



## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.43:618.3

**А.А. АБАКУМОВА, Т.Ю. КУФЕЛКИНА**Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан  
Казанский государственный медицинский университет

## Структура анемического синдрома у больных сахарным диабетом I типа на фоне беременности

**Абакумова Анна Александровна**

врач отделения эндокринологии

420063, г. Казань, ул. Нигматуллина, д. 11/84, кв. 240, тел. 8-927-243-57-72, e-mail: a\_anutik@bk.ru

*Изучена структура анемического синдрома у 93 небеременных и 38 беременных больных СД I типа. У больных СД I типа вне беременности в структуре анемического синдрома преобладают железодефицитная анемия (ЖДА) и анемия хронических заболеваний (АХЗ) — 88% всех случаев анемии. У беременных больных СД I типа преобладает ЖДА (78%). Анемический синдром у больных СД I типа имеет неоднородную структуру.*

**Ключевые слова:** анемия, сахарный диабет I типа, беременность.

**A.A. ABAKUMOVA, T.Y. KUFELKINA**Republican Clinical Hospital of Ministry of Health Care of the Republic of Tatarstan  
Kazan State Medical University

## The structure of the anemic syndrome in patients with diabetes mellitus type I in the background of pregnancy

*The structure of anemia syndrome in 93 nonpregnant and 38 pregnant patients with type 1 diabetes was studied. In patients with type 1 diabetes outside of pregnancy in the structure of anemia syndrome dominated iron deficiency anemia (IDA) and anemia of chronic disease ACD — 88% of all cases of anemia. In pregnant patients with type 1 diabetes IDA predominates (78%). Anemic syndrome in patients with type 1 diabetes has a heterogeneous structure.*

**Keywords:** anemia, type 1 diabetes, pregnancy.

Анемия имеет большую распространенность во всех странах мира. По данным различных авторов, в общей популяции взрослого населения она составляет от 2 до 6% и зависит от пола, возраста, расы, наличия профессиональной вредности и хронических заболеваний [1, 2]. Чаще всего анемия встречается у лиц старше 60 лет, беременных и страдающих различными хроническими заболеваниями. Среди больных с хронической болезнью почек (ХБП) 4-5 ст. в общей популя-

ции распространенность анемии составляет 30-40%, а среди больных сахарным диабетом I и II типа с ХБП 3-5 ст. — от 45 до 85% [3-5].

Анемия в структуре экстрагенитальных заболеваний у беременных занимает ведущее место и представляет собой одну из наиболее актуальных проблем [23]. Установлено, что среди болезней крови у беременных на долю различных форм анемии приходится 90%, из которых 90-95% составляет железоде-

Таблица 1.  
Стадии ХБП у больных СД [16]

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

Таблица 2.  
Структура анемии у больных СД I типа

Вид анемии	Число наблюдений (n)	Частота %
ЖДА	59	54,8%
АХЗ	26	24%
ЖДА и АХЗ	4	4,3%
Д ФК	35	37,7%
Д Вит. В12	4	4,3%
Сочетание различных причин	30	32%

фицитная анемия [24, 25]. К наиболее частым этиологическим факторам данного состояния многие авторы относят в первую очередь дефицит железа и фолиевой кислоты, развивающийся во время беременности. Недостаточность железа считается наиболее распространенным дефицитным состоянием у женщин детородного возраста во всем мире. Но еще чаще анемия такого рода встречается во время беременности, что является закономерным явлением, т.к. в этот период повышается потребность организма женщины в железе. Однако наличие анемии требует подтверждения или исключения железodefицита, так как анемия другого генеза, возникающая во время беременности на фоне поражения почек при сахарном диабете, часто неправильно интерпретируется как требующая коррекции недостаточности железа. Поскольку патогенез анемии у беременных с сахарным диабетом весьма разнообразен, определение лишь уровня гемоглобина (что нередко практикуется для постановки диагноза анемии) недостаточно. Для этого необходимо выявлять причины, которые привели к снижению концентрации гемоглобина, анализируя анамнез заболевания, проводя общепринятые лабораторные тесты и дополнительные исследования.

Распространенность также зависит от критериев, которые используются для диагностики анемии. Если оценивать по критериям ВОЗ, частота анемии у больных сахарным диабетом (СД) I типа составляет 14% [5], а у больных СД I и II типа — от 16 до 23%, по данным различных исследований [3, 6]. У больных со сниженной функцией почек, используя критерии диагностики анемии при ХБП, частота анемии достигает 85% в зависимости от стадии [5, 7, 8]. Таким образом, считается, что причиной

анемии при СД является снижение функции почек. Однако в литературе отсутствуют данные о причинах, приводящих к возникновению анемического синдрома у больных СД I типа, если функция почек не нарушена. При этом известно, что анемия у этих больных является дополнительным фактором риска для прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, сосудистых осложнений диабета и ХБП [9-11].

#### Материалы и методы

Для изучения структуры анемического синдрома были обследованы 38 женщин — беременные без сахарного диабета и беременные больные сахарным диабетом 1-го типа в возрасте от 19 до 36 лет (в среднем 26,21±4,33); длительность диабета от 1 года до 26 лет (в среднем 9,31±5,70). Беременные женщины были разделены по триместрам: в I триместре было обследовано 20 женщин, во II — 14 женщин, в III триместре — 4 женщины. Обследование небеременных, больных СД I типа с анемическим синдромом проводилось из числа госпитализированных в эндокринологическое отделение РКБ МЗ РТ либо пришедших на амбулаторный прием в РКП МЗ РТ (93 больных).

В качестве критериев диагноза анемии у больных СД I типа без поражения почек были взяты рекомендации ВОЗ: снижение уровня гемоглобина <120 г/л у женщин и <130 г/л у мужчин, а у больных, имеющих поражение почек, по Европейским рекомендациям по лечению анемии у больных ХБП, снижение уровня гемоглобина <115 г/л у женщин и <135 г/л у мужчин в возрасте менее 70 лет. У беременных, больных сахарным диабетом I типа, степень тяжести анемии определялась по уровню гемоглобина в крови в соответствии с критериями диагностики ВОЗ. Согласно определению ВОЗ (2001), критерием диагноза анемии во время беременности, независимо от причины, является снижение уровня гемоглобина ниже 110 г/л. Легкая степень тяжести анемии характеризуется значением 110-90 г/л, средняя — 89-70 г/л, тяжелая — 69 г/л.

Уровень гемоглобина 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)» — определение концентрации: гемоглобина в крови гемиглобинцианидным и гемихромным методами, а также на гематологическом анализаторе Cell-Dyn 1800.

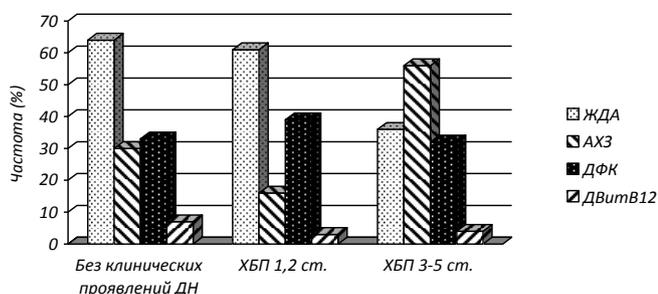
Для определения характера анемии проводили расширенный общий анализ крови с определением, кроме основных показателей, содержания ретикулоцитов, гематокрита, МСНС — средней концентрации гемоглобина в эритроците, MCV — среднего объема эритроцитов, RDW — эритроцитарного распределения, MCH — среднего содержания гемоглобина в эритроците, общей железосвязывающей способности (ОЖСС) и биохимический анализ крови с определением концентрации креатинина, сывороточного железа, ферритина, трансферрина, общего билирубина, витамина В12 и фолиевой кислоты в крови, СРБ. Кроме того, высчитывалась степень насыщения трансферрина железом (КНТрЖ). СКФ определялась по формуле Кокрофта — Голта.

В связи с тем, что среди всех видов анемии чаще всего встречаются анемии, связанные с нарушением обмена железа, при структурировании анемического синдрома в первую очередь изучались показатели обмена железа. 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, причиной анемии является явный дефицит железа в организме, а если уровень сывороточного железа не выходит за пределы

референсных значений, дефицит железа — скрытый. Уровень ферритина более 100 нг/мл при сниженном уровне сывороточного железа характерен для так называемой анемии хронических заболеваний (АХЗ), имеющей смешанный патогенез. В случае, когда уровень ферритина был от 15 до 100 нг/мл для дифференциальной диагностики АХЗ и железодефицитной анемии (ЖДА) оценивались другие показатели — 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 [14, 15].

Самым информативным методом оценки запасов железа в организме беременной является определение сывороточного ферритина [26]. Учитывая данные ВОЗ, критерием железодефицитной анемии для беременной наряду с уровнем гемоглобина менее 110 г/л служит концентрация сывороточного ферритина менее 12 мкг/л. Латентный дефицит железа при беременности характеризуется количеством гемоглобина 110 г/л и более в сочетании с уровнем сывороточного ферритина от 12 до 20 мкг/л. Прелатентный дефицит железа определяется при нормальном показателе гемоглобина и содержании сывороточного ферритина от 20 до 40 мкг/л. При уровне сывороточного ферритина более 40 мкг/л дефицит железа в организме отсутствует [27].

**Рисунок 1.**  
**Структура анемии при различных стадиях ХБП**



Дефицит фолиевой кислоты определяли по содержанию его в крови; нормальным считался уровень фолиевой кислоты от 5,38 до 28,9 нг/мл. Критерием дефицита в организме витамина В12 считали снижение его уровня менее 100 пг/мл. Стадию ХБП определяли по уровню СКФ (таблица 1).

Гликозилированный гемоглобин определяли на анализаторе — рефлектометре Nycocard reader II. Анализ суточной мочи на МАУ проводился на биохимическом анализаторе Architect c8000.

Статистическая обработка материала проведена стандартным пакетом STATISTICA, версия 8.0 с использованием описательной статистики, оценки распределения графическим методом и критерия Шапиро — Уилка, непараметрических методов оценки достоверности групповых различий (критерий  $\chi^2$ ), теста различий относительных частот и корреляционного анализа Спирмена. Различия считались значимыми при показателе  $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,0001$ .

### Результаты

Анализ структуры анемического синдрома у небеременных больных сахарным диабетом 1 типа показал, что ЖДА обнару-

жена в 54,6% случаев, из них почти у трети дефицит железа был латентным. АХЗ выявлена в 24% случаев, из них почти у половины (10 из 22 чел.) причиной АХЗ была диабетическая нефропатия (ДН) со сниженной функцией почек (ХБП ст. 3, 4). У 4,3% больных при наличии дефицита железа в крови были признаки как ЖДА, так и АХЗ. У 37,7% имелся дефицит фолиевой кислоты: у 12% больных (11 из 93) дефицит фолиевой кислоты был единственной причиной анемического синдрома, а у 23% больных (22 из 93) дефицит фолиевой кислоты сочетался с АХЗ или ЖДА. У 4,3% (4 из 93) выявлен дефицит витамина В12, в одном случае сочетающийся с АХЗ и в одном с ЖДА. В 32% случаев установлено сочетание причин анемического синдрома (таблица 2).

При анализе причин анемического синдрома в группах, различающихся по степени поражения почек, оказалось, что в группе больных СД без клинических проявлений ДН в 64% случаев встречалась ЖДА, в 30% — АХЗ ( $p < 0,01$ ). В группе больных с ДН с сохраненной функцией почек (ХБП 1, 2 ст.) ЖДА встречается у 61%, АХЗ — у 16% ( $p < 0,001$ ). В группе со сниженной функцией почек АХЗ была причиной сниженного гемоглобина у 56%, ЖДА — у 36%, данное различие статистически незначимо ( $p > 0,05$ ). Дефицит фолиевой кислоты (33, 39 и 32% соответственно,  $p > 0,05$ ) и витамина В12 (7, 3 и 4% соответственно,  $p > 0,05$ ) встречался с одинаковой частотой во всех группах больных, независимо от функционального состояния почек. При анализе была выявлена взаимосвязь уровня гемоглобина с уровнем СКФ (прямая умеренная корреляционная  $r = 0,26$   $p < 0,01$ ) и со стадией ХБП (обратная умеренная  $r = -0,2$ ;  $p < 0,05$ ), а также с продолжительностью диабета (умеренная обратная связь  $r = -0,33$ ;  $p < 0,01$ ).

Анемия у беременных больных сахарным диабетом 1 типа легкой степени тяжести была диагностирована у 14 из 38 (36%) обследованных беременных женщин. У 24 беременных уровень гемоглобина был в пределах референсных значений, но у 13 женщин этой группы определялся дефицит железа различной степени выраженности. Так, у 4 женщин ферритин был в пределах 12-20 мкг/л при уровне гемоглобина более 110 г/л, что говорит о наличии латентного дефицита железа в организме; у 9 женщин уровень ферритина был в пределах 20-40 мкг/л при гемоглобине более 110 г/л — прелатентный дефицит железа. У 12 из 14 беременных женщин с анемическим синдромом был выявлен уровень ферритина менее 40, что подтверждает железодефицитный генез анемии. У оставшихся двух женщин с диагностированной анемией также были косвенные признаки железодефицита (повышение общей и латентной железосвязывающей способности сыворотки и характерное изменение формы эритроцитов — анизоцитоз, пойкилоцитоз в сочетании с анизохромией). Анализ результатов также показал, что у 3 женщин анемический синдром имеет смешанный генез, помимо железодефицита определялся в первом случае дефицит фолиевой кислоты, во втором — дефицит витамина В<sub>12</sub>, в третьем — признаки анемии хронических заболеваний, низконормальный уровень эритропоэтина.

### Обсуждение

При изучении структуры причин анемического синдрома у 26% небеременных больных СД I типа нами был выявлен так называемый латентный дефицит, т.е. состояние, когда еще отсутствует снижение уровня гемоглобина, но в крови при этом есть дефицит либо железа, либо фолиевой кислоты, либо витамина В12 [19]. У беременных больных СД I типа латентный дефицит железа был выявлен у 54,6% женщин. По данным литературы, латентный дефицит железа, например, встречается у 10-60% общей популяции и зависит от возраста обследуемой группы [19]. Данных о распространенности латентного

дефицита железа, фолиевой кислоты или витамина В12 при СД мы в доступной литературе не встретили. Считается, что в общей популяции наиболее распространенный вид анемии — это ЖДА, от 60% [18] до 80% [19] всех анемий. В нашем исследовании при изучении структуры анемического синдрома частота ЖДА у небеременных больных СД I типа установлена у 54% обследованных, что не отличается от частоты анемии в общей популяции. У беременных больных СД I типа анемия выявлена у 78%. По данным исследования М.С. Thomas, в котором участвовали больные СД I и II типа, у 43% больных с анемией имеется дефицит запасов железа [6]. АХЗ, по результатам нашего исследования, встречается в 31,5% случаях. По данным различных авторов, частота АХЗ в общей популяции у пожилых людей составляет 30-60% [19]. Распространенность среди больных ревматоидным артритом, например, достигает 33-70%, у больных онкологическими заболеваниями — от 30 до 90% [14, 20].

Почти у 38% небеременных больных СД I типа с анемией имелся дефицит фолиевой кислоты: у 12% (11 из 33) больных дефицит фолиевой кислоты был единственной причиной анемического синдрома, а у 23% (22 от 33) больных анемия носила сочетанный характер — дефицит фолиевой кислоты сочетался с АХЗ или с ЖДА. У обследованных беременных женщин больных СД I типа в одном случае был обнаружен дефицит фолиевой кислоты. По данным литературы, основными причинами возникновения дефицита фолиевой кислоты могут быть: алиментарная недостаточность (недостаток свежих овощей, фруктов), энтериты с нарушением всасывания, прием медикаментов, нарушающих всасывание и угнетающих синтез фолиевой кислоты (противосудорожные препараты, оральные контрацептивы, барбитураты, метатрексат и др.), хроническая алкогольная интоксикация, повышенная потребность в фолиевой кислоте (беременность, гемодиализ, неоплазмы, гемолиз) [19]. У 4,3% (4 из 93) выявлен дефицит витамина В12, в одном случае сочетающийся с АХЗ и в одном с ЖДА. У обследованных беременных женщин больных СД I типа в одном случае был обнаружен дефицит витамина В12. По данным литературы, витамин В12 дефицитная анемия встречается у 0,1% всей популяции, у пожилых частота увеличивается до 1% [19]. Опубликованы результаты исследования, где при СД и аутоиммунном тиреоидите установлен повышенный риск возникновения пернициозной анемии [21]. По этим данным, дефицит витамина В12 встречается у 1,6% больных СД I типа, частота пернициозной анемии — 1,1% [22], что несколько ниже полученных нами данных. К дефициту витамина В12 в общей популяции может приводить гастрэктомия, резекция тонкой кишки; атрофический гастрит с отсутствием внутреннего фактора и нарушением всасывания; рак фундального отдела желудка, энтериты с нарушением всасывания, чрезмерное развитие микрофлоры кишечника, при которых имеет место конкурентное потребление витамина паразитами или микрофлорой, недостаточное поступление В12 с пищей — строгое вегетарианство [19].

При анализе причин анемического синдрома в группах, различающихся по степени поражения почек, оказалось, что в группе больных СД без признаков ДН и в группе больных с ДН с сохраненной функцией почек ЖДА встречается чаще, чем АХЗ, а в группе со сниженной функцией почек частота АХЗ сравнима с частотой ЖДА. Возможно наличие нескольких механизмов, приводящих к возникновению анемии при поражении почек. Одним из ведущих считается нарушение образования эритропоэтина (ЭПО). Действительно, во многих работах описывается, что уровень ЭПО у больных со сниженной функцией почек не соответствует выраженности анемии. Одной из ведущих причин дефицита ЭПО является повреждение интерстиция почек. При ДН, кроме гломерулярного повреждения, происходит форми-

рование интерстициального фиброза. Деструкция канальцев, снижение числа перитубулярных капилляров способствуют ишемическому повреждению клеток канальцевого эпителия и интерстиция. Так как 90% ЭПО вырабатывается перитубулярными фибробластами интерстиция почки, то возможно, что поражение интерстиция и является основным механизмом, ведущим к снижению ЭПО в крови [9]. Опубликована работа Т.А. Сарычевой (2000), где подчеркивается наличие в сыворотке больных с уреимией факторов, тормозящих эритропоэз. В данной работе интактным мышам была введена сыворотка уреимических больных, сыворотка здоровых лиц и физиологический раствор. Результаты показали, что у мышей, которым ввели уреимическую сыворотку, снижалась пролиферативная активность клеток эритробластического ростка по сравнению с остальными мышами [14]. Дефицит фолиевой кислоты и витамина В12 встречался с одинаковой частотой во всех группах независимо от функционального состояния почек.

### Выводы

У небеременных больных СД I типа в структуре анемического синдрома преобладает ЖДА и АХЗ (85,5% всех случаев анемии). У больных без клинических проявлений ДН и у больных с ДН и сохраненной функцией почек в структуре анемического синдрома преобладает ЖДА. У больных с ДН со сниженной функцией почек чаще встречается АХЗ. Почти каждый третий случай анемического синдрома носит сочетанный характер. Дефицит фолиевой кислоты не зависит от состояния функции почек.

Анемический синдром у беременных с сахарным диабетом 1-го типа имеет неоднородную структуру, ведущее место (78%) занимает дефицит железа. Другими причинами анемии, выявленными у беременных с сахарным диабетом, являются дефицит фолатов, витамина В<sub>12</sub>, анемия хронических заболеваний.

Таким образом, больные сахарным диабетом в период беременности и без беременности являются отдельной категорией больных, требующей тщательного наблюдения с целью контроля анемии, ее профилактики и лечения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Merlo Ch. M. Prevalence and causes of anemia in a city general practice / Ch.M. Merlo, Wuillemin W.A. // Praxis (Bern 1994). 2008. 97 (13): 713-8.
2. Association of Kidney Function With Anemia The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994) / B.C. Astor, P. Muntner, A. Levin et al. // Arch Intern Med. 2002. 162:1401-1408.
3. Мартынов С.А. Клинические и патофизиологические особенности анемии при диабетической нефропатии / С.А. Мартынов // Сахарный диабет. — 2008. — № 2. — С. 16-22.
4. Милованов Ю.С. Анемия при диабетической нефропатии / Ю.С. Милованов, С.Ю. Милованова // Лечащий врач, 2008.
5. Thomas M.C. Anemia in patients with type 1 diabetes / M.C. Thomas, J.M. Richard // J Clin Endocrinol Metab. 2004. 89 (9): 4359-63.
6. Unrecognized anemia in patients with diabetes / M.C. Thomas, R.J. Macisaac, C. Tsalamandris et al. // Diabetes care. — 2003. — № 4.
7. Microalbuminuric anemia — the relationship between hemoglobin levels and albuminuria in diabetes / O. R. Adetunji, H. Mani, A. Olujuhungbe et al. // Diabetes res clin pract. 2009. 85 (2): 179-82.
8. Anaemia in diabetic patients with chronic kidney Disease-prevalence and predictors / S. Al-Khoury, B. Afzali, A. Shah // Diabetologia. 2006. 49: 1183-1189.

Полный список литературы на сайте [www.mfvt.ru](http://www.mfvt.ru), [www.pmarchive.ru](http://www.pmarchive.ru)