

## К ВОПРОСУ О ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ АНЕМИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

© Т.В. Саприна<sup>1</sup>, Н.Н. Мусина<sup>1\*</sup>, Т.С. Прохоренко<sup>2</sup>, Я.С. Славкина<sup>1</sup>, А.П. Зима<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Томск

<sup>2</sup>Томский региональный центр крови, Томск

**ОБОСНОВАНИЕ.** Высокая распространенность анемии у пациентов с сахарным диабетом (СД) определяет актуальность изучения патогенетических аспектов ее формирования в данной когорте больных, роли анемии в формировании осложнений СД, а также вопроса диагностики анемии и дифференциальной диагностики между ее видами (железодефицитная анемия (ЖДА) и анемия хронических заболеваний (АХЗ)).

**ЦЕЛЬ.** Дать оценку информативности классических параметров диагностики анемии при СД и предложить оптимизированный алгоритм дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА у пациентов с СД 1 типа (СД1) и СД 2 типа (СД2) с использованием новых маркеров.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Дизайн исследования — наблюдательное одноцентровое сравнительное контролируемое одномоментное. Пациентам проводилась оценка параметров метаболического контроля: гликированного гемоглобина, креатинина, микроальбуминурии (МАУ); показателей обмена железа — гематокрита, количества эритроцитов, ретикулоцитов, гемоглобина, содержания сывороточного железа, трансферрина, ферритина, уровня растворимых трансферриновых рецепторов (рТФР), индекса рТФР/логФерритин. Оценивали содержание маркеров воспаления: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), количество лейкоцитов, высокочувствительного С-реактивного белка и фактора некроза опухоли альфа. Для оценки информативности параметров дифференциальной диагностики видов анемии использовался ROC-анализ.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** Обследованы 135 пациентов: 51 человек с СД1 и 84 — с СД2. После установления вида анемии пациентов стратифицировали на группы: 1) пациенты с АХЗ; 2) пациенты с ЖДА; 3) пациенты с латентным дефицитом железа; 4) пациенты без нарушения феррокинетики. В результате ROC-анализа в общей выборке пациентов с СД показана высокая информативность в диагностике АХЗ следующих параметров: СОЭ — чувствительность 92%, специфичность 85% с диагностическим порогом 26,5 мм/ч (площадь под кривой 0,943;  $p < 0,0001$ ), количество лейкоцитов — чувствительность 69%, специфичность 64% с диагностическим порогом  $7,50 \times 10^9/\text{л}$  (площадь под кривой 0,727;  $p = 0,007$ ), МАУ — чувствительность 71%, специфичность 72% с диагностическим порогом 29,5 мг/л (площадь под кривой 0,744;  $p = 0,003$ ). При СД рТФР и индекс рТФР/логФерритин обладали высокой информативностью в диагностике ЖДА при диагностических порогах, отличных от разработанных для общей популяции. Чувствительность рТФР — 71%, специфичность — 71% с диагностическим порогом 1,42 нг/мл (для общей популяции — 2,9 нг/мл) (площадь под кривой 0,765;  $p = 0,024$ ). Чувствительность индекса рТФР/логФерритин — 100%, специфичность — 97% при диагностическом пороге 1,48 (для общей популяции — 2,0) (площадь под кривой 0,983;  $p = 0,024$ ).

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В дифференциальной диагностике ЖДА и АХЗ при СД высокую информативность имеют СОЭ, количество лейкоцитов, МАУ и рТФР, индекс рТФР/логФерритин. Данный факт позволяет предложить их в качестве дополнительных маркеров дифференциальной диагностики анемии у пациентов с нарушениями углеводного обмена.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет; железодефицитная анемия; анемия хронических заболеваний; растворимый рецептор трансферрина; индекс рТФР/лог Ферритин

## THE QUESTION OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ANEMIA IN DIABETES MELLITUS

© Tatiana V. Saprina<sup>1</sup>, Nadezhda N. Musina<sup>1\*</sup>, Tatiana S. Prokhorenko<sup>2</sup>, Yana S. Slavkina<sup>1</sup>, Anastasiia P. Zima<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>Tomsk Regional Blood Center, Tomsk, Russia

**BACKGROUND:** High prevalence of anemia in diabetes mellitus (DM) determines the relevance of studying its pathogenetic aspects, the role of anemia in DM complications development and the issue of differential diagnosis between iron deficiency anemia (IDA) and anemia of chronic disease (ACD)).

**AIM:** To establish the diagnostic value of classical parameters for diagnosing anemia in DM and propose an optimized algorithm for the differential diagnosis of ACD and IDA in DM type 1 and 2 using new markers.

**MATERIALS AND METHODS:** The observational, single-centre, comparative, controlled, single-stage study. Patients underwent assessment of glycated hemoglobin, creatinine, microalbuminuria; indicators of iron metabolism — hematocrit, the number of erythrocytes, reticulocytes, hemoglobin, serum iron, transferrin, ferritin, the level of soluble transferrin receptors (sTfR), sTfR/logFerpitin index, and inflammation markers — erythrocyte sedimentation rate (ESR), leukocyte count, high sensitive CRP and TNF- $\alpha$ . ROC-analysis was used to assess the differential diagnosis markers informative content.

**RESULTS:** We examined 135 patients: 51 with DM 1 and 84 with DM 2. The patients were stratified into groups based on anemia type: 1) ACD 2) IDA 3) latent iron deficiency 4) without ferrokinetics disorders. According to the ROC-analysis in DM patients, the following parameters had high information content in ACD. ESR — sensitivity 92%, specificity 85%, diagnostic threshold 26.5 mm/h (area under the curve (AUC) 0.943;  $p < 0.0001$ ); leukocyte count — sensitivity 69%, specificity 64%, diagnostic threshold  $7.50 \times 10^9/l$  (AUC 0.727;  $p = 0.007$ ), microalbuminuria — sensitivity 71%, specificity 72%, diagnostic threshold 29.5 mg/l (AUC 0.744;  $p = 0.003$ ). In DM sTfR and the sTfR /logFerritin index had high information content in IDA at diagnostic thresholds different from those for general population. The sensitivity of sTfR 71%, the specificity 71%, diagnostic threshold 1.42 ng/mL (2.9 ng/mL for general population) (AUC 0.765;  $p = 0.024$ ). The sensitivity of sTfR/logFerritin index 100%, the specificity 97%, diagnostic threshold 1.48 (2.0 for general population) (AUC 0.983;  $p = 0.024$ ).

**CONCLUSION:** In differential diagnosis of IDA and ACD in DM, ESR, leukocyte count, microalbuminuria, sTfR and sTfR/logFerritin index have a high diagnostic value. This allows proposing them as additional markers for differential diagnosis of anemia in DM.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus; Iron-deficiency anemia; anemia of chronic diseases; soluble transferrin receptor; rTfR index/log Ferritin

## ОБОСНОВАНИЕ

Высокая распространенность анемии у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типов (СД1 и СД2) определяет актуальность изучения патогенетических аспектов ее формирования в данной когорте больных, роли самой анемии в развитии и прогрессировании микро- и макрососудистых осложнений СД, а также вопроса своевременной и точной диагностики анемии и дифференциальной диагностики между ее видами (железодефицитная анемия (ЖДА) и анемия хронических заболеваний (АХЗ)). Частота встречаемости анемии у пациентов с СД, по данным российской и мировой литературы, составляет от 4,5 до 38,8% [1–5]. Такая вариабельность обусловлена неоднородностью обследуемых групп пациентов по типу СД, наличию и стадии диабетической нефропатии, а также применением различных критериев установления анемии [1, 6].

Среди потенциальных механизмов развития анемии у пациентов с СД выделяют нарушение всасывания железа за счет аутоиммунных процессов. Показано, что в 15–20% случаев при СД1 выявляется наличие антител к париетальным клеткам желудка, в 10% — антител к трансглутаминазе, что может приводить к развитию атрофического гастрита и, соответственно, нарушению всасывания железа [6, 7]. В качестве фактора формирования анемии у лиц с СД рассматривается разрушение эритроцитов в микроциркуляторном русле: хроническая гипергликемия повышает концентрацию сорбитола и снижает активность  $Na^+/K^+-ATP$ азы в эритроцитах, изменяя таким образом свойства их мембраны и нарушая осмотическую резистентность [8]. СД является одним из патологических состояний, при которых наблюдается увеличение эритроцитоза — запрограммированной гибели эритроцитов до наступления их физиологического старения [9]. Механизмы, запускающие эритроцитоз в условиях хронической гипергликемии, хорошо изучены. К ним относятся окислительный стресс и энергетическое истощение клеток. Эритроцитозный фенотип при СД2 обусловлен в том числе повышенной активностью перекиси дисмутазы и образованием активных форм кислорода — факторов, которые способствуют трансформации фосфолипида клеточной мембраны эритроцита. Высокая внеклеточная концентрация глюкозы ускоряет глутатион-индуцированное старение эритроцитов и сопровождается повышением содержания внутриклеточных ионов кальция ( $Ca^{2+}$ ), приводящим к гиперполяризации клеточной мембраны, клеточной дегидратации и умень-

шению объема клетки. Таким образом, гипергликемия оказывает существенное влияние на продолжительность жизни эритроцита [9].

Особое место среди этиологических причин анемии при СД занимает хроническая болезнь почек (ХБП). Механизм развития нефрогенной анемии традиционно связывают с нарушением эндогенной продукции основного эритропоэзстимулирующего гормона эритропоэтина (ЭПО) [10, 11] — за счет индуцированного гипергликемией синтеза фиброгенных факторов роста: фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), фактора роста эндотелия сосудов и трансформирующегося фактора роста- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), а также за счет подавления антифиброгенных факторов роста, таких как фактор роста гепатоцитов [12]. Дизрегуляция синтеза фиброгенных и антифиброгенных факторов роста в условиях длительной гипергликемии приводит к формированию нефросклероза. Кроме того, доказаны прямое ингибирующее влияние провоспалительных цитокинов — ФНО- $\alpha$  и интерлейкина-1 (IL-1) на синтез ЭПО [13, 14] и роль данных цитокинов в повышающей регуляции экспрессии гена *HAMP* через SMAD/STAT3-сигнальный путь с усилением секреции гепсидина (отрицательный регулятор обмена железа) [15, 16]. Имеются данные о подавляющей регуляции ЭПО в отношении продукции гепатоцитами гепсидина. Снижение продукции ЭПО в условиях прогрессирования нефропатии опосредованно приводит к повышению уровня гепсидина и, соответственно, нарушению мобилизации железа из клеток [6]. По мере развития и утяжеления ХБП у пациентов с СД может нарушаться и клиренс самого гепсидина, в результате чего повышается его уровень в плазме крови. Формирующаяся гипергепсидинемия ограничивает биодоступность железа и усугубляет течение АХЗ [17].

