

СОНОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПОДРОСТКОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

В.Н. Панфилова¹, Т.Е. Таранушенко¹, А.Я. Панфилов², С.Н. Дорощенко²

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Минздравсоцразвития России

²КГБУЗ Красноярская краевая детская больница
E-mail: vpanfiloff@mail.ru

SONOGRAPHIC SIGNS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN ADOLESCENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

V.N. Panfilova¹, T.E. Taranushenko¹, A.Ya. Panfilov², S.N. Doroshchenko²

¹Krasnoyarsk State Medical University n.a. Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

²Krasnoyarsk Regional Children's Hospital

Проведено ультразвуковое исследование общих сонных артерий (ОСА) у подростков с различной продолжительностью сахарного диабета 1-го типа (СД 1). Признаки эндотелиальной дисфункции, проявляющиеся увеличением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) и снижением коэффициента растяжимости, выявлялись при продолжительности диабета свыше 5 лет. ТИМ существенно увеличивалась при наличии гиперлипидемии, протеинурической стадии нефропатии и дистальной нейропатии. Ухудшение эластичности артериальной стенки отмечено у подростков с нефропатией.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 1, подростки, дисфункция эндотелия, толщина комплекса интима-медиа.

Ultrasonography of the common carotid artery (CCA) in adolescents with different duration type 1 diabetes (T1D) was performed. Signs of endothelial dysfunction, manifested an increase in the thickness of intima-media complex (IMT) and reduced the coefficient of elasticity, were detected when the duration of diabetes was more than 5 years. IMT increased significantly in the presence of hyperlipidemia, nephropathy stage of proteinuric and distal neuropathy. The deterioration of the elasticity of the arterial wall was observed in adolescents with nephropathy.

Key words: diabetes mellitus type 1, adolescents, endothelial dysfunction, the thickness of intima-media complex.

Введение

Основной причиной инвалидизации и ранней летальности больных с сахарным диабетом является поражение сосудов как мелкого, так и более крупного калибра, что реализуется через дисфункцию эндотелия (ЭД), обусловленную хронической гипергликемией [8]. ЭД проявляется нарушением релаксации артерий и повышенной адгезивностью эндотелия сосуда [3, 6]. Одним из доступных методов выявления ЭД является ультразвуковая ангиоскопия – неинвазивное исследование с высокой точ-

ностью измерений и возможностью исследования в реальном масштабе времени [5].

Сонографические исследования функций эндотелия широко используются у взрослых пациентов [4, 10], тогда как у детей и подростков, в том числе с СД 1, сведения о подобных методах немногочисленны и не учитывают стаж заболевания.

Толщина комплекса интима-медиа ОСА признана ключевым параметром дуплексного сканирования сосудов [9]. Известно, что ТИМ увеличивается при наличии атерогенеза даже у молодых людей, прогрессирует с возрастом

[7], однако нет сведений, насколько быстро происходят и с какими особенностями заболевания связаны указанные изменения при тяжелой хронической патологии, каковой является диабет 1-го типа.

Цель исследования: оценка сонографических параметров ОСА у подростков с СД 1-го типа в зависимости от стажа и наличия хронических осложнений болезни.

Материал и методы

Проведено сонографическое исследование сонных артерий (сканер “iU 22”, Philips) у 56 больных СД 1 подросткового возраста. По продолжительности болезни пациенты распределены на 4 группы, сопоставимые по возрасту, полу и качеству компенсации: 1-я группа (n=11) – подростки со стажем СД 1 менее 3 лет; 2-я группа (n=14) – пациенты со стажем 3–5 лет; 3-я группа (n=18) – стаж СД 1 5–10 лет; 4-я группа (n=13) – продолжительность диабета более 10 лет. Контрольную группу составили 16 здоровых подростков. ОСА исследовались в систолу и диастолу, минимум в трех сердечных циклах. Определяли диаметр ОСА, толщину комплекса интима-медиа, по общепринятым формулам рассчитывали коэффициенты растяжимости, жесткости и модуль Юнга.

