

Савчук К.С.¹, Рябова Л.В.¹, Сосновских И.В.²

Коэффициент анизотропии эритроцитов как маркер диабетической нефропатии

1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск; 2 – Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения городская клиническая поликлиника №8, г. Челябинск

Savchuk K.S., Ryabova L.V., Sosnovskikh I.V.

Red cell distribution width as the marker of diabetic nephropathy

Резюме

Цель исследования - выявление роли коэффициента анизотропии эритроцитов в качестве предиктора диабетической нефропатии. Обследовано 104 пациента с сахарным диабетом 2 типа, из них были сформированы две группы в зависимости от наличия ишемической болезни сердца. С помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена в группе сочетанной патологии были обнаружены статистически значимые корреляционные связи между коэффициентом анизотропии эритроцитов и наличием диабетической нефропатии ($r=0,36$, $p=0,012$), и толщиной комплекса интима-медиа артерий нижних конечностей ($r=0,49$, $p<0,05$) в отличие от группы с изолированным сахарным диабетом. Не выявлено достоверных корреляционных связей между коэффициентом анизотропии эритроцитов и наличием диабетической ретинопатии. Таким образом, коэффициент анизотропии эритроцитов может рассматриваться как маркер диабетической нефропатии, возможно, опосредуемый через макрососудистые повреждения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая нефропатия, атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, коэффициент анизотропии эритроцитов, ишемическая болезнь сердца

Summary

The aim of the research - the detection of coefficient role of erythrocyte distribution width as marker medication of diabetic nephropathy. 104 patients with diabetes mellitus type 2 were examined, of these, two groups were formed according to presence of coronary disease (CAD): effort angina. On the basis of Spearman rho, significant correlative connection of red cell distribution width and presence of diabetic nephropathy ($r=0,361$, $p=0,012$), and intima-media complex sickness of common femoral artery ($r=0,49$, $p<0,05$) were discovered among patient population with combined pathology in contract with patient population with isolated diabetes mellitus. Statistically reliable correlative connections between red cell distribution width and presence of diabetic retinitis did not found. Consequently red cell distribution width could be considered as arker medication of diabetic nephropathy, mediated through macrovascular affection.

Keywords: diabetes mellitus type 2, diabetic nephropathy, arterial sclerotic affection of lower limbs, red cell distribution width, coronary artery disease

Введение

В Российской Федерации (РФ), как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности сахарного диабета (СД). По данным федерального регистра СД в РФ на 31.12.2017 г. общая численность пациентов с СД составила 4 498 955 (3,06% населения РФ), из них СД 2 типа (СД2) – 92,1% (4,15 млн) [1]. Однако реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 8-9 млн человек (около 6% населения). У значительной части пациентов СД остается не диагностированным, пациенты не получают лечения и имеют высокий риск развития сосудистых

осложнений. Такие системные сосудистые осложнения, как нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей, являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД [2]. В развитых странах мира диабетическая нефропатия занимает первое место в структуре диализной службы, достигая 35-45%. В России среди пациентов на диализе следует отметить стабильное увеличение доли пациентов с диабетической нефропатией и гипертоническим нефросклерозом по сравнению с предыдущими годами, что можно связать с уве-

Таблица 1. Характеристика осложнений и сопутствующих заболеваний у обследованных пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Сопутствующие заболевания, осложнения СД	Группа СД+ИБС n = 52	Группа СД-ИБС n = 52	P
Диабетическая ретинопатия	28 (53,8%)	20 (38,5%)	0,117
Диабетическая нефропатия	35 (67,3%)	17 (32,7%)	p<0,05
Цереброваскулярные заболевания	37 (71,2%)	44 (84,6%)	0,100
Заболевания артерий нижних конечностей	52 (100,0%)	52 (100,0%)	1,000
Диабетическая нейропатия	52 (100,0%)	52 (100,0%)	1,000
Стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит	13 (25,0%)	8 (15,4%)	0,403
Хроническая анемия	2 (3,8%)	3 (5,8%)	0,648

Примечание: *имеются достоверные различия по данным U-критерия Манна-Уитни, p<0,05.

