

# ТРУДНОСТИ В ПРИМЕНЕНИИ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ АНЕМИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО И 2-ГО ТИПА

Мусина Н.Н.<sup>1</sup>, Прохоренко Т.С.<sup>2</sup>, Саприна Т.В.<sup>1</sup>, Зима А.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,  
г. Томск, Россия

<sup>2</sup> ОГБУЗ «Томский региональный центр крови», г. Томск, Россия

**Резюме.** Цель исследования – оценить выраженность изменений значений маркеров-кандидатов дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. Оценивали: общее количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов, содержание С-реактивного белка, TNF $\alpha$ , ферритина и гепсидина. Проведено обследование 50 человек с сахарным диабетом 1-го типа и 81 человек с сахарным диабетом 2-го типа. Диагноз «анемия» устанавливался на основании данных об уровне гемоглобина, содержании эритроцитов в крови, ферритина и железа сыворотки. Далее определялся вид анемического синдрома. Пациенты были разделены на группы: 14 пациентов с сахарным диабетом и анемией хронических заболеваний, 15 человек с сахарным диабетом и железодефицитной анемией, 38 больных диабетом с латентным дефицитом железа и 64 пациента с сахарным диабетом без анемии. Группу сравнения составили 17 здоровых добровольцев. Показано, что в общей выборке пациентов с сахарным диабетом анемию хронических заболеваний отличала лишь скорость оседания эритроцитов, которая была выше, чем при железодефицитной анемии, латентном дефиците железа и у больных без анемии. Была проанализирована выраженность воспаления у больных сахарным диабетом в зависимости от его типа. Концентрация гепсидина в крови больных диабетом, независимо от типа, превышала его содержание в крови у здоровых лиц. Характерным для воспаления при сахарном диабете 1-го типа оказалась повышенная концентрация в сыворотке крови TNF $\alpha$ . Сахарный диабет 2-го типа характеризовался повышением: скорости оседания эритроцитов – относительно здоровых лиц; концентрации С-реактивного белка – в сравнении со здоровыми добровольцами и пациентами с сахарным диабетом 1-го типа; уровня ферритина – по сравнению с больными сахарным диабетом 1-го типа. Учитывая тип диабета и вид нарушения метаболизма железа установлено, что при сахарном диабете 1-го и 2-го типов только скорость оседания эритроцитов у больных с анемией хронических заболе-

## Адрес для переписки:

Зима Анастасия Павловна  
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ  
634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2.  
Тел.: 8 (3822) 90-11-01 (доб. 1661).  
E-mail: mmikld.ssmu@gmail.com

## Address for correspondence:

Anastasia P. Zima  
Siberian State Medical University  
2 Moskovsky Rd  
Tomsk  
634050 Russian Federation  
Phone: +7 (3822) 90-11-01 (acc. 1661).  
E-mail: mmikld.ssmu@gmail.com

## Образец цитирования:

Н.Н. Мусина, Т.С. Прохоренко, Т.В. Саприна, А.П. Зима  
«Трудности в применении маркеров воспаления  
для диагностики анемии хронических заболеваний  
у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа»  
// Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 1. С. 57-66.  
doi: 10.15789/1563-0625-POA-2623

© Мусина Н.Н. и соавт., 2024  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

N.N. Musina, T.S. Prokhorenko, T.V. Saprina, A.P. Zima  
“Problems of applying inflammatory markers to diagnostics  
of anemia of chronic disease in patients with type 1 and type  
2 diabetes”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya  
Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 1, pp. 57-66.  
doi: 10.15789/1563-0625-POA-2623

© Musina N.N. et al., 2024  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.15789/1563-0625-POA-2623

ваний была достоверно выше, чем у пациентов с железодефицитной анемией и без анемии. В статье обсуждаются причины сложностей применения маркеров воспаления (ферритина и гепсидина) в качестве параметров верификации анемии хронических заболеваний у больных сахарным диабетом. Указывается на необходимость учета различий в механизмах развития воспаления при сахарном диабете 1-го или 2-го типа при попытке применения на практике в качестве дополнительных диагностических маркеров цитокинов и С-реактивного белка. Дается обоснование перспективности определения скорости оседания эритроцитов, с рекомендацией определенного порогового значения, для выявления анемии хронических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа.