Таким образом, при СД одновременно существуют факторы, способствующие формированию как истинного дефицита железа с развитием ЖДА, так и иммунновоспалительные процессы, влияющие на эритропоэз и приводящие к развитию АХЗ [18]. Поскольку подходы к лечению этих двух видов анемии принципиально различаются, вопрос дифференциальной диагностики между ЖДА и анемией воспаления, а также случаев их сочетания является актуальным. При этом в настоящее время не разработано клинических рекомендаций по диагностике и лечению нарушений обмена железа у пациентов с СД, не представлен алгоритм дифференциальной диагностики анемического синдрома для данной когорты больных.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дать оценку информативности классических параметров диагностики анемии при СД и предложить оптимизированный алгоритм дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА у пациентов с СД1 и СД2 с использованием новых маркеров.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Включение пациентов в исследование проводилось на базе эндокринологической клиники ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (СибГМУ) г. Томска, лабораторный блок исследования проводился на базе Централлизованной клинико-диагностической лаборатории СибГМУ.

*Время исследования.* Исследование проведено в период с 2017 по 2020 гг.

### Исследуемые популяции

Были обследованы 135 пациентов с СД, которые были разделены на группы: 51 человек (37,8%) с СД1 и 84 человека (62,2%) — с СД2. Всеми включенными в исследование пациентами подписано добровольное информированное согласие.

*Критерии включения.* Установленный диагноз СД1 или СД2, возраст от 18 до 70 лет, длительность заболевания от 1 года до 30 лет, уровень гликированного гемоглобина от 6,5 до 10,0% и стадия ХБП С1–С4 (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле CKD-EPI более 15 мл/мин).

*Критерии исключения:* инфекционные заболевания в обострении, специфические инфекционные заболевания (ВИЧ/СПИД, вирусные гепатиты, цирроз печени, туберкулез), онкологические заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, гемотрансфузии на момент включения и в период 1 мес до включения в исследование, лечение пероральными и парентеральными препаратами железа, предоперационный и постоперационный период, острая почечная, печеночная и сердечная недостаточность, ХБП стадии С5, нефропатия стадии протеинурии, декомпенсация СД (кетацидоз и/или осмотическая дегидратация), отказ пациента от участия в исследовании.

### Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Произвольный.

### Дизайн исследования

Одномоментное обсервационное одноцентровое сравнительное контролируемое.

### Методы

Материал исследования — сыворотка и цельная ЭДТА-стабилизированная венозная кровь. Забор крови выполнялся утром на голодный желудок из локтевой вены в количестве 10 мл. Для забора крови использовались вакуумные пробирки типа BD Vacutainer. Всем включенным в исследование пациентам проводились изме-

рение роста, массы тела, измерение окружности талии (см), расчет индекса массы тела по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2.$$

Для оценки компенсации углеводного обмена исследовался уровень гликированного гемоглобина с использованием анализатора D10 (BIO-RAD, США). Исследование содержания креатинина проводилось анализатором ARCHITECT i2000SR (Abbott, США). Определение микроальбуминурии (МАУ, мг/л) проводилось на анализаторе Architect c4000 (Abbott, США). Количество эритроцитов, ретикулоцитов, концентрация гемоглобина, уровень гематокрита оценивались с использованием гематологического анализатора XN1000 (Sysmex, Япония). Биохимические показатели обмена железа, а именно концентрация сывороточного железа (мкмоль/л), трансферрина (мг/дл) и ферритина (нг/мл) исследовались с помощью анализатора ARCHITECT i2000SR (Abbott, США). С целью установления новых дифференциально-диагностических маркеров анемического синдрома, наряду с традиционными параметрами метаболизма железа, исследовался уровень растворимых трансферриновых рецепторов (рТФР) (нг/мл) и производился расчет индекса рТФР/логФерритин (отношение рецептора трансферрина к логарифму ферритина). Из маркеров воспаления оценивались количество лейкоцитов, СОЭ (мм/ч) — гематологическим анализатором XN1000 (Sysmex, Япония), а также высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ, нг/мл) и ФНО-α (пг/мл) — методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкции фирмы-производителя реагентов («Вектор Бест», Россия). Содержание гепсидина (нг/мл) определялось иммуноферментным методом согласно инструкции фирмы-производителя реагентов (Cloud Clone, США).

### Статистический анализ

Для статистической обработки полученных данных использовался пакет программ SPSS Statistics 23. Объем выборки установлен двумя разными способами. При использовании калькулятора расчета выборки с доверительным интервалом, равным 5, необходимый размер репрезентативной выборки составил от 70 человек. Дополнительно использована последовательная стратегия расчета объема выборки с учетом коэффициента вариации (среднеквадратичное отклонение от среднеарифметического в процентах), которая показала, что необходимый объем выборки составляет от 61 человека. Нормальность распределения оценивалась по критерию Колмогорова–Смирнова. Пороговый уровень значимости (p) принят равным 0,05. Все результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me [Q1; Q3]. В целях установления значимости различий значений показателей между независимыми группами сравнения была проведена статистическая обработка с помощью критерия Манна–Уитни с учетом поправки Бонферрони для двух или четырех групп (пороговый уровень значимости принят равным  $p < 0,05$  и  $p < 0,013$  соответственно).

### Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ (номер протокола 5596 от 06.11.2017).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди вошедших в исследование 135 пациентов 51 человек (37,8%) страдал СД1 (группа 1), 84 человека (62,2%) — СД2 (группа 2). Среди пациентов с СД было 45 (33,3%) мужчин и 90 (66,7%) женщин. Пациенты группы 2 были значимо старше пациентов группы 1 ( $p < 0,0001$ ): медианы возраста составили соответственно 60,00 [56,0; 65,0] и 34,00 [26,0; 52,0] года. Группы пациентов с СД1 и СД2 были сопоставимы по длительности заболевания ( $p = 0,430$ ). В табл. 1 представлена клиническая характеристика пациентов исследования [6].

Пациенты, страдавшие СД2, имели ИМТ значимо выше, чем пациенты с СД1 ( $p < 0,0001$ ). Группы 1 и 2 были сопоставимы по уровню гликированного гемоглобина ( $p = 0,231$ ). Указанные группы пациентов были также сопоставимы по уровню МАУ ( $p = 0,112$ ), однако рСКФ в группе лиц с СД2 была ниже, чем у пациентов с СД1 ( $p = 0,006$ ). Пациенты с СД1 и СД2 были сопоставимы по уровню аспаратаминотрансферазы, тогда как концентрация аланинаминотрансферазы была значимо выше при СД2 ( $p = 0,011$ ).

Для установления наличия и вида нарушения обмена железа (ЖДА, АХЗ, латентный дефицит железа (ЛДЖ)) были применены «классические» диагностические критерии, приведенные в Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению железодефицитной анемии и Федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению анемии хронических болезней [19, 20] — уровень гемоглобина, содержание железа и ферритина сыворотки. В качестве диагностического параметра уровень гепсидина не учитывался. Анемия была диагностирована при снижении уровня гемоглобина у мужчин  $< 130$  г/л, у женщин —  $< 120$  г/л. В случае снижения содержания железа сыворотки  $< 12,5$  мкмоль/л и уровня ферритина сыворотки  $< 30$  нг/мл диагностировали ЖДА. В случае снижения уровня гемоглобина в сочетании с нормальным ( $\geq 12,5$  мкмоль/л) или сниженным уровнем железа сыворотки ( $< 12,5$  мкмоль/л) и нормальным или повышенным содержанием ферритина сыворотки ( $\geq 30$  нг/мл) устанавливали АХЗ.

В группе пациентов с СД2 24 человека (28,6%) получали терапию пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), 40 (47,6%) — комбинированную терапию ПССП и инсулином. Среди всех принимавших ПССП метформин получали 55 пациентов. Стоит отметить, что целенаправленно уровень витамина  $B_{12}$  в группе лиц, получавших терапию метформином, не исследовался. Однако среди всех включенных в исследование пациентов гематологических признаков  $B_{12}$ -дефицитной анемии — макроцитоза, анизопойкилоцитоза, абсолютной ретикулоцитопении и гиперсегментации ядер нейтрофилов — выявлено не было.

Синдром дисметаболической перегрузки железом был установлен согласно критериям Европейского общества по изучению заболеваний печени [21, 22]: в случае сочетания повышенного уровня ферритина ( $\geq 300$  нг/мл у мужчин и женщин в менопаузе и  $\geq 200$  нг/мл у женщин детородного возраста) с увеличением содержания железа выше референтных значений и повышением насыщения трансферрина железом (НТЖ)  $\geq 45\%$ .

После уточнения наличия и вида нарушения обмена железа все включенные в исследование пациенты были стратифицированы на группы: 1) с АХЗ; 2) с ЖДА; 3) с ЛДЖ; 4) с синдромом дисметаболической перегрузки железом; 5) без нарушения обмена железа.

Структура анемического синдрома в исследуемых группах отражена в табл. 2.

Более половины пациентов как с СД1, так и СД2 имели нарушения обмена железа: 54,9 и 51,2% соответственно. Чаще всего встречался ЛДЖ — 25,5 и 29,8% у лиц с СД1 и СД2 соответственно. Значимых различий в частоте развития нарушений обмена железа и в их структуре в зависимости от типа СД выявлено не было ( $\chi^2 = 10,027$ ;  $p = 0,614$ ).

Критерии синдрома дисметаболической перегрузки железом были выявлены в 4 случаях наблюдения (3,0%): в 3 случаях при СД2 и в 1 случае при СД1. Малочисленность полученных наблюдений не позволила выделить отдельную группу — синдром перегрузки железом — для дальнейшего исследования.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп

Показатель	СД1 (n=51)	СД2 (n=84)
Возраст, лет	34,0 [26,0; 52,0]	60,0 [56,0; 65,0]*
Длительность заболевания, лет	9,0 [3,0; 17,0]	11,0 [8,0; 15,0]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,7 [21,4; 26,0]	33,8 [29,6; 38,8]*
ОТ, см	86,3 [74,4; 92,3]	106,6 [96,7; 114,5]*
HbA <sub>1c</sub> , %	8,8 [6,95; 10,3]	9,1 [7,97; 11,0]
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	95,0 [71,8; 112,8]	80,5 [63,0; 93,0]*
МАУ, мг/л	20,5 [9,25; 39,3]	13,6 [8,53; 30,0]
АСТ, Ед/л	20,0 [16,6; 27,0]	19,4 [15,0; 28,0]
АЛТ, Ед/л	16,0 [12,0; 24,0]	20,0 [14,0; 29,8]*

Примечание: \* — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в группе 1 ( $p < 0,05$ ); СД — сахарный диабет; ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; МАУ — микроальбуминурия; АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Таблица 2. Структура нарушений обмена железа в группах исследования

Наличие и вид анемии	Общая выборка пациентов (n=135)	СД1 (n=51)	СД2 (n=84)
ЖДА, n (%)	15 (11,1)	8 (15,7)	7 (8,3)
АХЗ, n (%)	14 (10,4)	6 (11,8)	8 (9,5)
Латентный дефицит железа, n (%)	38 (28,1)	13 (25,5)	25 (29,8)
Отсутствие анемии, n (%)	64 (47,4)	23 (45,1)	41 (48,8)
Синдром дисметаболической перегрузки железом, n (%)	4 (3,0)	1 (1,9)	3 (3,6)

Примечание: СД — сахарный диабет; ЖДА — железодефицитная анемия; АХЗ — анемия хронических заболеваний.

После разделения общей выборки пациентов (n=131) на группы по наличию и виду синдрома анемии были проанализированы средние значения параметров воспаления и состояния обмена железа в указанных группах (табл. 3).

Пациенты с СД и АХЗ имели наибольшую СОЭ относительно пациентов с ЖДА (p<0,0001), ЛДЖ (p<0,0001) и лиц без анемии (p<0,0001). Количество лейкоцитов у пациентов с СД и АХЗ было значимо выше, чем в группе без анемического синдрома (p=0,002), но сопоставимо с таковым при ЖДА (p=0,123) и ЛДЖ (p=0,070). Содержание ферритина у пациентов с СД и ЖДА было закономерно ниже, чем в группе АХЗ (p<0,0001), группе ЛДЖ

(p<0,0001) и группе без анемии (p<0,0001). Такие традиционно используемые в дифференциальной диагностике АХЗ и ЖДА маркеры обмена железа, как НТЖ, средний объем эритроцита (MCV) и уровень трансферрина, значимо не различались в данных группах.

Анализ состояния метаболического контроля в зависимости от наличия и вида анемии в когорте больных СД (n=131) показал, что пациенты с АХЗ имели значимо более высокую МАУ и более низкую рСКФ — относительно лиц без анемии (p=0,008 и p=0,004 соответственно), а также групп ЛДЖ (p=0,002 и p=0,006 соответственно) и ЖДА (p=0,011 и p=0,013 соответственно) (табл. 4).

Таблица 3. Концентрации гепсидина, маркеров воспаления и отдельных параметров обмена железа в крови в зависимости от наличия и вида анемии у пациентов с сахарным диабетом

Показатель	АХЗ (n=14)	ЖДА (n=15)	ЛДЖ (n=38)	Нет анемии (n=64)
ФНО-α, пг/мл	13,99 [9,78; 16,6]	13,1 [10,9; 15,3]	13,1 [7,69; 24,0]	11,4 [7,49; 17,3]
СРБ, нг/мл	1,92 [1,22; 3,02]	4,64 [3,4; 12,1]	8,65 [3,59; 16,5]*	4,00 [2,0; 10,2]
СОЭ, мм/ч	40,0 [34,0; 56,5]	18,0 [7,0; 26,0]*	15,5 [8,25; 26,0]*	10,5 [5,0; 20,0]*
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	8,96 [6,58; 10,8]	7,58 [5,18; 8,58]	7,27 [6,22; 8,38]	6,74 [5,45; 7,78]*
Ферритин, нг/мл	81,4 [41,9; 258]	11,8 [6,39; 15,4]*	103,2 [23,0; 193]#	88,2 [39,3; 150]#
Трансферрин, мг/дл	266 [233; 322]	329 [314; 347]	307 [263; 337]	269 [248; 294]*
НТЖ, %	18,4 [17,2; 22,5]	16,98 [16,0; 20,1]	20,0 [18,1; 23,8]	21,8 [18,8; 25,0]
Гепсидин, пг/мл	10050 [8082; 10980]	12369 [5196; 12890]	9278 [3200; 13548]	5498 [3155; 9286]*
рТФР, пг/мл	1460 [1303; 1664]	1489 [1315; 1757]	1297 [1135; 1524]	1210 [1140; 1402]**
рТФР/logФерритин-индекс	0,81 [0,67; 0,93]	2,2 [1,89; 2,32]	0,94 [0,78; 1,05]	0,6 [0,53; 0,87]''
MCV, фл	80,0 [77,2; 82,4]	77,6 [73,3; 81,4]	88,3 [83,7; 92,7]	91,2 [87,6; 95,0]**

Примечание: \* — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в группе 1 (АХЗ) (p<0,013); # — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в группе 2 (ЖДА); '' — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в группе 3 (ЛДЖ); ЖДА — железодефицитная анемия; АХЗ — анемия хронических заболеваний; ФНО-α — фактор некроза опухолей альфа; СРБ — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; НТЖ — насыщение трансферрина железом; рТФР — растворимый рецептор трансферрина; MCV — средний объем эритроцита; ЛДЖ — латентный дефицит железа.

Таблица 4. Параметры метаболического контроля в зависимости от наличия и вида дисрегуляции феррокинетики у пациентов с сахарным диабетом

Показатель	АХЗ (n=14)	ЖДА (n=15)	ЛДЖ (n=38)	Нет анемии (n=64)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,9 [24,2; 36,0]	30,0 [25,1; 35,3]	28,7 [23,1; 35,7]	30,3 [25,6; 36,0]
HbA <sub>1c</sub> , %	10,3 [8,0; 11,0]	8,99 [8,22; 11,6]	8,85 [7,55; 10,7]	9,05 [7,95; 10,3]
pСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	61,5 [29,0; 89,1]	91,0 [57,0; 102]*	81,0 [65,8; 96,0]*	88,0 [71,0; 103]*
МАУ, мг/л	68,5 [14,6; 500]	18,5 [9,88; 31,3]*	12,0 [8,4; 22,2]*	16,0 [7,75; 32,0]*
АСТ, Ед/л	20,0 [11,8; 27,5]	20,5 [12,8; 39,0]	19,4 [15,8; 28,0]	20,0 [16,0; 26,5]
АЛТ, Ед/л	13,0 [9,75; 25,5]	18,0 [13,0; 26,5]	16,0 [12,8; 25,0]	19,5 [14,0; 26,3]

Примечание: \* — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в группе 1 (АХЗ) ( $p < 0,013$ ); # — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в группе 2 (ЖДА); # — достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями в группе 3 (ЛДЖ); ЖДА — железодефицитная анемия; АХЗ — анемия хронических заболеваний; ИМТ — индекс массы тела; HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; МАУ — микроальбуминурия; ЛДЖ — латентный дефицит железа; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза.

Для оценки информативности классических диагностических параметров (железо сыворотки, ферритин сыворотки), а также дополнительных параметров — маркеров хронического воспаления, гепсидина и отдельных показателей метаболического контроля в дифференциальной диагностике видов анемии при СД был выполнен ROC-анализ. ROC-анализ проведен последовательно в общей выборке больных СД (n=131), группе пациентов с СД1 (n=50) и СД2 (n=81).

В общей выборке пациентов с СД (n=131) классический диагностический маркер АХЗ, ферритин, имел вы-

сокую чувствительность 93%, но низкую специфичность 34% при диагностическом пороге 38,4 нг/мл (площадь под кривой 0,574;  $p = 0,375$ ), без статистически достигнутой значимости результата. Содержание железа также было расценено как низкоинформативный параметр диагностики АХЗ: чувствительность 64%, специфичность 21% при диагностическом пороге 8,5 мкмоль/л (площадь под кривой 0,265;  $p = 0,004$ ) (рис. 1).

Высокая информативность в диагностике АХЗ была установлена для отдельных параметров, отражающих воспалительный статус и состояние метаболического

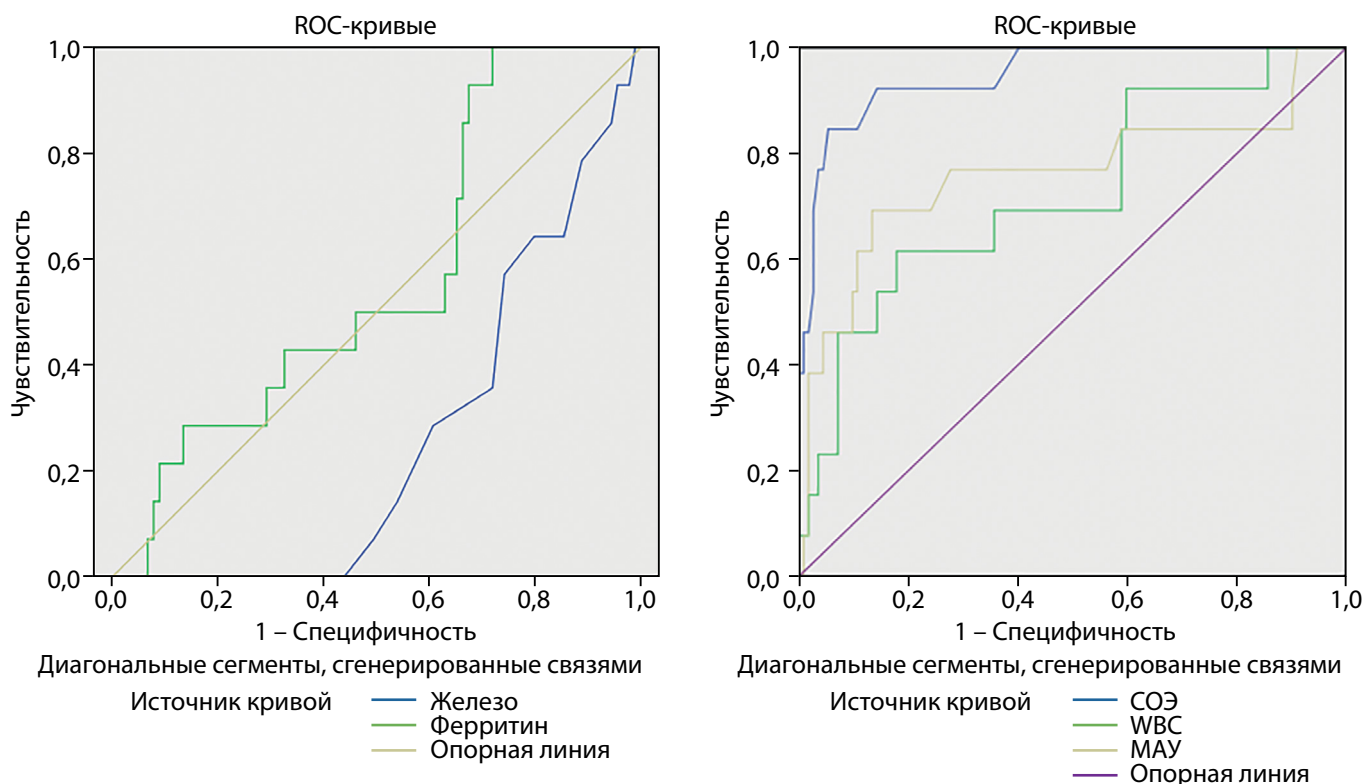
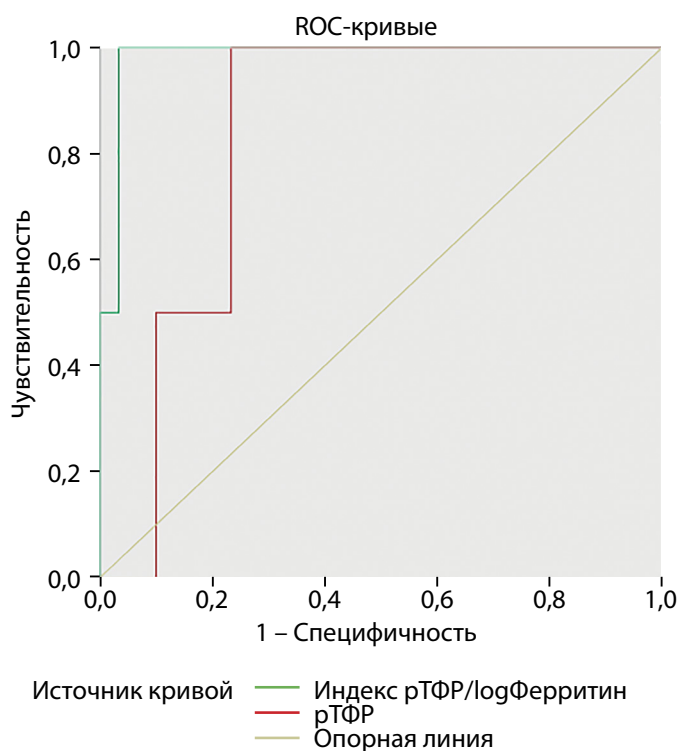


Рисунок 1. Информативность содержания ферритина, железа сыворотки, скорости оседания эритроцитов, количества лейкоцитов и микроальбуминурии в диагностике анемии хронических заболеваний при сахарном диабете.

Примечание: WBC — лейкоциты; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; МАУ — микроальбуминурия.



**Рисунок 2.** Информативность содержания растворимых рецепторов трансферрина (рТФР) и индекса рТФР/логФерритин в диагностике железодефицитной анемии при сахарном диабете.

**Примечание:** рТФР — растворимый рецептор трансферрина.

контроля, а именно СОЭ — чувствительность 92%, специфичность 85% при диагностическом пороге 26,5 мм/ч (площадь под кривой 0,943;  $p < 0,0001$ ), количество лейкоцитов — чувствительность 69%, специфичность 64% при диагностическом пороге  $7,50 \times 10^9/\text{л}$  (площадь под кри-

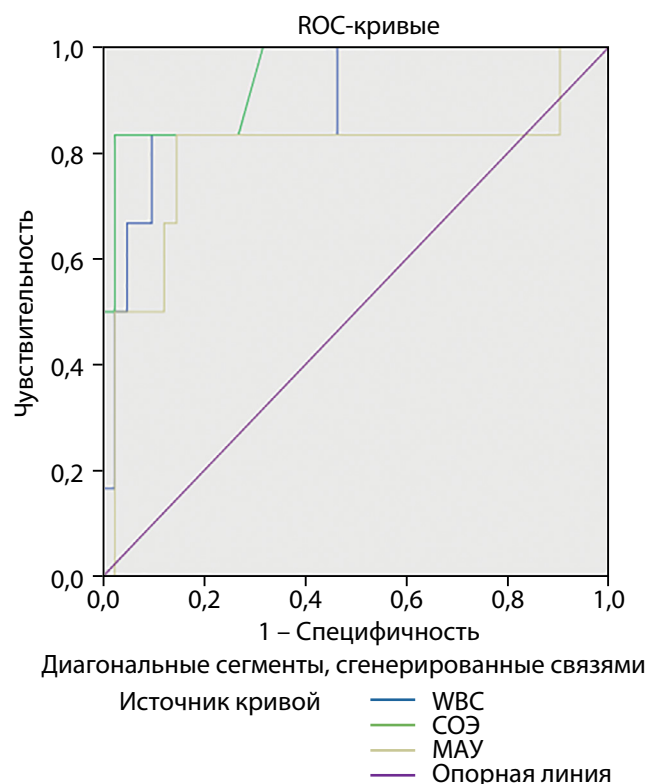
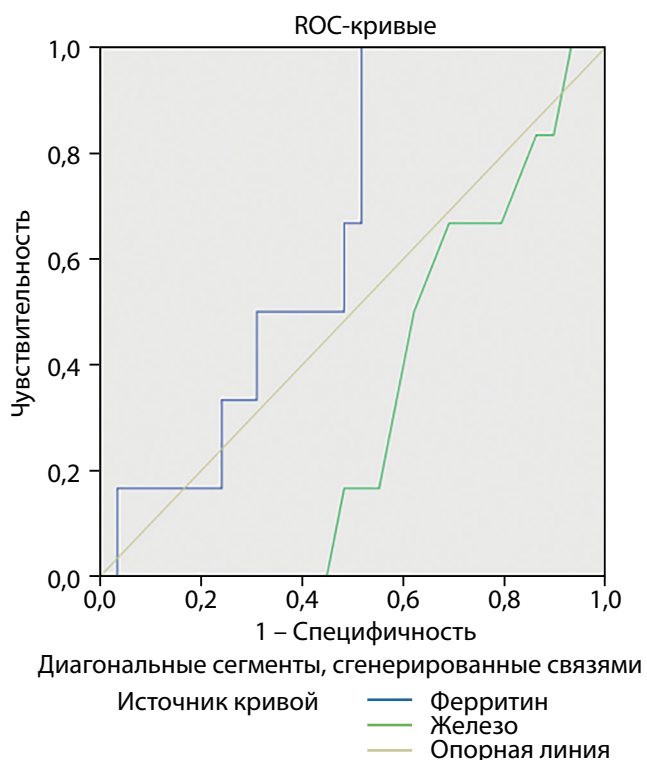
вой 0,727;  $p = 0,007$ ) и уровень МАУ — чувствительность 71%, специфичность 72% при диагностическом пороге 29,5 мг/л (площадь под кривой 0,744;  $p = 0,003$ ) (рис. 1).

Другие исследованные маркеры хронического воспаления — ФНО- $\alpha$  (площадь под кривой 0,574;  $p = 0,527$ ), СРБ (площадь под кривой 0,248;  $p = 0,029$ ) и гепсидин (площадь под кривой 0,664;  $p = 0,157$ ) — оказались неинформативны в выявлении АХЗ у лиц с СД.

Анализ информативности рТФР и индекса рТФР/логФерритин в диагностике ЖДА в общей когорте больных СД показал, что оба данных параметра обладают высокой чувствительностью и специфичностью. При этом установленные диагностические пороги, определяющие достаточную информативность указанных параметров, отличаются от таковых для общей популяции. Чувствительность рТФР — 71%, специфичность — 71% при диагностическом пороге 1,42 нг/мл (в сравнении с 2,9 нг/мл для общей популяции лиц без СД; площадь под кривой 0,765;  $p = 0,024$ ). Чувствительность индекса рТФР/логФерритин — 100%, специфичность — 97% при диагностическом пороге 1,48 (в сравнении с 2,0 для общей популяции; площадь под кривой 0,983;  $p = 0,024$ ) (рис. 2).

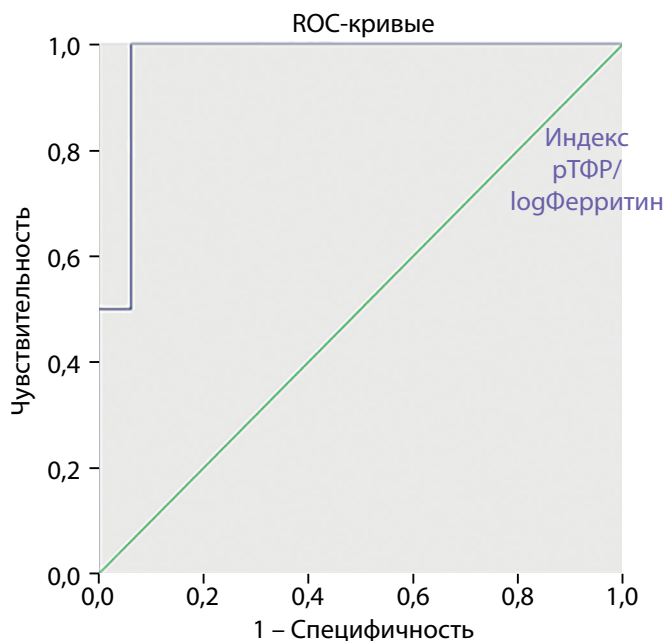
Использование общепопуляционного диагностического порога индекса рТФР/логФерритин снижало чувствительность данного параметра у пациентов с СД до 50%.

Общепринятые диагностические параметры феррокинетики — ферритин (чувствительность 67%, специфичность 53% при диагностическом пороге 44,48 нг/мл; площадь под кривой 0,667;  $p = 0,200$ ) и железо сыворотки (чувствительность 67%, специфичность 30% при диагностическом пороге 8,5 мкмоль/л; площадь под кривой 0,319;  $p = 0,156$ ) — не показали значимой информативности в диагностике АХЗ и в отдельной выборке лиц с СД1 (рис. 3).