личением доступности диализной помощи. Даже незначительное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), появление альбуминурии (АУ), независимо друг от друга и других факторов сердечно-сосудистого риска, ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистой и общей смертности, в связи с чем особое значение приобретает своевременная диагностика ранних стадий хронической болезни почек (ХБП). Анализ взаимосвязей между СКФ, АУ и исходами ХБП был проведен в когортах общей популяции, у пациентов высокого риска и подтвердил обратную для СКФ и прямую для АУ ассоциацию с общей и сердечно-сосудистой смертностью, а также с риском развития почечных исходов [3]. Данные исследований свидетельствуют о возможности замедления прогрессирования и регресса ХБП. Ранняя диагностика ХБП приобретает важнейшее значение для своевременного начала нефропротективных стратегий.

Цель работы — оценить роль коэффициента анизотропии эритроцитов (red cell distribution width, RDW) в качестве предиктора диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от наличия ишемической болезни сердца (ИБС).

Материалы и методы

В исследование включено 104 пациента в возрасте от 44 до 74 лет, из них 52 человека с СД 2 типа с ИБС (СД+ИБС) и 52 человека с СД 2 типа без ИБС (СД-ИБС). Диагноз сахарного диабета соответствовал критериям нозологии согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2015, 2017). Диагноз ИБС выставлялся на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов (2013) и Всероссийского научного общества кардиологов (2008). Критериями включения было наличие хотя бы одного измерения RDW в общем анализе крови. RDW вычислялся автоматически как отношение стандартного отклонения объема эритроцитов к среднему объему эритроцита (MCV), выраженное в процентах. Референт-

ные значения данного параметра находятся в диапазоне от 11,6 до 14,0%. Группой исключения были пациенты, которые в анамнезе имели острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, нарушение ритма сердца по типу фибрилляции предсердий, реконструктивные операции на сосудах, а также пациенты с установленным диагнозом синдрома диабетической стопы. Всем пациентам проводилось стандартное обследование в соответствии с нозологическими формами. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. Число мужчин и женщин оказалось примерно равным в сравниваемых группах и статистически не различалось: 13 мужчин и 39 женщин в группе СД+ИБС, 15 мужчин и 37 женщин в группе СД-ИБС. Средний возраст пациентов в группе СД+ИБС составил 63,2±6,16 и значимо не отличался в группе СД-ИБС – 61,2±5,61 (p<0,05).

Функция почек оценивалась на основании расчета СКФ по формуле СКД-EPI, альбуминурия (АУ) определена по отношению альбумин/креатинин в разовой утренней порции мочи.

При статистической обработке данных использовали ПО IBM SPSS Statistics, Version 19. Корреляционный анализ внутри групп проводили с помощью вычисления ранговой корреляции Спирмена. Различия распределения величин между группами определяли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия между группами считали достоверными при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту, а также по стажу сахарного диабета 2 типа. Длительность СД в группе сочетанной патологии составила 12,5 ±5,97 лет, в группе изолированного СД – 11,2 ±8,38 лет (p<0,05).

Выявленные у пациентов осложнения СД 2 типа и сопутствующие заболевания представлены в табл. 1.

Таблица 2. Характеристика эритроцитарных индексов

Показатель	Группа СД+ИБС	Группа СД-ИБС	p
RBC, 10^{12} клеток/л	4,79±0,58	4,80±0,45	0,767
HGB, г/л	140±18,8	139±15,6	0,953
HCT, %	40,2±7,99	41,9±4,51	0,267
MCV, фл	85,3±9,23	87,7±7,24	0,348
MCH, пг	29,5±2,33	29,1±2,27	0,234
MCHC, г/дл	34,2±2,19	33,3±1,56	0,008* (p<0,05)
RDW-CV, %	12,4±1,41	11,8±1,29	0,026* (p<0,05)
RDW-SD, фл	41,5±9,58	40,1±2,69	0,803

Примечание: *имеются достоверные различия по данным U-критерия Манна-Уитни. $p < 0,05$; RBC – количество эритроцитов крови; HGB – концентрация гемоглобина в крови; HCT – доля объёма клеток крови или эритроцитов к общему объёму крови; MCV – средний объём эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах; RDW – ширина распределения эритроцитов по объёму; CV – коэффициент вариации; SD – стандартное отклонение

Из осложнений СД у всех пациентов были выявлены диабетическая макроангиопатия нижних конечностей и диабетическая нейропатия. На втором месте находились цереброваскулярные заболевания, на третьем – диабетическая нефропатия. Достоверных различий по сопутствующим заболеваниям в исследуемых группах получено не было.