Статистический анализ результатов обследования осуществлялся непараметрическими методами (после проверки данных на нормальность распределения), с использованием критериев Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова, теста Уилкоксона, критерия корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Систолический и диастолический диаметры ОСА не имели статистических различий между группами

($p=0,0921$ и $p=0,3609$ соответственно). Однако у каждого из обследованных подростков разница систолического и диастолического диаметров была существенной, что свидетельствует о достаточной экскурсии артериальной стенки и отсутствии выраженных морфологических изменений. Толщина комплекса интима-медиа является более тонким показателем, отражающим морфологические особенности ОСА. Сравнение между группами показало, что значимо у пациентов со стажем диабета более 5 лет ТИМ были больше в сравнении с группой здоровых подростков и пациентами 1 и 2-й групп (табл. 1).

Были рассчитаны процентильные интервалы по значениям ТИМ здоровых подростков, нормальные показатели (в пределах 25–75 перцентилей) составили 0,476–0,529 мм. Распределение больных по полученным процентильным интервалам в 1 и 2-й группах было равномерным, преобладали размеры ТИМ в пределах 25–75 перцентилей (57,1%). По-иному распределились значения ТИМ у пациентов 3 и 4-й групп (стаж СД 1 свыше 5 и 10 лет) – у большинства из них ТИМ была выше 97 перцентилей (55,6% в 3-й группе и 69,2% в 4-й группе). Межгрупповое сравнение выявило статистически значимую разницу только в процентильном интервале “выше 97”, где количество больных в 4-й группе было больше, чем среди подростков со стажем до 3 лет ($p=0,045$).

В соответствии с представленными данными исследования каротидных артерий у подростков с СД 1 следует отметить, что после 5–10 лет течения заболевания у большинства пациентов выявляются изменения сосудистой стенки – увеличение размера комплекса интима-медиа, что является признанным маркером начальных атеросклеротических процессов в сосудах [11].

Коэффициент жесткости и модуль Юнга, используемые для оценки эластичности сонных артерий, не показали существенных различий между группами; исключение составил коэффициент растяжимости, который был меньше у пациентов с продолжительностью заболевания более 10 лет (5,38; 95% ДИ: 4,82–5,8) в сравнении с детьми, болеющими менее 3 лет (5,82; 95% ДИ: 5,63–7,38; $p=0,0379$). Данный показатель свидетельствует о меньшей эластичности сосудов при большой продолжительности диабета.

Корреляционный анализ взаимосвязей сосудистых параметров ОСА с основными метаболическими показателями, характеризующими компенсацию и осложнения СД 1, выявил взаимосвязь

Таблица 1

Толщина комплекса интима-медиа, мм, Ме (95% ДИ), по группам обследованных

Группа	ТИМ ОСА		
	Справа	Слева	Усредненная ТИМ
1	0,49 (0,44–0,51) ^{3,4}	0,5 (0,46–0,53) ^{3,4}	0,5 (0,45–0,51) ^{3,4}
2	0,5 (0,5–0,55) ³	0,5 (0,52–0,58) ^{4,К}	0,5 (0,51–0,56) ^{3,4}
3	0,57 (0,54–0,61) ^{1,2,К}	0,57 (0,52–0,61) ^{1,К}	0,57 (0,54–0,6) ^{1,2,К}
4	0,55 (0,54–0,6) ^{1,К}	0,57 (0,56–0,62) ^{1,2,К}	0,58 (0,55–0,6) ^{1,2,К}
Контроль	0,51 (0,49–0,52) ^{3,4}	0,51 (0,48–0,51) ^{2,4}	0,51 (0,49–0,52) ^{3,4}
p	0,0006	0,0099	0,0019

Примечание: верхние индексы указывают группы, с которыми выявлены статистические различия. Использован критерий Краскела–Уоллиса.

Таблица 2

Коэффициент корреляции Спирмена r (p) между показателями метаболического контроля и сосудистыми характеристиками ОСА

Показатели	HbA1c	Холестерин	Триглицериды	Альбинурия
ТИМ	–0,19 (0,21)	–0,02 (0,91)	0,05 (0,72)	0,32 (0,03)
Модуль Юнга	–0,04 (0,78)	–0,03 (0,8)	–0,06 (0,63)	0,32 (0,01)
Индекс жесткости	–0,11 (0,42)	–0,1 (0,46)	–0,08 (0,55)	0,43 (0,001)
Индекс растяжимости	0,13 (0,33)	0,07 (0,62)	0,03 (0,8)	–0,48 (<0,001)

только между значениями альбуминурии и следующими показателями ОСА: ТИМ ($r=0,32$; $p=0,03$), индексом жесткости ($r=0,43$; $p=0,001$), растяжимости ($r=-0,48$; $p<0,001$), модулем Юнга ($r=0,32$; $p=0,01$) – что может свидетельствовать о причастности системной эндотелиальной дисфункции к развитию диабетической нефропатии (табл. 2).

