

УДК 616.379-008.64:577.169.

Делкашева Ш.Дж.

*Кафедра госпитальной терапии и эндокринологии
Андижанский государственный медицинский институт*

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ АНЕМИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Резюме: Анемия является распространенным и зачастую несвоевременно диагностируемым осложнением сахарного диабета 1 и 2 типа, которое не только ухудшает качество жизни пациентов и снижает их толерантность к физическим нагрузкам, но также оказывает влияние на развитие хронических осложнений сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии. При сахарном диабете, как и при других заболеваниях, в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения анемия определяется как уровень гемоглобина менее 120 г/л у женщин и менее 130 г/л у мужчин.

Ключевые слова: анемия, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология.

Delkasheva Sh. J.

*Department of Hospital Therapy and Endocrinology
Andijan State Medical Institute*

FEATURES OF ANEMIA DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Resume: Anemia is a common and often untimely diagnosed complication of type 1 and type 2 diabetes mellitus, which not only affects the quality of life of patients and reduces their exercise tolerance, but also affects the development of chronic complications of diabetes mellitus and cardiovascular disease. In diabetes mellitus, as in other diseases, in accordance

with the criteria of the World Health Organization, anemia is defined as a hemoglobin level of less than 120 g / l in women and less than 130 g / l in men.

Key words: anemia, diabetes mellitus, cardiovascular pathology.

Актуальность. В результате изучения механизмов развития анемического синдрома при сахарном диабете сформировалось представление о многофакторном характере этого процесса. Свой вклад в этот процесс вносят дефицит эндогенного ЭПО и неэффективность его действия, дефицит железа, витамина В12 и фолиевой кислоты, воспалительные процессы, аутоиммунные нарушения, побочные эффекты некоторых лекарственных препаратов, используемых в лечении сахарного диабета [3,5]. При возникновении хронической почечной недостаточности наряду с прогрессирующим увеличением дефицита ЭПО значимая роль может принадлежать таким факторам, как уремическая интоксикация, гемолиз, кровотечения в результате нарушений гемостаза, систематическая потеря крови во время сеансов гемодиализа, нарушение функции паращитовидных желез и интоксикация алюминием [4].

ЭПО, гормон гликопротеидной природы с молекулярной массой около 34 кДа, является одним из ключевых регуляторов эритропоэза у человека. Основным источником ЭПО считаются перитубулярные клетки почек, вырабатывающие его в ответ на гипоксию и вазоконстрикцию. При развитии гипоксии клетками различных тканей продуцируется универсальный фактор транскрипции генов, экспрессируемых в условиях дефицита кислорода, — HIF (hypoxia inducible factor) [2,5]. В результате действия HIF в организме человека увеличивается концентрация как ЭПО, так и других биологически активных веществ, в частности фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и NO-синтазы (NOS). HIF является гетеродимером, состоящим из субъединиц α (HIF-1 α) и β (HIF-1 β). Разрушение субъединицы HIF-1 α при отсутствии гипоксического стимула

и под влиянием некоторых веществ является наиболее чувствительным и тонким механизмом регуляции этих процессов [3].

У пациентов с сахарным диабетом под воздействием гипергликемии, увеличенного капиллярного давления и провоспалительных цитокинов происходит повреждение клеток как клубочков, так и канальцев почек. Деструкция канальцев, формирование интерстициального фиброза, снижение числа перитубулярных капилляров, увеличение количества экстрацеллюлярного матрикса приводят к нарушению продукции ЭПО перитубулярными клетками [4]. На начальных этапах развития диабетической нефро-патии абсолютный уровень ЭПО сопоставим с таковым у здоровых людей без анемии (10-30 мМЕ/мл, что соответствует 1-7 пмоль/л), однако отмечается нарушение наблюдаемой в норме отрицательной корреляции между концентрациями гемоглобина и ЭПО в крови [1]. Таким образом, развитие анемии у пациентов с сахарным диабетом не приводит к значительному увеличению уровня ЭПО в крови, как это наблюдается при железодефицитной анемии, апластической анемии и других гематологических заболеваниях. Данный феномен называют функциональным (относительным) дефицитом ЭПО. По мере прогрессирования диабетической нефропатии может возникать и абсолютный дефицит ЭПО, что, как правило, ассоциировано с развитием анемии тяжелой степени [3].

