

УДК 616.379-008.64:616.155.194-008.9

## СИНТЕЗ ЭРИТРОПОЭТИНА ПОЧКАМИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА С АНЕМИЕЙ

Ф.В. Валеева, Т.Ю. Куфёлкина, ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»

*Куфелкина Татьяна Юрьевна – e-mail: ktu2@yandex.ru*

**Цель работы:** изучить уровень эритропоэтина у больных сахарным диабетом 1-го типа с различными видами анемией и стадиями ДН.

**Материалы и методы:** проведено лабораторное исследование уровня эритропоэтина у 121 пациента с СД 1-го типа с анемией и без анемии.

**Результаты исследования:** у больных СД 1-го типа с анемией с продолжительностью СД менее 5 лет уровень ЭПО выше, чем у больных с длительностью от 5 до 15 лет и более 15 лет. При длительности СД более 15 лет уровень ЭПО у больных СД 1-го типа с анемией соответствует уровню ЭПО у больных без анемии и не коррелирует с уровнем гемоглобина. У больных СД с анемией по мере прогрессирования ХБП уровень ЭПО снижается, статистически значимым снижением становится у больных с ХБП 3, 4, 5 ст. по сравнению с больными без проявлений ДН ( $p=0,00$ ). У больных АХЗ с ХБП 1, 2 ст. и ХБП 3, 4, 5 ст. уровень ЭПО не отличается от уровня у больных без анемии ( $p=0,93$  и  $p=0,40$ ).

**Выводы:** У больных СД 1-го типа с анемией уровень ЭПО снижается при увеличении длительности СД и при прогрессировании ХБП. При длительности СД более 15 лет уровень ЭПО у больных СД с анемией соответствует уровню ЭПО у больных без анемии. У больных с АХЗ нет связи уровня гемоглобина с ЭПО. При АХЗ нет адекватного уровню гемоглобина повышения ЭПО, что может являться причиной ее возникновения и прогрессирования. У больных с ЖДА, несмотря на значительное поражение функции почек, сохраняется ответ на анемию в виде увеличения выработки ЭПО.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа, анемия, эритропоэтин.

**Goal:** to examine the level of erythropoietin among patients with diabetes mellitus type 1 (DM 1) and different types of anemia and stages of diabetic nephropathy.

**Materials and methods:** erythropoietin level analysis were conducted among 121 patients with DM 1 with and without anemia.

**Results:** patients suffering from DM type 1 with anemia for less than 5 years have higher erythropoietin rates, than those who have DM for 5-15 years and longer time. Patients who suffer from DM for more than 15 years have the same erythropoietin rates regardless of the fact if they also have anemia or not. DM patients with anemia experience the decrease of erythropoietin level as far as Chronic Kidney Disease (CKD) is progressing. This decrease becomes statistically significant among patients with CKD of the 3, 4, and 5 stages (in comparison with patients without diabetic nephropathy ( $p=0,00$ )). Patients with Anemia Chronic Disease (ACD) and CKD have the same erythropoietin rates as patients without anemia ( $p=0,93$  and  $p=0,40$ ).

**Conclusion:** The longer patients suffer from DM 1 and the CKD progress, the more the level of erythropoietin is going down. At duration DM 1 more than 15 years level of erythropoietin at patients DM with anemia corresponds to level of erythropoietin at patients without anemia. Patients with ACD don't have correlation of level of hemoglobin with erythropoietin. Where there is ACD, no hemoglobin-related increase in erythropoietin level is observed (which can be the reason of its appearance and advance). Patients with iron deficiency anemia, have elevating the level of erythropoietin despite an appreciable lesion of function of kidneys.

