

И. Ю. Пчелин, А. Н. Шишкин

РОЛЬ ДЕФИЦИТА ЭРИТРОПОЭТИНА В РАЗВИТИИ АНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

ФБГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет

В последние годы во всем мире отмечается неуклонный рост числа больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек (ХБП). Эти две медико-социальные проблемы тесно взаимосвязаны, поскольку в большинстве развитых стран диабетическая нефропатия вышла на первое место среди причин развития терминальной хронической почечной недостаточности [1]. В сложившейся ситуации чрезвычайно важно осуществлять наблюдение и лечение пациентов с начальными стадиями диабетического поражения почек. Одним из прогностически неблагоприятных осложнений диабетической нефропатии, требующим активного выявления и коррекции, является анемия [2–4].

По данным D. R. Bosman et al., у пациентов с диабетической нефропатией, даже при сохраненной фильтрационной функции почек, анемия наблюдается значительно чаще, чем у больных хроническим гломерулонефритом [5].

Проведенное Эндокринологическим научным центром Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации эпидемиологическое исследование показало, что 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 [6].

По данным различных авторов, частота развития анемии у пациентов с сахарным диабетом также имеет связь с уровнем экскреции белка с мочой: при наличии нормоальбуминурии она составляет 19–32%, микроальбуминурии — 29–80%, протеинурии — 41–100% [6–8].

Основным механизмом развития анемии при диабетической нефропатии является относительный или абсолютный дефицит эритропоэтина (ЭПО). Дополнительное значение могут иметь дефицит железа, витамина B₁₂ и фолиевой кислоты, системное воспаление, аутоиммунные нарушения, а также побочные эффекты ряда лекарственных препаратов [9–12]. У пациентов с выраженными нарушениями функций почек возникновению анемии также способствуют: уремическая интоксикация, гемолиз, кровотечения в результате вторичных расстройств гемостаза, систематическая потеря крови во время сеансов гемодиализа, снижение почечного клиренса гепсидина (вещества пептидной природы, участвующего в регуляции обмена железа в организме) и патология паращитовидных желез [13–15].

ЭПО, гормон гликопротеидной природы с молекулярной массой около 34 кДа, является ключевым регулятором эритропоэза у человека, а кроме того, обладает широким спектром негемопоэтических свойств (антиапоптотическое действие, стимуляция ангиогенеза и регенерации нервной ткани, противовоспалительные эффекты и т. д.)

[16–18]. Наибольшей чувствительностью к ЭПО из эритроидных предшественников обладают бурстобразующие и колониеобразующие единицы. Наличие достаточной концентрации ЭПО обеспечивает пролиферацию и дифференцировку этих клеток, в противном случае они подвергаются апоптозу [19].

Основным источником ЭПО в организме взрослого человека являются перитубулярные клетки почек. Продукция гормона этими клетками усиливается в условиях гипоксии и при вазоконстрикции. Выработка ЭПО регулируется на уровне транскрипции его гена, локализованного в 7-й хромосоме. Основным активатором транскрипции гена ЭПО является фактор, индуцируемый гипоксией, HIF-1 [20, 21].

При поражениях почек различной природы развивается относительный, или функциональный, а затем и абсолютный дефицит ЭПО. Под относительным дефицитом данного гормона принято понимать отсутствие адекватного повышения его концентрации при возникновении анемии [22].

Раннее развитие анемии у пациентов с диабетической нефропатией может быть обусловлено особенностями поражения почек при сахарном диабете. По современным представлениям, диабетическая нефропатия характеризуется повреждением не только клубочков, но и тубулоинтерстиция почек [23]. Данный процесс обусловлен гиперfiltrацией, повышением внутриклубочкового давления, увеличением содержания глюкозы в крови и моче, накоплением в организме конечных продуктов гликозилирования, локальной активацией ренин-ангиотензиновой системы, действием провоспалительных цитокинов и факторов роста [24–27]. Кроме того, некоторые авторы предполагают наличие связи между нарушением секреции ЭПО и развитием автономной диабетической нефропатии [28–30]. Существовали и другие гипотезы, объяснявшие развитие дефицита ЭПО при диабетической нефропатии (потеря ЭПО с мочой, гликозилирование молекулы ЭПО с нарушением ее биологической активности и т. д.), однако в дальнейшем подтверждения они не получили [31, 32].

