

*И. Ю. Пчелин, А. Н. Шишкун***МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНЕМИИ  
У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА**

ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

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 [1, 2]. 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.

Существует немало факторов, способных приводить к развитию анемического синдрома у пациентов с сахарным диабетом, однако с учетом ведущей роли поражения почек анемию у этих больных традиционно рассматривают как проявление диабетической нефропатии, выраженность которой нарастает по мере прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) [3].

Анемия представляет собой особо значимую проблему именно у пациентов с диабетической нефропатией, поскольку в случае поражений почек другой природы (например, у больных хроническим гломерулонефритом) при сопоставимых показателях креатинина крови и суточной потери белка с мочой снижение уровня гемоглобина наблюдается значительно реже [4]. Вероятно, это в большой степени обусловлено особенностями морфологических и патофизиологических изменений в почках при диабетической нефропатии, в том числе нередко обнаруживаемым тубулоинтерстициальным поражением, ведущим к раннему нарушению секреции эритропоэтина (ЭПО) [5, 6].

По данным эпидемиологического исследования, проведенного Эндокринологическим научным центром Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, частота выявления анемии у больных сахарным диабетом в среднем составляет 20% при отсутствии признаков поражения почек, 24% — при ХБП I стадии, 45% — при ХБП II стадии, 54% — при ХБП III стадии и 85% при ХБП IV стадии. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа и ХБП 0-III стадий развитие анемии наблюдается несколько более часто, чем у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при сопоставимых нарушениях функции почек [7].

В исследовании Thomas M. C. et al. у пациентов с сахарным диабетом анемия диагностирована в 23% случаев. Среди основных факторов, ассоциированных с развитием анемического синдрома, авторы приводят процент насыщения трансферрина железом, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и повышение экскреции альбумина с мочой. При диабетической нефропатии снижение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л в год отмечается у 50% больных с протеинурией и только у 10% пациентов с нормоальбуминурией и сохранной фильтрационной функцией почек [8, 9].

По данным Adetunji O. R. et al., у пациентов с сахарным диабетом анемия встречается при наличии нормоальбуминурии — в 19% случаев, микроальбуминурии — в 29%, макроальбуминурии — в 41% случаев [10].

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 В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, воспалительные процессы, аутоиммунные нарушения, побочные эффекты некоторых лекарственных препаратов, используемых в лечении сахарного диабета [11, 12]. 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 параситовидных желез и интоксикация алюминием [13].

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 производится универсальный фактор транскрипции генов, экспрессируемый в условиях дефицита кислорода, — HIF (hypoxia inducible factor) [14]. 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 субъединицы α (HIF-1α) и β (HIF-1β). Разрушение субъединицы HIF-1α при отсутствии гипоксического стимула и под влиянием некоторых веществ является наиболее чувствительным и тонким механизмом регуляции этих процессов [15].

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 [7]. На начальных этапах развития диабетической нефропатии 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 [16, 17]. 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 [13].

Некоторыми авторами относительный и абсолютный дефицит ЭПО рассматривается как результат нарушения «сенсорного», а в дальнейшем и «секреторного» механизмов продукции ЭПО [11]. 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 [18]. 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 [19]. По результатам другого исследования (Kim M. K. et al.) 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, ортостатической пробы) ассоциировано не только с развитием анемии, но и с дефицитом ЭПО [20]. Относительно механизмов, обусловливающих 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 [21]. С другой стороны, течение автономной нейропатии может ухудшаться в случае возникновения дефицита ЭПО, обладающего доказанными нейропротективными свойствами [22, 23], и эта концепция согласуется с данными об уменьшении проявлений автономной нейропатии (в частности, ортостатической гипотензии) под действием терапии препаратами рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рЧЭПО) [24].

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 [7].

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 трансглутаминазе, что может приводить к возникновению атрофического гастрита, целиакии и, как следствие, к нарушению всасывания железа, фолиевой кислоты и витамина B<sub>12</sub> [25, 26]. Маль-абсорбции в некоторых случаях способствует и внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, которая может сопровождать нарушение внутрисекреторной функции (впрочем, в большей степени это затрудняет всасывание жирорастворимых витаминов A, D, E и K, 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 [27].

Еще одной причиной снижения уровня гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа может быть гемолиз, возникающий как в результате уремической интоксикации, так и по другим причинам. При наличии наследственных дефектов ферментных систем эритроцитов, наиболее частым из которых является дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, развитие гемолитических кризов провоцируется, в том числе и эпизодами кетоацидоза [28]. Были также описаны случаи гемолитической анемии, связанные с терапией препаратами из группы производных сульфонилмочевины [29].

