

КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ



ЧЕРНАВСКИЙ С.В.,

д.м.н., доцент, заведующий отделением эндокринологии ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, заведующий кафедрой эндокринологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)», доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, chernavskijsv@mail.ru



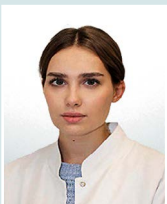
РУКАВИЦЫН О.А.,

д.м.н., профессор, главный гематолог Минобороны России, главный гематолог – начальник гематологического центра ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, заслуженный врач Российской Федерации, полковник мед. службы запаса, ngc@list.ru



СМИРНОВА М.А.,

к.м.н., заведующая учебной частью, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, smimovama@bk.ru



КОРОЛЕВА Е.С.,

клинический ординатор ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, lizakostyuchenko00@mail.ru

Исследования последних лет показали существование прочной взаимосвязанности между хронической сердечной недостаточностью, почечной недостаточностью и анемией. Заболевания сердца и почек имеют общие традиционные факторы риска, включая сахарный диабет. Нарушения углеводного обмена существенно влияют на развитие компонентов кардиоренально-анемического синдрома. В свою очередь, анемический синдром у больных сахарным диабетом рассматривается как многофакторный процесс, оказывающий выраженное отрицательное влияние на течение хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний, ухудшая их течение и прогноз.

Ключевые слова: кардиоренальный анемический синдром, сахарный диабет, анемия, осложнения, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек.

CARDIORENAL ANEMIC SYNDROME AND DIABETES MELLITUS

Chernavsky S., Rukavitsyn O., Smirnova M., Koroleva E.

Recent researches have revealed strong interdependence between congestive heart failure, renal failure and anemia. Heart and kidney diseases have the same traditional risk factors including diabetes mellitus. Disorders of carbohydrate metabolism have a significant effect on the development of cardiorenal anemic syndrome components. On the other hand, the anemic syndrome in patients with diabetes mellitus is considered as a multifactorial process with a pronounced negative effect on the progression of chronic kidney disease and coronary vascular diseases worsening their course and prognosis.

Key words: cardiorenal anemic syndrome, diabetes mellitus, anemia, complications, congestive heart failure, chronic kidney disease.

В настоящее время патология сердечно-сосудистой системы (ССС) занимает лидирующее место среди причин заболеваемости, инвалидизации и смертности во всем мире. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения, ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирает более 18 млн чел., и этот показатель неуклонно увеличивается. По данным 2021 г., половина всех смертей в Российской Федерации (46,8%: мужчин – 44,0%, женщин – 49,5%) обусловлены ССЗ. Необходимо отметить, что кардиоваскулярные заболевания являются самой частой причиной летальности при хронической болезни почек (ХБП), которая, в свою очередь, является независимым фактором риска (ФР) развития ССЗ. По данным многочисленных проспективных исследований, даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска патологии ССС и смертности [1].

Изучение проблемы взаимосвязи ХБП и ССЗ имеет довольно длительную историю. Еще в начале прошлого века в своей первой монографии «Анемия брайтиков» Е.М. Тареев указывал: «...почки и патогенетически, и по клинической симптоматике связаны самым тесным образом с сосудами и сердцем...». В последующем была предложена рабочая схема патогенеза нарушений кардиоренальной системы, каждое звено которой взаимосвязано друг с другом, образуя систему в виде треугольника, в различных углах которого помещались почки, сердце и сосуды («triplealliance»). Исследования последних лет показали существование прочной взаимозависимости между хронической сердечной недостаточностью (ХСН), почечной недостаточностью и анемией. Полученные результаты позволили объединить эти три составляющие в понятие кардиореналь-

ного анемического синдрома, предложенного D.S. Silverberg и соавт. в 2003 г.

Каждый из составляющих этого симптомокомплекса равнозначен. При ХБП всегда развивается поражение ССС, а у больных тяжелой ХСН, как правило, регистрируют ухудшение функции почек. В обеих названных популяциях пациентов наблюдают анемию, развитие которой определяется как факторами поражения почек, так и кардиоваскулярной патологией (рис. 1) [2].

Анемию выявляют у подавляющего большинства больных ХБП. Анализ Бостонского регистра показал, что среди пациентов с умеренной гиперкреатининемией (2,1–3,0 мг/дл) частота ее развития составляла до 50%. При этом сердечно-сосудистая смертность в группе со сниженным уровнем Hb возрастала на 34% в сравнении с больными без анемии [3].

Длительное время считалось, что угнетение эритропоэза при стойком ухудшении функции почек обусловлено преимущественно токсическим действием накапливающихся конечных продуктов азотистого обмена или иных «уремических ядов» на костный мозг и/или эритроциты. После открытия эритропоэтина (ЭПО) стало ясно, что почки активно модулируют пролиферацию красного кровяного ростка, именно поэтому связь между снижением функции почек и анемией получила новое патогенетическое обоснование. В большинстве случаев нарушение продукции ЭПО перитубулярными клетками почек является следствием ряда факторов, развивающихся при ХБП. К наиболее значимым из них относятся деструкция канальцев, формирование интерстициального фиброза, снижение числа перитубулярных капилляров, а также увеличение количества экстрацеллюлярного матрикса.

