

УДК 616.379-008.64-06:616.61-06:616.155.194

СОСТОЯНИЕ ПАРЦИАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА С РАЗЛИЧНЫМИ ВИДАМИ АНЕМИИ

Ф.В. Валеева, Т.Ю. Куфелкина

ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России
E-mail: ktu2@yandex.ru

THE PARTIAL FUNCTIONS OF KIDNEYS IN TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF ANEMIA

F.V. Valeeva, T.Yu. Kufelkina

Kazan State Medical University

Цель: изучение парциальных функций почек у больных сахарным диабетом 1-го типа (СД 1) с различными видами анемии. Материалы и методы: обследовано 93 больных СД 1 с анемией: 29 с анемией хронических заболеваний (АХЗ), 51 с железодефицитной анемией (ЖДА). Группа сравнения – 28 пациентов с СД 1 без анемии. Для оценки функции почек высчитывали СКФ, определяли уровень суточной экскреции микроальбумина с мочой, канальцевую реабсорбцию воды, суточную экскрецию аммиака с мочой. Результаты: Уровень СКФ и канальцевой реабсорбции воды снижен у больных СД 1 с анемией и без анемии. Уровень СКФ у больных СД 1 с АХЗ ниже по сравнению с больными с СД 1 и ЖДА без анемии. У больных СД с АХЗ имеется повышение уровня экскреции аминного азота, при этом корреляционная связь с уровнем СКФ отсутствует. Вывод: таким образом, у больных АХЗ имеется поражение клубочкового аппарата почек, проявляющееся более низкими показателями СКФ, чем у больных СД с ЖДА. Также у больных СД с АХЗ имеются признаки дефекта люминальной мембраны клеток проксимального отдела канальцев почек, которые отсутствуют у больных СД без анемии и с ЖДА.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, анемия, парциальные функции почек.

Aim: studying of partial functions in type 1 diabetes patients (MD 1) with different types of anemia. Materials and methods: 93 patients with MD 1 anemia are surveyed: 29 with anemia of chronic diseases (ACD), 51 with iron deficiency anemia (IDA). Comparison group – 28 MD 1 patients without anemia. To estimate the function of kidneys we calculated glomerular filtration rate and examined the level of a daily egestion of microalbumin with urine, tubular reabsorption of water, daily egestion of nitrogen of amino acids, daily egestion of ammonia with urine. Results: glomerular filtration rate and a tubular reabsorption of water is lowered at MD 1 patients with anemia and without. Glomerular filtration rate at MD 1 patients with ACD is lower as compared to MD 1 patients with IDA and without anemia. MD 1 patients with ACD have increased level of egestion of nitrogen of amino acids, thus correlation communication with glomerular filtration rate is absent. Conclusion: thus, MD 1 patients with ACD have a lesion of the glomerular apparatus of the kidneys, shown by lower glomerular filtration rate, than in MD 1 patients without anemia and MD 1 patients with IDA. Also MD 1 patients with ACD

have defect signs of luminal membranes of cells of proximal department of tubular of kidneys which are absent in MD 1 patients without anemia and with IDA.

Key words: diabetes mellitus type 1, anemia, partial function of kidney.