Целью настоящего исследования было изучение распространенности дефицита ЭПО и взаимосвязи сывороточных уровней ЭПО с концентрацией гемоглобина (Hb) в крови у пациентов с ранними стадиями диабетической нефропатии.

Пациенты и методы исследования. В исследование были включены 95 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложненным диабетической нефропатией, в том числе 24 больных с анемией и ХБП 1 стадии (группа 1), 23 больных с анемией и ХБП 2 стадии (группа 2), 24 больных с анемией и ХБП 3 стадии (группа 3) и 25 больных с нормальным уровнем Hb и ХБП 1–3 стадий (контрольная группа). Помимо стандартного общеклинического обследования, проводившегося для исключения непочечных причин анемии, оценивалось наличие микроальбуминурии турбидиметрическим методом, определялись сывороточные уровни ферритина и ЭПО методом иммуноферментного анализа. Для определения ЭПО в сыворотке крови использовался набор реагентов ProCon EpoHS (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле D. W. Cockcroft, M. H. Gault (1976). Стадии ХБП оценивались по классификации Национального почечного фонда США (2002). Анемия диагностировалась в соответствии с критериями ВОЗ (2008). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 19.

Результаты. Основные характеристики групп пациентов, находившихся под наблюдением, представлены в таблице 1 (здесь и далее $p = 0,05$). Средний возраст

больных составил $65,2 \pm 3,9$ лет, длительность сахарного диабета варьировала от 1 года до 32 лет.

Таблица 1. Основные клинические характеристики обследованных больных

Параметр	Больные с анемией	Контрольная группа
Возраст, лет	$67,8 \pm 5,0$	$58,1 \pm 5,1$
Доля женщин, %	66,2	64,0
Доля мужчин, %	33,8	36,0
Индекс массы тела	$27,3 \pm 2,2$	$31,9 \pm 3,9$
Длительность сахарного диабета, лет	$9,0 \pm 2,4$	$7,2 \pm 2,7$
Доля больных, получающих инсулинотерапию, %	45,1	48,0

Анализ средних значений показателей гемограммы продемонстрировал, что по ряду показателей наблюдаются достоверные отличия между группами (табл. 2). Уровень Hb и эритроцитов во всех трех группах был ниже по сравнению с контрольной группой. Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (МСН) и средний объем эритроцита (MCV) достоверно не отличались у пациентов с анемией и нормальным уровнем Hb. Значения этих показателей находились в пределах нормы. Кроме того, в группе 3 отмечались более низкий уровень тромбоцитов и более высокие значения СОЭ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2. Данные клинического анализа крови

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Контрольная группа
Гемоглобин, г/л	$110,5 \pm 3,1$	$106,8 \pm 5,1$	$105,9 \pm 3,4$	$134,8 \pm 4,0$
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,97 \pm 0,24$	$3,63 \pm 0,31$	$3,68 \pm 0,15$	$4,51 \pm 0,18$
МСН, пг	$30,2 \pm 1,4$	$29,3 \pm 1,2$	$28,4 \pm 1,0$	$29,8 \pm 0,8$
MCV, фл	$88,8 \pm 2,5$	$92,3 \pm 7,9$	$89,1 \pm 3,9$	$82,2 \pm 7,8$
Тромбоциты, $10^9/л$	$280,2 \pm 35,1$	$317,5 \pm 33,6$	$216,4 \pm 16,5$	$331,6 \pm 47,3$
СОЭ, мм/ч	$23,4 \pm 4,6$	$26,6 \pm 2,6$	$30,4 \pm 5,8$	$19,7 \pm 4,6$

Дефицит ЭПО и ферритина наблюдался с различной частотой в зависимости от стадии ХБП (рис. 1). Распространенность дефицита ЭПО увеличивалась по мере снижения СКФ и была наибольшей в группе 3. Гипоферритинемия, напротив, более часто наблюдалась в группе 1.