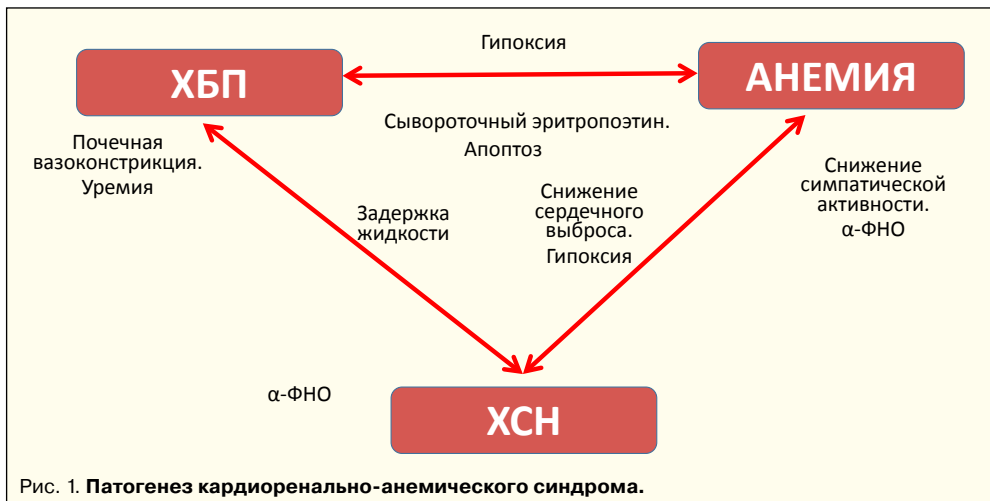
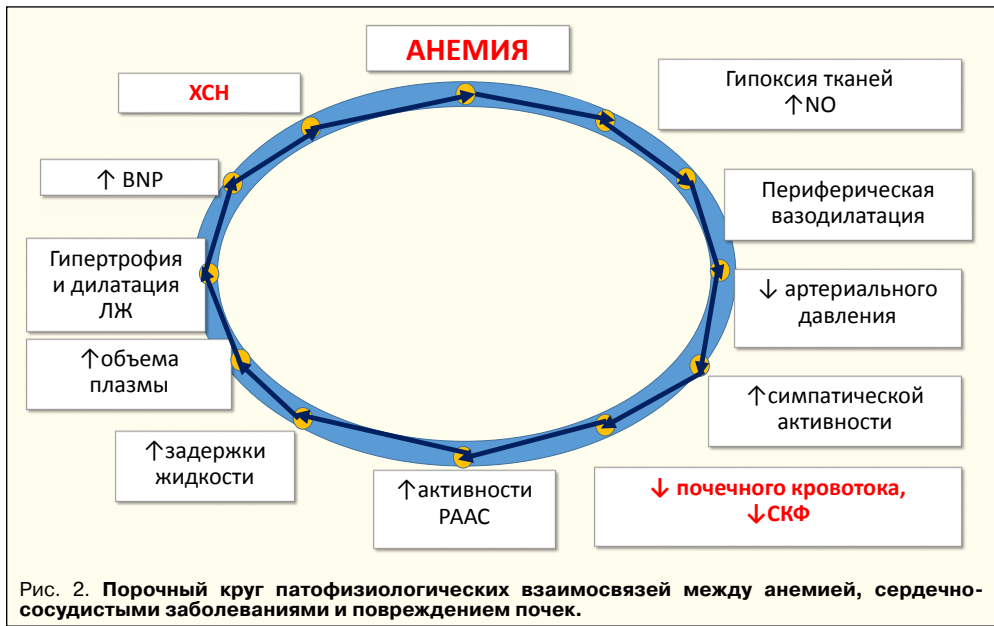


Рис. 1. Патогенез кардиоренально-анемического синдрома.



Наряду с этим важное значение в развитии анемии принадлежит провоспалительным цитокинам, ответственным за нарушение продукции и функциональной активности ЭПО, секреция которых увеличивается при формировании ХБП и ХСН. Интерлейкин 6 (ИЛ-6), интерлейкин 1 (ИЛ-1), а также фактор некроза опухоли α (ФНО- α) прямо ингибируют выработку ЭПО в культуре человеческих печеночных и почечных клеток линии G2, которые способны вырабатывать ЭПО. Кроме того, ФНО- α снижает костномозговую эритропоэз и высвобождение железа из клеток ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) [4].

Анемический синдром оказывает выраженное отрицательное влияние на течение ХБП и ССЗ. Развивающаяся гемическая гипоксия приводит к стимуляции активности симпатической нервной системы, почечной вазоконстрикции, активации ренин-ангиотензиновой системы (РААС), задержке натрия и жидкости в организме. В дальнейшем происходит усиление процессов некроза и апоптоза в миокарде и клетках почек, а также ускорение фибротических процессов. Комплексное воздействие на сердце перегрузки объемом и давлением создает условия для формирования гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и, в конечном итоге, прогрессирования ХСН (рис. 2). Развитие анемического синдрома у больных с ХБП увеличивает риск развития ГЛЖ в 2–3 раза. При этом формируется наиболее неблагоприятный, эксцентрический вариант ГЛЖ, распространенность которого при ХБП намного выше, чем в общей популяции. Если