**Key words:** diabetes mellitus type 1, anemia, erythropoietin.

Ведущими причинами возникновения анемического синдрома являются железодефицитная анемия (ЖДА) и анемии хронических заболеваний (АХЗ). Как известно, к дефициту железа может приводить множество причин. На первом месте находятся кровотечения, а также несбалансированное питание и недостаточное поступление железа в организм с пищей, лечение программным гемодиализом, потеря железа в процессе диализа у больных ХБП и склонность к повышенной кровоточивости у больных с уреимией. При энтеропатиях, целиакии у больных, перенесших резекцию тонкого кишечника, происходит нарушение всасывания железа [1, 2].

АХЗ – это анемии, возникающие при различных хронических заболеваниях, например при ревматоидном артрите (РА), из-за постоянного повышения в крови воспалительных цитокинов, ингибирующих выработку эритропоэтина (ЭПО).

Выработка эритропоэтина регулируется на уровне транскрипции его гена. Единственным физиологическим стимулом, увеличивающим количество синтезирующих эритропоэтин клеток, является гипоксия. У больных АХЗ продукция эритропоэтина неадекватна степени анемии. Цитокины интерлейкин 1 и ФНО $\alpha$  прямо ингибируют продукцию эритропоэтина *in vitro*, что, предположительно, обусловлено образованием под влиянием цитокинов реактивных кислородных радикалов. Ответ эритроидных предшественников на эритропоэтин находится в обратном соотношении с тяжестью хронического заболевания и количеством циркулирующих цитокинов: при высокой концентрации ИФН $\gamma$  или ФНО $\alpha$  требуется значительно больше эритропоэтина, чтобы восстановить формирование эритроидных колониеформирующих единиц [3].

Продукция эритропоэтина зависит от соотношения между потребностями тканей в кислороде и его доставкой: почки и печень секретируют эритропоэтин в ответ на гипоксию. Эритропоэтин – основной регулятор эритропоэза – стимулирует образование эритроцитов из поздних клеток-предшественников и повышает выход ретикулоцитов из костного мозга. Эритропоэтин способствует пролиферации и дифференцировке клеток эритроидного ростка, а также препятствует их апоптозу. Для выполнения последней функции концентрация эритропоэтина должна поддерживаться на определенном, постоянном для каждого человека уровне. До тех пор, пока не нарушена оксигенация тканей концентрация эритропоэтина, так же, как и объем циркулирующих эритроцитов, остается постоянной.

Также часто возникновение анемии вторично связано с поражением почек. Возможно наличие нескольких механизмов, приводящих к возникновению анемии при поражении почек, сопровождающихся формированием интерстициального фиброза [4]. Снижение количества перитубулярных капилляров, деструкция канальцев способствуют ишемическому повреждению клеток канальцевого эпителия и интерстиция, в результате чего происходит снижение продукции ЭПО перитубулярными фибробластами интерстиция почек, где вырабатывается около 90% ЭПО в организме [5].

У больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа основными причинами возникновения анемии также считаются ЖДА и АХЗ, однако причины возникновения анемии и ее высокой распространенности у больных СД 1-го типа до конца не ясны.

**Целью работы** было изучение уровня эритропоэтина у больных сахарным диабетом 1-го типа с различными видами анемии на ранних стадиях диабетической нефропатии.

#### Материалы и методы

Для оценки уровня ЭПО у больных СД 1-го типа при различных причинах развития анемии было проведено лабораторное обследование парциальных функций почек и уровня ЭПО у 121 пациента, из них 93 – больные сахарным диабетом 1-го типа с анемией, выявленные при скрининге анемического синдрома в г.г. Казань, Набережные Челны, Чистополь и Арском районе РТ за период с апреля по декабрь 2009 года. Возраст больных составил от 16 до 74 лет, продолжительность СД от 1 до 44 лет, гендерный состав – 28 мужчин и 65 женщин. Больные СД 1-го типа с анемическим синдромом прошли обследование для определения причины анемического синдрома. У 29 больных была выявлена анемия хронических заболеваний (АХЗ), у 51 железодефицитная анемия (ЖДА). Клиническая характеристика групп приведена в Таблице 1. Группа сравнения состояла из 28 пациентов с СД 1 типа без анемии из числа госпитализированных в эндокринологическое отделение ГМУ «РКБ МЗ РТ» и ГБ № 7 г. Казань либо пришедших на амбулаторный прием в ГМУ «РКП МЗ РТ» за период с апреля по декабрь 2009 года. Их возраст был от 18 до 59 лет, продолжительность СД – от 1 до 38 лет, 10 мужчин и 22 женщины.