Распределение пациентов в зависимости от качества компенсации углеводного обмена, оцениваемого по показателю гликированного гемоглобина, не выявило статистических различий. Это может свидетельствовать об отсутствии непосредственного влияния уровня компенсации диабета на функционирование сосудов артериального русла, вероятно, имеются другие, более значимые причины, изменяющие ТИМ и расчетные показатели. Аналогичное мнение высказывалось и другими исследователями [2].

Гиперлипидемия является одной из таких причин, что подтверждено рядом исследований [1, 2, 11]. В целевых группах стабильная дислипидемия выявлялась у 22 подростков (39,3%), при этом при стаже СД 1 свыше 5 лет измененные концентрации липидов отмечены почти у каждого второго пациента (в 3-й группе 46,7% и в 4-й группе – 61,5% больных). Из рассмотренных сосудистых характеристик значимые различия регистрировались только по величине толщины комплекса интима-медиа (табл. 3): у пациентов со стажем диабета до 5 лет показа-

тели ТИМ были сопоставимыми, тогда как у детей с более продолжительным течением болезни при наличии дислипидемии ТИМ была значимо больше ($p=0,0077$ и $p=0,0001$ в 3 и 4-й группах соответственно). Средняя толщина интима-медиа при гиперлипидемии составила 0,58 мм против 0,5 мм при нормальных значениях липидов ($p=0,0129$).

Учитывая результаты корреляционного анализа, где выявлены взаимосвязи между индексами резистентности и жесткости с уровнем альбуминурии, проведено сопоставление всех сонографических сосудистых характеристик с маркерами выраженности нефропатии (табл. 4). Обследованные подростки распределены на 3 подгруппы: не имеющие нефропатии, с нефропатией на уровне микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии (ПУ). Существенные различия между указанными подгруппами отмечены по показателям ТИМ, наименьшей у детей без нефропатии, и максимальной – при наличии протеинурии. Из расчетных каротидных коэффициентов только коэффициент растяжимости имел значимые различия среди всей выборки больных: у детей с ПУ данный показатель был существенно ниже, чем при нормальной экскреции альбумина (4,34 против 5,79 соответственно) и при наличии микроальбуминурии.

Резюмируя вышесказанное, нелишним будет отметить, что нарастание выраженности поражения почек при СД 1 у подростков ассоциируется с толщиной комплекса ин-

Таблица 3

Толщина комплекса "интима-медиа" ОСА, мм, Ме (95% ДИ) в зависимости от наличия дислипидемии

Группа	Дислипидемия		P
	Есть, n=22	Нет, n=34	
1	0,49 (0,48–0,5)	0,5 (0,46–0,51)	0,0891
2	0,5 (0,51–0,56)	0,55 (0,48–0,62)	0,3169
3	0,59 (0,55–0,62)	0,5 (0,51–0,58)	0,0077
4	0,62 (0,6–0,66)	0,56 (0,53–0,56)	0,0001
Все группы	0,58 (0,55–0,61)	0,5 (0,5–0,54)	0,0129

Примечание: использован критерий Колмогорова–Смирнова.

Таблица 4

Сонографические характеристики ОСА, Ме (95% ДИ) в зависимости от наличия нефропатии

Группа	МАУ, n=14	ПУ, n=5	Нет нефропатии, n=28	P
1	–	0,58	0,44 (0,42–0,48)	–
2	0,58 (0,54–0,61) различие убрано	–	0,5 (0,48–0,5)	0,3662
3	0,52 (0,5–0,55)	0,59	0,57 (0,52–0,6)	0,1465
4	0,53 (0,52–0,57)	0,7 (0,64–0,75)*,** различие добавлено	0,59 (0,58–0,61)	0,0001
Все группы	0,53 (0,53–0,57)	0,59 (0,58–0,72)*,**	0,5 (0,48–0,55)	0,0006
Коэффициент растяжимости, Ме (95% ДИ)				
1	–	4,34	6,24 (6,25–7,51)	–
2	5,97 (3,83–8,1)	–	6,82 (5,54–8,09)	1,0
3	4,77	3,07	5,74 (5,02–6,98)	0,0545
4	5,38 (4,61–6,0)	6,09	5,43 (5,3–5,57)	0,1058
Все группы	4,77 (4,43–6,4)	4,34 (3,08–5,93)*,** различие добавлено	5,79 (5,82–7,1)	0,0309

Примечание: * – различия с ячейкой "нет нефропатии"; ** – различия с МАУ. Используются критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни.

