

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНЕМИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 И 2 ТИПА С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК



© С.А. Мартынов¹, М.В. Шестакова¹, Е.М. Шилов², М.Ш. Шамхалова¹, О.К. Викулова¹, О.Ю. Сухарева¹, Н.П. Трубицина¹, Д.Н. Егорова¹, О.Н. Бондаренко¹, И.И. Дедов¹

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Стремительный рост популяции больных сахарным диабетом (СД) в мире приводит к увеличению числа больных с диабетическим поражением почек. Хроническая болезнь почек (ХБП), являющаяся одной из ведущих причин анемии, может выявляться у каждого третьего больного СД.

ЦЕЛЬ. Изучить частоту и тяжесть анемии у больных СД 1 типа (СД1) и СД 2 типа (СД2) с ХБП в сравнении с больными СД1 и СД2 без почечной патологии и недиабетическим поражением почек.

МЕТОДЫ. Обследовано 2015 больных: 807 человек с СД1 (из них 415 человек с ХБП), 1208 человек с СД2 (из них 589 с ХБП) и 244 больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН). Критериями исключения явились скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин/1,73 м² (5 стадия ХБП) и лечение средствами, стимулирующими эритропоэз (ССЭ), и/или препаратами железа. Анемия диагностировалась при гемоглобине (Hb) <130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин. Стадии ХБП устанавливались в соответствии с рекомендациями KDOQI и KDIGO.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Распространенность анемии у больных СД1 и СД2 с ХБП (38,8% и 22,6% соответственно) была значимо выше по сравнению с больными СД1 и СД2 без почечной патологии (16,6% и 11,5% соответственно). Прогрессирование ХБП с 1 по 4 стадию сопровождалось увеличением частоты анемии с 23,3% до 80,0% при СД1 и с 16,9% до 81,0% при СД2 и утяжелением ее степени. Анемия у больных с протеинурией (ПУ) по сравнению с пациентами с микроальбуминурией (МАУ) характеризовалась высокой частотой (53,9% и 29,4% при СД1 соответственно и 34,4% и 17,6% при СД2 соответственно) и более выраженным снижением Hb (у женщин с СД1, у мужчин с СД2). При СД1 с ХБП распространенность анемии была достоверно выше (53,9%), чем при ХГН (19,7%), без различия в степени ее тяжести.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Наличие диабетического поражения почек увеличивает распространенность анемии у больных СД в 2 раза, тесно связанной со снижением фильтрационной функции почек и усилением выраженности альбуминурии. При диабетическом поражении почек анемия встречается с высокой частотой (в 2,7 раза) по сравнению с недиабетическими гломерулопатиями, но с сопоставимой степенью тяжести при равном уровне снижения СКФ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; диабетическое поражение почек; диабетическая нефропатия; анемия; хронический гломерулонефрит

PREVALENCE OF ANEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH CHRONIC RENAL DISEASE

© Sergey A. Martynov¹, Marina V. Shestakova¹, Evgeniy M. Shilov², Minara S. Shamkhalova¹, Olga K. Vikulova¹, Olga Y. Sukhareva¹, Natalya P. Trubitsyna¹, Darya N. Egorova¹, Olga N. Bondarenko¹, Ivan I. Dedov¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

BACKGROUND. Diabetes mellitus (DM) is a non-infectious disease with a high prevalence worldwide and is one of the most common causes of diabetic kidney disease (DKD). Anaemia is a well-known complication of chronic kidney disease (CKD) and has been estimated to affect one in three adults with DM.

AIMS. To evaluate the prevalence and severity of anaemia among patients with DKD and to compare the distribution of anaemia among patients with diabetic and non-diabetic CKD.

METHODS. A total of 2,015 patients with DM [n = 807 with type 1 DM (T1DM); n = 1,208 with type 2 DM (T2DM)] and 244 patients with biopsy-proven chronic glomerulonephritis (CGN) were selected. Patients with glomerular filtration rate (GFR) of <15 ml/min/1,73 m² (stage 5 CKD) and treated by erythropoietin-stimulating agents and/or iron medication were not included. The presence of anaemia was defined as haemoglobin (Hb) of <130 g/l in men and <120 g/l in woman. GFR was calculated using the MDRD formula. CKD stages were defined based on stages 1–4 of CKD by KDOQI and KDIGO guidelines: stage 1 (GFR ≥ 90 ml/

min/1.73 m²); stage 2 (GFR 60–89 ml/min/1.73 m²); stage 3 (GFR 30–59 ml/min/1.73 m²); stage 3a (45–59 ml/min/1.73 m²); stage 3b (GFR 30–44 ml/min/1.73 m²); stage 4 (GFR 15–29 ml/min/1.73 m²).

RESULTS. Rates of anaemia were higher among patients with DM and DKD (38.8% and 22.6% for T1DM and T2DM, respectively) than diabetic patients without DKD (16.6% and 11.5%, respectively). Prevalence of anaemia by CKD stage increased from 23.3% in stage 1 to 80% in stage 4 among patients with T1DM, and from 16.9% to 81 % among patients with T2DM. The prevalence of anaemia was also higher among proteinuric patients (53.9% and 34.4% for T1DM and T2DM, respectively) relative to microalbuminuric patients (29.4% and 17.6%, respectively). Anaemia prevalence was significantly greater in DKD due to T1DM (53.9%) than in CGN (19.7), and the rates did not differ based on stages of CKD.

CONCLUSIONS. We found a two-fold higher rate of anaemia among patients with DM and CKD than patients with DM and non-DKD. In addition, we found that the frequency of anaemia depends on renal function (i.e., stage of CKD) and degree of albuminuria. Taken together, anaemia is highly prevalent among patients with T1DM and DKD compared with patients with chronic CGN, without differences in its severity.

KEYWORDS: diabetes mellitus; diabetic kidney disease; diabetic nephropathy; anemia; chronic glomerulonephritis

ОБОСНОВАНИЕ

Анемия является всемирной медико-социальной проблемой – по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), она выявляется у 24,8% населения планеты [1, 2]. Одной из ведущих причин анемии в мире является дефицит железа в организме, в основном связанный с несбалансированным питанием и в меньшей степени – с хронической кровопотерей различной локализации [3]. Кроме того, многие широко распространенные хронические заболевания (ревматические, опухолевые и инфекционные) сопровождаются так называемой «анемией хронического заболевания», патогенетические механизмы которой связаны с иммуновоспалительными процессами, влияющими на эритропоэз [4].

Особое место среди этиологических причин анемии занимает хроническая болезнь почек (ХБП), распространенность которой в мире достигает уже 10–12% [5]. При прогрессирующих хронических заболеваниях почек основной причиной развития «почечной» анемии считается снижение продукции основного эритропоэзстимулирующего гормона эритропоэтина (ЭПО) склерозированными почками [6, 7].

Одним из общепризнанных неинфекционных заболеваний, имеющих эпидемический характер роста, является сахарный диабет (СД). По сведениям Международной Диабетической Федерации, в 2015 г. число больных СД в мире составило 415 млн чел. (11% населения). Однако, по прогнозам, к 2040 г. популяция больных СД может увеличиться на 55% и достигнуть 642 млн человек, что предполагает наличие СД у каждого десятого взрослого жителя планеты [8]. Стремительный рост числа больных СД сопровождается и повсеместным увеличением количества больных с микрососудистыми осложнениями со стороны почек – диабетической нефропатией (ДН) или диабетической болезнью почек, которая может выявляться у каждого третьего больного СД [9, 10]. По данным активного скрининга на наличие микрососудистых осложнений, проведенного ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» в различных регионах России, распространенность поражения почек при СД 1 типа (СД1) составляла 40,1%, при СД 2 типа (СД2) – 39,3% [11].

С учетом того, что наличие самого СД является одним из ведущих факторов развития анемии даже при отсутствии почечной патологии, присоединение поражения почек является дополнительной и существенной причиной учащения развития анемии и усиления степени ее тяжести [12–14].