Другие препараты, используемые для коррекции нарушений углеводного обмена, а

именно бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (росиглитазон), также могут приводить к снижению уровня гемоглобина в силу различных причин. Установлено, что прием метформина сопровождается уменьшением всасывания витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты в кишечнике [30]. Механизм же развития анемии на фоне лечения росиглитазоном и ее клиническое значение в настоящее время остаются не вполне ясными. Большинство исследователей считают причинами данного побочного эффекта увеличение объема циркулирующей плазмы («анемия разведения») и обратимое угнетение эритропоэза в костном мозге [31, 32].

Кроме того, угнетение эритропоэза может быть в определенной степени обусловлено применением ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и других препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему. Как было установлено, под действием АПФ происходит деградация тетрапептида AcSDKP, продукцируемого стромальными клетками костного мозга и являющегося физиологическим ингибитором пролиферации гемопоэтических клеток-предшественников у человека. Было также показано, что клетки эритроидного ряда экспрессируют рецептор к ангиотензину II, который, таким образом, может участвовать в регуляции эритропоэза [33]. Однако по данным крупных контролируемых исследований длительное применение ингибиторов АПФ в высоких дозах приводит лишь к незначительному снижению уровня гемоглобина (на 1–3 г/л) и не вызывает развития резистентности к препаратам рчЭПО у пациентов в диализной группе [34]. Таким образом, эти эффекты не имеют существенного клинического значения по сравнению с выраженным нефро- и кардиопротективным действием ингибиторов АПФ [35].

Снижение гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом может иметь черты анемии хронических заболеваний. Как продукция ЭПО, так и чувствительность к нему эритроидных клеток-предшественников снижаются под действием провоспалительных цитокинов. Неэффективности гемопоэза также способствует возникающая при хронических воспалительных процессах секвестрация железа в ретикуло-эндотелиальной системе. В то же время ожирение, инсулинорезистентность и неэффективный контроль за уровнем гликемии ассоциированы с повышением содержания в крови маркеров воспаления и усилением оксидативного стресса [36]. Гипергликемия и действие реактивных метаболитов кислорода снижают стабильность и функциональную активность HIF-1 $\alpha$ , субъединицы основного регулятора транскрипции гена ЭПО [7].

Гипергликемия также приводит к увеличению концентрации сorbitола и уменьшению активности Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы в эритроцитах, что изменяет свойства мембранны и нарушает осмотическую резистентность красных кровяных клеток. В результате происходит фрагментация и секвестрация эритроцитов в микроциркуляторном русле, что может являться еще одним фактором развития анемии [37].

Изучение клинического значения анемии в различных группах и популяциях пациентов показывает, что снижение гемоглобина может приводить к когнитивным расстройствам, нарушениям иммунного ответа, нарушениям менструального цикла у женщин, эректильной дисфункции у мужчин и к ухудшению качества жизни [38, 39]. Однако в настоящее время не вызывает сомнения, что влияние анемии при сахарном диабете не ограничивается общим ухудшением самочувствия и вышеперечисленными явлениями. По данным ряда исследований анемический синдром у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа ассоциирован с прогрессированием хронических (поздних) осложнений заболевания, обусловленных диабетической микро- и макроangiопатией.

Данная взаимосвязь носит двунаправленный характер: некоторые осложнения сахарного диабета могут являться самостоятельной причиной развития анемии, в то же

время, анемия может становиться фактором, усугубляющим течение этих и других осложнений. Как было показано, частота встречаемости анемии у пациентов с синдромом диабетической стопы составляет 45,1% [40], что может отражать как влияние воспалительных процессов на эритропоэз, так и влияние анемии на прогрессирование сосудистых осложнений и диабетической нейропатии. При этом, по данным другого исследования, существует выраженная отрицательная корреляция между уровнем гемоглобина и риском смерти пациента при проведении ампутации нижней конечности [41].

При наличии начальных признаков диабетической нефропатии установлено самостоятельное прогностическое значение уровня гемоглобина в отношении скорости снижения функции почек [42, 43]. По данным Holland D. C. et al., анемия является независимым предиктором госпитализации и смерти от всех причин больных с диабетической нефропатией в додиализной группе [44]. Аналогичные результаты получены и в крупном проспективном исследовании RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-Insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan): наличие анемии ассоциировано с повышением риска развития терминальной хронической почечной недостаточности и смерти пациентов с сахарным диабетом 2 типа [45].

