

24. William E.E., Pharm. D., Howard L.M. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 538-549.

Кантемирова Бэла Исмаиловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agmanauka@mail.ru

Тимофеева Наталия Викторовна, ассистент кафедры клинической фармакологии с курсом клинической аллергологии и фитотерапии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России, Россия, 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 8, тел. (495) 636-06-36, e-mail: rektorat@mma.ru

Стародубцев Алексей Константинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздравсоцразвития России, Россия, 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 8, тел. (495) 636-06-36, e-mail: rektorat@mma.ru

Григанов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Шилова Анна Анатольевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

УДК 616.379-008.64-071:616.441-008.64

© С.Г. Касаткина, Т.Н. Панова, С.Н. Касаткин, 2011

С.Г. Касаткина, Т.Н. Панова, С.Н. Касаткин

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИИ И УРОВНЯ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ sICAM-1 И sVCAM-1 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С МАНИФЕСТНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

С целью изучения зависимости между толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и уровнем экспрессии растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 обследовано 67 больных (17 мужчин и 50 женщин) сахарным диабетом 2 типа с манифестным гипотиреозом в возрасте от 45 до 60 лет (в среднем $53,45 \pm 5,92$ года). Установлена статистически достоверная корреляция между толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и уровнем молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 ($p < 0,05$) у пациентов данной группы. Полученные результаты свидетельствуют о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний для пациентов с сахарным диабетом 2 типа с манифестным гипотиреозом и требуют своевременного проведения активных мероприятий по профилактике атеросклероза.

Ключевые слова: сахарный диабет, манифестный гипотиреоз, комплекс интима-медиа, молекулы адгезии.

S.G. Kasatkina, T.N. Panova, S.N. Kasatkin

CLINICO-DIAGNOSTIC VALUE OF STUDYING OF THE INTIMA-MEDIA COMPLEX AND THE LEVEL OF MOLECULES OF ADHESION sICAM-1 AND sVCAM-1 IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND HYPOTHYROIDISM

127 patients (27 male and 100 female) with diabetes mellitus of the second type and hypothyroidism at the age of 45-60 (the average age is $53,45 \pm 5,92$ years) were examined with aim of studying the dependence between the thickness of intima-media complex of the common carotid artery and the level of expression of soluble adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1. Statistically reliable correlation between the thickness of intima-media complex of the common carotid artery and the level of adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1 ($p < 0,05$) was investigated. The obtained results showed that the risk of cardio-vascular diseases to be high for patients with diabetes mellitus of the second type and hypothyroidism. The results contributed to timely usage of active preventive measures against atherosclerosis.

Key words: diabetes mellitus, hypothyroidism, intima-media complex, adhesion molecules.

Высокий риск сосудистых осложнений при сахарном диабете (СД) 2 типа дал основание Американской кардиологической ассоциации причислить диабет к сердечно-сосудистым заболеваниям [4].

Манифестный гипотиреоз (МГ) – клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом гормонов щитовидной железы (ЩЖ) в организме. Это одно из наиболее распространенных эндокринных заболеваний после сахарного диабета 2 типа. По данным различных авторов [5, 6], частота манифестного гипотиреоза в популяции достигает от 0,2% до 2%. В то же время субклинический (латентный, скрытый, «молчащий») гипотиреоз диагностируется в 5-10 раз чаще. Он выявляется у 7-10% женщин и 2-3% мужчин. По статистике, ежегодно 5% случаев латентного гипотиреоза переходит в манифестный [5]. Согласно данным крупномасштабного исследования Whickham Suvery, частота вновь выявленных больных манифестным гипотиреозом среди женщин составила 4,1 на 1000 в год, а среди мужчин – 0,6 на 1000 в год [6].

Распространенность сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы возрастает, однако вопрос о влиянии нарушения функции щитовидной железы на сосудистые осложнения недостаточно изучен.