В настоящее время данные о распространенности анемии у больных с поражением почек при СД немногочисленны и в основном неоднозначны, в большей степени связаны с применением различных критериев диагностики анемии и неоднородностью обследованных групп пациентов (по типу СД, наличию ХБП) [15–19]. Кроме того, интерес представляет сравнение частоты развития анемии у больных с диабетическими и недиабетическими гломерулопатиями в сопоставимых группах. Следовательно, анализ распространенности и тяжести анемии среди российской популяции больных СД с поражением почек имеет важное значение для планирования диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на своевременное выявление анемии и ее эффективную коррекцию.

ЦЕЛЬ

1. Изучить распространенность и тяжесть анемического синдрома в российской популяции больных СД1 и СД2 с диабетическим поражением почек: а) в сравнении с больными СД1 и СД2 без почечной патологии; б) в зависимости от стадии ХБП и выраженности альбуминурии.
2. Оценить частоту и тяжесть анемии у больных с диабетическим и недиабетическим поражением почек.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

1. Для изучения эпидемиологии и тяжести анемического синдрома у больных СД без почечной патологии и с поражением почек в зависимости от их фильтрационной функции и выраженности альбуминурии было обследовано 2015 человек с СД1 и СД2 (одномоментное и обсервационное исследование).
2. Для сравнения распространенности и тяжести анемии у больных с диабетическим и недиабетическим поражением почек было обследовано 154 человека с СД1 с поражением почек (далее – «больные с ДН») и 244 человека с морфологически верифицированным первичным хроническим гломерулонефритом (ХГН) (ретроспективное исследование).

Критерии соответствия

1. Критерии включения: а) больные с ранее выявленным СД1 и СД2 без поражения почек и с поражением почек; б) пациенты с морфологически верифицированным ХГН.

- Критерии исключения: а) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин/1,73 м² (5 стадия ХБП); б) лечение средствами, стимулирующими эритропоэз (ССЭ), и/или препаратами железа; в) недостаточная функция щитовидной железы (по данным из амбулаторной карты диспансерного наблюдения больных с патологией щитовидной железы).

Условия проведения

- Исследование гемоглобина крови (Hb) проводилось во время экспедиций научно-практического проекта «Мобильный Диабет-центр» в рамках «Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» в различных регионах Российской Федерации (4 региона – Алтайский край, Краснодарский край, Республика Карелия, Челябинская область) и у больных СД1 и СД2 (из Москвы и Московской области) и при обращении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, на что было получено отдельное информированное согласие.
- Катамнез больных ХГН был собран на базе Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

Продолжительность исследования

- Больные СД1 и СД2 проходили одномоментное обследование в проекте «Мобильный Диабет-центр» в период с 2006 г. по 2007 г., при обращении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России в период с 2008 г. по 2009 г.
- Больные ХГН находились на стационарном обследовании и лечении в период с 1993 г. по 2001 г.

Описание медицинского вмешательства

- У больных СД1 и СД2: а) для определения значения гемоглобина крови (Hb) был взят образец капиллярной и венозной крови; б) для определения креатинина сыворотки был взят образец венозной крови; для определения альбуминурии был взят образец разовой (утренняя порция) и суточной мочи (моча, собранная в течение 24 ч).
- У больных ХГН медицинского вмешательства не было.

Основной исход исследования

Основными показателями, оцениваемыми в ходе исследования у больных СД1 и СД2, были значение Hb, креатинина сыворотки с расчетом СКФ и выраженность альбуминурии.

У больных ХГН оценивались значение Hb, креатинина сыворотки и альбуминурии, морфологический вариант гломерулонефрита.

Дополнительные исходы исследования

Изучены частота и тяжесть анемии у больных с недиабетическим поражением почек (ХГН).

Анализ в подгруппах

Из 2015 чел. больные СД1 составили 807 человек (40%), больные СД2 – 1208 человек (60%). Больные СД1 и СД2

были разделены на 2 группы в зависимости от наличия диабетического поражения почек. Среди больных СД1 патология почек имела у 415 человек (51,4%), при СД2 – у 589 человек (48,8%).

У 154 больных с ДН (из числа 415 больных СД1 с поражением почек) и 244 больных с первичным ХГН выраженность альбуминурии достигала степени протеинурии (ПУ). Среди больных с ХГН были выявлены следующие морфологические варианты гломерулонефрита (ГН): мезангиопролиферативный ГН (104 человека), фокально-сегментарный гломерулосклероз (44 человека), мезангиокапиллярный ГН (34 человека), фибропластический ГН (22 человека), мембранозная нефропатия (22 человека), минимальные изменения (18 человек).

Диагностика ХБП у больных СД проводилась в соответствии с критериями KDOQI и KDIGO: наличие любого признака поражения почек со снижением или без снижения СКФ с длительностью ≥ 3 мес, выявленного при исследовании крови и мочи и по данным визуализирующих методов обследования; или снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² в течение ≥ 3 мес с признаками и без признаков поражения почек [20, 21]. Выраженность альбуминурии определялась как МАУ при потере альбумина с мочой в утренней порции мочи 20–199 мкг/мл, в суточной моче – 30–299 мг и соотношении альбумин/креатинин мочи – 2,5–25 мг/ммоль у мужчин и 3,5–25 мг/ммоль у женщин. Показатели альбуминурии ниже этих значений считали нормоальбуминурией (НАУ), выше – как ПУ [22]. СКФ рассчитывали при помощи формулы MDRD [23]. Стадии ХБП устанавливались согласно классификации KDOQI и KDIGO: 1 стадия (ХБП 1) – признаки поражения почек с нормальной или повышенной СКФ (≥ 90 мл/мин/1,73 м²), 2 стадия (ХБП 2) – поражение почек с начальным снижением СКФ (60–89 СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м²), 3 стадия (ХБП 3) (30–59 мл/мин/1,73 м²): 3а стадия (ХБП 3а) – умеренное снижение (45–59 мл/мин/1,73 м²), 3б стадия (ХБП 3б) – существенное снижение СКФ (30–44 мл/мин/1,73 м²), 4 стадия (ХБП 4) – выраженное снижение СКФ (15–29 мл/мин/1,73 м²) [20, 21]. Анемия диагностировалась при отсутствии и наличии ХБП по одинаковым критериям ВОЗ и KDIGO – при Hb <130 г/л у мужчин и Hb <120 г/л у женщин [24, 25].

Методы регистрации исходов

- У больных СД1 и СД2 Hb определялся при помощи портативного фотометрического аппарата Hemocue (Швеция) и в рамках общего анализа крови при помощи гематологического анализатора SYSMEX XE-2100 (Япония). Креатинин сыворотки определялся на анализаторах Reflatron Plus (Швейцария) и HITACHI (Германия). Альбуминурия в разовой порции мочи определялась при помощи аппарата AUTON MAXTM AX-4280 (Япония), в суточной моче на биохимическом анализаторе HITACHI (Германия).
- У больных ХГН значение Hb, креатинина сыворотки и альбуминурии, а также информация о морфологическом варианте гломерулонефрита у больных ХГН были получены из медицинской карты стационарного больного.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных СД

Показатели	Больные СД1 (n=807)		Больные СД2 (n=1208)	
	без ХБП (n=392)	с ХБП (n=415)	без ХБП (n=619)	с ХБП (n=589)
Пол (муж. /жен.), n	167/225	173/242	209/410	250/339
Возраст, лет	34,4±13,2	36,7±12,6***	57,5±9,6	61,6±9,2***
Длительность, лет	11,3±8,9	18,1±8,8***	8,6±6,5	12,4±8,0***
HbA _{1c} , %	9,0±2,0	9,1±1,9*	8,2±2,0	8,8±2,0***
ИМТ, кг/м ²	23,9±3,8	24,0±3,9*	30,9±5,2	30,8±5,2*
САД, мм рт.ст.	126,0±17,9	132,5±19,4***	144,5±21,2	151,3±22,4***
ДАД, мм рт.ст.	78,3±9,4	81,1±9,9***	86,1±12,7	88,0±11,5**
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	115,1±32,2	85,9±42,5***	93,7±21,5	80,3±29,3***
Стадии ХБП – 1/2/3/4, %	-	45,5/24,4/20,5/9,6	-	37,2/35,0/24,3/3,5
НАУ/МАУ/ПУ, %		5,5/57,4/37,1		8,7/62,6/28,7

Примечание. Данные представлены в виде численных значений, средних значений и стандартного отклонения. Достоверность различий по Mann-Whitney *0,05≤p<0,1; **p<0,05; ***p<0,01. Сокращения: ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, МАУ – микроальбуминурия, НАУ – нормоальбуминурия, ПУ – протеинурия, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.