Анемия также оказывает значительное влияние на прогрессирование сердечно-сосудистой патологии. Это может быть обусловлено целым рядом механизмов. Гипоксия приводит к стимуляции активности симпатической нервной системы, почечной вазоконстрикции, активации ренин-ангиотензиновой системы, задержке натрия и жидкости в организме. Кроме того, происходит усиление процессов некроза и апоптоза в миокарде и ускорение фибротических процессов. Комплексное воздействие на сердце перегрузки объемом и давлением создает условия для формирования гипертрофии левого желудочка, прогрессирования хронической сердечной недостаточности [7]. По данным ряда исследований, анемия обладает независимым прогностическим значением в отношении риска госпитализации и смерти пациентов с ИБС, цереброваскулярной болезнью, облитерирующими атеросклерозом артерий нижних конечностей [46–48]. Впрочем, большинство этих исследований включали лишь небольшую долю пациентов с сахарным диабетом, и вопросы о влиянии анемии на развитие диабетической макроangiопатии и характере течения ИБС на фоне сахарного диабета, осложненного анемией, представляются еще недостаточно изученными.

Другим важным аспектом клинического значения анемии при сахарном диабете является ее влияние на показатели гликозилированного гемоглобина (HbA1C). Как известно, HbA1C представляет собой продукт неферментативного присоединения глюкозы к  $\beta$ -цепи гемоглобина, а его процентное содержание является интегрированным показателем компенсации углеводного обмена за последние 60–90 дней [49]. Определение данного показателя в настоящее время включено в стандарты ведения пациентов с сахарным диабетом, и его величина влияет на выбор тактики лечения. Уменьшение продолжительности жизни эритроцитов в результате гемолиза, кровопотери и прием некоторых лекарственных препаратов способствуют получению ложно заниженных показателей HbA1C [11]. К такому же результату приводят стимуляция эритропоэза препаратами рчЭПО и применение гемотрансфузий [50, 51]. Все это может способствовать недооценке нарушений углеводного обмена, поэтому значения HbA1C на фоне гематологических изменений следует трактовать осторожно, параллельно проводя анализ уровней гликемии.

Таким образом, развитие анемии у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2-го типа обусловлено большим количеством механизмов, ведущим из которых является относитель-

ный или абсолютный дефицит ЭПО. Для повышения эффективности антианемической терапии необходима тщательная индивидуальная оценка патогенетических факторов развития анемии, в том числе учет возможных влияний кровопотеря, гемолиза, инфекционных и аутоиммунных процессов, лекарственных воздействий, нарушений обмена железа, витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты и т. д.

Вышеизложенные факты свидетельствуют о том, что анемия тесно связана с целым рядом патологических процессов, и не только является их осложнением, но и оказывает активное влияние на их прогрессирование. Это позволяет включить анемию в круг основных патофизиологических нарушений при сахарном диабете наряду с гипергликемией, системным воспалением, нейропатией, макро- и микроangiопатией.

В настоящее время накапливается информация о замедлении прогрессирования хронических осложнений сахарного диабета (нефропатии, нейропатии, ретинопатии) и сердечно-сосудистой патологии под воздействием антианемической терапии с использованием препаратов рчЭПО. При этом остается не вполне ясным вопрос о соотношении эффектов нормализации уровня гемоглобина и непосредственного кардио-, нефро- и нейропротективного действия ЭПО. На основе дальнейшего изучения механизмов развития анемии у больных сахарным диабетом и патогенетической роли ЭПО в этих процессах должны быть определены четкие показания к началу терапии препаратами рчЭПО, оптимальные схемы лечения, целевые уровни гемоглобина для различных групп пациентов.

## Литература

1. Dikow R., Schwenger V., Schömig M. et al. How should we manage anaemia in patients with diabetes? // Nephrol. Dial. Transplant. 2002. Vol. 17. Suppl. 1. P. 67–72.
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.
7. Шестакова М. В., Дедов И. И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009.
8. Thomas M. C., MacIsaac R. J., Tsalamandris C. et al. Unrecognized Anemia in Patients With Diabetes: A cross-sectional survey // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. P. 1164–1169.
9. Thomas M. C., MacIsaac R. J., Tsalamandris C. et al. Anemia in patients with Type 1 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. P. 4359–4363.
10. Adetunji O. R., Mani H., Olujohunge A. et al. «Microalbuminuric anaemia» — The relationship between haemoglobin levels and albuminuria in diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. 2009. Vol. 85. P. 179–182.
11. McGill J. B., Bell D. S. H. Anemia and the role of erythropoietin in diabetes // J. Diabetes Complications. 2006. Vol. 20. P. 262–272.
12. Craig K. J., Williams J. D., Riley S. G. et al. Anemia and Diabetes in the Absence of Nephropathy // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. P. 1118–1123.