Таблица 5

ТИМ ОСА, мм, Me (95% ДИ) в зависимости от наличия нейропатии

Группа	Нейропатия		p
	Есть, n=19	Нет, n=28	
1	0,58	0,49 (0,45-0,49)	0,0005
2	0,63	0,5 (0,5-0,54)	0,0065
3	0,61 (0,59-0,64)	0,5 (0,48-0,54)	<0,001
4	0,58 (0,58-0,64)	0,57 (0,53-0,56)	0,0342
Все группы	0,6 (0,59-0,64)	0,5 (0,49-0,53)	0,1134

Примечание: использован критерий Колмогорова-Смирнова.

тима-медиа и в меньшей степени – с индексом растяжимости.

Аналогичный анализ проведен в зависимости от наличия/отсутствия у больных СД 1 дистальной нейропатии, патогенетически ассоциированной с поражением сосудов (табл. 5). Наиболее значимые различия во всех группах также выявлены по ТИМ, напрямую связанной с нарушением функции эндотелия и с началом атеросклеротических изменений.

Ретинопатия в непролиферативной стадии была диагностирована у 1 больного из 3-й группы и 6 пациентов из 4-й группы; анализ показателей ОСА у детей с ретинопатией и в отсутствие данного осложнения, проведенный в этих группах, каких-либо различий не выявил.

Заключение

Таким образом, результаты исследования позволили выявить сонографические признаки нарушения функции эндотелия сосудов у больных СД 1 подростков при продолжительности заболевания более 5 лет. Это подтверждается увеличением толщины комплекса интима-медиа, которая у большинства длительно болеющих была выше 97 перцентилей (55,6% пациентов в 3-й группе и 69,2% – в 4-й группе).

Снижение эластичности в общих сонных артериях подтверждается меньшими значениями коэффициента растяжимости у пациентов с продолжительностью диабета более 10 лет в сравнении с детьми, болеющими СД 1 менее 3 лет.

Оценка состояния ОСА позволила установить, что наиболее показательным параметром является толщина комплекса интима-медиа, которая увеличивалась при

наличии дислипидемии, протеинурической стадии нефропатии и дистальной нейропатии у больных, особенно при стаже диабета более 5 лет. Расчетные индексы, отражающие сосудистое сопротивление и эластичность артериальной стенки, также изменялись в худшую сторону у подростков с нефропатией.

Литература

1. Балахонова Т.В. Ультразвуковое исследование артерий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2002. – 40 с.
2. Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции // Фарматека. – 2004. – № 6 (84). – С. 14–16.
3. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов // Тер. архив. – 1997. – № 6. – С. 75–78.
4. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Тарбокова А.Ю. и др. Макрососудистая реактивность у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией // Сахарный диабет. – 2001. – № 2. – С. 37–39.
5. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. – М.: Реальное время, 1999. – 279 с.
6. Манухина Е.Б., Малышев Н.Ю., Архипенко Ю.В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите // Вестн. Росс. Акад. Мед. Наук. – 2000. – № 4. – С. 16–21.
7. Folsom A.R., Eckfeldt J.H., Weitzman S. et al. Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity // Stroke. – 1994. – Vol. 25. – P. 66–73.
8. Kawano H., Motoyama T., Hirashima O., Hirai N. et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilatation of brachial artery // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 34, No. 1. – P. 146–54.
9. Pignoli P., Tremoli E., Poli A., Oreste P. et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging // Circulation. – Vol. 74. – P. 1399–1406.
10. Storey A.M., Perry C.J., Petrie J.R. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes. // Brit. J. Diab. Vascul. Dis. – 2001. – Vol. 1, No. 1. – P. 22–27.
11. Toiwinska J., Giowinska B., Urban M. Ultrasonographic evaluation of atherosclerotic changes in carotid and brachial arteries in children with type 1 diabetes // Endokrynol. Diabetol. Chor. Przemiany Materii Wieku Rozw. – 2004. – Vol.10 (1). – P. 21–28.

Поступила 20.09.2011