

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Мусина Надежда Нурлановна

**ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ ФЕРРОКИНЕТИКИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ
ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

14.01.02- Эндокринология

Научный руководитель:

Саприна Татьяна Владимировна,

доктор медицинских наук

Томск – 2020

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Сахарный диабет является одним из общепризнанных неинфекционных заболеваний, имеющих эпидемический характер роста. Так, по данным Международной Диабетической Федерации, в 2015 году число больных сахарным диабетом в мире составило 415 миллионов человек (11% населения). Согласно прогнозам, к 2040 году популяция больных диабетом может увеличиться на 55% и достигнуть 642 миллионов, что предполагает наличие сахарного диабета у каждого десятого взрослого человека в мире. Еще одной всемирной медико-социальной проблемой является анемия – по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота ее выявления достигает 24,8% среди населения планеты. Многие хронические заболевания сопровождаются так называемой «анемией хронического заболевания», механизмы патогенеза которой связаны с иммуновоспалительными процессами, влияющими на эритропоэз [Рукавицын О.А., 2016]. К таким нозологиям относится и сахарный диабет. Наличие самого сахарного диабета является одним из ведущих факторов риска развития анемии даже при отсутствии почечной патологии [Dikow R, et. al. 2002; Craig KJ, 2005], а присоединение поражения почек становится дополнительной причиной учащения развития анемии и приводит к усилению степени ее тяжести [Mehdi U, et. al. 2009]. В последние годы накоплено достаточно данных, указывающих на связь анемии с прогрессированием микрососудистых осложнений, в том числе и диабетической нефропатии, а также обсуждается роль анемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом [Thomas M. 2007]. Помимо анемии сахарный диабет может сопровождаться противоположным нарушением феррокинетики – синдромом перегрузки железом [Simcox JA, et. al., 2013]. Так, было показано, что перегрузка железом часто приводит к состоянию инсулинорезистентности и предрасполагает к развитию сахарного диабета 2 типа [Simcox JA, et. al., 2013], в то время как терапевтическое вмешательство, направленное на снижение запасов железа, улучшает чувствительность тканей к инсулину.

Степень разработанности темы диссертации

В настоящее время данные о механизмах развития анемии у лиц с сахарным диабетом немногочисленны, неоднозначны и в основном сводятся к изучению нефрогенного генеза анемии. Существуют сложные патогенетические взаимосвязи между метаболическими параметрами и состоянием обмена железа при сахарном диабете, при этом работ, посвященных данной проблеме крайне недостаточно.

Цель исследования:

Изучить структуру нарушений феррокинетики у пациентов с сахарным диабетом, а также установить клиничко-биохимические корреляции, значимые в дифференциальной диагностике различных нарушений обмена железа - сидеропенической анемии, анемии хронических заболеваний и синдрома дисметаболической перегрузки железом – при сахарном диабете.

Задачи исследования:

1) Установить частоту и структуру нарушений феррокинетики у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа (синдром перегрузки железом, анемия хронических заболеваний (АХЗ), железодефицитная анемия (ЖДА)).

2) Изучить в сравнительном аспекте параметры обмена железа, в том числе, секрецию гепсидина при сахарном диабете 1 и 2 типов.

3) Изучить в сравнительном аспекте параметры воспалительного ответа - фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), высокочувствительный С-реактивный белок (hСРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), количество лейкоцитов - при сахарном диабете 1 и 2 типов.

4) Установить возможные взаимосвязи между метаболическими параметрами, показателями воспалительного статуса и параметрами обмена железа у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа.

5) Предложить новые маркёры для дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний и сидеропенической анемии, а также определить факторы риска развития синдрома перегрузки железом у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка состояния обмена железа у пациентов сахарным диабетом, изучены основные гематологические и биохимические показатели феррокинетики, в том числе гепсидин; впервые приведена сравнительная характеристика указанных параметров в зависимости от типа сахарного диабета. Исследовано состояние параметров воспаления, таких как СОЭ, высокочувствительный СРБ, ФНО- α и количество лейкоцитов у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. Приведена комплексная оценка состояния липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, изучена роль субклинического воспаления в развитии дислипидемии у лиц с патологией углеводного обмена. Впервые исследованы взаимосвязи метаболических параметров с маркерами

воспалительного статуса и показателями обмена железа у пациентов с сахарным диабетом.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате исследования получены новые фундаментальные знания, раскрывающие роль хронического воспаления в развитии анемии при сахарном диабете. Установлено взаимоотношающее влияние метаболических нарушений, хронического субклинического воспаления и анемического синдрома у лиц с патологией углеводного обмена. Результаты исследования позволяют предположить, что нарушения функции печени, почек и развитие системного субклинического воспаления при сахарном диабете являются значимыми факторами риска нарушений феррокинетики и могут затруднять дифференциальную диагностику между железodefицитной анемией и анемией хронических заболеваний.

Апробация работы.

Основные положения научно-квалификационной работы представлены в виде публикаций, и докладов, получены патент на изобретение и свидетельство о государственной регистрации базы данных. По теме публикации опубликовано 6 работ, из них 5 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование проведено в соответствии с формулой специальности 14.01.02 – «Эндокринология (медицинские науки)». Соответствует пункту 2 и пункту 4 специальности «Эндокринология» 14.01.02.

Декларация личного участия автора. Личный вклад соискателя заключался в подготовке заявки на грант РФФИ «Аспиранты» №19-315-90061, непосредственном включении пациентов в исследование, клинико-инструментальном обследовании участников исследования, участии в проведении лабораторных исследований, выполнении статистического анализа, а также подготовке публикаций по теме исследования и результатам выполненного исследования и представлении полученных результатов на конференциях.

Выводы.

1) Сахарный диабет более, чем в 50% случаев сопровождается развитием анемического синдрома, при этом в структуре анемии при сахарном диабете 2 типа преобладает анемия хронических заболеваний. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа

имеет место повышение уровня рТФР в сравнении со здоровыми лицами без нарушения углеводного обмена, что свидетельствует о наличии в этой группе больных истинного дефицита железа.

2) У пациентов с сахарным диабетом место положительная корреляционная связь между уровнем СОЭ и содержанием креатинина сыворотки, а также микроальбуминурией, и стойкая отрицательная корреляционная связь между СОЭ и СКФ, а также - количеством эритроцитов, содержанием гемоглобина и гематокрита крови. У пациентов с сахарным диабетом имеет место положительная взаимосвязь между содержанием рТФР и уровнями СОЭ и ФНО- α крови.

3) У пациентов с сахарным диабетом дислипидемия IIb типа ассоциирована повышением продукции воспалительных маркеров: СРБ, СОЭ и ферритин.

4) У пациентов с сочетанием сахарного диабета и анемии хронических заболеваний в структуре дислипидемии преобладает дислипидемия IIb типа и имеет место повышение таких атерогенных фракций липидного спектра.

5) СОЭ и СРБ, а также гепсидин имеют высокую диагностическую ценность в отношении анемии хронических болезней.