*Ключевые слова: анемия хронических заболеваний, сахарный диабет, маркеры воспаления, дифференциальная диагностика, анемии, гепсидин, скорость оседания эритроцитов*

## PROBLEMS OF APPLYING INFLAMMATORY MARKERS TO DIAGNOSTICS OF ANEMIA OF CHRONIC DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES

Musina N.N.<sup>a</sup>, Prokhorenko T.S.<sup>b</sup>, Saprina T.V.<sup>a</sup>, Zima A.P.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

<sup>b</sup> Tomsk Regional Blood Center, Tomsk, Russian Federation

**Abstract.** The purpose of our study was to evaluate the severity of changes in the values of candidate markers for differential diagnosis of anemia of chronic diseases in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Total leukocyte counts, erythrocyte sedimentation rate (ESR), content of C-reactive protein, TNF $\alpha$ , ferritin and hepcidin were evaluated. We examined 50 persons with type 1 diabetes mellitus and 81 subjects with type 2 diabetes mellitus. The diagnosis of anemia was established on the basis of hemoglobin levels, blood erythrocyte counts, ferritin and iron in blood serum. Further on, the types of anemic syndrome were specified. The patients were divided into distinct groups: 14 patients with diabetes mellitus and anemia of chronic diseases, 15 people with diabetes mellitus and iron deficiency anemia, 38 patients with diabetes and latent iron deficiency, and 64 patients with diabetes mellitus without anemia. The comparison group consisted of 17 healthy volunteers. The sub-groups of patients with diabetes mellitus anemia of chronic diseases could be distinguished only by the ESR, which was higher than in iron deficiency anemia, latent iron deficiency or among patients without anemia. The severity of inflammation in diabetic patients was analyzed, depending on its type. Blood hepcidin concentration in diabetic patients, regardless of its type, exceeded its content in healthy individuals. Inflammation in type 1 diabetes mellitus was accompanied by elevated serum concentrations of TNF $\alpha$ . Diabetes mellitus type 2 was characterized by an increase in ESR versus relatively healthy individuals; higher concentrations of C-reactive protein compared to healthy volunteers and patients with type 1 diabetes mellitus; ferritin levels were increased against the group with type 1 diabetes mellitus. With respect to the type of diabetes and pattern of altered iron, we have found that, in type 1 and type 2 diabetes mellitus, only the ESR values in patients with anemia of chronic diseases were significantly higher than in patients with iron deficiency anemia and without anemia. The article discusses potential reasons for the problems occurring upon usage of inflammatory markers (ferritin and hepcidin) when verifying anemia of chronic diseases in patients with diabetes mellitus. It is specified that the different mechanisms of inflammation in type 1 or type 2 diabetes mellitus should be taken into accounts when trying to use cytokines and C-reactive protein as additional diagnostic markers in clinical practice. The rationale is provided for determining the ESR parameter, giving recommendations for a certain threshold value for detecting anemia of chronic diseases in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus.

*Keywords: anemia of chronic diseases, diabetes mellitus, inflammation markers, differential diagnosis, anemia, hepcidin, erythrocyte sedimentation rate*

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ Аспиранты №19-315-90061 «Взаимосвязь нарушений феррокинетики и метаболических изменений при сахарном диабете».

## Введение

Поиск диагностических подходов и маркеров, позволяющих надежно дифференцировать различные виды анемии и, главным образом, отличать железодефицитную анемию (ЖДА) от анемии хронических заболеваний (АХЗ) при различных заболеваниях связан с пониманием важности правильного назначения терапии для коррекции анемического синдрома. Неоправданное назначение препаратов железа при анемии, ведущим механизмом развития которой является накопление и удержание железа внутри клеток, усугубляет нарушение феррокинетики и усиливает окислительный стресс [9, 13]. Попытки оптимизировать существующие диагностические алгоритмы, применение которых на практике часто затруднительно, отражены в различных исследованиях для заболеваний с выраженной воспалительной реакцией (например, инфекционных и аутоиммунных [4, 5]), а также при состояниях, ассоциированных с субклиническим, низкоактивным воспалением [2]. Выделив наиболее часто упоминаемые, связанные с воспалением маркеры-кандидаты для верификации АХЗ (общее количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, TNF $\alpha$ , ферритин и гепсидин), мы провели их сравнительный анализ у больных сахарным диабетом с различными видами нарушения метаболизма железа.

**Цель исследования** – оценить выраженность изменений значений маркеров-кандидатов дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа.

## Материалы и методы

Проведено обследование 131 пациента с сахарным диабетом (СД), проходившим лечение на базе эндокринологической клиники ФГБОУ ВО «Сибирского государственного медицинского университета» Минздрава России (СибГМУ) г. Томска, лабораторный блок исследования проводился на базе Централизованной клинко-диагностической лаборатории СибГМУ. Пациенты были разделены на группы в зависимости от типа диабета: 50 человек с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) и 81 человек с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). У данных пациентов устанавли-

вался диагноз «анемия» на основании базовых диагностических критериев – уровня гемоглобина, содержания эритроцитов в крови, ферритина и железа сыворотки. Далее для решения поставленной цели было необходимо предположить конкретный вид нарушения феррокинетики у пациентов с СД1 и СД2 – латентный дефицит железа, железодефицитная или анемия хронических заболеваний. Для этого были использованы диагностические критерии в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению железодефицитной анемии (2015) и Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению анемии хронических болезней (2014). Таким образом, пациенты были стратифицированы на 4 группы: 14 пациентов с СД и анемией хронических заболеваний (АХЗ), 15 человек с СД и железодефицитной анемией (ЖДА), 38 больных диабетом с латентным дефицитом железа и 64 пациента с СД без анемии. Группу сравнения составили 17 здоровых добровольцев, сопоставимого группам обследования возраста.

Критериями исключения из программы исследования являлись: декомпенсация сахарного диабета с кетоацидозом и/или осмотической дегидратацией; хроническая болезнь почек стадии С5, нефропатия стадии протеинурии; прием препаратов железа; инфекционные заболевания в стадии обострения и специфические инфекционные заболевания (ВИЧ/СПИД, вирусные гепатиты любой степени активности, туберкулез), цирроз печени вирусной и аутоиммунной этиологии; онкологические заболевания; хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма; гемотрансфузии в период одного месяца до включения в исследование и на момент включения; острая почечная, печеночная и сердечная недостаточность; предоперационный и постоперационный период; курение на момент включения в исследование; отказ пациента от участия в исследовании, не подписанное информированное согласие.

Материалом исследования явилась сыворотка венозной крови, взятая утром до приема пищи из локтевой вены в количестве 6 мл в вакуумную пробирку с активатором свертывания диоксидом кремния, и цельная стабилизированная венозная кровь, взятая в объеме 4 мл (наполнитель вакуумной пробирки – K<sub>2</sub>ЭДТА).

Оценка скорости оседания эритроцитов (мм/ч) и количества лейкоцитов ( $\times 10^9$ /л) в крови проводилась на гематологическом анализаторе XN1000 (Sysmex, Япония), концентрация ферритина (нг/мл) исследовалась с помощью анализа-

тора Architect i2000SR (Abbott, США). Методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови определялись концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) (нг/мл), TNF $\alpha$  (пг/мл) (АО «Вектор-Бест», Россия) и гепсидина (нг/мл) (Cloud Clone, США), согласно инструкциям фирм-производителей наборов реагентов. Считывание результатов производилось с помощью автоматического фотометра для микропланшет Sunrise (Tecan, Австрия) при длине волны 450 нм. Концентрацию исследуемых маркеров определяли по стандартной калибровочной кривой.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ SPSS Statistics 23. Проверка нормальности распределения проводилась по критерию Колмагорова–Смирнова. Пороговый уровень значимости (p) был принят равным 0,05. Полученные данные не подчинялись нормальному закону распределения и были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>). В целях установления значимости различий зна-

чений показателей между независимыми группами сравнения была проведена статистическая обработка с помощью критериев Краскела–Уоллиса с учетом поправки Бонферрони для трех и четырех групп исследования, Манн–Уитни – для двух групп (пороговый уровень значимости был принят равным p < 0,017, p < 0,013 и p < 0,05 соответственно).

## Результаты

В общей выборке пациентов с сахарным диабетом анализ содержания маркеров воспаления в крови показал, что отличительной чертой АХЗ явилась лишь скорость оседания эритроцитов (СОЭ), которая была кратно выше, чем при ЖДА, латентном дефиците железа и у больных без анемии. Количество лейкоцитов в крови, концентрация в сыворотке крови СРБ и TNF $\alpha$  имели сопоставимые значения у больных с АХЗ и ЖДА, страдающих сахарным диабетом. Ожидается, при ЖДА было снижено содержание ферритина, относительно его значений в крови у лиц с АХЗ, латентным дефицитом железа и больных без ане-

**ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ И ВИДА АНЕМИИ, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 1. CONTENT OF INFLAMMATION MARKERS IN THE BLOOD OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS DEPENDING ON THE PRESENCE AND TYPE OF ANEMIA, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Показатель Parameter	Анемия хронических заболеваний Anemia of chronic diseases (n = 14)	Железо- дефицитная анемия Iron deficiency anemia (n = 15)	Латентный дефицит железа Latent iron deficiency (n = 38)	Без анемии Without anemia (n = 64)
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ ) White blood cells ( $\times 10^9/\text{L}$ )	8,96 (6,58-10,76)	7,58 (5,18-8,58)	7,27 (6,22-8,38)	6,74 (5,45-7,78)*
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (мм/час) Erythrocytes sedimentation rate (ESR) (mm/hr)	40,00 (34,00-56,50)	18,00 (7,00-26,00)*	15,50 (8,25-26,00)*	10,50 (5,00-20,00)*
С-реактивный белок (нг/мл) C-reactive protein (ng/mL)	1,92 (1,22-3,02)	4,64 (3,40-12,06)	8,65 (3,59-16,46)*	4,00 (2,00-10,20)
TNF $\alpha$ (пг/мл) TNF $\alpha$ (pg/mL)	13,99 (9,78-16,57)	13,07 (10,90-15,28)	13,07 (7,69-24,02)	11,40 (7,49-17,26)
Ферритин (нг/мл) Ferritin (ng/mL)	81,42 (41,93-251,38)	11,75 (6,39-15,39)*	103,20 (23,04-193,00)#	88,22 (39,25-149,70)#
Гепсидин (нг/мл) Hepcidin (ng/mL)	10,05 (8,08-10,98)	12,37 (5,20-12,89)	9,28 (3,20-13,55)	5,50 (3,15-9,29)*

Примечание. \* – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с анемией хронических заболеваний (p < 0,013); # – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с железодефицитной анемией (p < 0,013).

Note. \*, the differences are significant against similar indexes of patients with anemia of chronic disease (p < 0.013); #, the differences are significant against similar indexes of patients with iron deficiency anemia (p < 0.013).

**ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМЕТРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 2. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF INFLAMMATION PARAMETERS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Показатель Parameter	Обследованные лица Subjects under study		
	Сахарный диабет 1-го типа Diabetes mellitus type 1 (n = 50)	Сахарный диабет 2-го типа Diabetes mellitus type 2 (n = 81)	Здоровые добровольцы Healthy volunteers (n = 17)
Лейкоциты (× 10 <sup>9</sup> /л) White blood cells (× 10 <sup>9</sup> /L)	6,55 (5,30-7,83)	7,38 (6,08-8,74)	6,08 (5,25-7,53)
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (мм/час) Erythrocytes sedimentation rate (ESR) (mm/hr)	14,00 (5,00-21,25)	18,00 (9,00-27,00)	7,00 (5,00-9,00) <sup>#</sup>
С-реактивный белок (нг/мл) C-reactive protein (ng/mL)	2,00 (1,05-4,05)	7,00 (3,00-11,85)*	1,32 (1,00-1,65) <sup>#</sup>
TNFα (пг/мл) TNFα (pg/mL)	15,28 (12,41-24,41)	8,54 (6,27-11,60)*	9,68 (5,68-15,38)*
Ферритин (нг/мл) Ferritin (ng/mL)	44,48 (18,35-148,50)	96,52 (42,93-189,70)*	72,05 (43,23-148,60)
Гепсидин (нг/мл) Hepcidin (ng/mL)	9,80 (3,74-12,67)	7,70 (3,44-11,46)	3,78 (2,48-5,01)* #

Примечание. \* – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (p < 0,017); # – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с СД2 (p < 0,017).

Note. \*, the differences are significant against similar indexes of patients with diabetes mellitus type 1 (p < 0.017); #, the differences are significant against similar indexes of patients with diabetes mellitus type 2 (p < 0.017).

мии. Но его концентрация в крови пациентов с АХЗ не отличалась от результатов, полученных в группах больных без анемии или с латентным дефицитом железа. Важно отметить, что основной, по данным литературы, для АХЗ маркер-кандидат – гепсидин при всех представленных видах нарушения метаболизма железа у пациентов с СД достоверных отличий концентрации в крови не показал. Однако отмечено повышенное содержание гепсидина в крови у пациентов с СД и АХЗ относительно больных СД без анемического синдрома (табл. 1).

Для лучшего понимания полученных результатов была оценена выраженность воспаления у больных СД в зависимости от его типа, без учета наличия анемии. Концентрация гепсидина в крови больных СД, независимо от типа, превышала его содержание в крови у здоровых лиц. Дополнительно к этому, характерным для воспаления при СД1 оказалась повышенная концентрация в сыворотке крови TNFα. Сахарный диабет 2-го типа, в свою очередь, характеризовался повышением: СОЭ – относительно здо-

ровых лиц; концентрации СРБ – в сравнении со здоровыми добровольцами и пациентами с СД1; уровня ферритина – по сравнению с больными СД1 (табл. 2). Проведенный анализ подчеркнул существующие различия в патогенезе воспаления при СД1 и СД2 и указал на возможную необходимость учета различий данных механизмов при выборе дифференциально-диагностических маркеров анемического синдрома.