Таблица 2. Клиническая характеристика больных с ДН и ХГН

Показатели	Больные с ДН (n=154)	Больные с ХГН (n=244)
Пол (муж. /жен.), n	60/94	133/111
Возраст, лет	35,8±11,5	31,3±13,2***
Длительность, лет	20,5±7,7	2,9±4,1***
HbA _{1c} , %	9,2±1,8	-
ИМТ, кг/м ²	24,0±4,2	23,7±4,0*
САД, мм рт.ст.	138,5±20,8	126,8±12,6***
ДАД, мм рт.ст.	83,1±10,1	81,1±8,9*
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	65,7±37,6	76,2±32,2***
Стадии ХБП – 1/2/3/4, %	25,3/28,6/26,0/20,1	31,6/33,2/31,1/4,1

Примечание: Данные представлены в виде численных значений, средних значений и стандартного отклонения. Достоверность различий по Mann-Whitney: *0,05≤p<0,1; **p<0,05; ***p<0,01. Сокращения: ДАД – диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХГН – хронический гломерулонефрит, HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.

Этическая экспертиза

Исследование Hb во время экспедиций научно-практического проекта «Мобильный Диабет-центр» в рамках «Федеральной целевой программы «Сахарный диабет» в различных регионах Российской Федерации было одобрено этическим комитетом ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, протокол №4 от 14.02.2006 г. У пациентов было получено информированное согласие о возможном использовании их данных в научных целях. Все пациенты оставались анонимными при последующем анализе данных.

Ретроспективное исследование частоты анемии по данным медицинской документации у больных ХГН было одобрено этическим комитетом ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, протокол №7 от 25.06.2013 г. Все пациенты оставались анонимными при анализе данных.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: а) для изучения распространенности и тяжести анемии у больных СД1 и СД2

с диабетическим поражением почек предварительный размер выборки в каждой группе больных СД1 и СД2 без ХБП и с ХБП составлял не менее 300 человек (всего 1200 человек); для сравнения частоты и тяжести анемии у больных с ДН и ХГН предварительный размер выборки в каждой группе составлял не менее 150 человек соответственно (всего 300 человек). Для статистической обработки данных использовали статистический пакет STATISTICA 6.0. Рассчитывали среднее арифметическое значение со стандартным отклонением. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Mann-Whitney. Для проверки статистической значимости различий частотных показателей использовали непараметрический критерий χ^2 по Pearson. Оценку связей между исследуемыми показателями проводили с помощью непараметрического корреляционного анализа по Spearman. С использованием модели пропорционального риска оценен относительный риск (ОР) и границы его доверительного интервала (95% ДИ). Коэффициенты корреляции/влияния и достоверность различий считались высокозначимыми при $p \leq 0,01$, значимыми – при $p < 0,05$, с тенденцией к различию – при $0,05 \leq p < 0,1$, незначимыми – при $p > 0,1$.

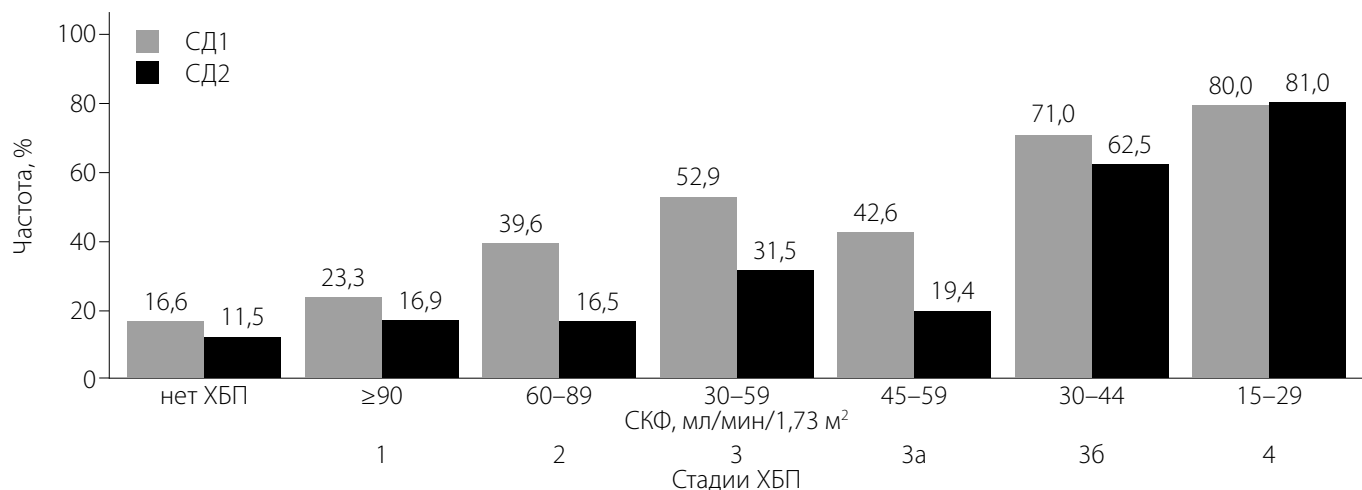


Рис. 1. Распространенность анемии у больных СД1 (n=807) и СД2 (n=1208) без поражения почек и с поражением почек в зависимости от стадии ХБП.

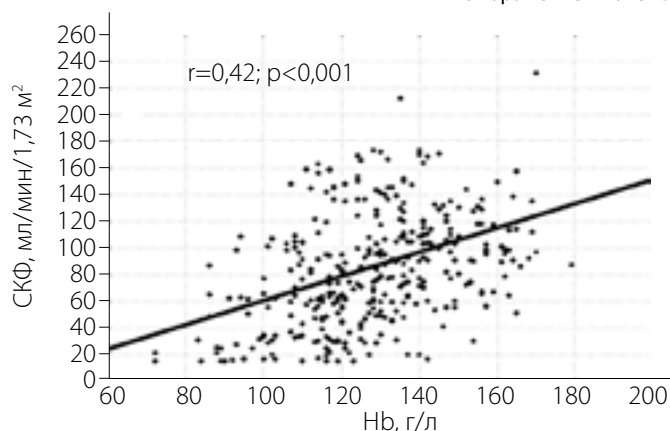


Рис. 2. Взаимосвязь между Hb и СКФ у больных СД1 с поражением почек (n=415).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Подробная характеристика участников исследования представлена в табл. 1 и табл. 2.

Основные результаты исследования

СД1

Распространенность анемии в группе больных с поражением почек составила 38,8% (у 161 из 415 человек), что в 2,3 раза превышает таковую у больных СД1 без ХБП (16,6% (у 65 из 392 человек) ($\chi^2=49,3$; $p<0,01$)). Частота анемии при отсутствии почечной патологии значимо не отличалась от ее выявляемости у больных с ХБП 1 (23,3%; у 44 из 189 человек) – имела лишь тенденция к различию ($\chi^2=3,7$;

$0,05 \leq p < 0,1$). При ХБП 2 наблюдалось достоверное увеличение числа больных с анемией по сравнению с больными без поражения почек ($p<0,01$) (рис. 1). ОР развития анемии у больных с поражением почек составил 2,34 [95% ДИ 1,82; 3,01] по отношению к больным без почечной патологии.

У больных ХБП 2 распространенность анемии достоверно увеличивалась по сравнению с ХБП 1 и достигала 39,6% (40 из 101 человека) ($\chi^2=8,5$; $p<0,01$). При ХБП 3 число больных с анемией значимо не различалось от предыдущей стадии и составляло 52,9% (45 из 85 человек) ($\chi^2=3,3$; $0,05 \leq p < 0,1$). Однако при ХБП 3а распространенность анемии была несколько ниже, чем в объединенной ХБП 3, – на 10,3% (42,6% (23 из 54 человек)), но увеличивалась до 71,0% (22 из 31 человека) при ХБП 3б (рис. 2), и уже с сопоставимым с ХБП 4 ОР ее развития – 4,33 [95% ДИ 3,16; 5,95] и 4,89 [95% ДИ 3,73; 6,40] соответственно, при ОР в 2,60 [95% ДИ 1,78; 3,81] при ХБП 3а.