в популяции его частота составляет 20%, то при ХБП она возрастает до 25–50%. Частота и выраженность ГЛЖ увеличиваются по мере снижения концентрации Hb у лиц с ХБП. Так, при его снижении на 10 г/дл риск развития ГЛЖ увеличивается на 6% [5]. Гипертрофированный миокард становится базой патофизиологических реакций, где развивается электрическая нестабильность, повышается активность эктопических очагов, а имеющийся значительный электролитный дисбаланс может оказывать аритмогенное действие. Внезапная сердечная смерть (преимущественно аритмического генеза) встречается на терминальной стадии ХБП достаточно часто – примерно в 50% всех случаев смерти от сердечно-сосудистых причин. При этом активацию РААС и увеличение секреции вазопрессина наблюдают уже на ранней стадии анемического поражения миокарда. Кроме того, наличие анемии усиливает оксидативный стресс в миокарде и почках, так как эритроциты являются сильными антиоксидантами. Вероятно, именно тканевая гипоксия и является общим знаменателем, привязывающим анемию к органоспецифической дисфункции.

Анемия в значительной степени определяет высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего нарушений сократимости миокарда при ХБП. Установлена прямая корреляция между выраженностью анемии и увеличением массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ). По результатам наблюдения за канадской когортой больных преддиализной хронической почечной недостаточностью (ХПН) снижение уровня гемоглобина

на 10 г/дл повышало вероятность возрастания ММЛЖ в 1,3 раза. Считается, что роль анемии как ФР гипертрофии ЛЖ сопоставима с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом (СД). В настоящее время анемию рассматривают как один из ведущих предвестников развития ХСН, а также смерти больных с терминальной почечной недостаточностью. Ретроспективный анализ, включивший около 22 тыс. пациентов, находившихся на программном гемодиализе, показал, что сердечно-сосудистая смертность при уровне Hb, не превышающем 8 г/дл, в 2 раза превосходит аналогичный показатель в группе больных с более высоким показателем – 10–11 г/дл. Причиной смерти были острый коронарный синдром, ХСН, нарушения ритма сердца, а также мозговой инсульт [6].

Анемия, нередко формирующаяся при тяжелой ХСН, вносит существенный вклад в дальнейшее ухудшение сократимости миокарда и, в конечном итоге, в увеличение смертности этих пациентов. Показано, что смертность больных ХСН при наличии анемии существенно возрастает: при снижении гематокрита (Ht) до 36–39% показатель смертности составил 33,8%, при дальнейшем уменьшении Ht – 36,7%. Летальность была особенно высокой у больных с величиной Ht, не превышавшей 30%: в течение 1 года наблюдения погибли 50% больных этой группы. При обследовании пациентов с ХСН III–IV ФК (NYHA) установлено, что даже умеренное уменьшение уровня Hb (<12,3 г/дл) приводило к значительному нарастанию клинической симптоматики (одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам). Более 40% больных с анемией в течение 1 года наблюдения умерли [7].

Результаты ряда исследований (SOLVD, ELITE II) показали, что при уменьшении показателя Ht на 1% риск смерти возрастает в 1,027 раза. При этом анемия оказалась одним из основных маркеров высокого риска смерти, не зависящим от возраста, пола и (что особенно важно) величины фракции выброса ЛЖ, а также ФК ХСН.

Подтверждение неблагоприятного прогностического значения анемии в этих исследованиях представляется особенно убедительным, поскольку они выполнены на популяции пациентов, получавших заведомо эффективное лечение ХСН [8].

Вклад анемического синдрома в тяжесть течения ХСН также изучена в исследовании RENAISSANCE. Из 910 больных, включенных в исследование, у большей части была диагностирована ХСН III–IV ФК (NYHA), у всех фракция выброса ЛЖ не превышала

30%. Частота анемии нарастала по мере прогрессирования нарушения сократимости миокарда ЛЖ. Уровень Hb < 12 г/дл зарегистрирован у 10% больных ХСН II ФК (NYHA), у 13% – III ФК (NYHA) и у 17% – IV ФК (NYHA). Анемия оказалась одной из детерминант неблагоприятных исходов, оцениваемых по частоте госпитализаций и смерти, обусловленных ХСН. В группе больных с уровнем Hb < 12 г/дл этот показатель оказался более чем в 2 раза выше (55,6%), чем при концентрации Hb ≥ 14,9 г/дл (27%) [9].

В то же время развитие ХСН, в свою очередь, также негативно влияет на функцию почек. У больных ХСН наблюдается неуклонное падение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), связанное с глобальным уменьшением кровотока в почечной ткани, хотя темп его невелик (не более 1 мл/мин./мес.). В первую очередь это связано со снижением фракции выброса сердца и ухудшением перфузии ткани почек с последующим развитием анемии. Нарастающая ишемия эндотелиоцитоперитубулярных капилляров и фибробластов, локализующихся в тубулоинтерстиции, приводит к их фиброзу и снижению ими синтеза ЭПО. На начальных этапах формирования сердечной недостаточности почки становятся неспособными поддерживать адекватный натриевый баланс при его избытке поступления. Затем уменьшаются перфузия почек и СКФ, а далее (параллельно прогрессированию сердечной недостаточности) формируется тяжелая почечная дисфункция. На сегодняшний день сложилось мнение, что состояние почек может быть чувствительным маркером сердечной функции, а анемия – показателем работы почек у больных ХСН. Ухудшение функции почек при ХСН редко бывает выраженным и, как правило, обратимо при компенсации нарушений сократимости миокарда.

Развитие ХСН также способствует прогрессированию анемического синдрома. Основными патологическими звеньями при этом считают такие процессы, как повышенный синтез при ХСН большого количества патологических провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α и др.) и гепсидина, прием некоторых лекарственных средств, используемых в лечении сердечной недостаточности, а также изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сопровождающиеся нарушением всасываемости микроэлементов и витаминов. Угнетение эритропоэза наиболее часто отмечается при приеме препаратов групп иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина, некоторых β-блокаторов, которые активно используются при лечении ХСН [10]. Профилактические

ское применение ацетилсалициловой кислоты является одной из патофизиологических предпосылок для формирования дефицита железа и последующего развития анемии у больных ХСН. Заболевания ЖКТ, способные вызвать желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), присутствуют у 18,5–62% больных с сердечной недостаточностью. При этом развитие ЖКК при ХСН тесно связано с высоким уровнем гликемии и перенесенными сердечно-сосудистыми осложнениями. Кроме сокращения количества эритроцитов (истинная анемия), у пациентов с ХСН нередко имеет место гемоделиционная (относительная) анемия, при которой снижение показателей Hb и Ht возникает в связи с ростом объема плазмы. Увеличение объема плазмы отмечается у всех пациентов с систолической ХСН и у 71% – с диастолической ХСН [11]. У многих больных с ХСН существенно нарушено всасывание пищевых веществ (белков, жиров, углеводов и микронутриентов, в том числе витаминов и железа) в кишечнике из-за серьезных гемодинамических сдвигов, ведущих к снижению секреторной и абсорбционной активности ЖКТ. Кроме того, что у больных ХСН и ХБП имеет место нарушение трофологического статуса, проявляющееся в виде снижения уровня маркеров белкового обмена, которое коррелирует с тяжестью анемии. У пациентов с Hb менее 100 г/л потери белка были в 2 раза выше, чем у лиц с гемоглобином 120–130 г/л, что также свидетельствует о существенной роли мальабсорбции в формировании анемического синдрома [12].

Заболевания сердца и почек имеют общие традиционные ФР – такие, как артериальная гипертензия (АГ), СД, ожирение и дислипидемия. Нарушения углеводного обмена существенно влияют на развитие компонентов кардиоренально-анемического синдрома.

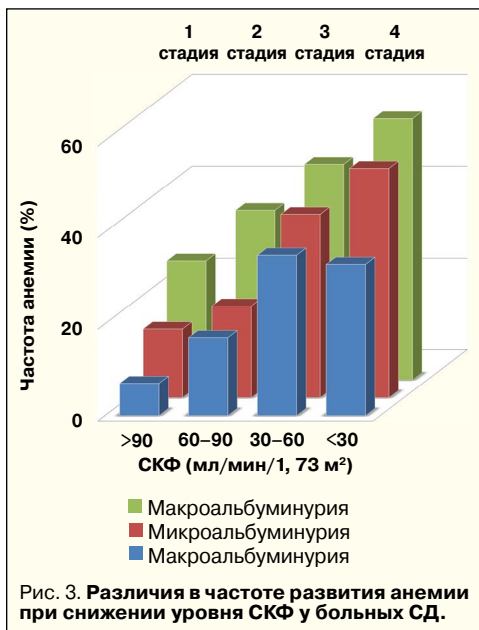
Существует немало факторов, способствующих развитию анемического синдрома у пациентов с СД. Однако с учетом ведущей роли поражения почек при нарушении углеводного обмена анемию у этих больных традиционно рассматривают как проявление диабетической нефропатии (ДНФ), способствующей нарушению обмена ЭПО. У пациентов с СД под воздействием гипергликемии, увеличенного капиллярного давления и провоспалительных цитокинов происходит повреждение клеток как клубочков, так и канальцев почек. Также описаны и другие возможные причины неадекватной продукции ЭПО. Среди них – развитие диабетической автономной нейропатии, приводящей к ухудшению регулирующего влияния симпатической нервной системы на синтез

ЭПО и к нарушению обратной связи между синтезом ЭПО и степенью насыщения кислородом ткани почек, а также изменение активности фактора HIF, активирующего транскрипцию гена ЭПО.

Кроме того, исследования *invitro*, проведенные на изолированных перфузируемых почках крыс, показали участие ряда провоспалительных цитокинов (таких, как ИЛ-1 и ФНО- α) в процессе снижения синтеза ЭПО за счет подавления экспрессии эритропоэтинового гена. К факторам, оказывающим влияние на уровень ЭПО в сыворотке у больных СД, относится также гликированный гемоглобин. Патологическое повышение его концентрации у больных СД способствует ухудшению оксигенации тканей и, как следствие, уменьшению секреции ЭПО [13]. При ДНФ анемия развивается гораздо раньше и протекает значительно тяжелее, чем у больных с заболеваниями почек другой этиологии. У больных СД 1-го типа (СД-1) с ДНФ при длительности заболевания более 10 лет частота развития анемии увеличивается и встречается практически у каждого третьего больного. При СД наблюдается прямая корреляция между уровнем Hb и СКФ. По данным эпидемиологического исследования, проведенного Эндокринологическим научным центром Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, частота выявления анемии у больных СД в среднем составляет 20% при отсутствии признаков поражения почек, 24% – при ХБП I стадии, 45% – при ХБП II стадии, 54% – при ХБП III стадии и 85% – при ХБП IV стадии [14].