В связи с этим была проведена дополнительная стратификация групп пациентов, включающая как тип СД, так и вид нарушения метаболизма железа. Среди пациентов с СД1 АХЗ от ЖДА отличали повышенное СОЭ и уровень ферритина в крови. У лиц с АХЗ СОЭ достоверно превышало его значение у пациентов с СД1 без анемии. Похожая картина складывалась и для пациентов с СД2. При АХЗ были выше СОЭ и концентрация ферритина в сыворотке крови, по сравнению с их значениями при ЖДА. Но, как и при СД1, только СОЭ у больных СД2 с АХЗ была значимо выше, чем у пациентов с СД2 без анемии. Достоверный уровень статистической значимости различий

**ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В КРОВИ ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА САХАРНОГО ДИАБЕТА С УЧЕТОМ НАЛИЧИЯ И ВИДА АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

**TABLE 3. CONTENT OF INFLAMMATION MARKERS IN THE BLOOD OF PATIENTS DEPENDING ON THE TYPE OF DIABETES MELLITUS, TAKING INTO ACCOUNT THE PRESENCE AND TYPE OF ANEMIC SYNDROME, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

Показатель Parameter	Пациенты с сахарным диабетом 1 типа Patients with diabetes mellitus type 1				Пациенты с сахарным диабетом 2 типа Patients with diabetes mellitus type 2			
	Анемия хронических заболеваний Anemia of chronic diseases (n = 6)	Железо-дефицитная анемия Iron deficiency anemia (n = 8)	Латентный дефицит железа Latent iron deficiency (n = 13)	Без анемии Without anemia (n = 23)	Анемия хронических заболеваний Anemia of chronic diseases (n = 8)	Железодефицитная анемия Iron deficiency anemia (n = 7)	Латентный дефицит железа Latent iron deficiency (n = 25)	Без анемии Without anemia (n = 41)
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ ) White blood cells ( $\times 10^9/\text{L}$ )	9,67 (8,05-10,90)	6,55 (4,94-8,37)	6,64 (4,73-7,17)*	6,13 (5,29-7,41)*	7,51 (6,50-11,03)	7,58 (5,80-10,56)	7,85 (6,89-9,45)*	7,00 (5,90-7,89)
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (мм/час) Erythrocytes sedimentation rate (ESR) (mm/hr)	48,00 (34,50-63,50)	16,00 (6,25-20,25)*	8,50 (3,50-18,50)*	6,00 (5,00-20,00)*	38,00 (31,00-52,00)	26,00 (12,00-28,00)*	20,00 (12,00-29,25)**	11,00 (6,00-21,00)*
С-реактивный белок (нг/мл) C-reactive protein (ng/mL)	1,20 (0,60-1,80)	3,00 (1,00-5,00)	2,00 (1,38-19,48)	2,00 (1,00-3,00)	2,45 (1,90-11,78)	9,50 (5,20-15,08)*	8,70 (5,50-16,00)	7,00 (2,90-10,80)*
TNF $\alpha$ (пг/мл) TNF $\alpha$ (pg/mL)	15,99 (9,78-22,20)	14,26 (11,99-19,85)	19,20 (13,07-25,21)	16,38 (10,90-24,95)	12,20 (8,18-15,93)	10,30 (9,51-11,09)	6,98 (5,15-8,73)*	8,18 (6,05-12,31)*
Ферритин (нг/мл) Ferritin (ng/mL)	93,30 (38,03-182,08)	6,99 (5,43-13,85)*	19,58 (17,30-103,60)	110,80 (30,33-182,70)	81,43 (44,08-291,68)	12,59 (11,89-17,69)*	125,60 (83,93-195,55)*	87,94 (43,90-136,90)
Гепсидин (нг/мл) Hepcidin (ng/mL)	9,84 (8,18-11,49)	9,74 (6,81-12,67)	9,62 (0,60-13,91)	5,13 (3,45-10,24)	11,45 (5,84-11,95)	12,38 (3,26-13,22)	8,99 (3,42-13,36)	5,47 (2,25-8,73)

Примечание. \* – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с АХЗ в подгруппе с идентичным типом СД (p < 0,05). \* – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с сахарным диабетом 1 типа в подгруппе с идентичным видом анемии либо ее отсутствием (p < 0,05).

Note. \* - significance of differences compared with similar indicators in patients with type 1 diabetes mellitus in a subgroup with an identical type of anemia or without anemia (p < 0.05). \* - significance of differences compared with similar indicators in patients with anemia of chronic disease in a subgroup with an identical diabetes mellitus type (p < 0.05).

между содержанием гепсидина в крови больных СД с ЖДА и АХЗ, независимо от типа диабета, не был достигнут (табл. 3).

