

УДК 616.155.194-074:616.36+616.61

**ВЛИЯНИЕ АНЕМИИ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ
ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК****В.Н. Лагонская,**

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Лагонская Вероника Николаевна – e-mail: vlagonskay2@mail.ru

Хронический гломерулонефрит, цирроз печени и сахарный диабет представляют серьёзную проблему медицины в связи с тяжестью заболевания и широкой распространённостью. Параллельно увеличивается и частота осложнений этих заболеваний, в частности анемия. Вне зависимости от формы анемии, причины ее развития, результатом заболевания является недостаточное обеспечение организма кислородом, следовательно, гипоксия. Поэтому важным является изучение степени повреждений структурно-функциональных элементов нефрона и гепатоцита в результате воздействия гипоксии, вызванной анемией.

Ключевые слова: анемия, анемии при циррозе печени, анемический синдром при хронической болезни почек.

Chronic glomerulonephritis, cirrhosis of the liver and diabetes are serious medical problem due to its severity and wide prevalence. Alongside, there has been an increased rate of the disease-related complications, in particular, anemia. Independently of the form of anemia, reason for its development, by the result of disease is the insufficient guarantee of organism oxygen, therefore, hypoxia. Therefore important is the study of the degree of the damages of the structural-functional elements of nephron and hepatocyte as a result of the action of hypoxia, caused by anemia.

Key words: anemia, anemia with cirrhosis of the liver, anemic syndrome with the chronic kidney disease

Введение

Анемия – это клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением концентрации гемоглобина и эритроцитов в единице объёма крови [1, 2]. По данным американского клинициста Р. Тейлора, анемия и анемический синдром – наиболее часто встречающаяся в практике врача любой специальности патология системы крови [3]. Примерно половина больных с хроническими заболеваниями печени и почек страдают анемией [4, 5].

Анемия при сахарном диабете (СД), хроническом гломерулонефрите и циррозе печени находится в прямой зависимости от пола и тяжести функционального класса заболевания.

Анемия оказывает нежелательное влияние на качество жизни больных, вызывает снижение работоспособности и толерантности к физической нагрузке и сопровождается различными симптомами (одышка, головокружение, плохой аппетит и т. д.). Более того, анемия у больных СД, хроническим гломерулонефритом и циррозом печени позволяет предсказать повышенный риск неблагоприятных осложнений и, по-видимому, сама по себе способствует прогрессированию микро- и макроангиопатии. Тем не менее, врачи обычно не придают особого значения анемии у таких пациентов [6].

Гипоксия, как следствие анемии, занимает одно из ведущих мест в развитии осложнений и прогрессировании хронических заболеваний печени и почек и является одной из причин, усугубляющих поражение органов мочевой системы и печени.

Гипоксия тканей при анемии может способствовать обострению хронически текущих заболеваний. Эта проблема особенно актуальна для больных с заболеваниями печени и

почек. Почечная и печеночная недостаточность и сами по себе повышают риск их развития [7]. Диагностика анемии – одна из самых простых задач, однако, практика показывает, что на снижение гемоглобина часто не обращается внимания. При оценке историй болезни, лежащих в стационаре больных, лишь у небольшого процента больных снижение гемоглобина нашло отражение в диагнозе. Анемия и гипоксия вследствие неё – это фактор, ухудшающий состояние больного и эффективность терапии.

Целью исследования явилось изучение распространенности анемии и выявление ее ведущих патофизиологических особенностей у больных хроническим гломерулонефритом, сахарным диабетом I типа, циррозом печени. Изучить влияние анемии на изменения биохимических показателей крови у больных с исследуемыми заболеваниями.

Материал и методы

В исследование включены 165 больных. В основную группу вошли 96 пациентов с наличием анемии в общем анализе крови. Основная группа больных была поделена на три группы, в соответствии с поставленным диагнозом: больные сахарным диабетом I типа – 32 пациента (мужчин – 9, женщин – 23), средний возраст больных составил $36,5 \pm 16,5$ года; больные циррозом печени – 38 пациентов (мужчин – 14, женщин – 24), средний возраст больных – 49 ± 18 лет; больные хроническим гломерулонефритом – 26 пациентов (мужчин – 11, женщин – 15), средний возраст – 42 ± 24 года.

Группу сравнения составили больные с теми же диагнозами, но неотягощенные анемией. Больные сахарным диабетом I типа – 20 пациентов (мужчин – 10, женщин – 10), средний возраст больных составил 41 ± 18 лет; больные циррозом печени – 20 пациентов (мужчин – 11, женщин – 9), средний возраст больных – $50,5 \pm 18$ лет; больные хроническим гло-

мерулонефритом – 29 пациентов (мужчин – 11, женщин – 18), средний возраст – $43,5 \pm 22,5$ года. Диагноз поставлен врачами нефрологического, гастроэнтерологического и эндокринологического отделений областной клинической больницы им. Н.А. Семашко.

Использовались образцы венозной крови пациентов с подтвержденным диагнозом. У больных оценивались показатели общего анализа крови (ОАК), концентрация сывороточного железа, ОЖСС, ферритина, трансферрина. Одновременно с целью изучения функционального состояния печени и почек исследовались уровни АсАТ, АлАТ, ГГТП, ЩФ, общего белка, альбумина, мочевины, креатинина в сыворотке крови, уровень протеинурии, а также измерялась СКФ.

Исследования ОАК выполнялись на гематологическом анализаторе Cell-Dyn 3700. Все биохимические тесты выполнялись на анализаторе Konelab 60.

Для изучения распространенности анемии, при таких заболеваниях как хронический гломерулонефрит, цирроз печени и сахарный диабет I типа, проанализированы архивные данные больных, поступивших в стационар за 2006 год.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы приложения Microsoft – Statistika 6,0 и включала параметрические и непараметрические методы вариационной статистики с вычислением средней арифметической выборочной совокупности (M), стандартного отклонения (σ). С целью определения достоверности различий между группами пациентов применялся критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

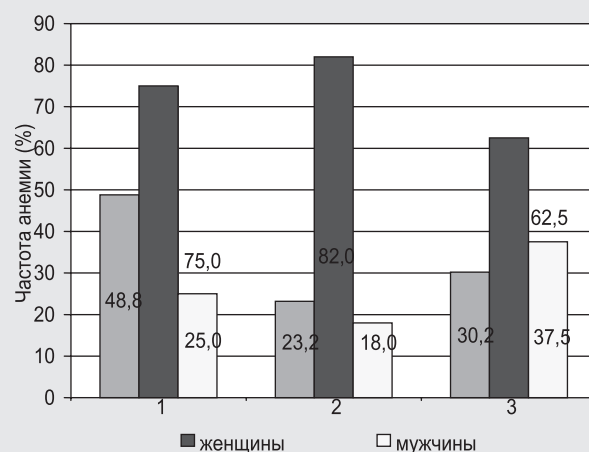
Для изучения распространенности анемии при хроническом гломерулонефрите, циррозе печени и сахарном диабете I типа проанализированы архивные данные больных, поступивших в стационар за 2006 год. В результате установлено, что из 172 больных с циррозом печени (64 мужчины и 108 женщин) анемия выявлена у 84 пациентов (48,8%). Следует отметить, что чаще анемия отмечалась у женщин и составила 75% (63 пациента), чем у мужчин – 25% (21 пациент). Из 293 больных сахарным диабетом I типа (136 мужчин и 157 женщин), анемия обнаружена у 68 пациентов (23,2%), из них – 56 женщин (82%) и 12 мужчин (18%). Из 453 больных хроническим гломерулонефритом (286 мужчин и 167 женщин), анемия отмечалась у 137 пациентов (30,2%). Анемия в данном случае выявлена у 86 женщин (62,5%) и у 51 мужчины (37,5%) (рис. 1).

В процессе изучения показателей обмена железа (концентрация сывороточного железа, ОЖСС, ферритина, трансферрина) установлено, что при хроническом гломерулонефрите ведущее место принадлежит АХЗ – 46,2%, на долю ЖДА пришлось 26,9%. При циррозе печени преобладает железодефицитная анемия – 31,6%, анемия хронических заболеваний выявлена у 26,3% пациентов, на долю мегалобластной анемии пришлось 13,2%. При сахарном диабете ведущее место также принадлежит ЖДА – 37,5% и анемии хронических заболеваний – 28,1%. У 18,8% выявлена анемия на фоне перегрузки железом.

Скрытый дефицит железа может быть единственным признаком недостаточности железа.

РИС. 1.

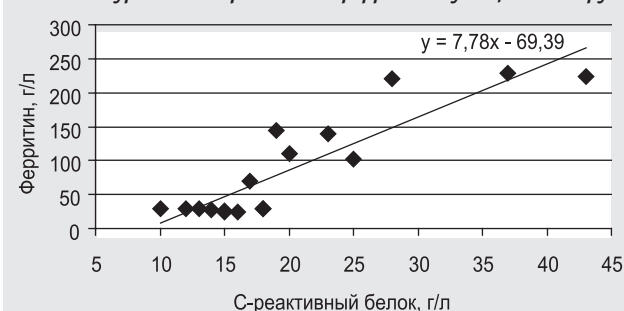
Частота выявления анемии у больных циррозом печени, сахарным



■ женщины □ мужчины
□ случаи выявления анемии у больных, %.
диабетом, хроническим гломерулонефритом. 1 – больные циррозом печени (n=172), 2 – больные сахарным диабетом I типа (n=293), 3 – больные хроническим гломерулонефритом (n=453).

РИС. 2.

Изменение уровня сывороточного ферритина у пациентов группы



сравнения в зависимости от показателей С-реактивного белка. Статистические данные: коэффициент корреляции Пирсона $r=5,47$; $p=0,00$.

При анализе запасов железа у больных контрольных групп 33 пациента (47,8%) был выявлен скрытый дефицит железа разной степени выраженности, что проявилось изменением концентрации железа и ферритина в сыворотке крови по сравнению с нормой (таблица). Из приведенных в таблице данных следует, что из 69 пациентов контрольной группы у 16 обследуемых (23,1%) имеется скрытый дефицит железа, который, при отсутствии коррекции, перейдет в железодефицитную анемию. У 4 пациентов выявлен прелатентный дефицит железа с нормальными показателями сывороточного железа $8,63 \pm 0,57$ мкмоль/л и сниженным ферритином – $8,9 \pm 0,69$ нг/мл; у 12 пациентов выявлен латентный дефицит железа, характеризующийся низкими показателями сывороточного железа – $6,5 \pm 0,47$ мкмоль/л и сниженным уровнем ферритина – $8,98 \pm 1,4$ нг/мл. У 17 обследуемых (24,6%) сниженный уровень сывороточного железа – $7,1 \pm 1,77$ мкмоль/л (диапазон колебаний: от 5,0 до 10,2 мкмоль/л) отмечается на фоне нормального или повышенного уровня ферритина – $79,5 \pm 69,3$ нг/мл (диапазон колебаний от 25,0 до 228,0 нг/мл). Это объясняется тем, что ферритин относится к белкам «острой фазы», и повышение сывороточного ферритина (СФ) может расцениваться как цитопротективный ответ, призванный погасить реакции воспаления и окислительного стресса. В нашем случае это подтверждается повышением СРБ у данной группы пациентов. Повышенное содержания ферритина у данных пациентов коррелирует с уровнями С-реактивного белка. (рис. 2). Из

полученных данных следует, что при увеличении СРБ на 1 г/л, концентрация сывороточного ферритина увеличивается на 7,78.

При оценке биохимических показателей установлено, что уровень мочевины у больных хроническим гломерулонефритом и сахарным диабетом I типа был достоверно выше у больных с наличием анемии в ОАК. Так, уровень мочевины у больных СД I типа составил $8,69 \pm 4,0$ ммоль/л, а у больных контрольной группы $5,63 \pm 2,0$ ммоль/л ($p=0,001$). Выявлена достоверная корреляция мочевины и гемоглобина ($r=-0,387$; $p=0,005$). Уровень мочевины у больных хроническим гломерулонефритом также был выше у пациентов основной группы и составил $11,47 \pm 4,0$ ммоль/л, а у больных контрольной группы $5,95 \pm 3,0$ ммоль/л ($r=-0,555$; $p=0,00$). Известно, что уровень мочевины отражает функцию клубочкового аппарата почек.

Уровень сывороточного креатинина достоверно выше у пациентов основной группы: у больных СД I типа в основной группе уровень креатинина составил $130,0 \pm 63,0$ мкмоль/л, в контрольной группе этот показатель составил $74,15 \pm 22,0$ мкмоль/л ($r=-0,490$; $p=0,00$). У больных хроническим гломерулонефритом показатель креатинина в основной группе был равен $236,0 \pm 126,0$ мкмоль/л, а в контрольной группе – $109,62 \pm 7,0$ мкмоль/л ($r=-0,547$; $p=0,00$).

ТАБЛИЦА.

Нарушения обмена железа у больных циррозом печени, хроническим гломерулонефритом и сахарным диабетом при нормальном значении Нб в общем анализе крови

Для изучения фильтрационной способности почек у боль-

группы больных	прелатентный дефицит (Fe сыв. в норме, ферритин снижен)	латентный дефицит (Fe сыв. снижено, ферритин снижен)	Fe сыв. снижено, ферритин в норме или повышен
ЦП (n=20)	5% (n=1)	5% (n=1)	30% (n=6)
ХГ (n=29)	3,4% (n=1)	27,6% (n=8)	31% (n=9)
СД (n=20)	10% (n=2)	20% (n=3)	10% (n=2)

ных сахарным диабетом и хроническим гломерулонефритом использовался тест для определения скорости клубочковой фильтрации. У больных СД I типа основной группы СКФ составила $83,02 \pm 44,0$ мл/мин., что достоверно ниже, чем у больных контрольной группы – $101,25 \pm 24,0$ мл/мин. ($p=0,003$). Отмечено, что СКФ в основной группе больных СД I типа достоверно снижалась по мере снижения показателей гемоглобина. У больных хроническим гломерулонефритом выявлены более низкие значения СКФ в обеих группах больных, чем у больных СД I типа. Это несколько противоречит литературным данным. [6, 8] Так, в основной группе больных ХГ СКФ составила $52,71 \pm 28,0$ мл/мин., что достоверно ниже показателей в контрольной группе – $109,62 \pm 34,0$ мл/мин. ($p=0,00$). И в отличие от больных СД I типа, у больных ХГ выявлена корреляция между СКФ и степенью выраженности анемии ($r=-0,608$; $p=0,00$). Отсюда можно сделать вывод, что гипоксия отрицательно влияет на почечный кровоток, вызывая снижение клубочковой фильтрации.

Выявлена тенденция к более высоким уровням протеинурии у больных хроническим гломерулонефритом в основной группе ($1,13 \pm 1,0$ г/л), чем в группе контроля ($0,93 \pm 2,0$ г/л) $p=0,074$. В то время как у больных СД I типа выявлены достоверные различия в основной и контрольной группах по

этому показателю. У больных в основной группе уровень протеинурии составил $0,69 \pm 1,0$ г/л, а у больных контрольной группы – $0,29 \pm 0$ г/л ($p=0,04$). Кроме того, была выявлена корреляция между показателем протеинурии и гемоглобином ($r=-0,323$; $p=0,032$).

В сыворотке крови отмечалась гипопропротеинемия, как у больных ХГ, так и больных СД I типа. Показатели общего белка и альбумина у больных в основных группах были достоверно ниже, чем у больных контрольных групп ($p<0,05$). Выявлена достоверная зависимость уровня альбумина от уровня гемоглобина, как у больных ХГ, так и у больных СД I типа ($p<0,05$). Следовательно, гипоксия, вызванная анемией, влияет на проницаемость гломерулярного фильтра, и в моче появляются и увеличиваются, по мере усугубления анемии, молекулы белков, которые в норме не фильтруются в просвет канальцев. Таким образом, при гипоксии происходит более выраженное повышение проницаемости гломерулярного фильтра, которое при более длительном гипоксическом воздействии приводит к развитию более выраженной гипопропротеинемии.

Для оценки функции почечных канальцев и их состояния у больных СД I типа и ХГ исследовалась активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), которая является ферментом проксимальных канальцев нефрона. Активность ГГТП повышается даже при поверхностных повреждениях клеток. При исследовании были получены достоверные различия между активностью ГГТП в основной группе и группе сравнения ($p=0,027$) у больных СД I типа. Также активность ГГТП в основной группе больных ХГ была выше, чем активность в контрольной группе ($p=0,03$). Отсюда следует предположить, что перенесенная гипоксия разной степени тяжести усугубляет поражения почечных канальцев с нарушением целостности щеточной каймы.

У больных циррозом печени оценивались функциональное состояние и степень повреждения гепатоцитов.

Повышение активности АсАТ и АлАТ свидетельствует о повреждении гепатоцитов. АсАТ обнаруживается в митохондриях и цитозоле гепатоцита, а АлАТ целиком локализуется в цитозоле и переходит в кровь при повреждении клетки. Активность АсАТ у больных основной группы была достоверно выше, чем у пациентов контрольной группы: $p=0,0116$ и достоверно связана с уровнем гемоглобина: $r=-0,272$; $p=0,039$.

Активность АлАТ так же достоверно выше у больных основной группы $p=0,02$, однако достоверной зависимости от уровня гемоглобина не выявлено ($p=0,112$).

Повышение активности ЩФ в сыворотке крови при циррозе печени связано с высвобождением фермента из поврежденных печеночных клеток. Активность ЩФ выше у пациентов с наличием анемии ($p=0,035$). Выявлено, что уровень ЩФ возрастает по мере прогрессирования анемии. В группе больных с гемоглобином ≥ 100 г/л ($n=18$) активность фермента составила $369,1 \pm 145,5$ Е/л, в группе больных с гемоглобином $80-99$ г/л ($n=15$) – $430,2 \pm 213,2$ Е/л, а в группе больных с гемоглобином $65-79$ г/л ($n=5$) – $768,4 \pm 493,9$ Е/л ($p<0,05$).

ГГТП увеличивается, как правило, параллельно увеличению активности ЩФ, но активность ГГТП увеличивается раньше и держится на повышенных цифрах более длительное время. Активность ГГТП в основной группе больных состави-

ла $154,42 \pm 129,0$ Е/л, а у пациентов контрольной группы – $135,0 \pm 120,0$ Е/л. Статистически значимых различий получено не было ($p > 0,05$). Необходимо отметить индивидуальные различия активности ГТПП в основной группе в зависимости от тяжести анемии. При анемии 80–99 г/л значения ГТПП превышали норму в 3,5 раза, а при гемоглобине 65–79 г/л уровень ГТПП был повышен в 6 раз ($p = 0,03$). Исходя из того, что уровень активности исследуемых ферментов был достоверно выше у больных циррозом печени с наличием анемии, можно сделать вывод о том, что снижение уровня гемоглобина усугубляет течение основного заболевания и усиливает повреждающее воздействие на клетку.

В связи с большим повреждением гепатоцитов у больных основной группы, нарушения функционального состояния печени у этих больных были более выраженными. Так, например, синтез альбумина у больных циррозом печени основной группы, был ниже, чем у больных контрольной группы ($p = 0,0$). Выявлена достоверная зависимость уровня альбумина и гемоглобина ($r = 0,53$; $p = 0,0$), что свидетельствует об отрицательном влиянии анемии на белоксинтетическую функцию печени.

Различия показателей билирубина в основной и контрольной группах не были статистически значимыми ($p > 0,05$). Однако диапазон колебаний значений билирубина в сыворотке крови у больных основной группы составил от 16,0 до 297,0 мкмоль/л, что превысило норму в 15 раз; у больных контрольной группы – 12,0–80,0 мкмоль/л, что в 4 раза превысило показатели нормы.

Заключение

Развитие анемии у больных с хроническими заболеваниями печени и почек можно считать закономерным следствием структурно-функциональных нарушений в эпителии канальцев и строме почек. У этой категории больных анемию следует расценивать как неблагоприятный прогностический фактор.

Для диагностики и дальнейшего контроля за анемией у больных хроническим гломерулонефритом, циррозом печени, сахарным диабетом I типа необходимо дифференциро-

вать анемию на основе морфологической и кинетической классификации анемий по следующему **алгоритму**:

1. необходим анализаторный анализ крови для установления морфологического типа анемии: микро-, нормо- или макроцитарная;
2. подсчет абсолютного количества ретикулоцитов: гипорегенераторная или регенераторная;
3. исследование железа сыворотки;
4. исследование ОЖСС, ферритина, трансферрина, насыщение трансферрина железом, С-реактивного белка с целью дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ;
5. при отсутствии изменений в обмене железа необходимо исследование метаболитов эритропоэза (витамин В12, фолиевая кислота);
6. в некоторых случаях исследование уровня эритропоэтина;
7. определение объема и проведение обследования для установления причины дефицита метаболитов эритропоэза.



ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологии. М.: Ньюдиамед, 2002. 280 с.
2. Луговская С.А., Почтарь М.Е., Долгов В.В. Гематологические анализаторы. Интерпретация анализа крови: методические рекомендации. М. – Тверь: Триада, 2008. 112 с.
3. Р. Тейлор. Трудный диагноз. В 2-х т. Т. 2 /пер. с англ. М.: Медицина, 1992. 304 с.
4. McClellan W., Aronoff S., Bolton W. et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. Curr. Med. Res. Opin. 2004. № 20. P. 1501–1510.
5. Добронравов В.А., Смирнов А.В. Анемия и хроническая болезнь почек. Анемия. 2005. № 2. С. 2–8.
6. Stevens P.E., O'Donoghue J., Lameire N.R. Anemia in patient with diabetes: unrecognized, undetected and untreated? Curr. Med. Res. Opin. 2003. № 19 (5). P. 395–401.
7. Томилина Н. А., Волгина Г. В., Бикбов Б. Т., Ким И. Г. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ. 2003. № 5 (1). С. 15–23.
8. Astor B., Muntner P., Levin A. et al. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994). ch. Intern. Med. 2002. № 162. P. 1401–1408.