В исследованиях М.С. Thomas и соавт. (2006) у больных СД-2 с ХПН и протеинурией наблюдали снижение уровня Hb со скоростью 1–2 г/дл в год, по сравнению с больными с нормоальбинурией и сохранной функцией почек (СКФ > 90 мл/мин./1,73 м²), у которых значение Hb было стабильным в течение последующих 5 лет наблюдения (рис. 3 на с. 38) [15].

Существуют и другие гипотезы, объясняющие развитие анемии при ДНФ. Высказываются предположения о потере ЭПО с мочой, нарушении его биологической активности из-за возможного гликозилирования молекулы в условиях гипергликемии и вторичного гиперпаратиреоза. Однако в настоящее время эти представления требуют дальнейших исследований. Кроме того, ряд исследователей указывает, что для больных СД характерно развитие анемического синдрома даже при отсутствии ДНФ. Более того, некоторые авторы вообще относят СД к независимым ФР развития анемии. По данным исследования, проведенного М.В. Ше-



стаковой с соавт. [20], у больных СД-1 без ДНФ частота встречаемости анемии достигала 23,3%. Кроме того, D. Vosman и соавт. установлено, что у пациентов с ДНФ и с анемией отсутствует обратная ассоциация уровня Hb с ЭПО, по сравнению с больными с железодефицитной анемией (ЖДА), но без ДНФ. Данный феномен назвали «функциональным» дефицитом ЭПО, который зависит от многих факторов (наличие диабетической автономной нейропатии, генетические нарушения синтеза ЭПО).

Немаловажное значение в развитии анемического синдрома у больных СД принадлежит аутоиммунным процессам. По данным ряда исследований, у 15–20% пациентов с СД-1 отмечается высокий титр антител к париетальным клеткам желудка, а у 10% – антител к транслугтаминазе. Выявленные нарушения способствуют возникновению атрофического гастрита, целиакии и, как следствие, нарушению всасывания железа, фолиевой кислоты и витамина В1. Кроме того, СД-1 часто сочетается с аутоиммунным тиреоидитом и первичным гипотиреозом, которые также тесно ассоциированы с развитием анемии. Из-за дефицита витамина В12 может манифестировать пернициозная анемия, распространенность которой среди пациентов с СД-1 составляет 2–4%. Это в 5–10 раз превышает значения для общей популяции. Основные причины возникновения дефицита витамина В12 в человеческом организме (такие, как аутоиммунная деструкция париетальных клеток желудка со сниженной продукцией внутреннего фактора Касла, сниженное потребление богатой

этим витамином пищи (в первую очередь животного происхождения), злоупотребление алкоголем, прием некоторых препаратов (ингибиторов протонной помпы, блокаторов H2-гистаминовых рецепторов, антацидов и др.) известны достаточно давно.

Кроме перечисленных выше клинических состояний, у пациентов с СД дефицит витамина В12 развивается на фоне специфических для этого заболевания причин (чрезмерные диетические ограничения при лечении диабета, которые могут привести к дефициту некоторых микро- и макроэлементов в организме; диабетическая макро- и микроангиопатия, которые способствуют нарушению функций ЖКТ и всасывания питательных веществ, и др.). В последнее время в научной литературе обсуждают роль сахароснижающего лекарственного препарата метформина в развитии дефицита витамина В12 у пациентов с СД-2. У пациентов с СД-1 на долю ЖДА приходится 54,8% всех случаев анемического синдрома. Дефицит фолиевой кислоты встречается у 37,7% пациентов с СД-1, независимо от стадии ДНФ [16].

Несомненную роль в патогенезе СД и развитии его микро- и макрососудистых осложнений играет свойственное для него наличие системного хронического воспаления с образованием провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, интерферон- γ (ИФН- γ) и др. Исследования показали, что провоспалительные цитокины имеют различное влияние на эритропоэз, начиная от обмена железа и заканчивая образованием ЭПО. Например, ФНО- α и ИФН- γ увеличивают захват железа макрофагами путем усиления функции транспортера железа внутрь клетки и индуцируют ретенцию железа в макрофагах посредством снижения образования ферропортина – трансмембранного белка, переносчика железа из клетки. ИЛ-6 может повышать экспрессию гепсидина, антимикробного пептида, синтезируемого главным образом в печени и регулирующего поглощение пищевого железа, мобилизацию железа из макрофагов и печеночных запасов, а избыточная выработка гепсидина снижает абсорбцию железа в кишечнике и благоприятствует его задержке в макрофагальной системе. Наряду с этим ожирение, инсулинорезистентность и неэффективный контроль за уровнем гликемии снижают стабильность и функциональную активность NIF-1 α субъединицы основного регулятора транскрипции гена ЭПО.

Кроме того, гипергликемия также способствует нарушению обмена сорбитола и уменьшению активности Na⁺/K⁺-АТФазы в эритроцитах, что изменяет свойства их мембраны и нарушает осмотическую рези-

стентность. В результате происходит фрагментация и секвестрация эритроцитов в микроциркуляторном русле, что является еще одним фактором развития анемии.

Еще одной причиной снижения уровня гемоглобина у пациентов с СД-1,2 может быть гемолиз, наиболее часто возникающий в результате уремической интоксикации и вследствие развития кетоацидоза. При этом выраженность анемии зависит от степени тяжести и частоты возникновения указанных осложнений СД.

Не менее важной причиной развития анемии является и побочное действие ряда препаратов, используемых в лечении больных СД. Результаты исследования ADOPT показывают, что риск развития анемии на фоне терапии метформином и тиазолидиндионом был выше на 93% и 25% соответственно, по сравнению с пациентами, получавшими препараты сульфонилмочевины. В то же время в исследовании UKPDS было установлено, что частота развития анемического синдрома у лиц, принимающих метформин, в 3,5 раза выше, чем при инсулинотерапии. При этом одной из причин развития анемии является побочный эффект бигуанидов, связанный с уменьшением всасывания витамина В12 и фолиевой кислоты в кишечнике. Прием метформина приводит к мальабсорбции цианокобаламина, что обусловлено его отрицательным влиянием на моторику ЖКТ, кальций-зависимое всасывание витамина В12 кишечной мембраной и секрецию внутреннего фактора Касла [17].

Исследования показали, что снижение уровня витамина В12 в крови у пациентов с СД-2 начинается уже через 3 мес. после начала терапии метформином, а скорость его снижения зависит от дозы и длительности приема этого препарата.

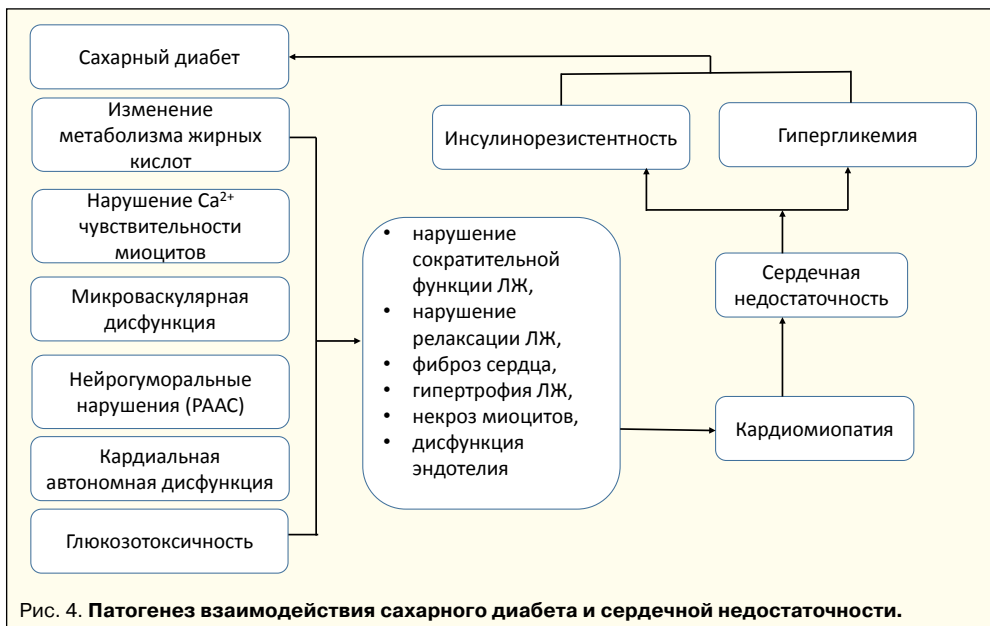
По данным исследования GoDARTS, ежедневный прием 1 г метформина ассоциирован с повышением риска развития анемии на 2% в год. По разным источникам, распространенность дефицита витамина В12 у пациентов, получающих метформин, варьирует от 5,8 до 28,1% [18].

Наряду с этим, описаны случаи диагностики гемолитической анемии, развивающейся у больных СД вследствие приема препаратов группы сульфонилмочевины. Наиболее часто она отмечалась у больных в возрасте старше 60 лет с длительным (более 5 лет) периодом приема препаратов и с сопутствующей патологией гепатобилиарной системы. Широко применяемые у больных с диабетическим поражением почек блокаторы РААС, в частности, ИАПФ и БРА также могут играть роль в развитии анемии. ИАПФ повышают в плазме содержание ре-

гулятора стволовых клеток (Ac-SDKP), подавляющего образование мультипотентных гемопоэтических стволовых клеток и продукцию ИЛ-12, который стимулирует выработку ЭПО, и снижают содержание инсулиноподобного фактора роста - I, обладающего эффектом, усиливающим эритропоэз. БРА неблагоприятно воздействует на рост клеток-предшественников эритропоэза в костном мозге, воздействуя на его локальную активность. Следует отметить, что эти препараты при их постоянном использовании в высоких дозах могут снижать уровень Hb, но не очень сильно (в среднем на 0,27 г/дл), что не имеет существенного клинического значения, по сравнению с их доказанными нефро- и кардиопротективными эффектами.