Анализ различий между значениями показателей у пациентов с СД1 и СД2 и идентичным видом анемии (либо ее отсутствием) повторил закономерности, связанные с особенностями воспалительного ответа определенного типа диабета и описанные в таблице 2. У пациентов с СД1 и латентным дефицитом железа или без анемии концентрация TNF $\alpha$  в крови превышала таковую у больных СД2 в соответствующих подгруппах. Больные СД2 с ЖДА или без анемии имели в крови концентрацию СРБ, превышающую таковую при СД1 у лиц с ЖДА или без анемии. Группу пациентов с СД2 и латентным дефицитом железа характеризовали повышенная СОЭ, количество лейкоцитов в крови и концентрация ферритина относительно данных параметров у больных СД1 с латентным дефицитом железа (табл. 3).

## Обсуждение

Анемия является распространенным и не всегда своевременно диагностируемым синдромом, сопутствующим сахарному диабету 1-го или 2-го типа. В случае ее выявления, перед клиническим специалистом встает задача определения конкретного вида анемического синдрома, необходимость дифференцировать ЖДА от АХЗ. В качестве отправной точки для верификации АХЗ используются Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии хронических болезней, однако их применение для пациентов с СД имеет некоторые ограничения. Во-первых, разработаны данные клинические рекомендации для педиатрической практики, во-вторых, в диагностическом комплексе маркеров метаболизма железа особое значение уделяется ферритину, который, в свою очередь, не только отражает уровень запаса железа в организме, но и относится к белкам острой фазы. Снижение содержания ферритина в сыворотке крови объективно указывает на железodefицитную анемию, но при условии отсутствия сопутствующего воспаления [14]. Также опубликованы исследования, показывающие связь повышенного уровня ферритина с развитием инсулинорезистентности при сахарном диабете [10, 11]. Данные факторы ограничивают информативность существующего алгоритма применительно к больным СД, ведь воспаление и инсулинорезистентность являются неотъемлемыми звеньями патогенеза диабета. В связи с этим возникает необходимость поиска дополнительных маркеров дифференциальной

диагностики анемии хронических заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа.

Известно, что сахарный диабет характеризуется повышением уровня циркулирующих цитокинов и других медиаторов воспаления и острофазных белков. При этом в основе патогенеза сахарного диабета 1-го типа лежит аутоиммунное, органоспецифическое воспаление [16, 17], а при сахарном диабете 2-го типа наличие хронического субклинического воспаления является вторичным и, как правило, рассматривается с точки зрения провоспалительной активности жировой ткани [1, 8, 18, 19]. Выявленные в нашем исследовании отклонения содержания в крови TNF $\alpha$  при СД1 и СРБ при СД2 отражают именно различия патогенеза воспалительного ответа для разных типов диабета, а данные маркеры вряд ли подойдут в качестве дифференциальных для АХЗ и ЖДА у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа. С позиции выявления АХЗ, подобные отличия механизмов развития воспаления при СД1 и СД2, вероятно, станут существенным ограничением применения на практике других цитокинов, активно продуцируемых иммунокомпетентными клетками при СД1 или жировой тканью при СД2. Либо для разных типов диабета потребуются разработка отдельных диагностических алгоритмов верификации анемического синдрома.

В нашем исследовании как перспективный диагностический параметр проявилась скорость оседания эритроцитов. Повышенные значения СОЭ у пациентов с АХЗ относительно лиц с ЖДА прослеживались как при СД1, так и при СД2. Положительным моментом в данном случае является то, что определение СОЭ относится к категории общедоступных тестов, входящих в состав базового общего анализа крови, а его интеграция в алгоритм дифференциальной диагностики анемического синдрома с рекомендацией определенного порогового значения не повлечет за собой увеличения финансовых или трудовых затрат.

Весомая роль гепсидина в нормальном метаболизме железа и его вклад в механизмы нарушения феррокинетики и развитие анемии хронических заболеваний является неоспоримой [9, 13]. Вовлеченность гепсидина в формирование анемического синдрома у пациентов с СД прослеживается и в настоящем исследовании. Однако возможность использования гепсидина в диагностике нарушений феррокинетики у пациентов с сахарным диабетом и установление референсных значений осложняется необходимостью учета различных сопутствующих патологий органов – печени, почек, жировой ткани,

поскольку они участвуют в продукции и обмене гепсидина [6, 9, 12]. Более того, механизм регуляции и направленность изменения продукции гепсидина достаточно сложны [6, 7, 9, 12, 15] и, вероятно, зависимы от длительности заболевания, наличия и степени прогрессирования его осложнений. Данное направление требует дополнительных исследований, а внедрение гепсидина в клинико-диагностическую практику для больных сахарным диабетом 1-го или 2-го типа пока не представляется возможным.

