

УДК 616.379-008.64:616.36-002-036.12

**СЫВОРОТОЧНЫЙ ФЕРРИТИН-ПРЕДИКТОР САХАРНОГО  
ДИАБЕТА 2 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ***И. В. Пальцев, А. Л. Калинин, Е. Н. Сницаренко***Гомельский государственный медицинский университет  
Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель**

**Цель:** проанализировать возможность использования показателей метаболизма железа (сывороточного ферритина и сывороточного железа) у пациентов с хроническими гепатитами как предикторов сахарного диабета 2 типа.

**Материал и методы.** Были обследованы 120 пациентов с хроническими гепатитами различной этиологии. Проводилась оценка возможности использования сывороточного железа и сывороточного ферритина в диагностике сахарного диабета.

**Результаты.** Получены данные о диагностической ценности показателей метаболизма железа в выявлении сахарного диабета. Для сывороточного ферритина у пациентов с ХГ при точке разделения 234 мкг/л чувствительность равна 66,7 %, специфичность — 73,9 %, ППК — 0,735 (95 % ДИ 0,643–0,815,  $p = 0,001$ ). Отношение шансов выявления СД 2 типа для пациентов с высоким уровнем сывороточного ферритина составило 4,6 (95 % ДИ 1,6–13,6,  $p = 0,005$ ).

**Заключение.** Из показателей метаболизма железа у пациентов с хроническими гепатитами наиболее высокую прогностическую ценность как предиктор сахарного диабета 2 типа показал сывороточный ферритин.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, сывороточный ферритин, сахарный диабет.

**SERUM FERRITIN AS A PREDICTOR  
OF DIABETES MELLITUS TYPE 2 IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS***I. V. Paltsev, A. L. Kalinin, E. N. Snitsarenko***Gomel State Medical University  
Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel**

**Objective:** to analyze the possibility of the use of iron metabolism indicators (serum ferritin and serum iron) as predictors of diabetes mellitus type 2 in patients with chronic hepatitis.

**Material and methods.** We have examined 120 patients with chronic hepatitis of various etiology and have assessed the possibility of the use of serum iron and serum ferritin in the diagnosis of diabetes.

**Results.** We have received the data about the diagnostic value of iron metabolism indicators in detection of diabetes mellitus type 2. The sensitivity of serum ferritin in patients with chronic hepatitis at a point of separation of 234mg/l was 66.7 %, the specificity was 73.9 %, AUC — 0.735 (95 % CI 0.643–0.815,  $p = 0.001$ ). The odds ratio of the detection of diabetes mellitus type 2 for patients with high-level serum ferritin was 4.6 (95 % CI 1.6–13.6,  $p = 0.005$ ).

**Conclusion.** Serum ferritin has shown the highest prognostic value as a predictor of diabetes mellitus type 2 among the indicators of iron metabolism in the patients with chronic hepatitis.

**Key words:** chronic hepatitis, serum ferritin, diabetes mellitus.

**Введение**

Известно, что хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) увеличивают риск развития нарушений углеводного обмена. Это обусловлено в первую очередь тем, что при поражении печени в крови повышается уровень инсулиназы, разрушающей инсулин. При этом в самой печени уменьшается количество гликогена и растет удельный вес жира, что ведет к развитию стеатогепатоза, или неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), ассоциирующейся с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом. В качестве одного из кандидатов на роль фактора патогенеза НАЖБП рассматривается перегрузка железом. Еще в 1997 г. Y. Deugnier и соавт. определили раз-

новидность перегрузки железом при НАЖБП, характеризующейся гиперферритинемией, нормальным или незначительно повышенным индексом насыщения трансферрина и повышением содержания железа в печеночной ткани, как синдром дисметаболической перегрузки железом (dysmetabolic iron-overload syndrome — DIOS) [1]. Также состояние, сопровождающееся повышенным накоплением железа в печени, с повышенной концентрацией сывороточного ферритина у пациентов без мутаций гена HFE, было описано М. Н. Mendler в 1999 г. как синдром печеночной перегрузки железом, ассоциированный с инсулинорезистентностью (insulin resistance-associated hepatic iron overload) по причине частой связи со стеатозом печени и

проявлениями метаболического синдрома [2]. В эксперименте на мышах было показано, что основным механизмом формирования сахарного диабета (СД) при перегрузке железом является снижение количества  $\beta$ -клеток, однако выявлены и другие механизмы прогрессирования СД: повышенный синтез глюкозы в печени, а также снижение активности пируватдегидрогеназы в скелетных мышцах. В целом авторы отмечают, что синдром перегрузки железом (СПЖ) является фактором риска развития СД [3].