13. Человеческий рекомбинантный эритропоэтин (Эпокрин) в лечении анемии (Практическое руководство) / Под ред. К. Я. Гуревича. СПб.: ИКФ «Фолиант», 2001.
14. Williams hematology / Eds. M. A. Lichtman, E. Beutler, T. J. Kipps et al. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2006.
15. Kaluz S., Kaluzova M., Stanbridge E. J. Regulation of gene expression by hypoxia: Integration of the HIF-transduced hypoxic signal at the hypoxia-responsive element // Clin. Chim. Acta. 2008. Vol. 395. P. 6–13.
16. Beg M., Khan A. R., Katyal P. et al. Erythropoietin response to anaemia in type 2 diabetic nephropathy with varying degrees of renal dysfunction // Diabetes & Metabolic Syndrome. 2008. Vol. 2. P. 266–272.
17. Singh D. K., Winocour P., Summerhayes B. et al. Are low erythropoietin and 1,25-dihydroxyvitamin D levels indicative of tubulo-interstitial dysfunction in diabetes without persistent microalbuminuria? // Diabetes Res. Clin. Pract. 2009. Vol. 85. P. 258–264.
18. Saito T., Tojo K., Morimoto A. et al. Normocytic normochromic anemia due to autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients without severe nephropathy. A possible role of microangiopathy // Diabetes Res. Clin. Pract. 2005. Vol. 70. P. 239–247.
19. Saito T., Tojo K., Nishimura R. et al. Coefficient of variation of R-R intervals in electrocardiogram is a sensitive marker of anemia induced by autonomic neuropathy in type 1 diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. 2007. Vol. 78. P. 60–64.
20. Kim M. K., Baek K. H., Lim D. J. et al. Erythropoietin response to anemia and its association with autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients without advanced renal failure // J. Diabetes Complications. In press. 2009.
21. Kessler M. Erythropoietin and erythropoiesis in renal transplantation // Nephrol. Dial. Transplant. 1995. Vol. 10. P. 114–116.
22. Bartesaghi S., Marinovich M., Corsini E. et al. Erythropoietin: A Novel Neuroprotective Cytokine // Neurotoxicology. 2005. Vol. 26. P. 923–928.
23. Genc S., Koroglu T. F., Genc K. Erythropoietin and the nervous system // Brain Res. 2004. Vol. 1000. P. 19–31.
24. Thomas S., Rampersad M. Anaemia in diabetes // Acta Diabetol. 2004. Vol. 41. Suppl. 1. P. S13–S17.
25. Alonso N., Soldevila B., Sanmarti A. et al. Regulatory T cells in diabetes and gastritis // Autoimmun. Rev. 2009. Vol. 8. P. 659–662.
26. Martin-Villa J. M., Lopez-Suarez J. C., Perez-Blas M. et al. Coeliac- and enteropathy-associated autoantibodies in Spanish insulin-dependent diabetes mellitus patients and their relation to HLA antigens // J. Diabetes Complications. 2001. Vol. 15. P. 38–43.
27. Levin L., Tomer Y. The etiology of autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common genetic susceptibility // Autoimmun. Rev. 2003. Vol. 2. P. 377–386.
28. Pommelet C. L., Moullec N. L., Zunic P. Diabetic ketoacidosis revealing glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: Description of an adult case // Diabetes Metab. 2006. Vol. 32. P. 636–637.
29. Vinzio S., Andres E., Perrin A. E. et al. Glibenclamide-induced acute haemolytic anaemia revealing a G6PD-deficiency // Diabetes Res. Clin. Pract. 2004. Vol. 64. P. 181–183.
30. Sahin M., Tutuncu N. B., Ertugrul D. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus // J. Diabetes Complications. 2007. Vol. 21. P. 118–123.
31. Shvidel L., Arcavi L., Sigler E. Symptomatic anemia induced by rosiglitazone // Eur. J. Int. Med. 2007. Vol. 18. P. 348.
32. Hirase N., Yanase T., Mu Y.-M. et al. Thiazolidinedione suppresses the expression of erythroid phenotype in erythroleukemia cell line K562 // Leuk. Res. 2000. Vol. 24. P. 393–400.
33. Rousseau-Plasse A., Lenfant M., Potier P. Catabolism of the Hemoregulatory Peptide N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro: a New Insight into the Physiological Role of the Angiotensin-I Converting Enzyme N-Active Site // Bioorg. Med. Chem. 1996. Vol. 4. P. 1113–1119.