Применение β -адреноблокаторов у больных с СД также может сопровождаться развитием анемического синдрома. В исследовании СОМЕТ, где пациентам назначали карведилол и метопрололатартрат, частота развития новых случаев анемии (по критериям ВОЗ) составила 27,7% к пятому году наблюдения пациентов. При этом лечение карведилолом было связано с увеличением риска развития анемии на 24% ($p=0,0047$) по сравнению с метопрололатартратом. Достоверное снижение уровня гемоглобина при применении карведилола объяснялось блокадой β_2 -адренорецепторов клеток эритроидного ряда и β_2 -адренорецепторов клеток юкстагломерулярного аппарата, приведшей к снижению выработки ЭПО [19].

Анемия является одной из распространенных и зачастую несвоевременно диагностируемых осложнений СД, которое не только ухудшает качество жизни пациентов и снижает их толерантность к физическим нагрузкам, но также оказывает негативное влияние на развитие его хронических осложнений и ССЗ. Развитие анемического синдрома у больных СД ассоциировано с ранним формированием и прогрессированием как микро-, так и макросудистых осложнений заболевания. Результаты одномоментного исследования, проводившегося в Финляндии с участием 1691 пациента с СД, показали, что снижение уровня Hb < 12,0 г/дл ассоциируется с увеличением частоты тяжелой ретинопатии в 5,3 раза даже при условии контроля почечной функции и протеинурии. Немаловажным является и самостоятельное значение анемии в прогрессировании ДНФ. В результате развития хронической гипоксии, обусловленной снижением показателей «красной крови», происходит повреждение различных почечных структур, а именно тубулоинтерстиция. По данным D.C. Hollandetal, анемия даже при благоприятном течении СД способствует



более быстрому снижению СКФ в среднем на 12–12,5%. Кроме того, у пациентов с ДНФ наличие анемии является значимым предиктором сокращения периода до наступления почечной недостаточности и независимым ФР госпитализации или смерти у лиц в додиализном периоде [20].

По результатам Фрамингемского исследования и наблюдения за 5029 пациентами с СД в течение двух лет доказано повышение риска смерти от сердечно-сосудистой патологии при снижении уровня Ht независимо от пола. В другом исследовании отмечено, что снижение уровня Hb нарушает функциональный статус при ХСН, а при снижении уровня Ht на 1% риск смерти увеличивается на 6% [21].

С этой точки зрения можно объяснить, почему сочетание анемии и гипергликемии ускоряет прогрессирование диабетических микро- и макрососудистых осложнений.

Наличие СД способствует развитию дисфункции миокарда и ХСН за счет развития и поддержания дисфункции эндотелия, дислипидемии, гиперкоагуляции, а также непосредственного влияния гипергликемии на функцию и морфологию миокарда (рис. 4).

В то же время при СН в результате гипоперфузии органов и гиперактивации нейрогуморальных систем (уменьшение потребления глюкозы мышечной тканью, усиление глюконеогенеза в печени, контринсулярные эффекты катехоламинами) увеличивается содержание глюкозы в крови. Изменения энергетического метаболизма миокарда являются центральны-

ми для дисфункции сердца при СД. С патогенетической точки зрения, развитие СН при СД обусловлено, с одной стороны, прогрессированием атеросклероза с последующим прогрессированием ишемии миокарда, а с другой – непосредственным поражением мышцы сердца в результате длительной гипергликемии. Наличие СД значительно увеличивает риск развития СН, по сравнению с таковым в общей популяции, а среди больных СД с СН отмечается значительно более высокая смертность [22, 23].

По данным работы кардиологического центра и отделения эндокринологии ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, кардиоренально-анемический синдром определялся у 67,3% больных с сердечно-сосудистой патологией. Средний возраст пациентов составлял 66,2±4,8 года, длительность ССЗ – 10,2±3,3 года. Проведенные исследования показали, что у данной категории больных в 65,9% случаев диагностировались нарушения углеводного обмена. В большинстве случаев (79,2%) определялся СД-2. При этом длительность диабета составляла 7,8±4,9 лет. У обследованных без нарушений углеводного обмена (*1-я группа*) в 92,3% определялась анемия хронических заболеваний. В то же время у больных с сочетанием кардиоренально-анемического синдрома и СД (*2-я группа*) этот вид анемии отмечался лишь в 74,4% случаев. У остальных же лиц этой группы (25,6%) диагностировалась В12-дефицитная анемия.

Проведенное исследование также показало, что группы обследованных различались

по временным срокам развития анемического синдрома. Так, в 1-й группе он формировался в течение $5,8 \pm 1,4$ лет, в то время как у больных 2-й группы этот показатель был значительно меньше и составил $3,9 \pm 1,1$ года. Развитие СД у больных с кардиоренально-анемическим синдромом существенно ухудшало течение ССЗ. У лиц 2-й группы частота развития кардиоваскулярных осложнений была значительно большей, чем у больных без нарушений углеводного обмена (45,2% и 31,8% соответственно). При этом у обследованных 1-й группы они отмечались

в течение 5–6 годов заболевания. У больных с СД сердечно-сосудистые осложнения развивались в более раннем периоде (на 3–4 годах) и характеризовались более тяжелым клиническим течением.