**ТАБЛИЦА 1.**

*Клиническая характеристика больных СД 1-го типа с АХЗ и ЖДА*

Показатель	АХЗ (n=29)		ЖДА (n=51)		p
	n	%	n	%	
Пол					
Мужчин	9	31%	12	25,50%	
Женщин	20	69%	39	76,50%	
Возраст, лет Me [25;75]	37,5[27;55]		36,5[30;47]		0,6
Продолжительность СД Me [25;75]	11 [7;16]		13,5 [6,5;20,5]		0,2
Возраст дебюта СД, лет Me [25;75]	26[14;45]		22[14,5;29]		0,37
Уровень компенсации СД HbA1c Me [25;75]	n=26 7,6 [7,3;8,5]		n=50 8,9 [7,8;10,5]		0,03

**Лабораторные методы.** В настоящей работе для диагностики анемии были взяты критерии, рекомендованные ВОЗ в 2001 году [6]. У больных СД 1-го типа без поражения почек анемия диагностировалась при снижении уровня гемоглобина: <120 г/л у женщин и <130 г/л у мужчин. У больных, имеющих поражение почек, диагноз анемии устанавливали согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению анемии у больных ХБП (2008) [7]: при снижении уровня гемоглобина <120 г /л у женщин и <135 г/л у мужчин. Уровень гемоглобина для скрининга определялся аппаратами: «Гемоглобинометр фотометрический портативный для измерения общего гемоглобина в крови модифицированным методом Дервиза-Воробьева», АГФ-03/523-«Минигем» ТУ 9443-023-11254896-2004, «Фотометр биохимический специализированный ФБС-01-2 («Микролаб 540»)». Перечисленные аппараты измеряют концентрацию гемоглобина в крови гемоглобинцианидным и гемихромными методами.

Для определения характера анемии проводили расширенный общий анализ крови с определением, кроме основных

показателей, содержания ретикулоцитов, гематокрита, MCHC – средней концентрации гемоглобина в эритроците, MCV – среднего объема эритроцитов, RDW – эритроцитарного распределения, MCH – среднего содержания гемоглобина в эритроците. Развернутый общий анализ крови проводился на автоматических гематологических анализаторах «Cell – Dyn 1800», «Advia» (Bayer Diagnostics) и Sysmex XT 2000i (Hoffman La Roche).

Для диагностики причин анемического синдрома определяли уровень сывороточного железа, ферритина, трансферрина, общую железосвязывающую способность (ОЖСС); биохимический анализ крови с определением уровня общего билирубина, витамина B12, фолиевой кислоты и СРБ. Данные показатели определяли на биохимическом анализаторе «Arhitect c8000» и автоматическом анализаторе «Olympus AU640» иммуноферментным и турбометрическим методом. Нормальным считался уровень фолиевой кислоты в крови от 5,38 до 28,9 нг/мл. Критерием дефицита в организме витамина B12 считали снижение его уровня в сыворотке крови менее 100 пг/мл. [8] Кроме того, по формуле высчитывалась степень насыщения трансферрина железом (КНТрЖ).