Введение

Известными факторами прогрессирования диабетической нефропатии (ДН) при сахарном диабете (СД) являются гипергликемия, окислительный стресс, дислипидемия, гипергомоцистеинемия, артериальная гипертензия. В последнее время появились данные о том, что анемия также является фактором прогрессирования сосудистых осложнений, а именно ДН [3, 8, 6]. Среди самых распространенных заболеваний человека анемия занимает первое место [11]. В большинстве случаев анемия является не самостоятельной нозологической формой, а следствием нарушения питания, хронических кровопотерь или симптомом некоторых заболеваний. Причин, приводящих к возникновению анемии, множество. Наиболее часто в общей популяции населения встречаются анемии, связанные с дефицитом железа (60–80% [5, 12]). Второе место занимают анемии, связанные с хроническими заболеваниями, еще реже встречаются анемии, связанные с дефицитом витамина В12 или фолиевой кислоты (мегалобластные), гемолитические и апластические. Часто анемия может иметь сложное происхождение, например, возможно сочетание железодефицитной и В12-дефицитной анемий. Причины, приводящие к анемическому синдрому при ДН у больных СД, в настоящее время активно изучаются. Получены результаты крупного исследования, в котором было четко показано, что анемия является независимым фактором прогрессирования хронической почечной недостаточности [ХПН] у больных СД 2-го типа [14]. При ДН анемия развивается раньше и чаще и протекает тяжелее, чем у больных с заболеваниями почек другой природы. Например, по данным эпидемиологического исследования NHANES III, частота анемии у больных хронической болезнью почек [ХБП] 3–4-й ст. и СД была в 2 раза выше, чем у больных с сопоставимым нарушением функции почек, не страдающих СД [1]. Также D. Vosman и соавт. сравнили распространенность анемии у больных хроническим гломерулонефритом и у больных СД 1-го типа с ДН. Анемия была выявлена почти у половины больных с диабетической нефропатией и отсутствовала у всех больных группы сравнения. [2]. С другой стороны, имеются исследования, при которых изучается роль воспаления при СД 1-го типа. В исследованиях, касающихся больных с многолетним стажем СД 1-го типа, было получено повышение уровня СРБ в крови [21]. При наличии воспаления вырабатываются провоспалительные цитокины, такие, как интерферон- γ , фактор некроза опухоли- α , интерлейкины 1, 6, 10 вызывают изменения в гомеостазе железа, пролиферации эритроидных предшественников, продукции эритропоэтина и продолжительности жизни эритроцитов [22]. Множество исследований посвящено изучению влияния провоспалительных цитокинов на возникновение и прогрессирование сосудистых осложнений при СД [20]. Формирование диабетической нефропатии сопровождается развитием хронического низкоинтенсивного воспаления в почках, которое харак-

теризуется провоспалительной активацией клеток клубочков и канальцев, миграцией в почки моноцитов/макрофагов, увеличением мочевой экскреции провоспалительных цитокинов, что приводит к ускорению процессов нефросклероза. В литературе мало данных о возможных причинах возникновения анемического синдрома у больных СД 1-го типа при отсутствии нарушения функции почек. Это послужило основанием для оценки клубочковых и канальцевых функций почек у больных СД 1-го типа при различных причинах развития анемии.

Материал и методы

Для оценки состояния парциальных функций почек у больных СД 1-го типа при различных причинах развития анемии было проведено лабораторное обследование парциальных функций почек у 141 человека, из них 93 – больные СД 1-го типа с анемией, возраст составил от 16 до 74 лет, длительность СД – от 1 до 44 лет, 28 мужчин и 65 женщин. Группу сравнения составили 32 пациента с СД 1-го типа без анемии, в возрасте от 18 до 59 лет, длительность СД – от 1 до 38 лет, 6 мужчин и 22 женщины. Контрольную группу составили 16 практически здоровых добровольцев в возрасте от 23 до 63 лет, 3 мужчин и 13 женщин. При обследовании у них не было выявлено СД, анемии или заболеваний почек. Больные СД 1-го типа с анемическим синдромом прошли полное обследование для определения причины анемического синдрома.

Для оценки степени поражения почек у больных СД 1-го типа была определена стадия ХБП [15, 16]. Больные с 5-й стадией ХБП в исследование не включались в связи с тем, что они получают заместительную терапию препаратами рЭПО и препаратами железа. Для оценки функции клубочкового аппарата почки определяли уровень концентрации креатинина в крови, высчитывали СКФ по формуле Кокрофта–Голта, уровень суточной экскреции микроальбумина с мочой.

О состоянии проксимального отдела канальцев судили по уровню канальцевой реабсорбции воды, суточной экскреции азота аминокислот. О состоянии дистального отдела канальцев судили по способности поддерживать кислотно-основное состояние: по уровню суточной экскреции аммиака с мочой.

Статистическая обработка материала проведена с использованием стандартного пакета 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 непараметрические методы вариационной статистики: критерий Манна–Уитни (U) для сравнения двух независимых выборок; критерий ANOVA Крускала–Уолиса (H) для сравнения нескольких независимых выборок; критерий χ^2 – хи-квадрат для

сравнения относительных показателей, расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Статистическая значимость различий оценивалась при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05% ($p < 0,05$). Данные в тексте и таблицах представлены в виде Ме [25; 75] (где Ме – медиана, 25 и 75 – интерквартильный размах в виде 25-й и 75-й перцентилей).