Средние значения сывороточной концентрации ЭПО составили: в группе 1 — $7,6 \pm 2,4$ мМЕ/л, в группе 2 — $3,6 \pm 1,3$ мМЕ/л, в группе 3 — $1,0 \pm 0,4$ мМЕ/л, в контрольной группе — $9,2 \pm 3,8$ мМЕ/л (референсные значения — 5–20 мМЕ/л). Характер взаимосвязи сывороточного уровня ЭПО и значений Hb был различным в зависимости от стадии ХБП (рис. 2). Тангенс (tg) угла наклона прямой, проведенной методом наименьших квадратов, составил: для группы 1 — $tg = -0,43$, группы 2 — $tg = -0,19$, группы 3 — $tg = -0,03$.

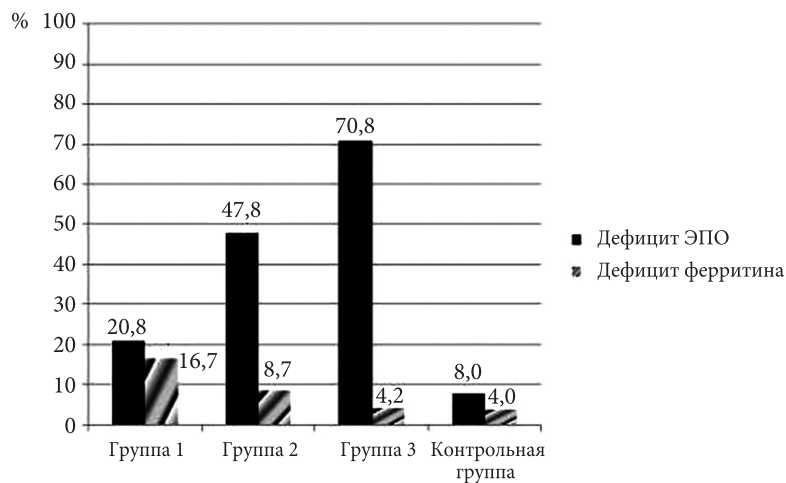


Рис. 1. Частота дефицита ЭПО и ферритина у пациентов с диабетической нефропатией

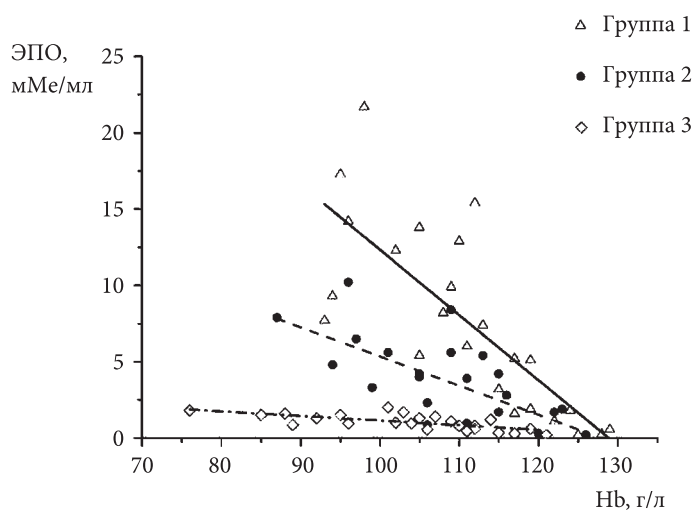


Рис. 2. Взаимосвязь уровней Hb и ЭПО у пациентов с диабетической нефропатией на различных стадиях ХБП

Обсуждение результатов. У пациентов с диабетической нефропатией развитие анемии нередко наблюдалось уже на ранних стадиях поражения почек, до возникновения выраженных нарушений их фильтрационной функции, что согласуется с литературными данными [4, 5]. Группы пациентов с нормальным и сниженным уровнем Hb достоверно не отличались по среднему возрасту и длительности сахарного диабета. В связи с этим остается актуальным вопрос изучения возможных предикторов развития анемии у пациентов с диабетической нефропатией.