Сниженный уровень ферритина в крови – менее 15 нг/мл свидетельствовал о наличии дефицита железа в организме. При этом, если уровень сывороточного железа был ниже референсных значений, то причиной анемии считался явный дефицит железа в организме, а если уровень сывороточного железа не выходил за пределы референсных значений, то дефицит железа – скрытый. Уровень ферритина более 100 нг/мл при сниженном уровне сывороточного железа позволял диагностировать АХЗ. В случае, когда уровень ферритина был от 15 до 100 нг/мл для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА использовались другие показатели, такие как уровень трансферрина и КНТрЖ, ОЖСС, характер анемии, уровень СРБ и наличие других заболеваний (ревматоидный артрит, СКВ, хронические воспалительные заболевания, ХБП 3–5 ст., возможные источники хронической кровопотери). Если у пациентов были признаки как ЖДА, так и АХЗ одновременно и ни один из диагнозов исключить не удавалось, то такие пациенты были объединены в отдельную группу [8–10]. Гликозилированный гемоглобин определяли на анализаторе – рефлектометре «Nusco Card reader II». Исследование концентрации эритропэтина проводилось иммунохемилюминесцентным методом на иммунохемилюминесцентной системе IMMULITE 2000 фирмы DPC. Референсные значения уровня ЭПО в крови мужчины 3,5–17,6 мМЕ/мл, женщины 3,7–19,4 мМЕ/мл.

Для оценки степени поражения почек у больных СД 1-го типа была определена стадия ХБП. Для этого определяли уровень концентрации креатинина в крови, высчитывали СКФ по формуле Кокрофта – Голта, уровень суточной экскреции микроальбумина с мочой (таблица 2).

**Статистические методы.** Статистическая обработка материала проведена стандартным пакетом STATISTICA, версия 8.0 с использованием описательной статистики. Оценка нормальности распределения проводилась графическим методом и расчетом критерия Шапиро-Уилка. Учитывая, что большинство распределений медико-биологических показателей, особенно показателей в малых выборках, не являются нормальными, для статистической обработки результатов были использованы непараметриче-

ские методы вариационной статистики: критерий Манна-Уитни (U) для сравнения независимых выборок; критерий Крускала-Уоллиса (H) для сравнения нескольких независимых выборок; критерий  $\chi^2$  – хи-квадрат для сравнения относительных показателей, расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (показатель r). Статистическая значимость различий оценивалась при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05% ( $p < 0,05$ ). Данные в тексте и таблицах представлены в виде Me [25;75], где Me – медиана, 25 и 75 – интерквартильный размах в виде 25-й и 75-й процентилей.

**Результаты исследования**

По результатам нашего исследования у всех больных СД 1 типа с анемией уровень ЭПО в крови оказался выше, чем у больных СД без анемии (таблица 3).

**ТАБЛИЦА 2.**  
Стадии ХБП у больных СД [11, 12]

СКФ мл/мин	Имеются лабораторные признаки поражения почек МАУ>30 мг/сут.	Не имеется лабораторных признаков поражения почек МАУ<30 мг/сут.
≥90	1	Норма
89-60	2	Норма
59-30	3	3
29-15	4	4
<15 или диализ	5	5

**ТАБЛИЦА 3.**  
Уровень ЭПО у больных СД 1-го типа с анемией и без анемии

Показатели	СД без анемии, n=27	СД с анемией, n=71	p
Эритропэтин, МЕд/л Me [25;75]	7,8 [5,6;10,9]	18,1 [8,7;40,7]	0,01

**Примечание:** p – достоверность различий уровня ЭПО между группой больных СД без анемии и с анемией.

У больных СД с анемией выявили умеренную обратную корреляционную связь содержания ЭПО в крови с уровнем гемоглобина ( $r = -0,29$   $p = 0,01$ ), слабую обратную связь с продолжительностью СД ( $r = -0,23$   $p = 0,04$ ) и умеренную обратную связь с уровнем креатинина крови ( $r = -0,28$   $p = 0,01$ ). Корреляционных связей уровня ЭПО у больных СД 1-го типа без анемии с уровнем гемоглобина, и с показателями функции почек выявлено не было. Это связано с тем, что при отсутствии снижения уровня гемоглобина уровень ЭПО стабилен и индивидуален у каждого пациента. С показателями гликированного гемоглобина корреляционная связь отсутствовала в обеих группах.

Далее мы изучили уровень ЭПО в группах больных с СД 1-го типа с анемией и без анемии в зависимости от длительности СД. Как видно из таблицы 4, у больных СД без анемии уровень ЭПО при увеличении продолжительности СД не меняется. У больных с анемией с продолжительностью СД менее 5 лет уровень ЭПО наиболее высокий по сравнению с больными с более длительным течением СД ( $p = 0,04$  по сравнению с группой от 5 до 15 лет,  $p = 0,01$  по сравнению с группой более 15 лет). По мере увеличения длительности СД уровень ЭПО снижается: у больных с продолжительностью от 5 до 15 лет его уровень 18,0 [8,7;40,7] и далее не меняется (более 15 лет 14,1 [8,3;28,3]  $p = 0,57$ ) (таблица 4).

**ТАБЛИЦА 4.**
**Изменение уровня ЭПО у больных СД 1-го типа с анемией и без анемии в зависимости от продолжительности СД**

Длительность СД	Менее 5 лет	p1	От 5 до 15 лет	p2	Более 15 лет	p3
<b>СД с анемией</b>						
п	12		25		33	
Эритропоэтин МЕд/л Ме [25;75]	47,3 [25,4;88,9]	0,04	18 [8,7;40,7]	0,57	14,1 [8,3;28,3]	0,01
<b>СД без анемии</b>						
п	6		11		10	
Эритропоэтин МЕд/л Ме [25;75]	8,4 [7,6;9,5]	0,12	6,4 [4,0;10,8]	0,06	9,7 [6,7;11,8]	0,63

**Примечание:** p1 – достоверность разницы групп с длительностью СД менее 5 лет и от 5 до 15 лет; p2 – достоверность разницы групп с длительностью СД от 5 до 15 лет и более 15 лет; p3 – достоверность разницы групп с длительностью СД более 15 лет и менее 5 лет.

В группах больных с продолжительностью СД менее 5 лет и от 5 до 15 лет уровень ЭПО у больных с анемией достоверно выше ( $p=0,00$ ;  $p=0,00$  соответственно), чем у больных с СД без анемии. При длительности СД более 15 лет разница в уровне ЭПО у больных СД с анемией и без анемии становится статистически не значимой ( $p=0,05$ ) (таблица 5).

**ТАБЛИЦА 5.**
**Уровень ЭПО у больных СД 1-го типа с различной длительностью СД в зависимости от наличия анемии**

Продолжительность СД	Эритропоэтин МЕд/л Ме [25;75]	p1
<b>Менее 5 лет</b>		
СД с анемией, n=12	47,3 [25,4;88,9]	0
СД без анемии, n=6	8,4 [7,6;9,5]	
<b>От 5 до 15 лет</b>		
СД с анемией, n=25	18,0 [8,7;40,7]	0
СД без анемии, n=11	6,4 [4,0;10,8]	
<b>Более 15 лет</b>		
СД с анемией, n=33	14,1 [8,3;28,3]	0,05
СД без анемии, n=10	9,7 [6,7;11,8]	

**Примечание:** p1 – достоверность разницы групп больных с анемией и без анемии.

**ТАБЛИЦА 6.**
**Уровень ЭПО у больных СД 1-го типа с анемией и без анемии в зависимости от стадии ХБП**

Стадия ХБП	Нет проявлений ДН	p1	ХБП 1,2 ст.	p2	ХБП 3,4,5 ст.	p3
п	24		35		22	
<b>Больные СД с анемией</b>						
Эритропоэтин МЕд/л Ме [25;75]	37,6 [19,7;49,0]	0,06	15,3 [8,0;41,1]	0,39	13,1 [8,0;18,5]	0
<b>Больные СД без анемии</b>						
п	11		13		3	
Эритропоэтин МЕд/л Ме [25;75]	7,0 [6,4;8,4]	0,25	10,8 [5,0;14,0]	0,94	9,5 [6,7;11,8]	0,12

**Примечание:** p1 – достоверность разницы групп с длительностью СД менее 5 лет и от 5 до 15 лет; p2 – достоверность разницы групп с длительностью СД от 5 до 15 лет и более 15 лет; p3 – достоверность разницы групп с длительностью СД более 15 лет и менее 5 лет.

При анализе уровня ЭПО у больных СД с различными стадиями ХБП оказалось, что уровень ЭПО у больных СД с нормальным уровнем гемоглобина практически не меняется.

У больных СД с анемией по мере прогрессирования ХБП уровень ЭПО снижается, статистически значимым снижением становится у больных с ХБП 3, 4, 5 ст. по сравнению с больными без проявлений ДН ( $p=0,00$ ) (таблица 6).

У больных СД с анемией при отсутствии проявлений ДН и с ХБП 1, 2 ст. уровень ЭПО выше, чем у больных с СД без анемии, разница статистически значима ( $p=0,00$ ;  $p=0,04$  соответственно). У больных с ХБП 3, 4, 5 ст. уровень ЭПО не зависит от уровня гемоглобина (таблица 7).

**ТАБЛИЦА 7.**
**Уровень ЭПО у больных СД 1 типа с различными стадиями ХБП в зависимости от наличия анемии**

Стадия ХБП	Эритропоэтин, МЕд/л Ме [25;75]	p1
<b>Нет проявлений ДН</b>		
СД с анемией, n=24	37,6 [19,7;49,0]	0
СД без анемии, n=11	7,0 [6,4;8,4]	
<b>ХБП 1,2 ст.</b>		
СД с анемией, n=35	15,3 [8,0;41,1]	0,04
СД без анемии, n=13	10,8 [5,0;14,0]	
<b>ХБП 3,4,5 ст.</b>		
СД с анемией, n=22	13,1 [8,0;18,5]	0,35
СД без анемии, n=3	9,5 [6,7;11,8]	

**Примечание:** p1 – достоверность разницы групп больных с анемией и без анемии.

Затем мы решили проанализировать, как меняется уровень ЭПО в зависимости от причины анемического синдрома. Были выделены две группы больных с наиболее частыми причинами анемии: СД 1-го типа с ЖДА и СД 1-го типа с АХЗ. Оказалось, что уровень ЭПО у больных СД 1-го типа с АХЗ и у больных СД 1-го типа с ЖДА выше чем, у больных СД 1-го типа без анемии ( $p=0,00$ ;  $p=0,00$ ). Уровень ЭПО у больных СД 1-го типа с АХЗ ниже, чем у больных СД 1-го типа с ЖДА, но разница в общем массиве больных статистически не значима ( $p=0,31$ ) (таблица 8).

**ТАБЛИЦА 8.**
**Уровень ЭПО у больных СД 1-го типа с анемией и без анемии в зависимости от причины анемии**

	СД без анемии n=27	p1	СД с АХЗ n=16	p2	СД с ЖДА n=37	p3
Эритропоэтин, МЕд/л Ме [25;75]	7,8 [5,6;10,9]	0	16,5 [7,6;40,5]	0,31	25,8 [12,1;43,8]	0

**Примечание:** p1 – достоверность разницы групп больных с АХЗ и без анемии; p2 – достоверность разницы групп больных с АХЗ и ЖДА; p3 – достоверность разницы групп больных с ЖДА и без анемии.

