраженные признаки периферической и автономной нейропатии (нарушение температурной чувствительности и постуральная гипотензия) [30]. Предполагают, что нейропатия приводит к нарушению механизма обратной связи между оксигенацией ткани почек и синтезом ЭПО [39].

Несомненную роль в развитии и поддержании анемии у больных ДН играет наличие системного хронического воспаления, раннего атеросклероза и связанное с ним образование провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1α, IL-1β, IL-6, IFN-γ и др), которые в свою очередь оказывают влияние на эритропоэз, начиная от обмена железа и заканчивая образованием предшественников эритроцитов и ЭПО и его функциональной активности [40–42].

Изучается влияние оксидативного стресса на анемию – реактивные метаболиты кислорода могут индуцировать деградацию HIF-1α, тем самым отрицательно влиять на ответ перитубулярных клеток на гипоксию и продукцию ЭПО, а такие формы как анион супероксида O_2 обладают прямым токсическим действием на клетки-предшественники эритропоэза [43, 44]. Было показано, что перекисное окисление липидов в клеточных мембранах уменьшает продолжительность жизни эритроцитов [45]. Имеется связь анемии с повышением концентрации в крови таких маркеров оксидативного стресса, как 4-гидроксиноненал и малоновый диальдегид [46].

Обсуждается участие блокаторов ренин-ангиотензиновой системы в развитии анемии [3, 30, 47]. Основные возможные механизмы развития анемии при их применении: блокада образования ангиотензина II, вызывающая торможение роста клеток предшественников эритропоэза. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента повышают содержание в плазме регулятора стволовых клеток (Ac-SDKP), который подавляет образование мультипотентных гемопоэтических стволовых клеток и снижают продукцию IL-12, который стимулирует выработку ЭПО [48]. Следует отметить, что эти препараты при их постоянном применении в высоких дозах могут снижать уровень Hb, но не столь значительно (в среднем на 0,27 г/дл [49]), что не имеет существенного клинического значения, по сравнению с их доказанными нефро- и кардиопротективным эффектами.

Наконец, одной из ведущих причин анемии у больных ДН является дефицит запасов железа, обусловленный многими внешними и внутренними факторами и патологическими состояниями, – причиной 15–36% случаев анемии у населения является железодефицитное состояние [14, 50]. В популяционном исследовании NHANES III было показано, что среди больных со снижением фильтрационной функции почек от 20–30 мл/мин/1,73 м^2 46% женщин и 19% мужчин не имели нормального значения НТ, а у 47% женщин и 44% мужчин были низкие значения запасов железа в организме. Авторы предполагают, что нельзя считать установленным фактом, что у больных с более высоким уровнем СКФ могут быть нормальные значения обмена железа [51]. В нашем исследовании у более чем 80% больных ДН и с анемией наблюдалось нарушение обмена железа. Так, в группе больных с анемией снижение запасов железа в орга-

низме было выявлено у 25,0%, низкие значения биодоступности железа – у 21,9%, их сочетание наблюдали в 34,4 % случаев и только у 18,7% больных не было обнаружено лабораторных признаков нарушения обмена железа. По всей группе больных выявили прямую связь уровня Hb крови с уровнем железа (R=0,46; p<0,001), ферритина (R=0,32; p<0,01), трансферрина сыворотки (R=0,27; p<0,05) и его насыщения (R=0,32; p<0,01).

Несмотря на то, что дефицит железа является одной из главных причин анемии, у обследованных нами больных ДН и анемией не было выявлено связи уровня Hb и ЭПО, в отличие от больных с железодефицитной анемией, которая была продемонстрирована R.D. Bosman [30]. Наличие связи уровня Hb и показателей обмена железа и отсутствие повышения концентрации ЭПО в ответ на анемию может указывать на то, что у больных ДН анемия характеризуется сочетанием неадекватной продукцией ЭПО и дефицитом железа, тяжесть которых может быть выражена в различной степени. Об этом свидетельствуют данные P. Stevens, который при лечении препаратами железа больных с анемией предположительно почечного генеза до начала терапии ССЭ достиг целевого уровня Hb крови у 40% больных СД и 52% без диабета [52].