Дисфункция эндотелия является одним из ранних этапов развития атеросклероза у больных СД и может быть выявлена на начальных стадиях заболевания еще до появления атеросклеротических бляшек. Диагностику повреждений эндотелия можно проводить еще до появления макроскопически значимых повреждений сосуда. Такими возможностями обладают современные ультразвуковые методы исследования [1, 2]. Маркером его ранней доклинической стадии является толщина комплекса интима-медиа (КИМ).

Процессы атеросклеротического поражения сосудов медленно прогрессируют в течение многих лет задолго до клинических проявлений сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что основой патогенеза атеросклеротического процесса являются иммуновоспалительные реакции [3].

Наибольшие перспективы связывают с использованием таких маркеров воспаления, как растворимые молекулы адгезии sICAM-1 (soluble intercellular adhesion molecules 1 – молекулы межклеточной адгезии 1-го типа) и sVCAM-1 (soluble vascular cellular adhesion molecules 1 – молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) [7]. Уже на ранних стадиях атерогенеза во время отложения липидов во внутренней оболочке артерий лейкоциты (моноциты и Т-лимфоциты) «прилипают» к поверхности эндотелия артерий и проникают в стенки сосудов. Необходимым условием для этого является усиление экспрессии на поверхности эндотелия сосудистых VCAM-1 и межклеточных ICAM-1 молекул адгезии. В физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии (ICAM-1 плохо выявляется на покоящемся эндотелии, а VCAM-1 отсутствует). Концентрация последних на поверхности эндотелиальных клеток увеличивается при действии различных факторов, активирующих эндотелий [7].

Целью исследования явилось изучение зависимости между комплексом интима-медиа общей сонной артерии, и уровнем экспрессии растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у больных сахарным диабетом 2 типа с манифестным гипотиреозом.

Материалы и методы исследования. Нами были обследованы 67 пациентов сахарным диабетом 2 типа с манифестным гипотиреозом, находившихся на лечении в специализированном эндокринологическом отделении МУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова» г. Астрахани в период с 2007 по 2010 год. В ходе работы также изучались амбулаторные карты данных больных.

Критериями включения в исследование были: верифицированный диагноз СД 2 типа с лабораторно-инструментальным подтверждением стадий макрососудистых осложнений (для диагностики СД 2 типа использовались совокупность жалоб больного, анамнез заболевания, характер клинического течения болезни, результаты объективного и лабораторно-инструментального обследований в соответствии с диагностическими критериями, утвержденными ВОЗ в 1999 г.); подтвержденный диагноз МГ (выявление уровня тиреотропного гормона (ТТГ) >10,0 мкМЕ/мл, свободного тироксина (св. Т4) <10,2 нмоль/л); возраст пациентов до 60 лет; добровольное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения были: пациенты, имеющие в качестве сопутствующей патологии тяжелые нарушения функции печени и почек, артериальную гипертензию, тяжелые хронические заболевания легких, онкопатологию, заболевания системы крови, инфекционные болезни, а также острые воспалительные процессы любой локализации.

Все пациенты проходили стационарное физикальное обследование, оценку факторов риска, электрокардиографию, дуплексное сканирование экстракраниальных сосудов на аппарате «Vivid 3», США с линейным датчиком 7,5 МГц.

Методом пальпации определяли размеры щитовидной железы, оценивали ее форму, консистенцию, смещаемость, наличие узлов. УЗИ щитовидной железы определяли объем железы, эхогенность, наличие кист, кальцификатов, узлов. Иммуноферментным методом контролировали уровень св. Т4 и ТТГ в сыворотке крови, титр антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО). По показаниям осуществляли пункционную биопсию щитовидной железы. Оценивался в динамике уровень гликемии натощак, постпрандиальной гликемии, показатели липидного спектра.

У всех пациентов было исследовано содержание в крови растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM. Данные маркеры определяли в венозной крови однократно при госпитализации иммуноферментным методом, используя соответствующие тест-системы производства компании Bender Medsystems (Австрия).