Среди пациентов с СД+ИБС было выявлено больше инвалидов (81%) и 19% в группе СД-ИБС и меньше работающих (34% у пациентов СД+ИБС и 66% у больных СД-ИБС), $p < 0,05$ для всех сравнений. Пациенты с СД+ИБС характеризовались более высоким индексом массы тела и окружности талии ($p < 0,05$). В целом следует отметить высокую пропорцию пациентов с избыточной массой тела или ожирением в исследуемой популяции: 98,1 и 94,2% как в группе с ИБС, так и СД без ИБС. Группа пациентов СД без ИБС характеризовалась более высокой частотой курения ($p = 0,015$).

Частота назначения сахароснижающей терапии, в том числе инсулина, была сопоставимой в обеих группах. Медикаментозную сахароснижающую терапию получали все пациенты с СД. При этом терапию только перорально — в группе СД+ИБС 17 (32,7%), в группе СД-ИБС 19 (36,5%), только инсулином — в группе СД+ИБС 13 (25,0%), в группе СД-ИБС — 11 (21,2%), перорально и инсулином — по 22 (42,3%) пациента в обеих группах. Анализ сопутствующей терапии не выявил статистических различий в частоте назначения бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонистов кальция, статинов, антиагрегантов.

Диабетическая нефропатия чаще выявлялась у пациентов СД с ИБС по сравнению с пациентами СД без ИБС ($n=35$, 67,3% и $n=17$, 32,7%; $p < 0,01$). В обеих группах большинство пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² характеризовались умеренно сниженной и существенно сниженной СКФ (С3а-С3б): 34 (65,4%) пациента СД с ИБС и 17 (2%) пациентов СД без ИБС ($p < 0,05$). Высокую и очень высокую АУ (А2 и А3) чаще обнаруживали у пациентов с СД+ИБС ($n=18$, 34,76% и $n=9$, 17,3%, $p < 0,05$).

При анализе лабораторных данных было выявлено статистически значимое повышение уровня RDW в груп-

пе сочетанной патологии ($p = 0,026$). Данный показатель находился в обратно пропорциональной зависимости от гемоглобина (HGB) ($r = -0,44$, $p = 0,002$), среднего содержания гемоглобина в отдельном эритроците (MCH) ($r = -0,41$, $p = 0,004$) и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCHC) ($r = -0,49$, $p = 0,000$), что соответствует литературным данным [4]. Характеристика эритроцитарных индексов, определяемых автоматическими гематологическими анализаторами, представлена в табл.2.

При корреляционном анализе была выявлена прямая связь между RDW и наличием диабетической нефропатии ($r = 0,36$, $p = 0,012$) в группе СД+ИБС.

При проведении корреляционного анализа выявлена значимая прямая корреляция RDW с толщиной комплекса интима-медиа артерий нижних конечностей в группе СД+ИБС ($r = 0,49$, $p < 0,05$). При этом, не было выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами по толщине комплекса интима-медиа по данным дуплексного сканирования артерий нижних конечностей (в группе пациентов с сочетанной патологией ТКМ составила $1,29 \pm 0,17$ мм, в группе с изолированным сахарным диабетом 2 типа $1,27 \pm 0,25$ мм, $p < 0,05$).

Выявлена тенденция корреляционной связи RDW с курением ($r = 0,28$, $p = 0,056$) в группе СД+ИБС.

В группе изолированного СД указанные выше корреляции для RDW не были подтверждены.