Далее мы решили проанализировать уровень ЭПО у больных с разными видами анемии в зависимости от степени поражения почек (таблица 9). Уровень ЭПО у больных СД 1-го типа без анемии не меняется, несмотря на значительное ухудшение функции почек. В группах больных СД 1-го типа без клинических проявлений ДН оказалось, что уровень ЭПО значительно выше у больных как с ЖДА, так и с АХЗ, по сравнению с больными СД 1-го типа без анемии (разница статистически значима в обеих группах  $p=0,00$ ;  $p=0,00$ ). При сравнении групп больных ЖДА без проявлений ДН и на

всех стадиях ХБП уровень ЭПО выше, чем у больных без анемии (разница статистически значима во всех группах  $p=0,00$ ;  $p=0,02$ ;  $p=0,04$  соответственно). Различий уровня ЭПО между группами больных с АХЗ и ЖДА на всех стадиях ХБП обнаружено не было ( $p=0,44$ ;  $p=0,62$ ;  $p=0,22$ ) (таблица 9).

Таким образом, у больных СД 1-го типа с анемией при длительности СД более 15 лет, а также у больных с ХБП 3, 4, 5 ст. образование ЭПО в ответ на анемию снижается. Однако обнаружена существенная разница в выработке ЭПО в зависимости от вида анемии. У больных СД 1-го типа с АХЗ по мере прогрессирования ХБП уровень ЭПО существенно снижается, по сравнению с больными СД с ЖДА. У больных с ЖДА несмотря на значительное поражение функции почек сохраняется ответ на анемию в виде увеличения выработки ЭПО.

Анализ корреляционных связей уровня ЭПО в группах больных СД с ЖДА и АХЗ обнаружил у больных ЖДА умеренную обратную связь с уровнем гемоглобина ( $r = -0,51$   $p=0,00$ ), а у больных с АХЗ отсутствие связи уровня ЭПО с уровнем гемоглобина.

#### ТАБЛИЦА 9.

Уровень ЭПО у больных СД 1-го типа в зависимости от причины анемии на различных стадиях ХБП

Стадия ХБП	Эритропоэтин, МЕд/л Ме [25;75]	$p_1$
<b>Нет проявлений ДН</b>		
АХЗ, n=5	40,4 [37,8;76,5]	0,44
$p_2$	0	
ЖДА, n=14	31,3 [25,4;43,8]	
$p_3$	0	0,62
Больные СД без анемии, n=11	7,0 [6,4;8,4]	
<b>ХБП 1, 2 ст.</b>		
АХЗ, n=2	21,9 [2,7;41,1]	0,62
$p_2$	0,93	
ЖДА, n=20	17,8 [8,9;44,5]	
$p_3$	0,02	0,22
Больные СД без анемии n=13	10,8 [5,0;14,0]	
<b>ХБП 3, 4, 5 ст.</b>		
АХЗ n=5	14,1 [8,0;16,6]	0,22
$p_2$	0,4	
ЖДА, n=3	16,8 [12,1;50,4]	
$p_3$	0,04	0,22
Больные СД без анемии, n=3	9,5 [6,7;11,8]	

**Примечание:**  $p_1$  – достоверность разницы групп с АХЗ и ЖДА;  $p_2$  – достоверность разницы групп больных с АХЗ и без анемии;  $p_3$  – достоверность разницы групп больных с ЖДА и без анемии.

#### Обсуждение

При поражении почек возможно наличие нескольких механизмов, приводящих к ее возникновению. Одним из ведущих механизмов считается нарушение образования ЭПО.

Можно предположить, что основной причиной дефицита ЭПО, приводящей к возникновению АХЗ у больных СД, является диабетическое поражение почек. Однако в нашем исследовании 31% больных СД 1-го типа с АХЗ не имеют признаков поражения почек, а 21% пациентов с СД 1-го типа и АХЗ имеют лишь начальные признаки поражения почек. По данным Климонтова В.В. и соавт. (2008), формирование диабетической нефропатии на ранних этапах сопровождается развитием хронического низкоинтенсивного воспаления в почках, которое характеризуется провоспалительной активацией клеток клубочкового и канальцевого аппаратов почек, миграцией в почки моноцитов/макрофагов, ростом содержания sICAM-1 в крови, увеличением мочевой экскреции провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , MCP-1, RANTES).