**Рисунок 3.** Информативность содержания ферритина, железа сыворотки, скорости оседания эритроцитов, количества лейкоцитов и микроальбуминурии в диагностике анемии хронических заболеваний при сахарном диабете 1 типа.

**Примечание:** WBC — лейкоциты; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; МАУ — микроальбуминурия.



**Рисунок 4.** Информативность индекса рТФР/logФерритин в диагностике железодефицитной анемии при сахарном диабете 1-го типа.

**Примечание:** рТФР — растворимый рецептор трансферрина.

Аналогично общей выборке лиц с СД высокая информативность в диагностике АХЗ при СД1 была выявлена для отдельных маркеров-кандидатов, отражающих состояние воспаления и метаболического контроля. СОЭ имела чувствительность 83%, специфичность 98% при диагностическом пороге 35,0 мм/ч (площадь под кривой 0,947;  $p < 0,0001$ ), количество лейкоцитов — чувстви-

тельность 83%, специфичность 91% при диагностическом пороге  $8,44 \times 10^9/\text{л}$  (площадь под кривой 0,898;  $p = 0,002$ ) и уровень МАУ — чувствительность 83%, специфичность 86% при диагностическом пороге 41,0 мг/л (площадь под кривой 0,794;  $p = 0,021$ ) (рис. 3).

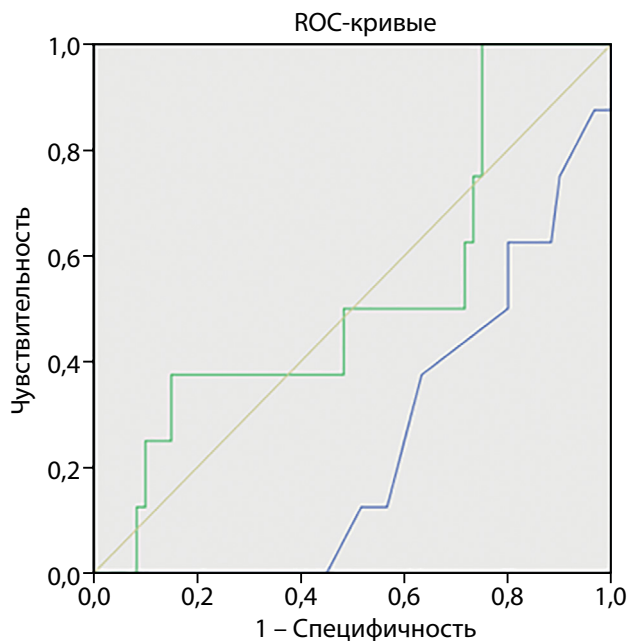
ФНО- $\alpha$  (площадь под кривой 0,476;  $p = 0,894$ ), СРБ (площадь под кривой 0,225;  $p = 0,186$ ), а также гепсидин (площадь под кривой 0,604;  $p = 0,576$ ) значимой информативности в диагностике АХЗ при СД1 не имели.

При СД1 высокочувствительным и специфичным в отношении ЖДА оказался индекс рТФР/logФерритин, однако при применении диагностического порога, более низкого, чем в общей популяции без нарушений углеводного обмена. Чувствительность данного индекса составила 100%, специфичность — 94% при выбранном диагностическом пороге 1,48 (площадь под кривой 0,969;  $p = 0,035$ ) (рис. 4).

В когорте лиц с СД2 уровни ферритина (чувствительность 63%, специфичность 28% при диагностическом пороге 61,07 нг/мл; площадь под кривой 0,529;  $p = 0,790$ ) и железа сыворотки (чувствительность 63%, специфичность 20% при диагностическом пороге 9,5 мкмоль/л; площадь под кривой 0,248;  $p = 0,020$ ) также не имели значимой информативности в диагностике АХЗ (рис. 5).

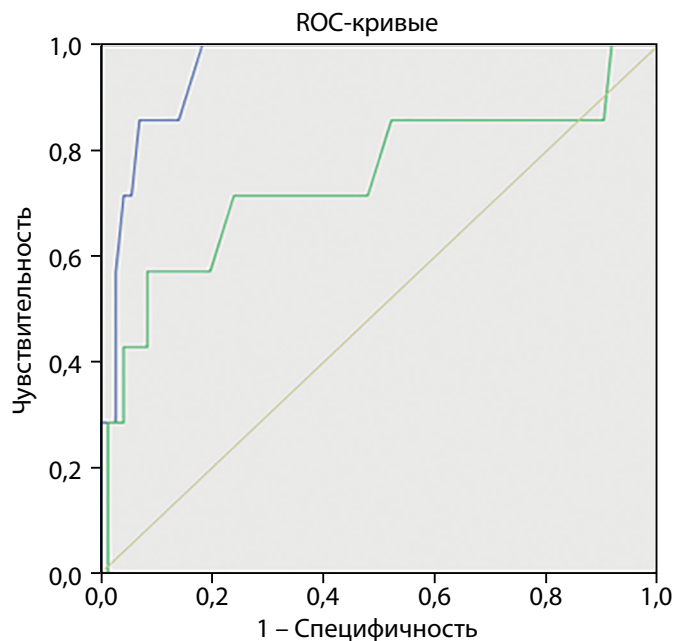
Высокоинформативными в плане установления АХЗ были те же маркеры-кандидаты: СОЭ (чувствительность 86%, специфичность 90% при диагностическом пороге 30,5 мм/час; площадь под кривой 0,942;  $p < 0,0001$ ) и уровень МАУ (чувствительность 63%, специфичность 76% при диагностическом пороге 28,4 мг/л; площадь под кривой 0,725;  $p = 0,038$ ) (рис. 5).

При СД2 чувствительность исследования рТФР составила 100%, специфичность — 87% при диагностическом пороге 1,47 нг/мл (площадь под кривой 0,913;  $p = 0,047$ )



Диагональные сегменты, сгенерированные связями

Источник кривой — Железо (blue line), Ферритин (green line), Опорная линия (yellow diagonal line)



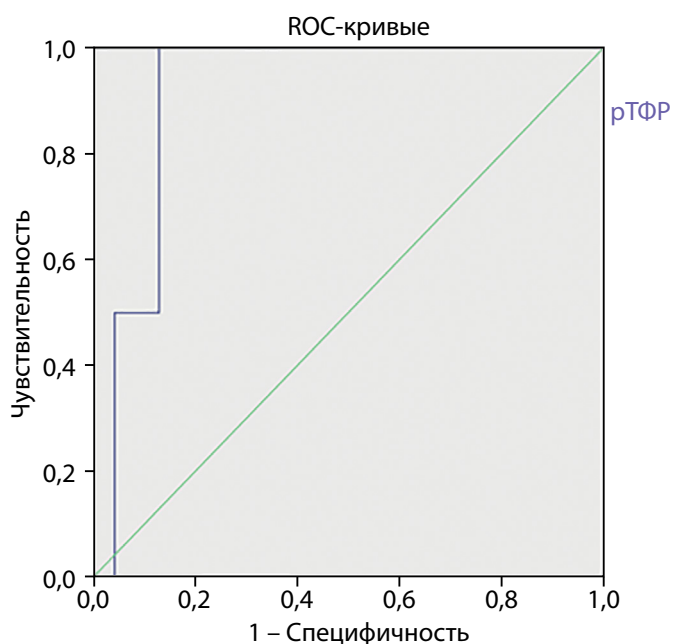
Диагональные сегменты, сгенерированные связями

Источник кривой — СОЭ (blue line), МАУ (green line), Опорная линия (yellow diagonal line)

**Рисунок 5.** Информативность уровней ферритина, железа сыворотки, скорости оседания эритроцитов и микроальбуминурии в диагностике анемии хронических заболеваний при сахарном диабете 2 типа.

**Примечание:** WBC — лейкоциты; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; МАУ — микроальбуминурия.





**Рисунок 6.** Информативность уровня растворимого рецептора трансферрина в диагностике железодефицитной анемии при сахарном диабете 2 типа.

**Примечание:** pTFR — растворимый рецептор трансферрина.

(рис. 6). Оценка индекса pTFR/logФерритин при СД2 оказалась неинформативна.

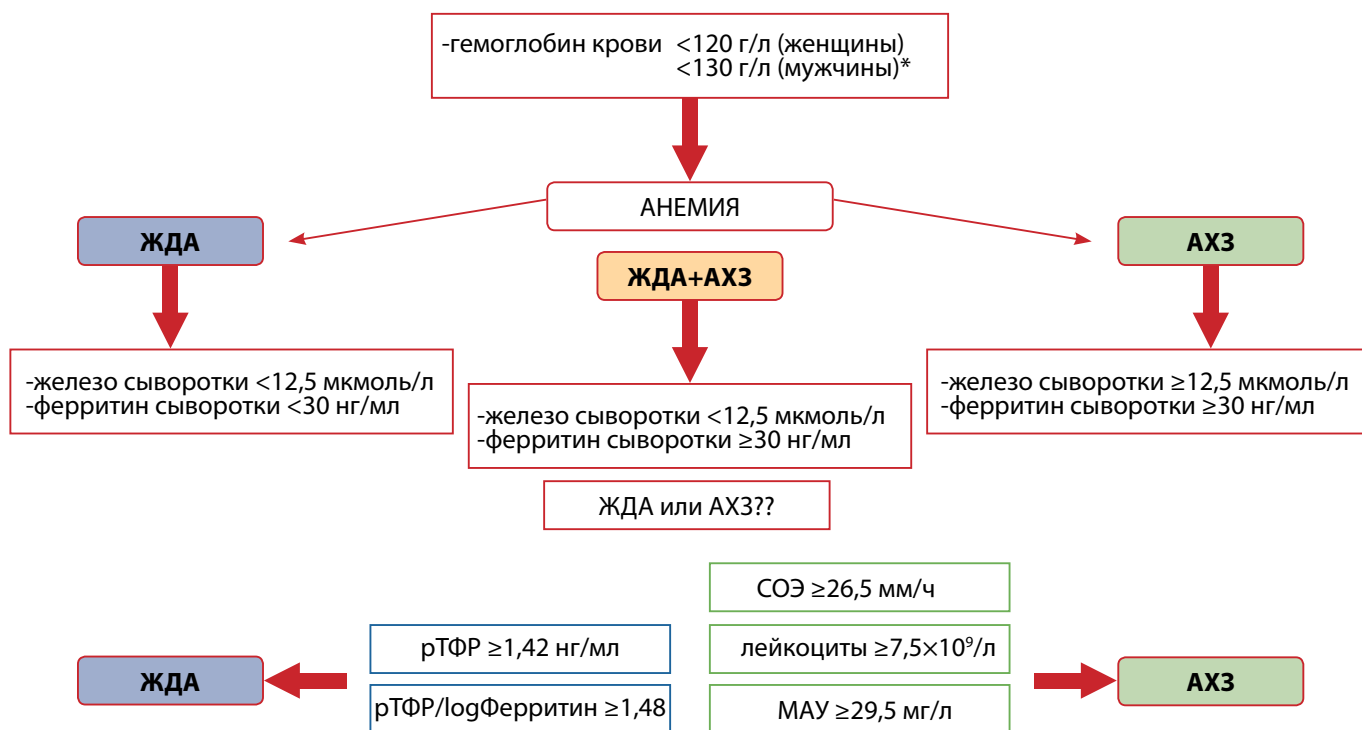
Проведенное нами исследование показало, что применение стандартных, принятых для общей популяции лиц без нарушений углеводного обмена параметров дифференциальной диагностики видов анемии — ферритина и железа сыворотки — оказывается не всегда ин-

формативно в когорте лиц с СД. Отсутствие достаточной информативности данных показателей обмена железа может быть обусловлено сложным, мультифакторным механизмом регуляции феррокинетики в условиях хронической гипергликемии и хронического воспаления низкой интенсивности.

По результатам исследования разработан двухэтапный способ дифференциальной диагностики между видами анемии при СД1 и СД2.

Диагноз анемии верифицируется с помощью стандартных диагностических параметров и их пороговых значений для общей популяции. При снижении содержания железа в сыворотке  $<12,5$  мкмоль/л в сочетании с концентрацией ферритина  $\geq 30$  нг/мл у пациентов с СД для дифференциальной диагностики ЖДА и АХЗ предлагается использование дополнительных маркеров. Для этого определяют: СОЭ, количество лейкоцитов, уровень МАУ, концентрацию pTFR, рассчитывают индекс pTFR/logФерритин. Повышение  $СОЭ \geq 26,5$  мм/ч, увеличение количества лейкоцитов крови  $\geq 7,5 \times 10^9$ /л и  $МАУ \geq 29,5$  мг/л будут свидетельствовать в пользу установления АХЗ. В пользу диагностики ЖДА будет свидетельствовать повышение концентрации pTFR  $\geq 1,42$  нг/мл и индекса pTFR/logФерритин  $\geq 1,48$ . В случае диссоциации значений дополнительных маркеров в пользу АХЗ, и ЖДА предлагается диагностировать анемию сложного генеза [6, 23] (рис. 7). На разработанный алгоритм дифференциальной диагностики анемического синдрома при СД1 и СД2 оформлен патент №2770744 [23].

Все 14 выявленных случаев АХЗ в обследованной выборке пациентов с СД1 и СД2 (n=135) были «сложными» — с потенциальным сочетанием сидеропенической анемии и АХЗ и требовали использования дополнительных



**Рисунок 7.** Модифицированный алгоритм дифференциальной диагностики железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний при сахарном диабете 1-го и 2-го типов.

**Примечание:** \* — согласно критериям ВОЗ; ЖДА — железодефицитная анемия; АХЗ — анемия хронических заболеваний; pTFR — растворимый рецептор трансферрина; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; МАУ — микроальбуминурия.

критериев дифференциальной диагностики. Применение разработанного алгоритма [23] показало, что в данных 14 случаях 10 пациентов имели АХЗ, а 4 пациента — сочетание АХЗ и ЖДА.

В 2021 г. были опубликованы новые клинические рекомендации по диагностике сидеропенической анемии и ведению пациентов (взрослых и детей) с ЖДА [24]. Согласно данным рекомендациям, дифференциально-диагностическими маркерами для ЖДА и АХЗ являются: уровень железа сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) и содержание ферритина сыворотки. Диагноз ЖДА устанавливается в случае снижения железа сыворотки ниже 10,7 мкмоль/л, ОЖСС — ниже 46 мкмоль/л, НТЖ — ниже 17,8% и снижении содержания ферритина сыворотки ниже 11,0 нг/мл. Диагноз АХЗ, согласно новым клиническим рекомендациям, устанавливается при нормальном — в пределах 10,7–32,2 мкмоль/л — или сниженном уровне железа сыворотки в сочетании с нормальной — в пределах 46–90 мкмоль/л — или сниженной ОЖСС и нормальном — в пределах 11,0–306,8 нг/мл — или сниженном содержании ферритина сыворотки [24]. При этом НТЖ при АХЗ может быть любым — в норме, а именно 17,8–43,3%, сниженным или повышенным, что делает НТЖ слабым дифференциально-диагностическим маркером для ЖДА и АХЗ.

С учетом приведенных выше критериев [24], мы повторно стратифицировали включенных в исследование пациентов в группы нарушения обмена железа: 1) АХЗ; 2) ЖДА; 3) ЛДЖ; 4) без нарушения феррокинетики; 5) с признаками дисметаболической перегрузки железом. Число пациентов с АХЗ составило 20 (14,8%), с ЖДА — 10 (7,4%), у 22 (16,3%) пациентов был диагностирован ЛДЖ, у 4 (3,0%) — признаки дисметаболической перегрузки железом, а в 79 (58,8%) случаях нарушений феррокинетики выявлено не было. В сравнении с полученными в начале исследования данными о частоте нарушений обмена железа в созданной нами выборке пациентов с СД случаев ЛДЖ и ЖДА стало меньше, тогда как случаев АХЗ — больше (10,4 и 14,8% соответственно). Таким образом, использование новых клинических рекомендаций по диагностике и лечению ЖДА [24] ориентировано на более критичный подход к отбору пациентов с анемическим синдромом, нуждающихся в коррекции препаратами железа.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как уже отмечалось, в клинической практике для дифференциальной диагностики сидеропенической анемии и АХЗ в когорте больных СД используются разработанные для общей популяции Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЖДА [19, 24] и АХЗ [20], а также критерии Всемирной организации здравоохранения [25, 26]. В установлении диагноза ЖДА авторы рекомендаций предлагают ориентироваться на морфологический характер анемии (микроцитоз и гипохромию эритроцитов), снижение концентрации сывороточного железа, повышение ОЖСС, снижение коэффициента НТЖ и содержания ферритина в сыворотке [19, 24].

В качестве критериев АХЗ предлагаются нормальный или сниженный уровень железа сыворотки в сочетании с нормальным или повышенным содержанием ферри-

тина, нормальной или сниженной ОЖСС, НТЖ при этом может быть как в пределах нормы, так и сниженным или повышенным [24]. Диагностическую ценность в установлении АХЗ, по данным литературы и вышеуказанных рекомендаций, имеют также нормальная концентрация рТФР и высокое содержание гепсидина, характерные для АХЗ, однако их применение в клинической практике весьма ограничено ввиду отсутствия доступных коммерческих тест-систем и стандартизации отрезных значений [20].

Ведущая роль белка гепсидина в патогенезе АХЗ, с одной стороны, делает его перспективным дифференциально-диагностическим маркером. С другой стороны — сложный механизм регуляции пептида, особенно у пациентов с нарушениями углеводного обмена [27–30], требует детального исследования информативности его определения на расширенной когорте лиц с СД и предиабетом.

В нашем исследовании мы не выявили значимых различий между уровнями таких «стандартных» параметров дифференциальной диагностики, как MCV и НТЖ, у пациентов с СД и АХЗ или ЖДА. Литературные данные о морфологическом характере АХЗ также достаточно неоднозначны. Согласно клиническим рекомендациям, АХЗ — микроцитарная и нормохромная, однако при длительном течении и с более выраженным воспалительным компонентом в ее этиологии становится более гипохромной [20]. Рядом исследователей данный тип анемии относится к нормоцитарным нормохромным [31, 32].

Тем не менее морфологические характеристики эритроцитов, в том числе упомянутый выше MCV, а также показатель распределения эритроцитов по объему (Red cell Distribution Width, RDW) являются перспективными маркерами с точки зрения не только дифференциальной диагностики анемии, но и в качестве предикторов развития микрососудистых осложнений СД [33]. В обзоре литературы Y. Wang и соавт. [33] приведены результаты исследований, показавшие наличие положительной корреляции между параметрами морфологии эритроцита — MCV и RDW — и уровнем гликированного гемоглобина, а также риском развития диабетической ретинопатии. Отмечается, что более высокие значения RDW ассоциированы с повышением риска формирования сердечно-сосудистой патологии и ХБП у больных СД. При этом независимыми группами исследователей показана положительная связь RDW и с рСКФ, и с уровнем протеинурии. Авторами указанного обзора [33] совместное использование MCV и RDW предлагается в качестве дополнительных параметров в модели стратификации больных СД в группы высокого риска по развитию сосудистых осложнений.

Стоит отметить, что в недавнем отечественном исследовании также проводилась оценка значимости эритроцитарных индексов в качестве маркеров формирования метаболических и микрососудистых осложнений у пациентов с СД1 и СД2 [34]. Некоторые результаты этого исследования соотносятся с данными, представленными в отмеченном выше обзоре литературы [33]. Так, у пациентов с СД1 и СД2 развитие диабетической ретинопатии было сопряжено с увеличением ширины распределения эритроцита (RDW-SD) и наличием анемии. С увеличением показателей ширины распределения эритроцитов (RDW-SD

и RDW-CV) в созданной выборке больных СД была ассоциирована дислипидемия. С другой стороны, у пациентов с плохо контролируемым СД, начиная с уровня гликированного гемоглобина более 8,0%, происходило изменение показателя MCV в сторону его уменьшения [34].

Очевидно, что эритроциты у пациентов с СД подвержены влиянию многочисленных факторов, таких как гипергликемия, гиперосмолярность, окислительный стресс, воспаление и нарушение липидного обмена, которые приводят к повышенной агрегации, снижению деформируемости клеток и «текучести» мембран [33]. Эти изменения в эритроцитах приводят к нарушению микроциркуляции, формированию диабетических осложнений и развитию анемического синдрома. Дальнейшее изучение морфологии эритроцитов у лиц с патологией углеводного обмена представляется актуальным как с точки зрения улучшения алгоритма дифференциальной диагностики анемии в данной когорте больных, так и с целью разработки прогностической модели риска формирования осложнений хронической гипергликемии.

Наиболее часто оцениваемые в дифференциальной диагностике типа анемии маркеры — содержание железа и ферритина сыворотки — в проведенном исследовании имели невысокую диагностическую ценность в отношении АХЗ для когорты больных СД1 и СД2, что было ожидаемо. АХЗ может характеризоваться как сниженным, так и нормальным содержанием железа сыворотки [19, 20, 24], а ферритин не только отражает уровень тканевых запасов железа, но и относится к белкам острой фазы [35].

В последние годы для дифференциальной диагностики сидеропенической анемии и анемии при хронических заболеваниях проводят исследование уровня рТФР. Рецептор трансферрина является трансмембранным белком, который состоит из двух субъединиц молекулярной массой 95 кДа, соединенных между собой дисульфидными связями. Данный рецептор обеспечивает процесс транспортировки железа в клетку из его комплекса с трансферрином. рТФР — продукт протеолиза рецептора в определенном сайте внеклеточного домена. Отщепленные мономеры рТФР могут быть определены в плазме или сыворотке [36, 37].

Несмотря на представленные в клинических рекомендациях [19] отрезные значения рТФР для диагностики ЖДА, авторами опубликованных работ используются не только отличные от рекомендованных референты, но и разные единицы измерения данного параметра — нг/мл (или кратные — мкг/мл и мг/л) и нмоль/л, что делает не всегда возможным адекватное сопоставление полученных результатов работ.

В исследовании С.Е. De Block, результаты которого опубликованы в 2000 г., использовались коммерческие тест-системы для определения уровня рТФР с пороговым значением диагностики ЖДА 1,76 мг/л [38]. Средний уровень рТФР у пациентов с сочетанием СД и ЖДА был значимо выше, чем в группе лиц с СД без анемии ( $1,33 \pm 0,43$  мкг/мл), но ниже диагностического порога. В исследовании Н.Л. Cheng и соавт. (2013) оценка параметров феррокинетики, в том числе — содержания рТФР, проводилась в когорте женщин с избыточной массой тела или ожирением, но не страдающих СД или другими нарушениями углеводного обмена [39]. В качестве порогового в отношении ЖДА использовался уровень рТФР,

равный 2,39 мг/л. Данные значения рТФР были достигнуты лишь у 6,1% пациентов, тогда как ЖДА с применением классических параметров была диагностирована в 10% случаев.

Исследования, направленные на оценку рТФР при СД [36, 37], представлены в мировой литературе ограниченно, а работ, целью которых являлось бы установление чувствительности и специфичности указанного маркера в отношении ЖДА именно для когорты пациентов с СД, не представлено вообще.

Полученные в нашем исследовании концентрации рТФР значимо не различались у пациентов с СД и АХЗ и пациентов с СД и ЖДА, однако в обоих случаях были выше, чем в группе лиц с СД и ЛДЖ, а также выше, чем в группе лиц с СД без анемии. ROC-анализ выявил высокую информативность определения рТФР для установления ЖДА, но при использовании диагностического порога, отличного от применимого для общей популяции, — 1,42 нг/мл.

Поскольку наличие истинного дефицита железа оказывает влияние на оба вышеупомянутых параметра — концентрацию рТФР и содержание ферритина — в качестве еще одного маркера истощения запасов железа, уровень которого не меняется в условиях воспаления, нами был оценен индекс рТФР/логФерритин. Повышение данного индекса свидетельствует о дефиците железа или сочетании истинного дефицита железа и АХЗ. Существующие алгоритмы диагностики анемии не предлагают конкретных отрезных значений индекса рТФР/логФерритин для установления вида анемии, а в представленных в литературе работах эти пороговые значения, как и в случае с рТФР, разнородны. Большинство исследователей ориентируются на значение индекса, равное или превышающее 2,0, что говорит о дефиците железа, в том числе на фоне АХЗ, тогда как отношение рТФР/логФерритин менее 1,0 свидетельствует об изолированной АХЗ [40, 41]. Есть работы, авторы которых предлагают в качестве «отрезного» значения для диагностики ЖДА использовать более низкое значение индекса рТФР/логФерритин, равное 1,5 [42].

Важно отметить тот факт, что выполнявшаяся ранее исследователями оценка показателей рТФР и индекса рТФР/логФерритин проводилась с участием пациентов, страдающих ЖДА и АХЗ на фоне различных патологических состояний, включая ревматоидный артрит и хронические воспалительные заболевания кишечника, но не в когорте больных СД.

Нашим коллективом исследователей впервые получены данные, подтверждающие информативность индекса рТФР/логФерритин в диагностике ЖДА у лиц, страдающих СД: чувствительность данного параметра составила 100%, специфичность — 97% при диагностическом пороге 1,48.

Результаты проведенного нами исследования показали возможность использования дополнительных маркеров диагностики АХЗ при СД. Данные маркеры-кандидаты — СОЭ, количество лейкоцитов и уровень МАУ — являются рутинными методами обследования пациентов с СД, не требуют использования дорогостоящих тест-систем и, соответственно, могут быть широко использованы в клинической практике. С патофизиологической точки зрения интересно отметить,

что диагностический порог для СОЭ в отношении АХЗ, согласно выполненному ROC-анализу, является достаточно невысоким — 35,0 мм/ч у пациентов с СД1 и 30,5 мм/ч у пациентов с СД2. Диагностический порог для МАУ в отношении АХЗ в когорте больных СД2 не превышал нормальных значений — 28,4 мг/л, а в группе пациентов с СД1 соответствовал стадии ХБП А2 — 41,0 мг/л. Полученный результат указывает на возможность достаточно раннего, до формирования значимых нарушений функции почек и клинических проявлений нефропатии, развития АХЗ в условиях хронической гипергликемии [6]. Научная новизна полученных данных обусловлена отсутствием аналогичных работ, направленных на оценку показателей метаболического контроля и параметров хронического воспаления в качестве маркеров дифференциальной диагностики анемии у лиц с СД как в российской, так и в зарубежной литературе.

#### Клиническая значимость результатов

Когорта пациентов с СД имеет патофизиологические особенности обмена железа, связанные с основным заболеванием. Вследствие этого полученные результаты являются важными с клинической точки зрения, поскольку впервые позволяют использовать приведенный ряд параметров для дифференциальной диагностики ЛДЖ, а также часто встречающихся в этой когорте пациентов АХЗ и ЖДА. Это позволит более корректно подходить к вопросу лечения анемии у пациентов с СД.

#### Ограничения исследования

Ограничения исследования заключаются в невозможности формирования когорты с СД1 и СД2, полностью сопоставимых по ряду клинических и лабораторных параметров. Как правило, пациенты с СД1 моложе, имеют меньший ИМТ, отличные от таковых у пациентов с СД2 тип дислипидемии [6] и некоторые другие параметры метаболического контроля. Все эти параметры потенциально могут влиять на механизмы формирования нарушений обмена железа, риск развития и вариант анемии.

#### Направления дальнейших исследований

Планируется продолжение данного проекта — в плане увеличения выборки пациентов и уточнения эффек-

тивности применения разработанного диагностического алгоритма на расширенной когорте больных, а также исследования нарушений феррокинетики с позиции вклада дисбаланса обмена железа в риск прогрессирования нарушений углеводного обмена у больных ожирением (нормогликемия, нарушение толерантности к глюкозе, СД2).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в дифференциальной диагностике ЖДА и АХЗ при СД высокую информативность имеют СОЭ, количество лейкоцитов, уровень МАУ, а также рТФР и индекс рТФР/логФерритин. Данный факт позволяет использовать указанные маркеры в качестве дополнительных для дифференциальной диагностики анемии у пациентов с патологией углеводного обмена.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Саприна Т.В. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста; Мусина Н.Н. — участие в разработке концепции и дизайна исследования, сбор и анализ полученных данных; написание статьи; Прохоренко Т.С. — сбор и анализ полученных данных; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение правок с целью повышения научной ценности текста; Славкина Я.С. — анализ полученных данных; написание статьи; Зима А.П. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мартынов С.А., Шестакова М.В., Шилов Е.М., и др. Распространенность анемии у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа с поражением почек // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №5. — С. 318-328. [Martynov SA, Shestakova MV, Shilov EM, et al. Prevalence of anemia in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus with chronic renal disease. *Diabetes mellitus*. 2017;20(5):318-328. (In Russ.]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9369>
2. Thomas MC, Maclsaac RJ, Tsalamandris C, et al. Anemia in Patients with Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4359-4363. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0678>
3. Thomas MC, Maclsaac 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: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh248>
4. Кувелкина Т.Ю., Валева Ф.В. Анемия у больных сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2010. — Т. 13. — №4 — С. 49-53. [Kufelkina TYu, Valeeva FV. Anemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2010;13(4):49-53. (In Russ.]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6057>
5. Хантакова Е.А. Анемический синдром у больных сахарным диабетом 1 типа при диабетической нефропатии // *Сибирский медицинский журнал*. — 2013. — Т. 119. — №4. — С. 51-54. [Khantakova EA. Anemic syndrome in patients with type 1 diabetes in diabetic nephropathy. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2013;119(4):51-53. (In Russ.].
6. Мусина Н.Н. *Взаимосвязь нарушений феррокинетики и метаболических изменений при сахарном диабете*: Дис. ... канд. мед. наук. — Новосибирск; 2021. [Musina NN. *Vzaimosvyaz' narushenij ferrokinetiki i metabolicheskikh izmenenij pri saharanom diabete*. [dissertation]. Novosibirsk; 2021. (In Russ.]. Доступно по: [https://iimed.ru/assets/docs/Dissovet/Dissertacii/MusinaNN\\_dissertaciya.pdf](https://iimed.ru/assets/docs/Dissovet/Dissertacii/MusinaNN_dissertaciya.pdf). Ссылка активна на 27.02.2023.
7. Alonso N, Soldevila B, Sanmartí A, et al. Regulatory T cells in diabetes and gastritis. *Autoimmun Rev*. 2009;8(8):659-662. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.02.014>
8. Bareford D, Jennings PE, Stone PCW, et al. Effects of hyperglycaemia and sorbitol accumulation on erythrocyte deformability in diabetes mellitus. *J Clin Pathol*. 1986;39(7):722-727. doi: <https://doi.org/10.1136/jcp.39.7.722>

9. Ващенко И.В., Вильянинов В.Н. Эритроцитоз (квазиапоптоз) эритроцитов человека и его роль в лекарственной терапии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. — 2019. — Т. 17. — №3. — С. 5-38. [Vaschenko VI, Vil'yaninov VN. Eryptosis (quasi-apoptosis) the human red blood cells. Its role in medicinal therapy. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(3):5-38. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/RCF1735-38>
10. Ермоленко В.М., Иващенко М.А. *Уремия и эритропоэтин*. — М.; 2000. [Ermolenko VM, Ivashchenko MA. *Uremia and erythropoietin*. Moscow; 2000. (In Russ.)].
11. 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, Kutyryna IM, et al. Early erythropoietin deficiency in diabetic kidney disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(10):9-13. (In Russ.)].
12. Зуева Т.В., Жданова Т.В., Уразлина С.Е. Современный взгляд на патогенез и диагностику диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа // *Уральский медицинский журнал*. — 2012. — №13. — С. 31-40. [Zueva TV, Zhdanova TV, Urazlina SE. Modern views on the pathogenesis and diagnosis of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Ural Medical Journal*. 2012;(13):31-40. (In Russ.)].
13. Валеева В.Ф., Куфелкина Т.Ю. Синтез эритропоэтина почками у больных сахарным диабетом 1-го типа с анемией // *Медицинский альманах*. — 2011. — Т. 18. — №5. — С. 184-188. [Valeeva FV, Kufyolkina TYu. The synthesis of erythropoietin by kidneys of patients with diabetes mellitus of the 1st type with anaemia. *Medical Almanac*. 2011;18(5):184-188. (In Russ.)].
14. Шестакова М.В., Дедов И.И. *Сахарный диабет и хроническая болезнь почек*. — М.: МИА; 2009. 482 с. [Shestakova MV, Dedov II. *Diabetes mellitus and chronic kidney disease*. Moscow: MIA; 2009. (In Russ.)].
15. Armitage AE, Eddowes LA, Gileadi U, et al. Heparin regulation by innate immune and infectious stimuli. *Blood*. 2011;118(15):4129-4139. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-351957>
16. Ganz T. Heparin and iron regulation, 10 years later. *Blood*. 2011;117(17):4425-4433. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-258467>
17. Ganz T, Nemeth E. Heparin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1823(9):1434-1443. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2012.01.014>
18. Рукавицын О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции // *Онкогематология*. — 2016. — Т. 11. — №1. — С. 37-46. [Rukavitsyn OA. Anemia of chronic diseases: the important aspects of pathogenesis and treatment. *Oncohematology*. 2016;11(1):37-46. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46>
19. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Чернов В.М., и др. *Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии*. — М.: Национальное общество детских гематологов, онкологов; 2015. [Rumyantsev AG, Maschan AA, Chernov VM, et al. *Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia*. Moscow: National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists; 2015. (In Russ.)].
20. Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф., Луныкова М.А., Инякова Н.В. *Национальное общество детских гематологов, онкологов России*. М.; 2014. [Demikhov VG, Morshchakova EF, Lunyakova MA, Inyakova NV. *National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists of Russia*. Moscow; 2014. (In Russ.)].
21. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А. Синдром перегрузки железом при хронических заболеваниях печени: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени // *Лечащий врач*. — 2017. — №12. — С. 60-67. [Mekhtiyev SN, Mekhtieva OA. Iron overload syndrome in chronic hepatic diseases: the focus is on non-alcoholic fat hepatic disease. *Lechaschi Vrach*. 2017;(12):60-67. (In Russ.)].
22. Rukavitsyn OA. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. *J Hepatol*. 2010;53(1):3-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.03.001>
23. Патент РФ на изобретение № 2770744 С1 Российская Федерация/21.04.2022. МПК G01N 33/49. Саприна Т.В., Мусина Н.Н., Прохоренко Т.С., Зима А.П. Способ дифференциальной диагностики анемического синдрома при сахарном диабете 1 и 2 типа. Заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. — EDN TYKAEQ. [Patent RUS №2770744 C1/21.04.2022. Saprina TV, Musina NN, Prokhorenko TS, Zima AP. Method for differential diagnosis of anemia syndrome in type 1 and type 2 diabetes mellitus. (In Russ.)].
24. Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов, онкологов. *Федеральные клинические рекомендации. Железодефицитная анемия*. — М.; 2021. [Nacional'noe gematologicheskoe obshchestvo; Nacional'noe obshchestvo detskikh gematologov, onkologov. *Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Zhelezodeficitnaya anemiya*. Moscow; 2021. (In Russ.)].
25. World Health Organization [Internet]. *Assessing the Iron Status of populations: including literature reviews: report of a Joint, 2-e ed*. Geneva; 2007 [cited 27.02.23]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/75368>
26. World Health Organization [Internet]. *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anemia and assessment of severity*. Geneva; 2011 [cited 27.02.23]. Available from: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/>
27. Aregbesola A, Vouilainen S, Virtanen JK et al. Serum hepcidin concentrations and type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2015;6(7):978-982. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i7.978>
28. Sam AH, Busbridge M, Amin A, et al. Heparin levels in diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. *Diabet Med*. 2013;30(12):1495-1499. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12262>
29. Jiang F, Sun ZZ, Tang YT, et al. Heparin expression and iron parameters change in Type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(1):43-48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.03.028>
30. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020;105(2):260-272. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232124>
31. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В., и др. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований) // *Онкогематология*. — 2018. — Т. 13. — №1. — С. 45-53. [Sakhin VT, Madzhanova ER, Kryukov EV, et al. Anemia of chronic disease: features of pathogenesis and possible therapeutic correction (literature review and results of own research). *Oncohematology*. 2018;13(1):45-53. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53>
32. Кулеш П.А., Багаева А.А. Анемия хронических заболеваний // *Евразийское Научное Объединение*. — 2019. — №11-3(57). — С. 183-187. [Kulesh PA, Bagaeva AA. Anemiya hronicheskikh zabozevanij. *EvrAzijskoe Nauchnoe Ob'edinenie*. 2019;11-3(57):183-187 (In Russ.)].
33. Wang Y, Yang P, Yan Z, et al. The relationship between erythrocytes and diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2021;2021:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/6656062>
34. Костицына Я.А., Мусина Н.Н., Аржаник М.Б., Саприна Т.В. Оценка значимости эритроцитарных индексов в качестве маркеров формирования метаболических и микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. — 2021. — Т. 36. — №3. — С. 87-96. [Kostitsyna JA, Musina NN, Arzhanik MB, Saprina TV. Assessment of significance of erythrocyte indices as metabolic and microvascular complications markers in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(3):87-96. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-87-96>
35. Wiciński M, Licznar G, Cadelski K, et al. Anemia of chronic diseases: Wider diagnostics-better treatment? *Nutrients*. 2020;12(6):1784. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12061784>
36. Belo L, Rocha S, Valente MJ, et al. Heparin and diabetes are independently related with soluble transferrin receptor levels in chronic dialysis patients. *Ren Fail*. 2019;41(1):662-672. doi: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1635893>
37. Dogara LG, Hassan A, Awwalu S, et al. Erythropoietic Response to anaemia of dialysis naïve patients with chronic kidney disease in Zaria, North-West Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2018;21(2):189-194. doi: [https://doi.org/10.4103/njcp.njcp\\_208\\_17](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_208_17)
38. De Block CE, Van Campenhout CM, De Leeuw IH, et al. Soluble transferrin receptor level: a new marker of iron deficiency anemia, a common manifestation of gastric autoimmunity in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(9):1384-1388. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.23.9.1384>

39. Cheng HL, Bryant CE, Rooney KB, et al. Iron, hepcidin and inflammatory status of young healthy overweight and obese women in Australia. *PLoS One*. 2013;8(7):e68675. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068675>
40. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40-50. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-856500>
41. Корякова Н.В., Везикова Н.Н., Марусенко И.М. Особенности диагностики и течения анемического синдрома у больных ревматоидным артритом // *Научно-практическая ревматология*. — 2009. — Т. 47. — №6. — С. 26-31. [Koryakova NV, Vezikova NN, Marusenko IM. Features of diagnostics and course of anemic syndrome in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(6):26-31. (In Russ.).]
42. Клочкова-Абельянц С.А., Суржикова Г.С. Железодефицитная анемия и анемия хронических заболеваний: некоторые аспекты патогенеза и перспективы дифференциальной диагностики // *Медицина в Кузбассе*. — 2019. — Т. 18. — №3. — С. 25-28. [Klochkova-Abelyants SA, Surzhikova GS. Iron deficiency anemia and anemia of chronic diseases: some aspects of the pathogenesis and prospects of differential diagnosis. *Medicine in Kuzbass*. 2019;18(3):25-28. (In Russ.).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Мусина Надежда Нурлановна**, к.м.н. [**Nadezhda N. Musina**, MD, PhD]; адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2 [address: 2 Moscovski Trakt, 634050 Tomsk, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7148-6739>; eLibrary SPIN: 3468-8160; e-mail: [nadiezhd-musina@mail.ru](mailto:nadiezhd-musina@mail.ru)

**Саприна Татьяна Владимировна**, д.м.н., профессор [Tatiana V. Saprina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9011-8720>; eLibrary SPIN: 2841-2371; e-mail: [tanja.v.saprina@mail.ru](mailto:tanja.v.saprina@mail.ru)

**Зима Анастасия Павловна**, д.м.н., профессор [Anastasiia P. Zima, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9034-7264>; eLibrary SPIN: 5710-4547; e-mail: [zima2302@gmail.com](mailto:zima2302@gmail.com)

**Прохоренко Татьяна Сергеевна**, к.м.н. [Tatiana S. Prokhorenko, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8016-4755>; eLibrary SPIN: 1495-4127; e-mail: [mmikld.ssmu@gmail.com](mailto:mmikld.ssmu@gmail.com)

**Славкина Яна Сергеевна**, аспирант [Yana S. Slavkina, MD, PhD Student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4670-5076>; e-mail: [yanochka\\_31104@mail.ru](mailto:yanochka_31104@mail.ru)

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Саприна Т.В., Мусина Н.Н., Прохоренко Т.С., Славкина Я.С., Зима А.П. К вопросу о дифференциальной диагностике анемии при сахарном диабете // *Сахарный диабет*. — 2023. — Т. 26. — №2. — С. 131-144. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12979>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Saprina TV, Musina NN, Prokhorenko TS, Slavkina YS, Zima AP. The question of differential diagnosis of anemia in diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2):131-144. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12979>