34. Abu-Alfa A. K., Cruz D., Perazella M. A. et al. ACE inhibitors do not induce recombinant human erythropoietin resistance in hemodialysis patients // Am. J. Kidney Dis. 2000. Vol. 35. P. 1076–1082.
35. Cannella G., Paoletti E., Delfino R. et al. Prolonged therapy with ACE inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently from hypotensive effects // Am. J. Kidney Dis. 1997. Vol. 30. P. 659–664.
36. Ray A., Huisman M. V., Tamsma J. T. et al. The role of inflammation on atherosclerosis, intermediate and clinical cardiovascular endpoints in type 2 diabetes mellitus // Eur. J. Int. Med. 2009. Vol. 20. P. 253–260.
37. Bareford D., Jennings P. E., Stone P. C. et al. Effects of hyperglycaemia and sorbitol accumulation on eryth. deformability in diab. mellitus // J. Clin. Pathol. 1986. Vol. 39. P. 722–727.
38. Eisenstaedt R., Penninx B., Woodman R. C. Anemia in the elderly: Current understanding and emerging concepts // Blood Rev. 2006. Vol. 20. P. 213–226.
39. Ludwig H., Strasser K. Symptomatology of anemia // Seminars in Oncology. 2001. Vol. 28. Suppl. 8. P. 7–14.
40. Бондарь Т. П., Козинец Г. И. Лабораторно-клиническая диагностика сахарного диабета и его осложнений. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003.
41. Lavery L. A., Houtum W. H., Armstrong D. G. Institutionalization Following Diabetes-Related Lower Extremity Amputation // Am. J. Med. 1997. Vol. 103. P. 383–388.
42. Шестакова М. В., Коцель Л. В., Вагодин В. А. и др. Факторы риска прогрессирования диабетической нефропатии у больных с длительным течением сахарного диабета по данным ретроспективного анализа // Тер. архив. 2006. Т. 6. С. 34–39.
43. Bouattar T., Ahid S., Benasila S. et al. The factors for progression of the diabetic nephropathy: management and evolution // Nephrol. Ther. 2009. Vol. 5. P. 181–187.
44. Holland D. C., Lam M. Predictors of hospitalization and death among pre-dialysis patients: a retrospective cohort study // Nephrol. Dial. Transplant. 2000. Vol. 15. P. 650–658.
45. Keane W. F., Brenner B. M., De Zeeuw D. et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: The RENAAL study // Kidney Int. 2003. Vol. 63. P. 1499–1507.
46. Groenveld H. F., Januzzi J. L., Damman K. Anemia and Mortality in Heart Failure Patients: A Systematic Review and M.-Analysis // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 52. P. 818–827.
47. Szachniewicz J., Petruk-Kowalczyk J., Majda J. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chr. heart failure // Int. J. Cardiol. 2003. Vol. 90. P. 303–308.
48. Huang W.-Y., Chen I.-C., Meng L. et al. The influence of anemia on clinical presentation and outcome of patients with first-ever atherosclerosis-related ischemic stroke // J. Clin. Neurosci. 2009. Vol. 16. P. 645–649.
49. Roszyk L., Faye B., Sapin V. et al. Glycated haemoglobin (HbA1c): today and tomorrow // Ann. Endocrinol. (Paris). 2007. Vol. 68. P. 357–365.
50. Khoshdel A., Carney S., Gillies A. et al. Potential roles of erythropoietin in the management of anaemia and other complications diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2008. Vol. 10. P. 1–9.
51. Brown J. N., Kemp D. W., Brice K. R. Class effect of erythropoietin therapy on hemoglobin A(1c) in a patient with diabetes mellitus and chronic kidney disease not undergoing hemodialysis // Pharmacotherapy. 2009. Vol. 29. P. 468–472.

Статья поступила в редакцию 22 января 2010 г.