А хроническое воспаление и выработка цитокинов, как уже описывалось ранее, могут приводить к возникновению анемии еще до появления клинических признаков ДН.

По результатам проведенного нами исследования у больных СД 1-го типа с анемией любого генеза уровень ЭПО несколько выше, чем у больных без анемии. Однако уровень ЭПО снижается при увеличении длительности СД и при прогрессировании ХБП, а также зависит от причины анемического синдрома. При длительности СД более 15 лет и при ХБП 3, 4, 5 ст. уровень ЭПО у больных СД с анемией соответствует уровню ЭПО у больных без анемии. В исследовании М.С. Thomas et al. у 76% больных с анемией и СД 2-го типа имелся так называемый функциональный дефицит ЭПО, т. е. снижение уровня ЭПО не наблюдается, однако нет и его повышения, характерного для больных анемией без СД [13]. У больных с АХЗ по результатам нашего исследования не выявлено корреляционной связи уровня гемоглобина с ЭПО, хотя у больных с ЖДА такая связь существует. У больных с анемией снижение гемоглобина должно сопровождаться повышением уровня ЭПО, что наблюдалось только у больных с СД 1-го типа и ЖДА независимо от степени поражения почек.

#### Выводы

Таким образом, можно отметить, что у больных СД 1-го типа с анемией уровень ЭПО снижается при увеличении длительности СД и при прогрессировании ХБП. При длительности СД более 15 лет уровень ЭПО у больных СД с анемией соответствует уровню ЭПО у больных без анемии. У больных с АХЗ нет связи уровня гемоглобина с ЭПО. При АХЗ нет адекватного уровню гемоглобина повышения ЭПО, что может также являться причиной ее возникновения и прогрессирования. У больных с ЖДА, несмотря на значительное поражение функции почек, сохраняется ответ на анемию в виде увеличения выработки ЭПО.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гематология: руководство для врачей. /Под ред. Н.Н. Мамаева, ГЗ С.И. Рябова. С.-Пб.: СпецЛит, 2008. 543 с.
2. Гематология: Новейший справочник. /Под общ. ред. К.М. Абдулкадырова. М.: Из-во Эксмо; СПб.: Изд-во Сова, 2004. С. 928
3. Козловская Л., Рамеев В., Чеботарева Н. и др. Анемия хронических заболеваний. Врач. 2006. № 4. С. 17-20.
4. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Тубулоинтерстициальный фиброз при диабетической нефропатии: механизмы развития и подходы к лечению. Сахарный диабет. 2008. № 2. С. 11-15.
5. Шестакова М.В., Мартынов С.А. Анемия при диабетической нефропатии: прогностическое значение, диагностика и лечение. Consilium medicum. 2006. № 9. С. 39-43.
6. WHO: Iron Deficiency Anemia. A guide for programme managers. WHO/NHD.01.3.2001.
7. Locatelli, A. Covic, K-U Eckardt et al. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the AnaemiaWorking Group of European Renal Best Practice (ERBP). Nephrol Dial Transplant. 2009. № 24. P. 348-354.
8. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева [и др.]. М.: Ньюдиамед, 2005. С. 928.
9. Hillman R.S., Ault K.A., Rinder H.M. Hematology in Clinical Practice. 4th ed. Copyright B. 2005. McGraw-Hill.
10. World health organization. Assessing the iron status of populations: including literature reviews : report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level. Geneva. Switzerland. 6-8 April. 2004. 2nd ed.
11. 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]. P. 1-266.
12. Шестакова М.В. Современное понятие «хроническая болезнь почек»: методы диагностики, клиническое значение. Сахарный диабет. 2008. № 2. С. 4-7.
13. Thomas M.C., Macisaac R.J., C. Tsalamandris et al. Unrecognized anemia in patients with diabetes. Diabetes care. 2003. P. 4.