Некоторыми авторами относительный и абсолютный дефицит ЭПО рассматривается как результат нарушения «сенсорного», а в дальнейшем и «секреторного» механизмов продукции ЭПО [2,4]. Потеря «сенсорной» составляющей может быть связана с автономной нейропатией. Это согласуется с описаниями случаев нормохромной анемии, ассоциированной с тяжелой диабетической нейропатией, при отсутствии значимых нарушений фильтрационной функции почек и проявлений макроангиопатии [1]. Основными методами количественной оценки

автономной нейропатии в клинической практике являются определение показателей вариабельности сердечного ритма и проведение вегетативных проб. По данным Saito T. et al., у больных сахарным диабетом 1 типа с сывороточным уровнем креатинина менее 120 мкмоль/л наблюдается выраженная корреляция показателя гемоглобина и коэффициента вариации электрокардиографического интервала R-R [6]. По результатам другого исследования установлено, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и СКФ более 40 мл/мин наличие признаков автономной нейропатии (снижение показателей вариабельности сердечного ритма при проведении пробы с глубоким дыханием, пробы Вальсальвы, ор-тостатической пробы) ассоциировано не только с развитием анемии, но и с дефицитом ЭПО [3]. Относительно механизмов, обуславливающих взаимодействие анемии и автономной нейропатии, существуют две практически противоположных гипотезы. С одной стороны, потеря вазомоторного контроля в результате поражения нервной системы может нарушать процесс вазоконстрикции, являющийся одним из стимулов для выработки ЭПО. Однако вопреки этой гипотезе после трансплантации почки донорский орган продолжает секретировать ЭПО в физиологических количествах, несмотря на полную денервацию [1,4]. С другой стороны, течение автономной нейропатии может ухудшаться в случае возникновения дефицита ЭПО, обладающего доказанными нейропротективными свойствами, и эта концепция согласуется с данными об уменьшении проявлений автономной нейропатии (в частности, ортостатической гипо-тензии) под действием терапии препаратами рекомбинантного человеческого эритро-поэтина (рчЭПО) [5].

Существовали и другие гипотезы, объяснявшие развитие дефицита ЭПО при диабетической нефропатии. Высказывались предположения о потере ЭПО с мочой и нарушении его биологической активности вследствие возможного гликозилирования молекулы ЭПО в условиях

гипергликемии. Однако в настоящее время эти представления большинством исследователей признаются несостоятельными.

И все же отсутствие абсолютного дефицита ЭПО на ранних стадиях развития диабетической нефропатии не позволяет считать вопрос о причинах первичного снижения гемоглобина полностью решенным. Поэтому большой интерес представляют также и другие возможные механизмы возникновения анемии при сахарном диабете 1 и 2-го типа.

У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа существенный вклад в развитие анемии могут вносить аутоиммунные процессы. Так, у 15-20% из них диагностируется наличие антител к париетальным клеткам желудка, у 10% — антител к транскламиназе, что может приводить к возникновению атрофического гастрита, целиакии и, как следствие, к нарушению всасывания железа, фолиевой кислоты и витамина В12. Мальабсорбции в некоторых случаях способствует и внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, которая может сопровождать нарушение внутрисекреторной функции (впрочем, в большей степени это затрудняет всасывание жирорастворимых витаминов А, D, Е и К, не играющих значительной роли в процессах гемопоэза). Кроме того, часть больных сахарным диабетом 1-го типа страдает аутоиммунным тиреоидитом с развитием гипотиреоза, который также нередко ассоциирован с анемией.

Цель исследования. Изучить особенности анемического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа для оптимизации лечения.