Одним из основных белков, отражающих запас железа в организме, является сывороточный ферритин. В большинстве случаев гиперферритинемия является отражением нарушений обмена железа, то есть признаком формирующегося или уже сформированного синдрома перегрузки железом. Однако помимо основной функции ферритин играет определенную роль и в других процессах. Так, концентрация сывороточного ферритина растет и при наличии активного воспалительного процесса в организме, причем здесь его роль изучена слабо. Также более высокие показатели сывороточного ферритина отмечены у пациентов с выраженным фиброзом на фоне хронической инфекции вируса гепатита С [4, 5]. Кроме того, в некоторых исследованиях было показано, что нормализация уровней сывороточного ферритина у пациентов с наследственным гемохроматозом, достигнутая путем систематических кровопусканий, приводит к улучшению показателей метаболизма углеводов. В целом СПЖ играет определенную роль в развитии и прогрессировании патологии печени, ассоциированной с нарушениями углеводного обмена [6, 7].

Таким образом, данные литературных источников свидетельствуют о наличии связи между нарушениями метаболизма железа и нарушениями углеводного обмена у пациентов с ХДЗП.

Традиционно для диагностики сахарного диабета используется основной показатель углеводного обмена — уровень сывороточной глюкозы. Однако данный показатель может быть достаточно переменчивым, так как зависит от различных факторов, например, изменений в диете пациента, что снижает его диагностическую ценность. В то же время показатели метаболизма железа (сывороточное железо и ферритин) более стабильны и не имеют выраженных колебаний. В связи с этим представляет определенный интерес возможность использования данных показателей в выявлении сахарного диабета.

### **Цель исследования**

Проанализировать возможность использования показателей метаболизма железа (сывороточного ферритина и сывороточного железа) у пациентов с хроническими гепатитами как предикторов сахарного диабета 2 типа.

### **Материал и методы**

Диагноз ХДЗП у пациентов был установлен на основании данных традиционных клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Было проведено комплексное обследование 120 пациентов с хроническими гепатитами минимальной и слабовыраженной активности, наблюдавшихся в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Из них 39 пациентов наблюдались с диагнозом «Хроническим гепатит С», 81 — с диагнозом «Хронический гепатит неуточненной этиологии». Диагноз «СД 2 типа» (18 случаев) был подтвержден дополнительным обследованием у специалиста-эндокринолога. Из показателей метаболизма железа оценивались уровни сывороточного железа и сывороточного ферритина.

Статистическая обработка полученных в результате исследования данных проводилась в операционной среде «Windows XP» с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 7.0 и «MEDCALC Software». Описательная статистика включала оценку медианы (Me), минимального (Min) и максимального (Max) значений, 25-го (Q1) и 75-го (Q3) процентилей. Сравнение двух независимых выборок по количественному признаку осуществлялось методом теста U Манна-Уитни. Для определения информативности метода исследования использовался ROC-анализ. С целью оценки ассоциативной взаимосвязи рассчитывался показатель OR (отношение шансов).

### **Результаты и обсуждение**

В ходе проведенного исследования было установлено, что сахарный диабет 2 типа среди пациентов был выявлен в 15 % случаев (n=18). Достаточно высокая распространенность СД 2 типа среди пациентов с ХГ подтверждает данные научных публикаций о том, что патология печени способствует формированию нарушений углеводного обмена.

Далее был проведен сравнительный анализ уровней сывороточного железа и сывороточного ферритина у пациентов с ХГ с СД и без СД. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Сравнительный анализ показателей обмена железа у пациентов с ХГ

Показатель	Группа	Me	Min	Max	Q1	Q3	p
Сывороточное железо, мкмоль/л	Пациенты с СД, (n = 18)	24,4	10,2	42,6	19,1	35,0	0,13
	Пациенты без СД, (n = 102)	20,9	3,5	49,5	14,5	28,5	
Ферритин, мкг/л	Пациенты с СД, (n = 18)	244	99	833	134	500	0,002
	Пациенты без СД (n = 102)	124	4	1200	47	244	

Как видно из данных, представленных в таблице 1, у пациентов с ХГ, страдающих сахарным диабетом 2 типа, уровень сывороточного ферритина был статистически значимо выше, чем у пациентов с нормальным метаболизмом углеводов ( $p = 0,002$ ). Кроме того, анализируя полученные результаты, следует отметить тот факт, что уровень сывороточного железа также был несколько выше у пациентов с СД 2 типа, хотя статистически значимой разницы выявлено не было. Эти данные могут свидетельствовать о том, что у пациентов с хронической патологией печени при наличии сахарного диабета гиперферритинемия является не только индикатором повышенного содержания железа в организме, но и имеет определенную связь с другими метаболическими нарушениями, в частности, изменениями в обмене углеводов.

Далее была проведена оценка диагностической значимости сывороточного железа как предиктора СД 2 типа у пациентов с ХГ с помощью ROC анализа (рисунок 1).

Было выявлено, что при точке разделения 29,9 мкмоль/л чувствительность данного показателя составила 27,84 %, специфичность — 81,0 %, ППК — 0,611 (95 % ДИ 0,517–0,701,  $p = 0,14$ ). Полученные результаты говорят о том, что сывороточное железо как предиктор СД 2 типа имеет низкую диагностическую значимость и не может быть использовано для диагностики данной патологии.

Далее с помощью ROC-анализа была проведена оценка диагностической значимости сывороточного ферритина как предиктора СД 2 типа у пациентов с ХГ (рисунок 2).

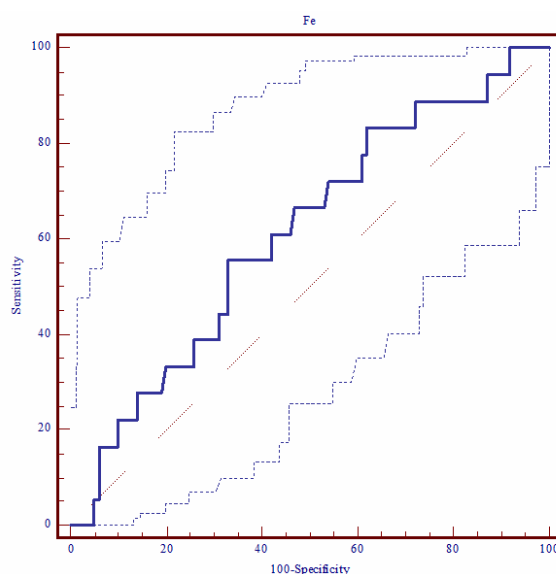


Рисунок 1 — ROC-анализ диагностической значимости уровня сывороточного железа у пациентов с ХГ в выявлении СД 2 типа

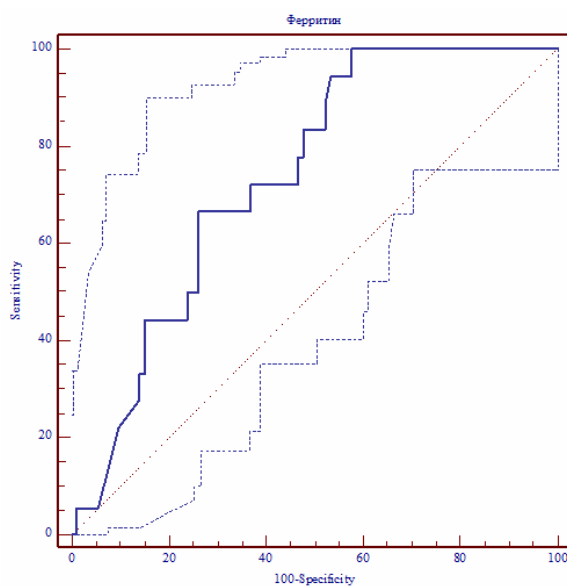


Рисунок 2 — ROC-анализ диагностической значимости уровня сывороточного ферритина у пациентов с ХГ в выявлении СД 2 типа

Согласно отраженным на рисунке 2 результатам, при точке разделения 234 мкг/л чувствительность данного индикатора составила 66,7 %, специфичность — 73,9 %, ППК — 0,735 (95 % ДИ 0,643–0,815,  $p = 0,001$ ). Таким образом, сывороточный ферритин показал достаточно высокую чувствительность и специфичность как предиктор СД 2 типа у пациентов с ХГ, что позволяет использовать его как дополнительный критерий для выявления нарушений углеводного обмена при наличии хронической патологии печени.