Группу сравнения составили 134 больных СД 2 типа с эутиреозом (ЭТ), средний возраст которых составил $51,46 \pm 5,17$ года, длительность заболевания СД 2 типа – $4,23 \pm 5,36$ года. Средний объем ЩЖ составил $20,10 \pm 0,25$ мл.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Предварительно проверяли распределение показателей в выборке для оценки возможности использования параметрических критериев. Для анализа корреляционной связи двух признаков применяли метод Спирмена. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования. При проведении клинического обследования были получены следующие клинико-лабораторные данные (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика больных СД 2 типа ($M \pm m$)

Показатели	СД 2 типа с МГ	СД 2 типа с ЭТ	Референсные значения
Пол (м/ж)	50/17	90/44	-
Возраст, годы	$53,45 \pm 5,92$	$51,46 \pm 5,17$	-
Длительность СД, годы	$4,61 \pm 5,16$	$4,23 \pm 5,36$	-
HbA1c (%)	$8,51 \pm 0,12$	$8,30 \pm 0,02$	<6,0
ТТГ, мкМЕ/мл	$15,27 \pm 0,87^*$	$2,14 \pm 0,12$	0,2-3,4
Св.Т4, нмоль/л	$5,86 \pm 0,76^*$	$14,67 \pm 0,13$	10,2-22,5
АтТПО, Ед/мл	$389,17 \pm 1,86^*$	$23,94 \pm 0,16$	0-30
ИМТ, кг/м ²	$29,5 \pm 1,4$	$26,20 \pm 1,80$	-

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с группой СД 2 типа с ЭТ

У обследуемых больных (50 женщин и 17 мужчин) с СД 2 типа и МГ возраст колебался от 45 до 60 лет (в среднем $53,45 \pm 5,92$ года), средняя длительность заболевания СД 2 типа составила $4,61 \pm 5,16$ года. У всех пациентов данной группы наблюдался повышенный уровень ТТГ ($15,27 \pm 0,97$ мкМЕ/мл) и пониженный Св.Т4 ($5,86 \pm 0,76$ нмоль/л). Данные АтТПО в группе СД 2 типа с МГ достоверно превышали ($p < 0,05$) нормальные показатели. Средний объем ЩЖ составил $19,30 \pm 0,47$ мл. У больных были обнаружены нарушения углеводного и липидного спектра крови: в основном гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия. Уровень гликемии натощак в данной группе пациентов составил в среднем $8,45 \pm 0,12$ ммоль/л, постпрандиальная гликемия – $11,46 \pm 0,48$ ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c) – $8,42 \pm 0,13\%$.

На момент включения в исследование показатели липидного спектра у больных СД 2 типа с МГ были достоверно выше, чем в группе сравнения: общий холестерин составил $6,50 \pm 0,92$ ммоль/л и ЛПНП – $3,30 \pm 0,08$ ммоль/л, триглицериды – $3,20 \pm 0,07$ ммоль/л. Обследование пациентов через год после включения в исследование показало, что у больных, получавших эутирокс, отмечалось достоверное их снижение ($p < 0,05$): общий холестерин составил $5,50 \pm 1,34$ ммоль/л и ЛПНП – $2,70 \pm 0,05$ ммоль/л, триглицериды – $2,65 \pm 0,11$ ммоль/л.

Учитывая то, что атеросклеротический процесс сопровождается структурными и функциональными изменениями тканей сердца и периферических сосудов, мы сочли возможным исследовать маркер его ранней доклинической стадии, каковым является толщина комплекса интима-медиа (КИМ).

Анализ результатов УЗИ общей сонной артерии показал, что в группе больных СД 2 типа с МГ толщина КИМ достоверно увеличилась на $1,53$ мм и составила $2,47 \pm 0,18$ мм по сравнению с СД 2 типа с ЭТ (табл. 2).