Средний уровень Hb и эритроцитов в трех основных клинических группах соответствовал анемии легкой степени. У ряда пациентов, преимущественно с ХБП 3 стадии, была выявлена анемия средней степени тяжести. В большинстве случаев отмечался нормохромный и нормоцитарный характер анемии, что соответствует литературным данным [11, 13]. У больных с ХБП 3 стадии наблюдались более низкий уровень тромбоцитов и более высокие значения СОЭ (по сравнению с контрольной группой).

Средние значения сывороточной концентрации ЭПО у пациентов с ХБП 1 стадии находились в пределах нормы, у пациентов с ХБП 2 и 3 стадий — были снижены. Средние сывороточные уровни ЭПО в группе 1 и контрольной группе достоверно не отличались, однако, с учетом наличия анемии, для больных с ХБП 1 стадии эти значения могут расцениваться как относительный дефицит ЭПО [6, 22].

Вклад дефицита ЭПО в развитие анемии был существенным во всех клинических группах и возрастал по мере снижения фильтрационной функции почек. Уже на 1 стадии ХБП каждый пятый пациент с диабетической нефропатией имел абсолютный дефицит ЭПО. Дефицит железа, наличие которого оценивалось по уровню сывороточного ферритина, напротив, имел некоторое значение лишь у больных с ХБП 1–2 стадии. При ХБП 3 стадии снижение уровня ферритина наблюдалось лишь в единичном случае, у ряда пациентов были повышенные запасы железа в организме.

Более чем у половины больных с ХБП 1 стадии не отмечалось ни абсолютного дефицита ЭПО, ни явного дефицита железа, что подтверждает многофакторность анемии на ранних стадиях диабетической нефропатии [2, 9, 10].

В зависимости от стадии ХБП существенно различалось соотношение уровней Hb и ЭПО. По мере прогрессирования нарушений фильтрационной функции почек отмечалось уменьшение относительного прироста уровня ЭПО при одинаковом снижении Hb. У пациентов с ХБП 3 стадии коэффициент соответствующей зависимости приближался к нулю, т. е. уровень ЭПО был стабильно низким вне зависимости от степени выраженности анемии.

Дефицит ЭПО является одним из основных факторов развития анемии у пациентов с ранними стадиями диабетической нефропатии, до возникновения выраженных нарушений фильтрационной функции почек. Для совершенствования тактики ведения этих больных необходимо дальнейшее изучение патогенеза анемии при диабетической нефропатии и прогностического значения сывороточного уровня ЭПО.

Литература

1. Шестакова М. В., Шамхалова М. Ш., Ярек-Мартынова И. Я. и соавт. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения // Сахарный диабет. 2011. № 1. С. 81–88.
2. Ritz E., Haxsen V. Diabetic nephropathy and anaemia // Eur. J. Clin. Invest. 2005. Vol. 35. Suppl. 3. P. 66–74.
3. 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.
4. Joss N., Patel R., Paterson K. et al. Anaemia is common and predicts mortality in diabetic nephropathy // QJM. 2007. Vol. 100. P. 641–647.
5. 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.

6. Шестакова М. В., Мартынов С. А., Ильин А. В. и соавт. Анемия при диабетической нефропатии: распространенность, клинические и патогенетические аспекты // Тер. архив. 2008. Т. 80, № 6. С. 41–47.
7. 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.
8. Adetunji O. R., Mani H., Olujohungbe A. et al. «Microalbuminuric anaemia» — The relationship between haemoglobin levels and albuminuria in diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. 2009. Vol. 85. P. 179–182.
9. McGill J. B., Bell D. S. H. Anemia and the role of erythropoietin in diabetes // J. Diabetes Complications. 2006. Vol. 20. P. 262–272.
10. Mehdi U., Toto R. D. Anemia, Diabetes, and Chronic Kidney // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. P. 1320–1326.
11. Lankhorst C. E., Wish J. B. Anemia in renal disease: Diagnosis and management // Blood Rev. 2010. Vol. 24. P. 39–47.
12. Пчелин И. Ю., Шишкин А. Н. Механизмы развития и клиническое значение анемии у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа // Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11. 2010. Вып. 2. С. 73–80.
13. Гуревич К. Я., Гуревич А. К. Анемия при хронической болезни почек. М.: МДВ, 2010. 88 с.
14. Brancaccio D., Cozzolino M., Gallieni M. Hyperparathyroidism and Anemia in Uremic Subjects: A Combined Therapeutic Approach // J. Am. Soc. Nephrol. 2004. Vol. 15. Suppl. 1. P. S21–S24.
15. Macdougall I. C. Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure // Kidney Int. 2001. Vol. 59. P. S67–S72.
16. Elliott S., Pham E., Macdougall I. C. Erythropoietins: A common mechanism of action // Exp. Hematol. 2008. Vol. 36. P. 1573–1584.
17. Cai Z., Semenza G. L. Extra-Hematopoietic Action of Erythropoietin // Textbook of Nephro-Endocrinology / eds A. K. Singh, G. H. Williams. 1st ed. Boston: Academic Press; 2009. P. 27–33.
18. Захаров Ю. М. Цитопротекторные функции эритропоэтина // Клин. нефрология. 2009. № 1. С. 16–21.
19. Jelkmann W. Erythropoietin after a century of research: Younger that ever // Eur. J. Haematol. 2007. Vol. 78. P. 183–205.
20. Williams hematology / eds M. A. Lichtman, E. Beutler, T. J. Kipps et al. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2006. 2189 p.
21. Kendall R. G. Erythropoietin // Clin. Lab. Haematol. 2001. Vol. 23. P. 71–80.
22. Artunc F., Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. 2007. Vol. 22. P. 2900–2908.
23. Magri C. J., Fava S. The role of tubular injury in diabetic nephropathy // Eur. J. Intern. Med. 2009. Vol. 20. P. 551–555.
24. Alaveras A. E. G., Thomas S. M., Sagriotis A. et al. Promoters of progression of diabetic nephropathy: The relative roles of blood glucose and blood pressure control // Nephrol. Dial. Transplant. 1997. Vol. 12. Suppl. 2. P. 71–74.
25. Goldberg R. B. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. P. 3171–3182.
26. Navarro-Gonzalez J. F., Mora-Fernandez C., De Fuentes M. M. et al. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy // Nat. Rev. Nephrol. 2011. Vol. 7. P. 327–340.
27. Шишкин А. Н. Факторы роста и гломерулосклероз при диабетической нефропатии // Нефрология. 2005. Т. 9. № 4. С. 104–107.
28. Spallone V., Maiello M. R., Kurukulasuriya N. et al. Does autonomic neuropathy play a role in erythropoietin regulation in non-proteinuric Type 2 diabetic patients? // Diabet. Med. 2004. Vol. 21. P. 1174–1180.

29. 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.

30. 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*. 2010. Vol. 24. P. 90–95.

31. Nowicki M., Kokot F., Kokot M. et al. Renal clearance of endogenous erythropoietin in patients with proteinuria // *Int. Urol. Nephrol.* 1994. Vol. 26. P. 691–699.

32. Мартынов С. А., Шестакова М. В., Ильин А. В. Эритропоэтин: роль в развитии анемии у больных сахарным диабетом // *Нефрол. диал.* 2007. Т. 9, № 3. С. 336–337.

Статья поступила в редакцию 20 марта 2012 г.