Таким образом, сахарный диабет существенно влияет на формирование компонентов кардиоренально-анемического синдрома, ухудшая его течение и прогноз. Дальнейшее изучение данного сочетания может быть использовано в целях разработки лечебно-профилактических мероприятий.

Литература

1. *World Heart Report 2023: Confronting the World's Number One Killer. Geneva, Switzerland. World Heart Federation. – 2023.*
2. *The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal functional and reduce hospitalizations / D. Silberberg, D. Wexler, M. Blum, A. Iaina // Clinical nephrology. – 2003. – Vol. 60. – Suppl. – 1. – P. 93–102.*
3. *Kazmi W., Kausz A., Khan S. et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. Am. J. Kidney Dis. – 2001; 38: 803–812.*
4. *Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Розанова О.Е., Карпова, Н.С., Абдулжадыров К.М. Влияние уровня ФНО- α на эффективность коррекции анемии у больных лимфопрлиферативными заболеваниями // Онкогематология. – 2010;(3):22–28.*
5. *Levin A. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin / A. Levin, C.R. Thompson, J. Ethier [et al.] // Am. J. Kidney. Dis. – 1999. – Vol. 34. – P. 125–134.*
6. *Vaziri N.D. Erythropoietin and transferrin metabolism in nephrotic syndrome // Am. J. Kidney Dis. – 2001; 38: 1–8.*
7. *McClellan W., Flanders W.D., Langston R.D. et al. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002; 13: 1928–1936.*
8. *Anker S.D., Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia // Int. J. Cardiol. – 2002; 85: 51–66.*
9. *Anand I., McMurray J.J.V., Whitmore J. et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure // Circulation. – 2004; 110: 149–154.*
10. *Ткаченко Е.И., Боровкова Н.Ю., Буянова М.В. Анемия при хронической сердечной недостаточности: взгляд на патогенез и пути коррекции // Доктор.Ру. – 2019. – № 2 (157). – С. 31–36.*
11. *Abramov D., Cohen R.S., Katz S.D., Mancini D., Maurer M.S. Comparison of blood volume characteristics in anemic patients with low versus preserved left ventricular ejection fraction // Am J Cardiol. – 2008; 102: 1069–1072.*
12. *Андреичев Л.А., Балеева Л.В. Анемия хронических заболеваний // Рус. мед. журн. – 2014; 2: 50–5.*
13. *Symeonidis A., Kouraklis-Symeonidis A., Psiroyiannis A., et al. Inappropriately low erythropoietin response for the degree of anemia in patients with noninsulin – dependent diabetes mellitus // Ann. Hematol. – 2006. – Vol. 85. – № 2. – P. 79–85.*
14. *Шестакова М.В., Мартынов С.А., Ильин А.В. и др. Анемия при диабетической нефропатии: распространенность, клинические и патофизиологические аспекты // Терапевтический архив. – 2008. – № 6. – С. 41–47.*
15. *Thomas M.C. Epidemiology of hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes / M.C. Thomas, C. Tsalamandris, R.J. MacIsaac, G. Jerums // American Journal of Kidney Diseases. – 2006. – Vol. 48. – P. 537–545.*
16. *Mrozikiewicz-Rakowska B., Chylińska A., Sieńko D. Vitamin B 12 in diabetes – a new treatment paradigm? // Clin. Diabetol. – 2020. – Vol. 9. – № 6. – P. 489–496.*
17. *Bareford D., Jennings P.E., Stone P.C., Baar S., Barnett A.H., Stuart J. Effects of hyperglycaemia and sorbitol accumulation on erythrocyte deformability in diabetes mellitus // J Clin Pathol. – 1986 Jul; 39(7):722–7.*
18. *Donnelly L.A., Dennis J.M., Coleman R.L., Sattar N., Hattersley A.T., Holman R.R., Pearson E.R. Risk of Anemia With Metformin Use in Type 2 Diabetes: A MASTERMIND Study // Diabetes Care. – 2020 Oct; 43(10):2493–2499.*
19. *Kaiser A.B., Zhang N., Pluijm W.V.D. Global prevalence of type 2 diabetes over the next ten years (2018–2028) // Diabetes. – 2018. – Vol. 67, suppl. 1.*
20. *Komajda M., Anker S.D., Charlesworth A. et al. for the COMET Investigators. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET // Eur Heart J. – 2006; 27(12):1440–6.*
21. *Holland D.C., Lam M. Predictors of hospitalization and death among pre-dialysis patients: a retrospective cohort study. Nephrol Dial Transplant. – 2000 May; 15(5):650–830.*
22. *Мохорт Т.В. Анемия и сахарный диабет: случайная или закономерная связь? // Медицинские новости. – 2001. – № 3. – С. 76–81.*
23. *Smaradottir M.I., Ritsinger V., Gyberg V. et al. Copeptin in patients with acute myocardial infarction and newly detected glucose abnormalities – A marker of increased stress susceptibility? A report from the Glucose in Acute Myocardial Infarction cohort. Diab Vasc Dis Res. – 2017; 14 (2):69–76.*