Результаты и обсуждение

Проведенный сравнительный анализ основных показателей функции почек среди больных СД с различными видами анемии с больными без анемии показал, что уровень СКФ у больных АХЗ значимо ниже, чем у больных с ЖДА и СД 1-го типа без анемии ($p=0,04$; $p=0,001$ соответственно; табл. 2). Уровень МАУ у больных СД с АХЗ и ЖДА статистически не различался (Ме [25, 75] группа без анемии 77,1 [12,5; 107]; АХЗ 38,0 [18,7; 101,5]; ЖДА 102,0 [42,0; 103,0], $p=0,17$).

Больные СД 1-го типа с дефицитом фолиевой кислоты (ДФК) и дефицитом витамина В12 (ДВитВ₁₂) и без анемии статистически не различались по уровню МАУ и СКФ (табл. 1).

Так как различия в уровне СКФ у больных СД 1-го типа были выявлены только у пациентов с АХЗ и ЖДА, то было проведено более подробное обследование состояния функции клубочков и канальцев почек у этих больных. При анализе уровня канальцевой реабсорбции воды у больных СД 1-го типа с анемиями и без анемии по сравнению с группой здорового контроля снижен уровень СКФ и канальцевой реабсорбции воды (табл. 2). Сравнение больных СД с АХЗ, с ЖДА и без анемии между собой показало отсутствие статистически значимой разницы в

уровне канальцевой реабсорбции воды. Уровень СКФ у больных СД с АХЗ ниже, чем у больных с ЖДА ($p=0,04$) и больных СД без анемии ($p=0,001$), что возможно показывает связь АХЗ с поражением почек (табл. 2).

Сравнение уровня экскреции аминного азота у больных СД с АХЗ, с ЖДА и без анемии по сравнению с группой контроля (табл. 3) показало, что у больных СД без анемии имеется значимое увеличение уровня суточной экскреции аминного азота и имеется умеренная прямая корреляционная связь уровня аминного азота с СКФ ($r=0,65$; $p=0,01$).

Уровень суточной экскреции аминного азота отражает максимальную реабсорбционную способность аминокислот канальцевым аппаратом почек. Повышается уровень экскреции аминокислот в случае, если превышено пороговое количество аминокислот, способных реабсорбироваться в проксимальных канальцах, что возникает при гиперфилтрации и при дефекте люминальной мембраны клеток канальцев, когда возрастает ее проницаемость для аминокислот и становится возможным их отток из цитоплазмы в канальцевую жидкость и последующее выделение с мочой. Так как у больных СД без анемии имеется корреляционная связь повышенного уровня экскреции аминного азота с мочой, следовательно, это повышение связано с повышением СКФ, т.е. гиперфилтрацией, возникающей у больных СД на ранних стадиях поражения почек. У больных СД с ЖДА отсутствуют повышение уровня экскреции аминного азота и корреляционная связь этого показателя с СКФ ($r=0,22$; $p=0,42$). У больных СД с АХЗ имеется повышение уровня экскреции аминного азота, при этом корреляционная связь с уровнем СКФ отсутствует ($r=0,26$; $p=0,45$); таблица 3. Таким образом, у больных СД с АХЗ повышение уровня аминного азота связано, вероятно, с дефектом люминальной мембраны клеток канальцев, когда возрастает ее проницаемость для аминокислот и становится возможным их отток из цитоплазмы в канальцевую жидкость и последующее выделение с мочой.

Уровень экскреции аммиака с мочой повышен по сравнению с группой контроля в группе больных СД с АХЗ, ЖДА и без анемии; также во всех этих группах имеется прямая корреляционная связь уровня экскреции аммиака с уровнем экскреции аминного азота. У больных СД без анемии сильная ($r=0,89$; $p < 0,0001$), у больных СД с АХЗ и ЖДА умеренная ($r=0,70$; $p=0,02$; $r=0,68$; $p=0,004$ соответственно).

Очевидно, что основной причиной возникновения АХЗ у больных СД 1-го типа является диабетическое поражение почек. По полученным результатам, у больных СД 1-го типа с АХЗ имеются

Таблица 1

Показатели функции почек у больных СД с различными видами анемии

Показатели	Экскреция альбумина с мочой, МАУ мг/л Ме [25; 75]	СКФ мл/мин, Ме [25; 75]
ДФК, n=33	94,6 [41,7; 102,0]	82,0 [63,0; 96,0]
ДВитВ ₁₂ , n=4	101,5 [58,1; 104,0]	62,9 [17,7; 106,7]
p_2	0,67	0,41

Примечание: p_2 – достоверность различий групп больных СД ДФК, ДВитВ₁₂ и без анемии методом ANOVA Крускала–Уолиса.