Параметр RDW является показателем гетерогенности эритроцитов по объёму, который характеризует степень анизоцитоза. В качестве суррогатного маркера неэффективного эритропоэза повышение RDW традиционно используется в исследованиях этиологии анемий. Однако исследование последних лет выявило связь RDW с неблагоприятными исходами при многих заболеваниях: ишемической болезни сердца [5], остром повреждении почек [6], атеросклерозе периферических сосудов [7], сахарном диабете [8]. Нужно отметить, что RDW не изучался как маркер осложнений при СД. В настоящем исследовании продемонстрирована взаимосвязь RDW и диабетической нефропатии. Однако, роль RDW в качестве маркера такого диабетического осложнения со значительным микрососудистым компонентом, как диабетическая ретинопатия, не подтвердилась. Эти результаты могут быть объяснены

наличием макрососудистых и микрососудистых механизмов в патогенезе диабетической нефропатии, в отличие от преимущественно микрососудистых изменений при диабетической ретинопатии. Поскольку RDW отражает системные воспалительные процессы, которые, как известно, влияют на макрососуды, это может объяснить, по крайней мере, частично, его связь с микрососудистыми процессами. Так, Y. Wep, 2010 [9], продемонстрировал прямую связь толщины комплекса интима-медиа сонных артерий с показателем распределения эритроцитов по объему у больных артериальной гипертензией. Автором высказано предположение, что воспаление и оксидативный стресс, наблюдаемый при атеросклерозе, могут вносить существенный вклад в появление анизоцитоза. Возможно, подтвержденная с помощью корреляционного анализа достоверная прямая ассоциация RDW с атеросклерозом артерий нижних конечностей является также следствием этих же причин. Достоинства RDW включают в себя рутинное измерение в большинстве анализов крови, независимость от других параметров и низкую стоимость. Ограничениями данного исследования являются ретроспективный характер, отсутствие измерения уровней витамина B12, фолиевой кислоты и показателей обмена железа, а также ретикулоцитоза.

Выводы

1. При сахарном диабете 2 типа в сочетании с ишемической болезнью сердца выявлены прямые ассоциации коэффициента анизотропии эритроцитов (RDW) с наличием диабетической нефропатии.

2. Коэффициент анизотропии эритроцитов (RDW) может рассматриваться как маркер диабетической нефропатии, возможно, опосредуемый через макрососудистые повреждения.

3. В группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа без ИБС коэффициент анизотропии эритроцитов не показал достоверных корреляционных связей в сравнении с группой сахарного диабета 2 типа с ИБС.■

Савчук К.С., Рябова Л.В., Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454092, г. Челябинск, Россия; Соосновских И.В., Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения городская клиническая поликлиника №8, 454007, г. Челябинск, Россия. Автор, ответственный за переписку — Савчук Ксения Сергеевна, ksenyasavchuk@gmail.com

Литература:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Желзнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21(3): 144-159. doi: 10.14341/DM9686
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю., редакторы. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – 8-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ; 2017: 8, 46.
3. Кобалева Ж.Д., Виллевальде С.В., Базманова Н.Х., Батошни М.М., Орлова Г.М. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от наличия сахарного диабета: результаты эпидемиологического исследования хронограф. Российский кардиологический журнал 2018; 23 (2) – М.: Силлцея-Полиграф. 2018: 91-101.
4. Егорова Е.Н., Пустовалова Р.А., Горшкова М.А. Клинико-диагностическое значение эритроцитарных индексов, определяемых автоматическими гематологическими анализаторами. Верхневолжский журнал. 2014: 34-40;
5. Tonelli M., Sacks F., Arnold M. et al.; for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. Circulation, 2008, 117 (2), 163-168.
6. Oh H., Park J., Kim J. et al. Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in acute kidney injury patients treated with continuous renal replacement therapy. Nephrol. Dial. Transplant., 2012, 27 (2), 589-594.
7. Ye Z., Smith C., Kullo I. Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease. Am. J. Cardiol., 2011, 107 (8), 1241-1245
8. Malandrino N., Wu W., Taveira T. et al. Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes. Diabetologia. 2012, 55 (1), 226-235.
9. Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension // Exp. Clin. Cardiol. 2010. Vol. 15, N 3. P. 37-40.