Среди всех пациентов с ХГ повышенный уровень сывороточного ферритина был выявлен в 19,2 % случаев ( $n = 23$ ), у остальных пациентов (80,8 %) уровень ферритина оставался в пределах нормы. У пациентов с гиперферритинемией СД 2 типа был обнаружен в 8 случаях (34,8 %), у пациентов с нормальным уровнем ферритина распространенность СД была ниже — 10 случаев (10,3 %), различие в частоте было статистически значимым ( $p = 0,009$ ). Было рассчитано отношение шансов. OR составило 4,6 (95 % ДИ 1,6–13,6,  $p = 0,005$ ). Следовательно, гиперферритинемия увеличивает вероятность наличия СД 2 типа у пациентов с ХГ в 4,6 раза.

#### **Заключение**

Для пациентов с хроническими гепатитами с СД 2 типа уровень сывороточного железа был несколько выше в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена. Уровень сывороточного ферритина был статистически значимо выше у пациентов с СД 2 типа, данный индикатор показал хорошую чувствительность и специфичность как предиктор сахарного диабета. Гиперферритинемия у пациентов с

ХГ увеличивает шансы выявления СД 2 типа в 4,6 раза. В целом полученные в ходе проведенного исследования данные позволяют говорить о том, что у пациентов с хроническими гепатитами изменения метаболизма сывороточного ферритина имеют определенную взаимосвязь с нарушениями углеводного обмена. Из практических рекомендаций следует указать на то, что наличие гиперферритинемии у пациента с ХДЗП является показанием для углубленного исследования метаболизма углеводов (тест толерантности к глюкозе и др.) независимо от уровня тощаковой глюкозы, выявленного при первичном обращении пациента.

#### **БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. A reappraisal of hepatic siderosis in patients with end-stage cirrhosis: practical implications for the diagnosis of hemochromatosis / Y. Deugnier [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1997. — Vol. 21, № 6. — P. 669–675.
2. Mendler, M. H. Insulin resistance-associated hepatic iron overload / M. H. Mendler // *Gastroenterology.* — 1999. — Vol. 117, № 5. — P. 1155–1163.
3. Iron overload and diabetes risk: a shift from glucose to Fatty Acid oxidation and increased hepatic glucose production in a mouse model of hereditary hemochromatosis / J. Huang [et al.] // *Diabetes.* — 2011. — Vol. 60. — P. 80–87.
4. Пальцев, И. В. Взаимосвязь мутаций в гене гемохроматоза, синдрома перегрузки железом и фиброза при хроническом гепатите С / И. В. Пальцев, А. Л. Калинин // *Здравоохранение.* — 2013. — № 7. — С. 4–9.
5. Пальцев, И. В. Неинвазивная оценка фиброза печени у больных хроническими гепатитами с гиперферритинемией / И. В. Пальцев // *Проблемы здоровья и экологии.* — 2011. — № 1 (27). — С. 86–89.
6. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity / J. S. Gabrielsen [et al.] // *J Clin Invest.* — 2012. — Vol. 122, № 10. — P. 3529–3540.
7. Glucose metabolism after normalization of markers of iron overload by venesection in subjects with hereditary hemochromatosis / M. Hatunic [et al.] // *Metabolism.* — 2010. — Vol. 59, № 12. — P. 1811–1815.

Поступила 12.02.2016

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И БИОЛОГИЯ**

УДК 616.379-008.64-06:616.111.6

### **АКТИВНОСТЬ ТРАНСМЕМБРАННОГО ПЕРЕНОСА КИСЛОРОДА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПОЙ**

*Г. А. Стычневский, А. С. Осочук*

**Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет**

Проблема патогенеза диабетической стопы как одного из осложнений сахарного диабета до настоящего времени является актуальной. Одним из ключевых вопросов патогенеза диабетической стопы является обеспечение тканей кислородом. Целью работы было исследование физико-химических свойств мембран эритроцитов и активности отдачи ими кислорода у пациентов с диабетической стопой. Определено, что наиболее значимым показателем из числа изученных в дифференцировании пациентов с диабетической стопой и здоровых лиц является активность отдачи кислорода эритроцитами. Пациенты с диабетической стопой неоднородны по показателям физико-химических свойств мембран эритроцитов и активности отдачи кислорода и разделяются на две группы. Первая группа пациентов с диабетической стопой отличается от здоровых людей по активности отдачи кислорода, микрополярности и микровязкости аннулярного липидно-