Таблица 2

Показатели парциальных функций почек у больных СД-го типа с АХЗ и ЖДА по сравнению с контрольной группой

Показатели	СКФ, мл/мин, Ме [25; 75]	Канальцевая реабсорбция, %, Ме [25; 75]
Контроль	115 [101; 130]	99,1 [98,8; 99,3]
СД без анемии	92,6 [73,3; 102,3], $p_1=0,008$	98,7 [97,9; 99,0], $p_1=0,0007$
СД с ЖДА	81,2 [55,5; 97,7], $p_2 < 0,0001$	98,56 [98,00; 98,93], $p_2 < 0,0001$
СД с АХЗ	68,0 [45,1; 85,7], $p_3 < 0,0001$	97,91 [94,47; 98,81], $p_3=0,001$
p_4	$< 0,0001$	0,007
p_5	0,06	0,15

Примечание: p_1 – достоверность различий групп контроля и групп СД без анемии (критерий Манна–Уитни); p_2 – достоверность различий группы контроля и группы СД с ЖДА (критерий Манна–Уитни) p_3 – достоверность различий группы контроля и группы СД с АХЗ (критерий Манна–Уитни); p_4 – достоверность различий всех групп методом ANOVA Крускала–Уолиса; p_5 – достоверность разницы групп СД с ЖДА, СД с АХЗ и СД без анемии методом ANOVA Крускала–Уолиса.

Таблица 3

Показатели суточной экскреции аминного азота и аммиака с мочой у больных СД 1-го типа с АХЗ и ЖДА по сравнению с группой контроля

Показатели	Суточная экскреция аминного азота с мочой, мг/сут, Ме [25; 75]	Суточная экскреция аммиак с мочой, мг/сут, Ме [25; 75]
Контроль	246,0 [144,0; 386,0]	428,4 [342,5; 630,0]
СД без анемии	664,6 [336,4; 1408,9], $p_1=0,007$	1630,6 [702,0; 3678,7], $p_1<0,0001$
СД с ЖДА	339,2 [254,2; 642,6], $p_2=0,22$	775,2 [496,4; 1019,1], $p_2=0,009$
СД с АХЗ	530,5 [254,6; 877,4], $p_3=0,03$	1439,5 [616,4; 2132,0], $p_3=0,004$
p_4	0,13	0,08
p_5	0,007	0,0002

Примечание: p_1 – достоверность различий групп контроля и групп СД без анемии (критерий Манна–Уитни); p_2 – достоверность различий групп контроля и групп СД с ЖДА (критерий Манна–Уитни); p_3 – достоверность различий групп контроля и групп СД с АХЗ (критерий Манна–Уитни); p_4 – достоверность различий групп СД с ЖДА, СД с АХЗ и СД без анемии методом ANOVA Крускала–Уолиса; p_5 – достоверность разницы всех групп методом ANOVA Крускала–Уолиса.

признаки большей степени поражения клубочков почек, а также признаки дефекта мембраны клеток проксимального отдела канальцев почек, чем у больных СД 1-го типа без анемии и больных СД с ЖДА. Но при этом 27% больных СД с АХЗ не имеют признаков поражения почек, и 32% имеют начальные признаки поражения почек, т.е. причиной анемии не может быть дефицит эритропоэтина. В то же время в работах И.А. Бондарь и В.В. Климонтова развитие ДН с доклинической стадией характеризуется качественными и количественными изменениями состава коллагена в клубочках и в интерстиции почек, усилением синтеза фиброгенных факторов роста (ТФР- β , ИФР-1, ФРЭС), окислительной модификацией белков, что может влиять на снижение выработки ЭПО еще до появления признаков ДН. Также формирование ДН сопровождается развитием хронического низкоинтенсивного воспаления в почках, которое характеризуется провоспалительной активацией клеток клубочков и канальцев, миграцией в почки моноцитов/макрофагов, ростом содержания sICAM-1 в крови, увеличением мочевой экскреции провоспалительных цитокинов (IL-1 β , MCP-1, RANTES) [23]. А хроническое воспаление и выработка цитокинов, могут приводить к возникновению анемии.