В настоящее время практическая медицина стремится к расширению персонализированных подходов в диагностике, лечению и прогнозу течения различных заболеваний. Именно сахарный диабет можно отнести к патологии, для которой данный подход реализуется давно и успешно. Показатели контроля углеводного обмена, целевые уровни параметров липидного обмена, мониторинг состояния пациента с учетом осложнений, рекомендуемый темп интенсивности лечения и

выбор препарата для лечения в алгоритме специализированной помощи больным сахарным диабетом уже представлены с позиции персонализации и индивидуализированного выбора. Очевидно, что данный подход необходимо транслировать и на поиск оптимального метода установления определенного вида анемического синдрома, сопутствующего сахарному диабету, учитывая широкий спектр факторов, влияющий на информативность диагностических критериев.

Осознавая всю многогранность сахарного диабета с точки зрения механизмов формирования и поддержания воспалительных реакций, значимость наличия и степени прогрессирования его осложнений, нашим коллективом в период с 2017-2020 гг. было проведено комплексное исследование, результатом которого стал патент № 2770744 от 21.04.2022 г., предлагающий алгоритм дифференциальной диагностики анемического синдрома при сахарном диабете 1-го и 2-го типа [3].

## Список литературы / References

1. Климонтов В.В., Тян Н.В., Фазуллина О.Н., Мякина Н.Е., Лыков А.П., Коненков В.И. Клинические и метаболические факторы, ассоциированные с хроническим воспалением низкой интенсивности, у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет, 2016. Т. 19, № 4. С. 295-302. [Klimontov V.V., Tyan N.V., Fazullina O.N., Myakina N.E., Lykov A.P., Konenkov V.I. Clinical and metabolic factors associated with chronic low-grade inflammation in type 2 diabetic patients. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*, 2016, Vol. 19, no. 4, pp. 295-302. (In Russ.)]
2. Прохоренко Т.С., Зима А.П., Саприна Т.В., Мусина Н.Н., Шахманова Н.С., Васильева О.А., Новицкий В.В. Значение определения маркеров воспаления у беременных с анемическим синдромом и ожирением // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 5. С. 639-646. [Prokhorenko T.S., Zima A.P., Saprina T.V., Musina N.N., Shakhmanova N.S., Vasilyeva O.A., Novitsky V.V. Significance of inflammation markers determined in pregnant women with anemic syndrome and obesity. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 5, pp. 639-646. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-5-639-646.
3. Саприна Т.В., Мусина Н.Н., Прохоренко Т.С., Зима А.П. Способ дифференциальной диагностики анемического синдрома при сахарном диабете 1 и 2 типа // Патент РФ на изобретение № 2770744 С1 Российская Федерация / 21.04.2022. МПК G01N 33/49. [Saprina T.V., Musina N.N., Prokhorenko T.S., Zima A.P. Method for differential diagnosis of anemia syndrome in type 1 and type 2 diabetes mellitus. Patent RUS No. 2770744 C1 / 21.04.2022].
4. Сахин В.Т., Григорьев М.А., Крюков Е.В., Казаков С.П., Рукавицын О.А. Влияние гепсидина и растворимого рецептора трансферрина на развитие анемии хронических заболеваний у ревматических пациентов // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа, 2020. Т. 6, № 3. С. 311-318. [Sakhin V., Grigoriev M., Kryukov E., Kazakov S., Rukavitsyn O. Influence of Hcpidin and Soluble Transferrin Receptor on the Development of Anemia of Chronic Diseases in Rheumatic Patients. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa = Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*, 2020, Vol. 6, no. 3, pp. 311-318. (In Russ.)]
5. Суржикова Г.С., Ключкова-Абельянц С.А. Гепсидин-25: новые возможности в диагностике железодефицитных анемий и анемий хронических заболеваний // Клиническая лабораторная диагностика, 2017. Т. 62, № 7. С. 414-417. [Surzhikova G.S., Klochkova-Abelyants S.A. The Gepsidin-25: new possibilities in diagnostic of iron-deficiency anemias and anemias of chronic diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2017, Vol. 62, no. 7, pp. 414-417. (In Russ.)]
6. Addo L., Ikuta K., Tanaka H., Toki Y., Hatayama M., Yamamoto M., Ito S., Shindo M., Sasaki Y., Shimonaka Y., Fujiya M., Kohgo Y. The three isoforms of hepcidin in human serum and their processing determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-tandem MS). *Int. J. Hematol.*, 2016, Vol. 103, no. 1, pp. 34-43.



7. de Domenico I., Zhang T.Y., Koenig C.L., Branch R.W., London N., Lo E., Daynes R.A., Kushner J.P., Li D., Ward D.M., Kaplan J. Hecpudin mediates transcriptional changes that modulate acute cytokine-induced inflammatory responses in mice. *J. Clin. Invest.*, 2010, Vol. 120, no. 7, pp. 2395-2405.
8. Esser N., Legrand-Poels S., Piette J., Scheen A.J., Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2014, Vol. 105, no. 2, pp. 141-150.
9. Ganz T., Nemeth E. Hecpudin and iron homeostasis. *Biochim. Biophys. Acta*, 2012, no. 1823, pp. 1434-1443.
10. Huang J., Karnchanasorn R., Ou H.Y., Feng W., Chuang L.M., Chiu K.C., Samoa R. Association of insulin resistance with serum ferritin and aminotransferases-iron hypothesis. *World J. Exp. Med.*, 2015, Vol. 5, no. 4, pp. 232-243.
11. Huth C., Beuerle S., Zierer A., Heier M., Herder C., Kaiser T., Koenig W., Kronenberg F., Oexle K., Rathmann W., Roden M., Schwab S., Seissler J., Stöckl D., Meisinger C., Peters A., Thorand B. Biomarkers of iron metabolism are independently associated with impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the KORA F4 study. *Eur. J. Endocrinol.*, 2015, Vol. 173, no. 5, pp. 643-653.
12. Kulaksiz H., Fein E., Redecker P., Stremmel W., Adler G., Cetin Y. Pancreatic beta-cells express hecпudin, an iron-uptake regulatory peptide. *J. Endocrinol.*, 2008, Vol. 197, no. 2, pp. 241-249.
13. Nemeth E., Ganz T. The Role of hecпudin in iron metabolism. *Acta Haematol.*, 2009, no. 122, pp. 78-86.
14. Pasricha S.R., Drakesmith H. Iron deficiency anemia: problems in diagnosis and prevention at the population level. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.*, 2016, Vol. 30, no. 2, pp. 309-325.
15. Pechlaner R., Weiss G., Bansal S., Mayr M., Santer P., Pallhuber B., Notdurfter M., Bonora E., Willeit J., Kiechl S. Inadequate hecпudin serum concentrations predict incident type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2016, Vol. 32, no. 2, pp. 187-192.
16. Rabinovitch A., Suarez-Pinzon W.L. Roles of cytokines in the pathogenesis and therapy of type 1 diabetes. *Cell Biochem. Biophys.*, 2007, Vol. 48, no. 2-3, pp. 159-163.
17. Uno S., Imagawa A., Okita K., Sayama K., Moriwaki M., Iwahashi H., Yamagata K., Tamura S., Matsuzawa Y., Hanafusa T., Miyagawa J., Shimomura I. Macrophages and dendritic cells infiltrating islets with or without beta cells produce tumour necrosis factor-alpha in patients with recent-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2007, Vol. 50, no. 3, pp. 596-601.
18. Wang Z., Shen X.-H., Feng W.-M., Ye G.-F., Qiu W., Li B. Analysis of inflammatory mediators in prediabetes and newly diagnosed type 2 diabetes patients. *J. Diabetes Res.*, 2016, Vol. 2016, no. 4, pp. 1-10.
19. Yamamoto Y., Yamamoto H. RAGE-Mediated inflammation, type 2 diabetes, and diabetic vascular complication. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2013, Vol. 4, no. 4, pp. 1-10.

---

**Авторы:**

**Мусина Н.Н.** — к.м.н., врач-эндокринолог эндокринологической клиники, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

**Прохоренко Т.С.** — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики ОГБУЗ «Томский региональный центр крови», г. Томск, Россия

**Authors:**

**Musina N.N.**, PhD (Medicine), Endocrinologist, Clinics of Endocrinology, Assistant Professor, Department of Faculty Therapy with a course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

**Prokhorenko T.S.**, PhD (Medicine), Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Tomsk Regional Blood Center, Tomsk, Russian Federation

**Саприна Т.В.** — д.м.н., доцент, заведующая эндокринологической клиникой, врач-эндокринолог, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

**Зима А.П.** — д.м.н., руководитель Центра молекулярной медицины, заведующая централизованной клинико-диагностической лабораторией, профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

**Saprina T.V.**, PhD, MD (Medicine), Head, Clinics of Endocrinology, Professor, Department of Faculty Therapy with a course of Clinical Pharmacology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

**Zima A.P.**, PhD, MD (Medicine), Head, Center for Molecular Medicine, Head, Centralized Clinical Diagnostic Laboratory, Professor, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

---

Поступила 08.12.2022

Отправлена на доработку 19.12.2022

Принята к печати 24.02.2023

Received 08.12.2022

Revision received 19.12.2022

Accepted 24.02.2023