При наступлении ХБП 4 анемия выявлялась уже у 80,0% (32 из 40 человек), что в 1,5 раза больше, чем при ХБП 3 ($\chi^2=8,4$; $p<0,01$) (рис. 1). Зависимость развития и усиления анемии от уровня фильтрационной функции почек показала наличие прямой тесной корреляционной связи значений Hb и СКФ ($r=0,41$; $p<0,01$) (рис. 2).

Частота выявления анемии у больных с ХБП, но с НАУ была выше, чем у пациентов с МАУ – 34,8% (8 из 23 человек) и 29,4% (70 из 238 человек) соответственно, но не достоверно ($\chi^2=0,3$; $p>0,1$). При формировании стойкой ПУ уже более половины больных (53,9%) (83 из 154 человек) страдали анемией (достоверность по отношению к МАУ $\chi^2=23,5$; $p<0,01$).

Анемический синдром у мужчин сопровождался более выраженным снижением Hb при ХБП 3 по сравне-

Таблица 3. Значение Hb (г/л) у больных СД1 и СД2 в зависимости от стадии ХБП

Стадия ХБП	1 стадия	2 стадия	3 стадия	4 стадия
Больные СД1 (n=161)				
Мужчины	115,7±7,7 (n=11)	117,5±9,6 (n=18)	113,8±8,9 ^(**ХБП2) (n=17)	105,7±14,9 ^(**ХБП1) (n=14)
Женщины	110,4±6,9 (n=33)	107,2±10,0 (n=22)	107,7±8,5 (n=28)	99,5±14,3 ^{(**ХБП1), (**ХБП3)} (n=18)
Больные СД2 (n=133)				
Мужчины	121,7±10,1 (n=23)	116,5±18,3 ^(***ХБП1) (n=10)	111,9±12,3 ^(***ХБП1) (n=19)	98,0±15,4 ^{(***ХБП1), (**ХБП3)} (n=6)
Женщины	104,1±18,1 (n=14)	109,2±18,5 (n=24)	107,9±10,3 (n=26)	100,9±19,7 ^{(**ХБП2), (**ХБП3)} (n=11)

Примечание: Данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения. Достоверность различий по Mann-Whitney: * $0,5 \leq p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$ по отношению к определенной стадии ХБП. Сокращения: СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, Hb – гемоглобин.

Таблица 4. Значение Hb (г/л) у больных СД1 и СД2 в зависимости от выраженности альбуминурии

Выраженность альбуминурии	НАУ	МАУ	ПУ
Больные СД1 (n=161)			
Мужчины	117,0±2,6 (n=3)	112,4±11,6 (n=26)	113,8±11,7,0,474820 (n=31)
Женщины	116,0±2,0 (n=5)	110,3±6,6 ^(**НАУ) (n=44)	103,5±11,7 ^{(**НАУ),(***МАУ)} (n=52)
Больные СД2 (n=133)			
Мужчины	121,0±7,5 (n=3)	120,2±11,0 (n=29)	108,8±13,2 ^(***МАУ) (n=26)
Женщины	110,0±9,3 (n=7)	107,9±8,4 (n=36)	104,3±10,5 (n=32)

Примечание: Данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения. Достоверность различий по Mann-Whitney: * 0,5≤p<0,1; **p<0,05; ***p<0,01 по отношению к определенной выраженности альбуминурии ХБП. Сокращения: МАУ – микроальбуминурия, НАУ – нормоальбуминурия, ПУ – протеинурия, СД – сахарный диабет, Hb – гемоглобин.

нию с ХБП 2, а у женщин при ХБП 4 по отношению к лицам с ХБП 1; имелась тенденция к различию между более низким значением Hb при ХБП 4 у мужчин и женщин по сравнению с таковым при ХБП 1 у мужчин и при ХБП 3 у женщин (табл. 3). У женщин с анемией и с МАУ значение Hb было достоверно ниже, чем при НАУ, но выше по сравнению с больными с ПУ, в то время как у мужчин выраженность альбуминурии не влияла на степень тяжести анемии (табл. 4).

СД2

Анемия в группе больных с ХБП встречалась в 22,6% случаев (у 133 из 589 человек), что в 2 раза выше ее частоты при отсутствии поражения почек (11,5% (у 71 из 619 человек) ($\chi^2=26,5$; $p<0,01$)). Однако частота анемии у больных без ХБП была сопоставима с ее выявляемостью при ХБП 1 (16,9%; $\chi^2=4,2$; $p>0,1$) (у 37 из 219 человек) и ХБП 2 (16,5%; $\chi^2=3,5$; $0,05\leq p<0,1$) (у 34 из 206 человек). Значимое увеличение распространенности анемии у больных с поражением почек по сравнению с группой пациентов без ХБП наблюдалось при ХБП 3 ($p<0,01$) (см. рис. 1). ОР развития анемии при наличии поражения почек, по сравнению с пациентами без почечной патологии, составил 1,97 [95% ДИ 1,51; 2,57].

В то время как при ХБП 1 и ХБП 2 распространенность анемического синдрома не различалась ($\chi^2=0,01$; $p>0,1$), у больных с ХБП 3 выявляемость анемии повышалась практически в 2 раза по отношению к ХБП 2 – до 31,5% (45 из 143 человек) ($\chi^2=10,8$; $p<0,01$). У больных с ХБП 3а (19,4% (20 из 103 человек) частота анемии была на 12,1%

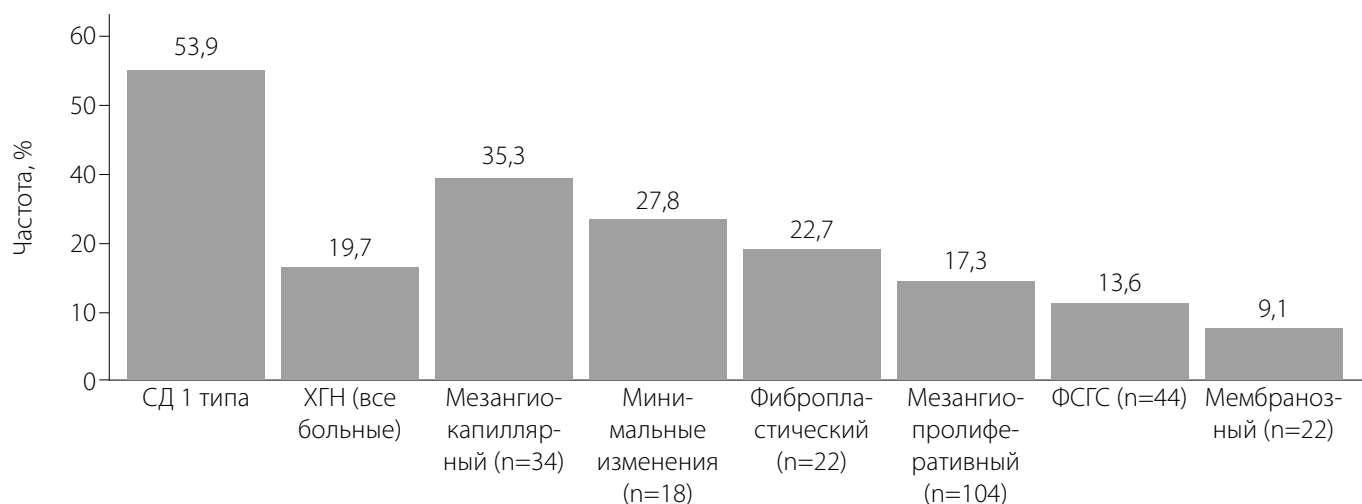
ниже, чем в объединенной группе пациентов с ХБП 3, и повышалась до 62,5% (25 из 40 человек) при ХБП 3б с соответствующим ОР ее развития, более близкой к таковой при ХБП 4 (5,45 [95% ДИ 3,94; 7,55] и 7,06 [95% ДИ 5,22; 9,55] соответственно), чем при ХБП 3а (1,69 [95% ДИ 1,08; 2,66]). При ХБП 4 отмечался стремительный рост числа больных с анемией – до 81,0% (17 из 21 человека) ($\chi^2=19,1$; $p<0,01$) (см. рис. 1), что наблюдалось и при СД 1 типа с ХБП, выявлена прямая тесная ассоциация Hb с СКФ ($r=0,32$; $p<0,01$).

При НАУ анемия выявлялась у 19,6% больных (10 из 51 человека), а при МАУ – у 17,6% (65 из 369 человек), что значимо не различалось ($\chi^2=0,1$; $p>0,1$). Анемия у больных с ПУ встречалась уже достоверно чаще – в 34,3% случаев (58 из 169 человек) (достоверность по отношению к МАУ: $\chi^2=18,3$; $p<0,01$).

У мужчин с анемией по мере утяжеления стадии ХБП с 1 по 4 стадию наблюдалось достоверное снижение Hb и более низкое его значение при ХБП 4, чем при ХБП 3; у женщин с анемией – значение Hb при ХБП 4 было достоверно ниже, чем при ХБП 2 и имело тенденцию к различию с Hb при ХБП 3 (табл. 3). У мужчин анемия была тяжелее при наличии ПУ по сравнению с МАУ, в то время как у женщин выраженность альбуминурии не играла роли в степени тяжести анемии.

Диабетическое и недиабетическое поражение почек

В целом у больных с ДН анемия развивалась достоверно чаще, чем при ХГН – 53,9% (83 из 154 человек) и 19,7% (48 из 244 человек) соответственно ($\chi^2=50,1$; $p<0,01$). Среди изученных морфологических вариантов ХГН анемия была

**Рис. 3.** Частота анемии у больных СД1 с ДН с протеинурией (n=154) и при различных морфологических вариантах первичного ХГН (n=244).

наиболее распространена у больных с мезангиокапиллярным ГН (35,3% (12 из 34 человек), характеризующимся более выраженным иммуновоспалительным компонентом, чем другие первичные нефриты. При этом частота анемии у данной группы больных имела лишь тенденцию к различию с выявленной высокой частотой анемии у больных с ДН ($\chi^2=3,8$; $0,05 \leq p < 0,1$). При других вариантах ГН выявляемость анемии была значимо ниже, чем у больных с ДН – при диффузном фибропластическом ГН – 22,7% (5 из 22 человек) ($\chi^2=7,5$; $p < 0,01$), мезангиопролиферативном ГН – 17,3% (18 из 104 человек) ($\chi^2=34,9$; $p < 0,01$), фокально-сегментарном гломерулосклерозе – 13,6% (6 из 44 человек) ($\chi^2=22,4$; $p < 0,01$), мембранозном ГН – 9,1% (2 из 22 человек) ($\chi^2=15,5$; $p < 0,01$) (рис. 3). Высокая частота анемии при болезни минимальных изменений (липоидный нефроз) – 27,8% (5 из 18 человек) ($\chi^2=4,4$; $p < 0,05$) в нашем исследовании объяснялась наличием умеренной анемии (Hb до 115,5 г/л) у 4 женщин (возраст $33,7 \pm 15,7$ лет) с тяжелым нефротическим синдромом при сохранной почечной функции (СКФ $115,5 \pm 0,6$ мл/мин/1,73 м²) и умеренным снижением Hb до 126 г/л у 24-летнего мужчины со сниженной функцией почек (СКФ 32,9 мл/мин/1,73 м²).

При ДН и ХГН с СКФ, соответствующей ХБП 1, частота анемии была сопоставима – 17,9% (7 из 39 человек) и 14,3% (11 из 77 человек) соответственно ($\chi^2=0,3$; $p > 0,1$). По мере прогрессирования ХБП наблюдалось достоверное увеличение частоты анемии при ДН по сравнению с ХГН: при ХБП 2 – 63,7% (28 из 44 человек) и 17,3% (14 из 81 человек) соответственно ($\chi^2=27,5$; $p < 0,01$); при ХБП 3 – 57,5% (23 из 40 человек) и 26,3% (20 из 76 человек) соответственно ($\chi^2=10,9$; $p < 0,01$); при ХБП 4 – 80,6% (25 из 31 человека) и 30,0% (3 из 10 человек) соответственно ($\chi^2=8,9$; $p < 0,01$).

У больных ДН с анемией и ХГН с анемией уровни Hb достоверно не различались, также не выявлено значимых различий в показателях Hb у мужчин с ДН ($n=31$) и ХГН ($n=23$) – $113,8 \pm 11,7$ г/л и $117,8 \pm 7,6$ г/л соответственно ($p > 0,1$) и у женщин с ДН ($n=52$) и ХГН ($n=25$) – $103,5 \pm 11,7$ г/л и $108,2 \pm 8,3$ г/л соответственно ($p > 0,1$). Кроме того, выраженность анемического синдрома не различалась у мужчин и женщин с ДН и ХГН при сопоставимой стадии ХБП.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе проведения исследования не было отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Распространенность анемии у больных СД1 и СД2 с поражением почек была значимо выше (в 2 раза) по сравнению с больными СД1 и СД2 без ХБП. Снижение фильтрационной функции почек и усиление выраженности альбуминурии сопровождалось увеличением частоты анемии и усугублением степени ее тяжести. У больных с диабетическим поражением почек частота выявления анемии превышает таковую у больных с недиабетической почечной патологией без различия в степени ее тяжести.

Обсуждение основного результата исследования

Распространенность анемии в нашем исследовании среди больных СД1 без поражения почек (16,6%) соответствовала данным австралийской работы с участием 315 че-

ловек (критериями диагностики анемии были Hb < 130 г/л у мужчин и Hb < 120 г/л у женщин), где у больных СД1 с НАУ и СКФ > 60 мл/мин/1,73 м² частота ее выявления составляла ~17% [16].

В исследовании Thomas M. и соавт. [17], проведенном среди больных СД2 без ХБП, анемия выявлялась у 10% больных с НАУ и СКФ > 90 мл/мин/1,73 м² (критериями диагностики анемии были Hb < 130 г/л у мужчин и Hb < 120 г/л у женщин), что было сопоставимо с нашими данными (11,5%), в то время как у больных с НАУ и СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м² авторы отмечали повышение частоты анемии до 15%. В исследовании, выполненном Craig K.J. и соавт. [13], у больных СД2 без патологической альбуминурии и с нормальным уровнем СКФ анемия выявлялась у 17,8% мужчин, что несколько выше, чем наши результаты, и у 11,8% женщин, хотя у лиц женского пола критерии диагностики анемии были менее строгими (Hb < 130 г/л у мужчин и Hb < 115 г/л у женщин). В нашем исследовании частота анемии у мужчин и женщин СД2 без ХБП была одинаковой – 11,5%. Вероятными причинами некоторого расхождения результатов могли быть малое количество больных (всего 62 человека) и строгие возрастные рамки (55–69 лет) в зарубежной работе.

Ведущую роль в более частом выявлении анемии у больных СД играет формирование диабетического поражения почек [6, 10, 26], что было продемонстрировано и в нашем исследовании. Так, мы показали, что у больных СД1 и СД2 с ХБП частота развития анемии была в 2 раза выше, чем при отсутствии поражения почек. Также наблюдался прогрессивный рост числа больных с анемией по мере снижения фильтрационной функции почек с 1-й по 4-й стадию ХБП. Влияние почечной патологии на формирование анемии у больных СД1 и СД2 подтвердил рассчитанный нами высокий ОР ее развития при наличии ХБП. Полученные нами значения ОР были близки к расчетам других авторов, где у больных СД с поражением почек он достигал 2,1 [95% ДИ 1,4–3,3] [27].

Имеются данные крупного многоцентрового американского исследования The Kidney Early Evaluation Program (KEEP), в котором изучалась распространенность анемии на различных стадиях ХБП у больных СД1 и СД2 с диабетическим поражением почек (1445 человек) и у больных с почечной патологией иного происхождения (3935 человек) [28]. Мы сочли некорректным проведение сравнительного анализа собственных результатов с данными названного исследования в связи с тем, что в нем частота анемии изучалась в объединенной группе больных СД1 и СД2 и с использованием других критериев диагностики анемии (Hb < 120 г/л у мужчин и у женщин в постменопаузе (возраст > 50 лет) и Hb < 110 г/л у женщин в пременопаузе (возраст ≤ 50 лет)). Однако при оценке частоты анемии в объединенной группе обследованных нами больных СД1 и СД2 с ХБП по вышеуказанным критериям мы получили практически полное совпадение собственных результатов (11,5%; 116 человек из 1011) с данными исследования KEEP – 11,6%.

В работе Добронравова В.А. и Смирнова А.В. [27], изучавших особенности анемии у 1659 больных с диабетическим и недиабетическим поражением почек, распространенность анемии у больных СД1 с ДН составила более 50%, что несколько превышает полученные нами данные при СД1 (38,8%), а у больных СД2 частота выявления ане-

мии была в 2 раза выше (около 40%), чем наш показатель (22,6%). При этом следует учесть, что авторами использовался единый критерий оценки анемии для лиц обоего пола ($Hb < 120$ г/л), при котором выявляемость анемии у мужчин должна была быть ниже, чем при диагностике анемии по уровню $Hb < 130$ г/л. В то же время изучение анемического синдрома у больных СД1 с ДН с 1–5-й стадией ХБП показало близкий к нашим данным результат – 41,6%, хотя при этом анемия диагностировалась при более высоком значении Hb – менее 135 г/л и у лиц обоего пола [19].

Выявленная нами частота анемии у больных СД1 с поражением почек с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² (52,9%) была сопоставима с данными Thomas M.C. и соавт., показавшими 5-кратное увеличение частоты развития анемии у больных СД1 с умеренным снижением СКФ (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек (СКФ > 90 мл/мин/1,73 м²) – 56% и 10% соответственно (критериями диагностики анемии были $Hb < 130$ г/л у мужчин и $Hb < 120$ г/л у женщин) [16].

Изучение распространенности анемии среди азиатской популяции больных СД2, включившей 6325 человек, продемонстрировало ее наличие у 1441 (22,8%) пациентов, у 36% из них имела ХБП. По нашим данным, анемия выявлялась у 22,6% больных СД2 с поражением почек, в то время как у больных СД2, но без анемии ХБП диагностировали только у 9% [29]. Австралийское исследование, проведенное в 3 крупных медицинских центрах среди 2125 больных СД2, показало, что в группе больных с СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м² частота анемии увеличивалась в 2 раза по сравнению с пациентами с СКФ > 90 мл/мин/1,73 м², как и в группе больных с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м² по сравнению с пациентами с СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м² (критериями диагностики анемии были $Hb < 130$ г/л у мужчин и $Hb < 120$ г/л у женщин). Однако увеличение частоты анемии было статистически незначимым, что, вероятнее всего, обусловлено тем, что группы больных не были разделены в зависимости от наличия или отсутствия ХБП [17]. В нашем исследовании число больных СД2 с ХБП и анемией достоверно не различалось при СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м² и СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м² (16,9% и 16,5% соответственно), хотя значимое увеличение частоты анемии (в 1,9 раза) наблюдалось при СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² по сравнению с СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м² (16,5% и 31,5% соответственно).

В то же время в работе Bonokdaran S. и соавт., включившей 1962 больных СД2, была выявлена достаточно низкая распространенность анемии (критериями диагностики анемии были $Hb < 130$ г/л у мужчин и $Hb < 120$ г/л у женщин) – у больных с СКФ > 90 мл/мин/1,73 м² она выявлялась всего у 7,2%, при снижении СКФ до 60–90 мл/мин/1,73 м² – у 9% больных [30]. Причиной меньшей частоты анемии по сравнению с нашими данными, вероятнее всего, могло быть то, что авторы тоже четко не уточняли наличие ХБП у участников. Однако у больных с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², априори относящихся к больным с ХБП, распространенность анемии составила 30%, что более близко к нашим данным в объединенной группе больных с 3 и 4 стадиями ХБП – 37,8% (у 62 больных из 164 человек). Но имеются отдельные работы, показавшие более высокую распространенность анемии у больных СД2. В исследовании, проведенном Antwi-Bafor S. и соавт. у мужчин и женщин с СД2 (у 54% имела почечная недостаточность) со средней СКФ $90,1 \pm 1,83$ мл/мин/1,73 м² и $85,4 \pm 1,49$ мл/мин/1,73 м² со-

ответственно, анемия выявлялась у 86,7% мужчин и 82,9% женщин. Такую высокую частоту анемии можно объяснить «эндемическим» компонентом, так как исследование было проведено на африканском континенте. Однако данные о частоте анемии в контрольной группе больных без СД (у 26% имелось снижение функции почек) указывают на более низкие цифры и у мужчин, и у женщин – 7,1% и 19,4% соответственно [31].

Следует обратить внимание на довольно высокий разброс в частоте выявления анемии на 3а и 3б стадиях ХБП – при 3а стадии она была ниже более чем на 10%, чем в единой стадии 3 ХБП. Однако при наступлении 3б стадии случаи выявления анемии значительно увеличивались, особенно по сравнению с 3а стадией, при СД1 – в 1,7 раза, при СД2 – в 3,2 раза. Разделение 3-й стадии ХБП на 2 подстадии было принято в связи с тем, что у больных с уровнем СКФ 3а стадии имелся высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в то время как при 3б стадии риск прогрессирования почечной недостаточности до терминальной стадии был выше, чем риск смерти от сердечно-сосудистых катастроф [20]. Существенное увеличение частоты анемии при 3б стадии ХБП может быть признаком, указывающим на резкое ухудшение функции почек с выраженным дефицитом продукции ЭПО, требующим проведения мероприятий, уже больше связанных с торможением почечной недостаточности. Подтверждением этому может служить практически сопоставимый ОР развития анемии на 4 стадии ХБП и 3б стадии ХБП у больных СД1.

Патологическая альбуминурия, являющаяся ключевым признаком поражения гломерулярного аппарата почек у больных СД, тесно ассоциирована не только со скоростью прогрессирования почечной недостаточности, но и с развитием сердечно-сосудистых катастроф [32, 33]. Кроме того, по современным представлениям, выраженность альбуминурии может опосредованно определять степень повреждения тубуло-интерстициальной ткани почек [34], где происходит образование ЭПО перитубулярными фибробластами.

У больных СД1 с поражением почек мы получили сопоставимые данные с исследованием Thomas M.C. и соавт., где при СД1 с МАУ частота анемии составляла 24%, а с макроальбуминурией – 52% (критериями диагностики анемии были $Hb < 130$ г/л у мужчин и $Hb < 120$ г/л у женщин) [16] (по нашим данным – 29,4% и 53,9% соответственно). Высокая частота анемии у больных СД1 с ХБП, но с НАУ в нашей работе, вероятнее всего, связана с тем, что из 23 больных у 21 больного имела стадия 3 ХБП, у 2 больных – стадия 4 ХБП, в то время как среди больных с МАУ число пациентов с 1 и 2 стадиями ХБП намного превышало количество больных с 3 и 4 стадиями ХБП (207 и 31 человек соответственно). Полученные нами данные у больных СД2 с НАУ и МАУ несколько выше, чем данные Bonokdaran S. и соавт. [30], где выявляемость анемии у пациентов с НАУ и МАУ составила всего 5,7% и 8,4% соответственно, в то время как распространенность анемии при наличии ПУ (32,4%) была сопоставима с нашими результатами (34,3%).

Одним из известных исследований, сравнивших распространенность анемии при диабетическом и недиабетическом поражении почек, является ранее упомянутое KEEF [28]. По его результатам частота анемии у больных СД1 и СД2 с поражением почек была значительно больше, чем у больных с ХБП, но без диабета. Ане-

мия при диабетической болезни почек выявлялась достоверно чаще, чем при недиабетической почечной патологии даже при начальном снижении функции почек (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м²) – 7,5% и 5,0% соответственно ($p < 0,01$), а при СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² распространенность анемии практически в 3 раза превышала таковую в группе больных без СД (22,2% и 7,9% соответственно ($p < 0,01$)). При дальнейшем снижении функции почек (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) значимой разницы между больными с СД и без диабета уже не наблюдалось – 52,4% и 50,0% соответственно, хотя по нашим результатам достоверное повышение частоты анемии у больных с ДН наблюдалось начиная с 2 стадии ХБП. Имеется лишь единичная работа по сравнительной оценке частоты анемии у больных СД с поражением почек и другой почечной патологией, особенно в сопоставимых группах «классических» гломерулопатий, т.е. у больных СД1 с ДН и у пациентов с первичными или вторичными ГН [27]. Было показано, что лидирующее место по распространенности анемического синдрома после больных СД1 с ДН (частота анемии $\approx 50\%$) принадлежит больным с ФСГС и мезангиокапиллярным ГН (частота анемии $\approx 40\%$), а у больных с минимальными изменениями выявляемость анемии также была немалой и составляла $\approx 20\%$ (в цитируемой статье не были приведены точные цифры) [27]. В нашей работе, включившей сопоставимые группы больных с гломерулярной патологией и с ПУ – ДН и ХГН, выявляемость анемии была значимо выше при ДН по сравнению с различными морфологическими вариантами ХГН.

Высокая частота обнаружения анемии у больных с диабетическим поражением почек обусловлена природой основного заболевания, являющегося самостоятельным фактором развития анемии [28], и наличием осложнений СД, в частности автономной нейропатии, оказывающей неблагоприятное воздействие на эритропоэз [35, 36]. Помимо этого, развитие анемии может быть связано с широким применением при СД препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, в частности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента [37, 38], а также с ранним повреждением тубулоинтерстициального аппарата [39], где происходит выработка ЭПО.

Мы выявили, что по мере снижения фильтрационной функции почек (повышения стадии ХБП) и усиления выраженности альбуминурии у больных СД1 и СД2 наблюдается увеличение степени тяжести анемии, отражающее истощение продукции ЭПО почками при прогрессирующем нефросклерозе. Вклад в развитие и усиление анемии у больных с диабетическим поражением почек снижения почечной функции и выраженности альбуминурии был продемонстрирован в исследовании Thomas M. и соавт., где у больных СД2 с почечной недостаточностью и ПУ наблюдали снижение Hb со скоростью 10–20 г/л в год по сравнению с больными с НАУ и сохранной функцией почек, у которых значение Hb было стабильным в течение последующих 5 лет наблюдения [40]. Кроме того, снижение Hb более чем на 20 г/л в год было выявлено у 50% больных СД2 с ПУ, в то время как при НАУ или с сохранной функцией почек аналогичное утяжеление анемии наблюдалось только у 10% [41]. В нашей работе тяжесть анемии не была более выраженной при ДН по сравнению с ХГН, хотя, по данным Ishimura E. и соавт., больные СД имели достоверно низкое значение Hb по сравнению с пациентами без

диабета – 95 ± 21 г/л и 112 ± 20 г/л соответственно ($p < 0,01$) при одинаковом возрасте и уровне креатинина крови [42]. Эти данные получили подтверждение и на большом числе участников в исследовании KEEP, где у больных СД с поражением почек были достоверно низкие значения Hb крови по сравнению с участниками без СД ($p < 0,01$) [28]. Различия в полученных нами и коллегами результатах в большей степени обусловлено тем, что мы сравнивали Hb именно у больных с анемией и в зависимости от пола, в то время как в указанных исследованиях оценивался Hb у больных с анемией без учета пола (исследование Ishimura E. и соавт.) или в зависимости от пола, но без разделения на группы с и без анемии (исследование KEEP).

Ограничение исследования

Факторов, ограничивающих репрезентативность полученных результатов, не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе одномоментного эпидемиологического исследования с включением 2015 больных СД1 и СД2 установлено, что распространенность анемического синдрома в популяции больных СД1 и СД2 с поражением почек (1–4 стадия ХБП) в 2 раза выше по сравнению с больными СД1 и СД2 без почечной патологии. Достоверно значимое увеличение числа больных с анемией при СД1 наблюдается на 2-й стадии ХБП, т.е. с наступлением начального снижения фильтрационной функции почек (СКФ < 90 мл/мин/1,73 м²), а при СД2 – на 3-й стадии ХБП, т.е. с момента формирования хронической почечной недостаточности (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²). По мере прогрессирования ХБП (с 1-й по 4-ю стадию) частота анемии увеличивается с 23,3% до 80,0% при СД1 и с 16,9% до 81,0% при СД2, что подтверждается наличием тесной корреляционной связи значения Hb с уровнем СКФ. Нарастание экскреции альбумина с мочой от микро- до макроальбуминурии сопровождается увеличением частоты анемии с 29,4% до 53,9% при СД1 и с 17,6% до 34,4% при СД2. На степень тяжести анемии оказывают влияние уровень снижения СКФ и выраженность альбуминурии. У больных СД1, имеющих протеинурическую стадию поражения почек, частота развития анемии достоверно выше (53,9%), чем у больных, имеющих недиабетическое поражение почек (от 9,1% до 35,3% при различных морфологических вариантах первичного ХГН), хотя тяжесть анемии была сопоставима на разных стадиях ХБП при диабетической и недиабетической почечной патологии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей рукописи.

Благодарности. 1. Организаторам и участникам научно-практического проекта «Мобильный Диабет-центр» в рамках Федеральной целевой программы «Сахарный диабет». 2. Д.м.н. Сунцову Ю.И., д.м.н. профессору Кутыриной И.М., к.м.н. Швецову М.Ю.

Участие авторов. С.А. Мартынов – сбор материала, статистический анализ данных, написание текста рукописи; М.В. Шестакова – руководство про-

ведением исследования, разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи; Е.М. Шилов – руководство проведением исследования, разработка дизайна исследования, редактирование текста рукописи; О.К. Ви-

кулова, О.Ю. Сухарева, Н.П. Трубицина, Д.Н. Егорова, О.Н. Бондаренко – сбор материала; М.Ш. Шамхалова – редактирование текста рукописи; И.И. Дедов – руководство проведением исследования, редактирование текста рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M, editors. *Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia*. Geneva: World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention Atlanta; 2008
- who.int [Internet]. Worldwide prevalence on anaemia 1993–2005 [updated 2010 November 05; cited 2017 October 02]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>
- Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Румянцев А.Г., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. Издание официальное. – М.: Стандартинформ, 2014. [Obschestvennaya organizatsia Natsionalnoye obschestvo detskikh gematologov; FGBU «FNKZ im. Dmitriya Rogacheva» Minzdrava Rossii; Rumyantsev AG, et al. *Federalnyie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu zhelezodefitsitnoy anemii: izdaniye ofitsialnoye*. Moscow: Standartinform; 2015. (In Russ.)]
- Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции // Онкогематология. – 2016. – Т. 11. – №1. – С. 37–46. [Rukavitsyn O.A. Anemia of chronic disease: several aspects of pathogenesis and correction. *Onkogematologiya*. 2016;11(1):37–46. (In Russ.)] doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46
- ISN Global Kidney Health Atlas 2017. Brussels: International Society of Nephrology; 2017. Available from: https://www.theisn.org/images/ISN_Biennial_Report_2011-2013/GKHAAtlas_Linked_Compressed1.pdf
- Ермоленко В.М., Иващенко М.А. Уремия и эритропоэтин. – М., 2000. [Ermolenko VM, Ivaschenko MA. *Uremia and erythropoietin*. Moscow; 2000. (In Russ.)]
- Шестакова М.В., Мартынов С.А., Кутырина И.М., и др. Ранний дефицит эритропоэтина при диабетическом поражении почек // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84. – №10. – С. 9–13. [Shestakova MV, Martynov SA, Kutyrina IM, et al. Early erythropoietin deficiency in diabetic kidney disease. *Terapevticheskij arkhiv*. 2012;84(10):9–13. (In Russ.)]
- IDF Diabetes Atlas, 7th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2015. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>
- cdc.gov [Internet]. National Chronic Kidney Disease Fact Sheet. [updated 2017 July 05; cited 2017 October 02] Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/programs/initiatives/ckd-fact-sheet.html>
- Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика. / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. – М.: Московское информационное агентство, 2017. [Dedov II, Shestakova MV, editors. *Complications of diabetes mellitus: treatment and prophylactic*. Moscow: Moskovskoye informatsionnoye agentstvo; 2017. (In Russ.)]
- Маслова О.В., Сунцов Ю.И., Шестакова М.В., и др. Распространенность диабетической нефропатии и хронической болезни почек при сахарном диабете в Российской Федерации // Клиническая нефрология. – 2010. – №3. – С. 45–50. [Maslova OV, Suntsov YV, Shestakova MV, et al. Prevalence of diabetic nephropathy in Russian Federation. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2010;(3):45–50. (In Russ.)]
- Dikow R, Schwenger V, Schömig M, Ritz E. How should we manage anemia in patients with diabetes? *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(Suppl 1):67–72.
- Craig KJ, Williams JD, Smith H, et al. Anemia and diabetes in the absence of nephropathy. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1118–1123. doi: 10.2337/diacare.28.5.1118
- Mehdi U, Toto RD. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1320–1326. doi: 10.2337/dc08-0779
- Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, et al. Unrecognized anemia in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1164–1169. doi: 10.2337/diacare.26.4.1164
- Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, et al. Anemia in patients with type 1 diabetes. *The J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4359–4363. doi: 10.1210/jc.2004-0678
- Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, et al. The burden of anemia in type 2 diabetes and role of nephropathy: a cross-sectional audit. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(7):1792–1797. doi: 10.1093/ndt/gfh248
- Куфелкина Т.Ю., Валеева Ф.В. Анемия у больных сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. – 2010. – Т. 13. – №4. – С. 49–53. [Kufelkina TY, Valeeva FV. Anemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2010;13(4):49–53. (In Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-6057
- Хантакова Е.А. Анемический синдром у больных сахарным диабетом 1 типа при диабетической нефропатии // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 119. – №4. – С. 51–54. [Khan-takova EA. Anemic syndrome in patients with type 1 diabetes in diabetic nephropathy. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2013;119(4):51–53. (In Russ.)]
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):1–266.
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3(1):1–150.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Александров А.А., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (6-й выпуск) // Сахарный диабет. – 2013. – Т. 16. – №15. – С. 1–120. [Dedov II, Shestakova MV, Aleksandrov AA, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV (6th edition). *Diabetes mellitus*. 2013;16(15):1–120. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM2013151-121
- Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(Suppl 2):155A.
- Nutritional Anemias: Report of a WHO Scientific Group. Geneva: World Health Organization; 1968. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40707/1/WHO_TRS_405.pdf
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(4):288–335.
- Шестакова М.В., Мартынов С.А. Диабетическая нефропатия: все ли факторы риска мы учитываем? // Сахарный диабет. – 2006. – Т. 9. – №4. – С. 29–33. [Shestakova MV, Martynov SA. Diabetic nephropathy: all risk factors we consider? *Diabetes mellitus*. 2006;9(4):29–33. (In Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-6186
- Добронравов В.А., Смирнов А.В. Анемия и хроническая болезнь почек // Анемия. – 2005. – №2. – С. 2–8. [Dobronravov VA, Smirnov AV. Anemia and chronic kidney disease. *Anemia*. 2005;(2):2–8. (In Russ.)]
- El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, et al. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int*. 2005;67(4):1483–1488. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00226.x
- Chen CX, Li YC, Chan SL, Chan KH. Anemia and type 2 diabetes: complications from retrospectively studied primary case series. *Hong Kong Med J*. 2013;19(3):214–221. doi: 10.12809/hkmj133814
- Bonokdaran S, Gharebaghi M, Vahedian M. Prevalence of anemia in type 2 diabetes and role of renal involvement. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22(2):286–290.
- Antwi-Bafour S, Hammond S, Adjei JK, et al. A case-control study of prevalence of anemia among patients with type 2 diabetes. *J Med Case Rep*. 2016;10:110. doi:10.1186/s13256-016-0889-4
- Stehouwer CD, Smulders YM. Microalbuminuria and Risk for Cardiovascular Disease: Analysis of Potential Mechanisms. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(8):2106–2111. doi: 10.1681/ASN.2005121288
- Wu N, Zhao W, Ye K, et al. Albuminuria Is Associated with Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Early Diabetic Kidney Disease. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:351945. doi: 10.1155/2014/351945
- Zeni L, Norden AGW, Cancaribini G, Unwin RJ. A more tubulocentric view of diabetic kidney disease. *J Nephrol*. 2017;30(6):701–717. doi: 10.1007/s40620-017-0423-9

35. Spallone V, Maiello MR, Kurukulasurya N, et al. Does autonomic neuropathy play role in regulation in non-prteinuric type 2 diabetic patients? *Diabet Med*. 2004;21(11):1174-1180. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01306.x
36. Bosman DR, Osborne CA, Marsden JT, et al. Erythropoietin response to hypoxia in patients with diabetic autonomic neuropathy and non-diabetic chronic renal failure. *Diabet Med*. 2002;19(1):65-69. doi: 10.1046/j.1464-5491.2002.00634.x
37. Pratt MC, Lewis-Barnard NJ, Walker RJ, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on erythropoietin concentration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1992;34(4):363-365. doi: 10.1111/j.1365-2125.1992.tb05644.x
38. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Chiasakul T, et al. Renin-angiotensin system inhibitors linked to anemia: a systematic review and meta-analysis. *QJM*. 2015;108(11):879-884. doi: 10.1093/qjmed/hcv049
39. White KE, Marshall SM, Bilous W. Are glomerular volume differences between type 1 and type 2 diabetic patients pathologically significant? *Diabetologia*. 2007;50(5):906-912. doi: 10.1007/s00125-007-0624-1
40. Thomas MC, Tsalamandris C, MacIsaac RJ, Jerums G. Epidemiology of hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(4):537-545. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.06.011
41. Thomas MC, Weekes AJ, Broadley OJ, et al. The burden chronic kidney disease in Australian patients with type 2 diabetes (the Nephron study). *Medical J Aust*. 2006;185(3):140-144.
42. Ishimura E, Nishizawa Y, Okuno S, et al. Diabetes mellitus increases the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure. *J Nephrol*. 1998;11(2):83-86.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Мартынов Сергей Андреевич, к.м.н. [Sergey A. Martynov, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, улица Дм.Ульянова, д.11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2257-3224>; eLibrary SPIN: 6231-2450; e-mail: smartynov@inbox.ru.

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3893-9972>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru. Шилов Евгений Михайлович, д.м.н., профессор [Evgeniy M. Shilov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2111-191X>; eLibrary SPIN: 1538-9845; e-mail: emshilov@mma.ru. Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamkhalova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru. Викулова Ольга Константиновна, к.м.н. [Olga K. Vikulova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0571-8882>; eLibrary SPIN: 9790-2665; e-mail: olga-vikulova-1973@yandex.ru. Сухарева Ольга Юрьевна, к.м.н. [Olga Y. Sukhareva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3443-7206>; eLibrary SPIN: 5650-4416; e-mail: olgasukhareva@mail.ru. Трубицина Наталья Петровна, к.м.н. [Natalya P. Trubitsyna, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3838-8285>; e-mail: trubicina@mail.ru. Егорова Дарья Никитична, к.м.н. [Darya N. Egorova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5031-7183>; e-mail: egorovadasha@yandex.ru. Ольга Николаевна Бондаренко, к.м.н. [Olga N. Bondarenko, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2654-9451>; eLibrary SPIN: 1393-1018; e-mail: olgafoot@mail.ru. Дедов Иван Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; eLibrary SPIN: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мартынов С.А., Шестакова М.В., Шилов Е.М., Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Сухарева О.Ю., Трубицина Н.П., Егорова Д.Н., Бондаренко О.Н., Дедов И.И. Распространенность анемии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа с поражением почек // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №5. — С. 318-328. doi: 10.14341/DM9369

TO CITE THIS ARTICLE:

Martynov SA, Shestakova MV, Shilov EV, Shamkhalova MS, Vikulova OK, Sukhareva OY, Trubitsyna NP, Egorova DN, Bondarenko ON, Dedov II. Prevalence of anemia in patients with type I and type II diabetes mellitus with chronic renal disease. *Diabetes mellitus*. 2017;20(5):318-328. doi: 10.14341/DM9369