Заключение

Таким образом, у больных АХЗ имеется поражение клубочкового аппарата почек, проявляющееся более низкими показателями СКФ, чем у больных СД без анемии и больных СД с ЖДА. Также у больных СД с АХЗ имеются признаки дефекта люминальной мембраны клеток проксимального отдела канальцев почек, которые отсутствуют у больных СД без анемии и с ЖДА.

Литература

- Astor B., Muntner P., Levin A. et al. Association of kidney function with anemia: the third national health and nutrition examination survey (1988–1994) // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – [Vol.] 162. – P. 1401–1408.
- Bosman D.R., Winkler A.S., Marsden J.T. et al. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy // *Diabetes Care.* – 2001. – [Vol.] 24 (3). – P. 495–499.
- Hou F.F., Ma Z.G., Mei C.L. et al. Epidemiology of cardiovascular risk in Chinese chronic kidney disease patients // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2005. – [Vol.] 85 (11). – P. 753–759.
- Hillman R.S., Ault K.A., Rinder H.M. et al. Hematology in clinical practice. – 4th ed. – N.Y.: McGraw-Hill, 2005. – 471 p.
- Idris M. Iron deficiency anemia in moderate to severely anemic patients // *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* – 2005. – No. 17 (3). – С. 45–47.
- Mohanram A., Toto R.D. Outcome studies in diabetic nephropathy // *Sem. Nephrol.* – 2003 – Vol. 23 (3) – P. 255–271.
- Locatelli F., Covic A., Eckardt K.U. et al. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the anaemia working group of European Renal Best Practice (ERBP) // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – [Vol.] 24. – P. 348–354.
- Bouattar T. et al. The factors for progression of the diabetic nephropathy: management and evolution // *Nephrol. Ther.* – 2009. – [Vol.] 5 (3). – P. 181–7.
- Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control: a guide for programme managers. – Geneva: World Health Organization, 2001. – 114 p.
- 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. – 2nd ed. – Geneva: World Health Organization, 2004. – 108 p.
- Воробьев А.И. Руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева и др. – М.: Ньюдиамед, 2005. – 416 с.
- Гематология: новейший справочник / под общ. ред. К.М. Абдулкадырова. – М.: Эксмо; СПб.: Сова, 2004. – С. 928.
- Мартынов С.А. Клинические и патофизиологические особенности анемии при диабетической нефропатии // *Сахарный диабет.* – 2008. – № 2. – С. 16–22.
- Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. – М.: Мед. информ. агентство, 2009. – 482 с.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation classification and stratification // *Am. J. Kidney Diseases; National Kidney Foundation.* – 2002. – [Vol.] 39, [Suppl. 1]. – P. S1–S266.
- Шестакова М.В. Современное понятие “хроническая болезнь почек”: методы диагностики, клиническое значение // *Сахарный диабет.* – 2008. – № 2. – С. 4–7.
- Пузанченко Ю.Г. Математические методы в экологических и географических исследованиях. – М.: Академия, 2004. – 416 с.
- Шестакова М.В., Мартынов С.А. Анемия при диабетической нефропатии: прогностическое значение, диагностика и лечение // *Consilium Medicum.* – 2006. – Т. 8, № 9. – С. 39–43.
- Бондарь И.А., Климонтов В.В. Тубулоинтерстициальный

- фиброз при диабетической нефропатии: механизмы развития и подходы к лечению // Сахарный диабет. – 2008. – № 2. – С. 11–15.
20. Banda N., Nakamura T., Matsumura M. et al. Possible relationship of monocyte chemoattractant protein-1 with diabetic nephropathy // *Kidney Int.* – 2000. – [Vol.] 58 (2). – P. 684–690.
21. Devaraj S., Cheung A.T., Jialal I. et al. Evidence of increased inflammation and microcirculatory abnormalities in patients with type 1 diabetes and their role in microvascular complications // *Diabetes.* – 2007. – [Vol.] 56. – P. 2790–2796.
22. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of chronic disease // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1011–1023.
23. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Ранние маркеры диабетической нефропатии // *Клиническая нефрология.* – 2010. – № 2 – С. 60–65.

Поступила 20.09.2011