Заключение

Таким образом, при ДН анемия выявляется намного чаще, чем при других заболеваниях почек – частота ее составляет до 25% при нормальной СКФ и достигает до 80–100% при выраженной степени снижения фильтрационной функции почек. На самой ранней стадии ДН – МАУ – анемия встречается практически у каждого четвертого, а при формировании ПУ – уже у каждого второго больного. Анемия при ДН носит более тяжелый характер, чем при первичном нефрите. Основной причиной анемии у больных ДН являются раннее снижение выработки эндогенного ЭПО с развитием его функционального дефицита. Этот факт может служить основанием для более раннего начала терапии ССЭ, после коррекции дефицита железа, даже при умеренном снижении функции почек. Связь анемии с показателем компенсации диабета может косвенно указывать на то, что при оценке степени компенсации углеводного обмена необходимо учитывать и уровень Hb крови. В связи с тем, что анемия способствует снижению качества жизни, более быстрому прогрессированию как микро- и макрососудистых осложнений, повышая риск гибели больных от сердечно-сосудистых катастроф, важное значение имеет ее своевременные диагностика и лечение.

Литература

1. Thomas M., MacIsaac J., Tsalamandris C., Molyneaux L. et al. Anemia in patients with type 1 diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2004; 89 (9): 4359-4363.
2. Thomas M., MacIsaac J., Tsalamandris C., Molyneaux L. et al. The burden of anemia in type 2 diabetes and role of nephropathy: a cross-sectional audit. Nephrology Dialysis Transplantation 2004; Vol.19: 1792-1797.
3. Thomas M., MacIsaac R.J., Power D., Jerums G. Unrecognized anemia in patients with diabetes. Diabetes Care 2003; 26 (4): 1164-1169.
4. Broon J. Anemia in diabetic renal disease: and underestimated risk factor. Acta Diabetologica 2002; 39: S2.
5. Stevens P.E., O'Donoghue j., Lameire N.R. Anemia in patients with diabetes: unrecognized, undetected and untreated? Current Medical Research and Opinion 2003; 19 (5): 395-401.
6. Mohanram A., Zhang Z., Shaninfar S. et al. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. Kidney International 2004; 66: 1131-1138.
7. Thomas M. Anemia in diabetes: marker o mediator of microvascular disease. Nature Clinical Practice Nephrology 2007; 1 (3): 20-30.
8. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification and Stratification. American Journal of Kidney Diseases 2002; 39 [Supl 1]: S1-S266.
9. Cockroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41.
10. World health organization. Nutritional Anemia: Report of WHO Scientific Group. World Health Organization. Geneva; 1968.
11. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia of chronic kidney disease American Journal of Kidney Diseases 2006; 47 [Supl 3]: S1-S145.
12. El-Achkar T.M., Ohmit S.E., McCullough P.A. et al. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. Kidney International 2005; 67: 1483-1488.
13. Astor B.C., Muntner P., Levin A. et al. Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). Archives of Internal Medicine 2002; 162: 1401-1408.
14. World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia, Assessment, Prevention and Control: a guide for programme managers. 2001.
15. King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998; 21: 1414-1431.
16. USRDS 2007 Annual Data Report, volume i. Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in United States. http://www.usrds.org/
17. Шестакова М.В., Мартынов С.А. Анемия при диабетической нефропатии: прогностическое значение, диагностика и лечение. Consilium medicum 2006; 9: 39-43.
18. Шестакова М.В., Мартынов С.А. Диабетическая нефропатия: все ли факторы риска мы учитываем? Сахарный диабет 2006; 4: 29-33.
19. Шестакова М.В., Мартынов С.А. Анемия при диабетической нефропатии: диагностика и лечение. М: 2007.
20. White K.E., Marshall S.M., Bilous W. Are glomerular volume differences between type 1 and type 2 diabetic patients pathologically significant? Diabetologia 2007; 50 (5): 906-912.
21. Thomas M.C., Tsalamandris C., MacIsaac R.J., Jerums G. Epidemiology of hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes. American Journal of Kidney Diseases 2006; 48: 537-545.
22. Thomas M.C., Weekes A.J., Broadley O.J. et al. The burden chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the Nephron study). The Medical Journal of Australia 2006; 185: 140-144.
23. Lorber D., Reddan D. Clinical characteristics of chronic kidney disease patients with and without diabetes: a subanalysis of the PAERI study. Clinical Nephrology 2006; 66: 11-16.
24. Ishimura E., Nishizawa Y., Okuto S. et al. Diabetes mellitus increases the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure. Journal of Nephrology 1998; 11: 83-86.
25. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. М: 2003.
26. Ермоленко В.М., Иващенко М.А. Уремия и эритропоэтин. М: 2000.
27. Zhu H., Jackson T., Bunn H.F. Detecting and responding to hypoxia. Nephrology Dialysis Transplantation 2002, 17 [Suppl. 1]: 3-7.
28. Maxwell P. HIF-1: An Oxygen Response System with Special Relevance to the Kidney. Journal of the American Society of Nephrology 2003; 14: 2717-2722.

29. Artunc F., Risler A. Serum erythropoietin concentrations and responses to anemia in patients with or without chronic kidney disease. Nephrology Dialysis Transplantation 2007; 22: 2900-2908.
30. Bosman D.R., Winkler A.S., Marsden J.T. et al. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. Diabetes Care 2001; 24 (3): 495-499.
31. Fehr T., Ammann P., Garzoni D. et al. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia, Kidney International 2004; 66: 1206-1244.
32. Rossert J., Fouqueray B., Boffa J.J. Anemia management and the delay of chronic renal failure progression. Journal of the American Society of Nephrology 2003; 14: S173-177.
33. White K.E., Bilous R.W. Type 2 diabetic patients with nephropathy show structural functional relationships that are similar type 1 disease. Journal of the American Society of Nephrology 2000; 11:1667-1673.
34. Catrina S-B., Okamoto K., Pereira T. et al. Hyperglycemia regulates hypoxia-inducible factor-1α protein stability and function. Diabetes 2004; 53: 3226-3232.
35. Fitzgibbons J.F., Roler R.D., Jones R. Red cell age-related changes of hemoglobin AIa+b and AIc in normal and diabetic subjects. The Journal of Clinical Investigation 1972; 58: 820-824.
36. Nakao T., Matsumoto H., Okada T. et al. Influence of erythropoietin treatment on hemoglobin A1c levels in patients with chronic renal failure on heamodialysis. Internal Medicine 1998; 37: 826-830.
37. Locatelli F, Aljama P, Barany P. et al. Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. Nephrology Dialysis Transplantation 2004; 19 [Supll 2]: ii1-ii47.
38. Шестакова М.В., Лепетухин А.Е., Кварацхелия М.В., Дедов И.И. Особенности ведения больных сахарным диабетом с терминальной почечной недостаточностью на программной гемодиализе. Терапевтический архив 2004; 9:2004, с-70-75.
39. Bosman D.R., Osborne C.A., Marsden J.T. et al. Erythropoietin response to hypoxia in patients with diabetic autonomic neuropathy and non-diabetic chronic renal failure. Diabetic Medicine 2002; 19:65-69.
40. MacDougall I.C., Cooper A. The inflammatory response and epoetin sensitivity. Nephrology Dialysis Transplantation 2002; 17 [Suppl. 1]: 48-52.
41. Stenvinkel P. Anemia and inflammation: what are the implications for the nephrologist? Nephrology Dialysis Transplantation 2003; 18 [Suppl. 8]: viii17-viii22.
42. Stenvinkel P., Barany P. Anemia, rHuEPO resistance, and cardiovascular disease in end stage renal failure: links to inflammation and oxidative stress. Nephrology Dialysis Transplantation 2002; 17 [Suppl. 5] 32-37.
43. Weiss G., Goodnough L. Anemia of chronic disease. The New England journal of medicine 2005; 352: 1011-1023.
44. Zou A.P., Cowley A.W. Reactive oxygen species and molecular regulation of renal oxygenation. Acta Phisiologica Scandinavica 2003; 179: 233-241.
45. Cavdar C., Camsari T., Semin I. et al. Lipid peroxidation and antioxidant activity in chronic haemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. Scandinavian Journal of Urology and Nephrology 1997; 31:371-375.
46. Ludat K., Sommerburg O., Grune T. et al. Oxidation parameters in complete correction of renal anemia. Clinical Nephrology 2000; 53:S30-S35.
47. Dikow R., Schwenger V., Schö mig M., Ritz E. How should we manage anemia in patients with diabetes? Nephrology Dialysis Transplantation 2002; 17 [Suppl 1]: 67-72.
48. MacDougall I. The role of ACE inhibitor and angiotensin II receptor blockers in the response to epoetin. Nephrology Dialysis Transplantation 1999; 14:1836-1841.
49. Pratt M.C., Lewis-Barnard N.J., Walker R.J. et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on erythropoietin concentration in healthy volunteers. British Journal of Clinical Pharmacology 1992; 34: 363-365.
50. Anemia management in chronic kidney disease. National clinical guideline for management in adults and children. NICE clinical guidelines. 2006.
51. Hsu C-Y, McCulloch C.E., Curhan G.C. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: result from the Third national Health and nutrition Examination Survey. Journal of the American Society of Nephrology 2002; 13: 504-510.
52. Stevens P. Optimizing renal anemia management – benefits of early referral and treatment. Nephrology Dialysis Transplantation 2005; 20 [Suppl. 8]: viii22-viii26.