Материал и методы исследования. Проведен скрининг на наличие сниженного уровня гемоглобина у 567 больных СД 1 типа в клинике АГМИ г. Андижана. В г. Андижане было проведено одномоментное исследование гемоглобина выборки больных СД 1 типа, пришедших на амбулаторный прием и направленных на исследование сахара крови в лабораторию. За 1 месяц обследовано 252 больных СД 1 типа.

Результаты исследования Из 252 больных СД 1 типа г. Казани обратившихся за месяц за амбулаторной помощью, сниженный уровень гемоглобина был выявлен у 69 пациентов, т. е. у 27% от числа обследованных, что превышает среднюю частоту среди больных СД в Андиганской области, полученную при другом исследовании - 20% ($\chi^2 = 9,0$; $p=0,003$). Среди женщин в нашей исследуемой выборке анемия встречалась статистически значимо чаще, чем среди мужчин: у женщин уровень гемоглобина снижен в 35% случаев, у мужчин - в 14% ($\chi^2 = 12,8$; $p=0,0003$).

Таким образом, в РТ методом сплошного скрининга всего было обследовано 567 больных СД 1 типа и у 19% (109/567) из них выявлен сниженный уровень гемоглобина, что не отличается от ожидаемой частоты среди больных СД - 20% ($\chi^2 = 0,39$; $p>0,05$). Однако сравнивая с частотой анемии в общей популяции той же возрастной категории по данным различных исследований от 5% до 10%, получена статистически значимая разница ($\chi^2 = 52,74$; $p<0,0001$).

При изучении характера анемии, оказалось, что анемия у больных СД 1 типа у 86% анемия была легкой степени тяжести ($p<0,0001$), у 11% средней степени тяжести, у 3% тяжелой степени. У 63% анемия была нормохромная ($p<0,0001$), у 33% гипохромная, у 1% гиперхромная. У 56% анемия носит нормоцитарный характер ($p<0,001$), у 13% микроцитарный, у 2% макроцитарный характер. У 86% носит норморегенераторный характер ($p<0,001$), 35% гипорегенераторный характер, у 1% гиперрегенераторный характер.

Структура анемического синдрома при СД 1 типа по результатам нашего исследования представлена в Таблице 2. У 36,6% больных встречалось сочетание причин анемического синдрома. Чаще всего у больных СД 1 типа встречается ЖДА: у 54,8% (51/93) обследованных, что несколько меньше, чем частота ЖДА среди других видов анемии в общей

популяции (70 - 80%) ($\chi^2=0,71$; $p=0,39$). Сравнивая с частотой ЖДА в популяции больных ревматоидным артритом (35%), у больных СД 1 типа частота ЖДА несколько выше ($\chi^2=8,7$; $p=0,003$). Нужно отметить, что у 12% (6/51) больных ЖДА отсутствовало снижение уровня сывороточного железа, но при этом в депо его количество было снижено.

Второе место по распространенности в общей популяции взрослого населения занимает АХЗ. По данным нашего исследования АХЗ встречается в 23,6% (22/93) случаев. Данная частота не отличается от частоты анемии у больных пожилого возраста (30%) ($\chi=1,84$; $p=0,17$). Однако при сравнении с популяцией больных с различными хроническими заболеваниями, например ревматоидным артритом частота АХЗ составляет 47% ($\chi^2=20,8$; $p<0,0001$), а онкологическими заболеваниями достигает 90%, частота АХЗ у больных СД 1 типа несколько ниже ($\chi^2=20,7$; $p<0,0001$). У 4,3% (4/93) больных имелось сочетание ЖДА и АХЗ. Итого по результатам нашего исследования АХЗ и ЖДА составляют 81,6% всех случаев анемии.

При дальнейшем изучении структуры анемического синдрома у больных СД 1 типа можно отметить, что у 37,7% (35/93) имелся дефицит фолиевой кислоты: у трети (11/35) больных дефицит фолиевой кислоты был единственной причиной анемического синдрома, а у остальных (24/35) дефицит фолиевой кислоты сочетался с АХЗ или с ЖДА. Частота ДФК у больных СД 1 типа выше, чем частота ДФК в общей популяции (по данным различных авторов от 1% до 25%) ($\chi^2=8,31$; $p=0,004$). У 4,3% (4/93) выявлен дефицит витамина В₁₂ (ДВитВ₁₂), в одном случае сочетающийся с АХЗ и в одном с ЖДА.

При анализе причин анемического синдрома в группах, различающихся по степени поражения почек, оказалось, что в группе больных СД без клинических проявлений ДН преобладает ЖДА: в 62% случаев встречалась ЖДА, в 21% - АХЗ ($p=0,01$). В группе больных с ХБП 1,2 ст. также преобладает ЖДА - встречается у 53% пациентов, АХЗ - у

21% ($p < 0,001$). В группе с ХБП 3,4 ст. АХЗ была причиной сниженного гемоглобина у 30%, ЖДА - у 50%, но данное различие статистически не значимо ($p > 0,05$). Частота дефицита фолиевой кислоты и витамина В12 в группах с различными стадиями ХБП одинакова во всех фгруппах ($p > 0,05$).

В группе больных СД с анемией можно отметить статистически значимое снижение СКФ с увеличением длительности СД ($p = 0,005$) и статистически значимо низкий уровень СКФ по сравнению с группой контроля при любой длительности СД (контроль 121 [102,0; 149,0]; длительность СД менее 5 лет 88,0[81,0; 101,0] $p = 0,002$; от 5 до 15 лет 82,0[60,0;95,0] $p < 0,0001$; более 15 лет 66,0[44,5;81,8] $p < 0,0001$). Также, можно отметить, что при длительности СД от 5 до 15 лет уровень СКФ у больных СД с анемией ниже, чем у больных без анемии ($p = 0,04$). Таким образом, можно отметить, что у больных СД 1 типа с анемией по мере снижения уровня гемоглобина происходит более значительное и быстрое снижение СКФ по сравнению с больными СД без анемии при увеличении продолжительности СД.

Анализ уровня суточной экскреции аминного азота с мочой, отражающего реабсорбционную функцию проксимального отдела канальцевого аппарата почки показал, что у больных СД без анемического синдрома имеется увеличение уровня суточной экскреции аминного азота с мочой по сравнению с группой контроля при любой длительности СД (до 5 лет 627,9 [419,3; 1082,2] $p = 0,02$; от 5 до 15 лет 1406,9[1217,5;2250,6] $p = 0,0006$; более 15 лет 336,4 [178,3;575,7] $p = 0,03$). При этом у них имеется прямая умеренная корреляционная связь уровня суточной экскреции аминного азота с СКФ ($r = 0,71$; $p = 0,004$), т.е. повышенный уровень экскреции аминного азота с мочой показывающий повышение скорости реабсорбции, вероятно, связан с повышением скорости фильтрации у этих больных.

Вывод. Показана необходимость дифференциальной диагностики анемического синдрома у больных СД 1 типа. Обнаружены предпосылки для использования выявленной анемии хронических заболеваний у больных сахарным диабетом 1 типа без клинических признаков диабетической нефропатии, как признака принадлежности больного к группе риска по раннему развитию и прогрессированию диабетической нефропатии.

Продemonстрировано частое сочетание причин анемического синдрома, не зависящее от длительности СД и функции почек.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- 1.Шестакова М. В., Дедов И. И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009.
- 2.Zoppini G., Targher G., Chonchol M. et al. Anaemia, independent of chronic kidney disease, predicts all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients // Atherosclerosis. In Press. 2009.
3. Joss N., Patel R., Paterson K. et al. Anaemia is common and predicts mortality in diabetic nephropathy // QJM. 2007. Vol.100. P. 641-647.
4. Bosman D. R., Winkler A. S., Marsden J. T. et al. Anaemia associated with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy // Diabetes Res. Clin. Pract. 2000. Vol. 50. Suppl. 1. P. 265.
5. Magri C. J., Fava S. The role of tubular injury in diabetic nephropathy // European Journal of Internal Medicine. 2009. Vol. 20. P. 551-555.
6. Najafian B., Mauer M. Progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients // Diabetes Res. Clin. Pract. 2009. Vol. 83. P. 1-8.