Известно, что под влиянием воспалительных медиаторов эндотелиальные клетки увеличивают выработку молекул адгезии, таких, как внутриклеточная молекула адгезии (sICAM-1) и сосудисто-клеточная молекула адгезии (sVCAM-1). Эти молекулы усиливают прилипание циркулирующих моноцитов к эндотелию и проникновение моноцитов в интиму сосудов [7].

У больных СД 2 типа с МГ уровень sICAM-1 составил $287,80 \pm 0,12$ нг/мл, что в 1,5 раза выше такового в группе сравнения.

Уровень молекулы sVCAM-1 у больных СД 2 типа с МГ исходно превышал таковой в группе СД 2 типа с ЭТ в 3 раза ($1987,40 \pm 0,32$ нг/мл).

Нами был проведен анализ взаимосвязи выраженности толщины КИМ и уровня sICAM-1 и sVCAM-1.

Корреляционный анализ показал высокий уровень корреляции (прямая корреляционная связь) между уровнем холестерина и КИМ ($r=0,73$), а так же между уровнем КИМ и уровнем молекул адгезии sICAM-1 ($r=0,77$) и sVCAM-1 на момент включения в исследование больных ($r=0,86$).

Полученные результаты свидетельствуют, что наличие МГ у больных СД 2 типа служит дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска. Назначение заместительной терапии позволит значительно замедлить прогрессирование заболевания и снизить частоту сосудистых осложнений.

Уровень молекул адгезии (sICAM-1 и sVCAM-1) и толщины КИМ ($M \pm m$)

Показатели	СД 2 типа с МГ	СД 2 типа с ЭТ
КИМ (мм)	2,47 $\pm$ 0,18*	0,94 $\pm$ 0,28
sICAM-1 (нг/мл)	287,80 $\pm$ 0,12*	187,14 $\pm$ 0,09
sVCAM-1 (нг/мл)	1987,40 $\pm$ 0,32*	1303,15 $\pm$ 0,12

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с больными СД 2 типа ЭТ

Выводы.

1. При манифестном гипотиреозе у больных сахарным диабетом 2 типа наблюдается более выраженное проатерогенное изменение липидного спектра крови в виде повышения уровней ХС и ЛПНП по сравнению с группой больных СД 2 типа с эутиреозом.

2. Установлена положительная корреляционная связь в группе больных СД 2 типа с МГ на момент включения в исследование между толщиной КИМ и уровнем молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 (соответственно $r=0,77$; $r=0,86$).

3. Измерение толщины комплекса интима-медиа позволяет диагностировать макроангиопатию на ранней стадии до появления ее клинических проявлений, а уровень молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 может выступать в качестве маркера атеросклеротического процесса у больных СД 2 типа с манифестным гипотиреозом.

Указанные особенности являются признаками эндотелиальной дисфункции и наряду с дислипидемией могут свидетельствовать о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний для пациентов с СД 2 типа с МГ и требуют своевременного проведения активных мероприятий по профилактике атеросклероза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дадова Л.В. Клиническое значение ультразвуковых доплеровских методов исследования у больных атеросклерозом различных сосудистых бассейнов и сахарным диабетом 2 типа: дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 232 с.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет. – М.: Универсум Паблишинг. – 2003. – 455 с.
3. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г. Сахарный диабет: ангиопатии окислительный стресс: Пособие для врачей – М.: ГУП «Медицина для вас». – 2003. – 85 с.
4. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease // Circulation. – 1999. – Vol. 100 – P. 1132-1133.
5. Hak A., Pols H., Visser T. [et al.]. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study // Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132. – P. 270-278.
6. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in non-pregnant adults: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 140. – P. 128-141.
7. Malik I., Danesh J., Whincup P. [et al.]. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis // Lancet. – 2001. – Vol. 358 – P. 971-975.

Касаткина Светлана Григорьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом ревматологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Панова Тамара Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом функциональной диагностики ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru

Касаткин Сергей Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры лечебной физкультуры, спортивной медицины и физиотерапии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru