

5. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 536 с.

6. Спиридонова Н. В. Интегративный подход к изучению гестозов: патогенетически обоснованное лечение и профилактика: Автореф. дис. докт. мед. наук. – Москва, 2007. – 45 с.

7. Douchi T., Kuwahata R., Yamamoto S., Oki T., Yamasaki H. Nagata Y 2002 Relationship of upper body obesity to menstrual disorders // Acta obstet. gynecol. scand. – № 81. – P. 147–150.

8. Formiguera X., Canton A. Obesity: epidemiology and clinical aspects // Best. pract. res. clin. gastroenterol. – 2004. – № 18. – P. 1125–1146.

9. Lashen H., Fear K., Sturdee D. W. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage:

matched case-control study // Hum. reprod. – 2004. – № 19. – P. 1644–1646.

10. Mulders A. G., Laven J. S., Eijkemans M. J., Hughes E. G., Fauser B. C. Patient predictors for outcome of gonadotrophin ovulation induction in women with normogonadotrophic anovulatory infertility: a meta-analysis // Hum. reprod. update. – 2003. – № 9. – P. 429–449.

11. Rich-Edwards J. W., Spiegelman D., Garland M., Hertzmark E., Hunter D. J., Colditz G. A., Willett W. C., Wand H., Manson J. E. Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility // Epidemiology. – 2002. – № 13. – P. 184–190.

12. Thesis M. D. The impact of maternal obesity on vascular and metabolic function throughout pregnancy. – 2008. – P. 182.

Поступила 17.06.2014

*С. Г. КАСАТКИНА, Т. Н. ПАНОВА, С. Н. КАСАТКИН*

## **КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ И УРОВНЯ МОЛЕКУЛ АДГЕЗИИ sICAM-1 И sVCAM-1 У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА В СОЧЕТАНИИ С МАНИФЕСТНЫМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ**

*Кафедра пропедевтики внутренних болезней*

*ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России,  
Россия, 414006, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121;  
тел. 8-905-362-26-02. E-mail: Svetlanaagma@yandex.ru*

С целью изучения зависимости между толщиной комплекса интима-медиа общей сонной артерии и уровнем экспрессии растворимых молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 обследовано 43 больных (9 мужчин и 34 женщины) сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с манифестным тиреотоксикозом в возрасте от 45 до 60 лет (в среднем  $52,47 \pm 5,57$  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-го типа в сочетании с манифестным тиреотоксикозом и требуют своевременного проведения активных профилактических мероприятий.

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

**S. G. KASATKINA, T. N. PANOVA, S. N. KASATKIN**

**CLINICAL-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 WITH CLINICAL HYPERTHYROIDISM**

*Chair of internal medicine propaedeutics with the course of rheumatology  
state budget educational institution of higher professional education*

*«Astrakhan state medical academy» of the Ministry of health and social development of Russia,  
Russia, 414006, Astrakhan, street Bakinskaya, 121; tel. 8-905-362-26-02. E-mail: Svetlanaagma@yandex.ru*

43 patients (9 male and 34 female) with diabetes mellitus of the second type with clinical hyperthyroidism at the age of 45–60 (the average age is  $52,47 \pm 5,57$  years) have been examined with the aim of studying the dependence between the thickness of intima-media complex of a 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 a common carotid artery and the level of adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1 ( $p < 0,05$ ) has been investigated. The obtained

results show that the risk of cardio-vascular diseases is high for patients with diabetes mellitus of the second type with clinical hyperthyroidism and timely active preventive measures against atherosclerosis should be taken.

*Key words:* diabetes mellitus, clinical hyperthyroidism, intima-media complex, adhesion molecules.

### Введение

Тиреотоксикоз — синдром, который встречается при различных патологических состояниях организма человека. Частота тиреотоксикоза в странах Европы и России составляет 1,2%. Но проблема тиреотоксикоза определяется не столько его распространенностью, сколько тяжестью последствий: влияя на обменные процессы, он ведет к развитию тяжелых изменений во многих системах организма (сердечно-сосудистой, нервной, пищеварительной, репродуктивной и др.) [3, 5].

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

Распространенность сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы возрастает, однако вопрос о влиянии нарушения функции щитовидной железы на сосудистые осложнения СД 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 поврежденного 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).

Известно, что основой патогенеза атеросклеротического процесса являются иммунновоспалительные реакции [2, 4].

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) [6]. 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 фи-

зиологических 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 [6].

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-го типа в сочетании с манифестным тиреотоксикозом.

### Материалы и методы исследования

Нами были обследованы 43 пациента с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с манифестным тиреотоксикозом, находившихся на лечении в специализированном эндокринологическом отделении городской клинической больницы № 3 им. С. М. Кирова г. Астрахани в период с 2007 по 2012 год.

Критериями включения в исследование были: верифицированный диагноз СД 2-го типа с лабораторно-инструментальным подтверждением стадий микрососудистых осложнений; подтвержденный диагноз МТ (выявление уровня ТТГ < 0,1 мкМЕ/мл, свободного тироксина (св.Т4) > 22,4 н/моль/л); возраст пациентов до 60 лет; добровольное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения были: пациенты, имевшие в качестве сопутствующей патологии тяжелые нарушения функции печени и почек, 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»ТМ (США) с линейным датчиком 7,5 МГц.

Методом пальпации определяли размеры щитовидной железы, оценивали ее форму, консистенцию, смещаемость, наличие узлов. УЗИ щитовидной железы определяло объем железы, эхогенность, наличие кист, кальцификатов, узлов. Иммуноферментным методом контролировали уровень св. Т4 и ТТГ в сыворотке крови, титр антител к тиреопероксида-

зе (АТ-ТПО), титр антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ). По показаниям осуществляли пункционную биопсию щитовидной железы. Оценивались 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».

Группу сравнения составили 134 больных СД 2-го типа в сочетании с эутиреозом (ЭТ), средний возраст которых составил  $51,46 \pm 5,17$  года, длительность заболевания СД 2-го типа –  $4,23 \pm 5,36$  года. Средний объем ЦЖ 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 клиничко-лабораторные данные (табл. 1).

Всего обследовано 43 человека (34 женщины и 9 мужчин) с СД 2-го типа в сочетании с МТ, из которых 28 человек – с болезнью Грейвса и 15 человек – с ХАИТ, тиреотоксическая фаза. Возраст колебался от 45 до 60 лет (в среднем  $52,47 \pm 5,57$  года), средняя длительность забо-

левания СД 2-го типа составила  $4,41 \pm 5,26$  года. У всех пациентов данной группы наблюдался пониженный уровень ТТГ ( $0,005 \pm 0,67$  мкМЕ/мл) и повышенный св. Т4 ( $34,75 \pm 0,66$  н/моль/л). В группе пациентов СД 2-го типа в сочетании с ДТЗ титр антител к рТТГ составил  $34,5 \pm 0,66$  МЕ/л. Титр АТТПО в группе СД 2-го типа в сочетании с МТ достоверно превышал ( $p < 0,05$ ) нормальные показатели. Средний объем ЦЖ составил  $31,9 \pm 0,55$  мл. Уровень гликемии натощак в данной группе пациентов составил в среднем  $10,5 \pm 0,12$  ммоль/л, постпрандиальная гликемия –  $11,46 \pm 0,48$  ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c) –  $9,51 \pm 0,15\%$ .

Учитывая, 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 ультразвукового исследования ОСА показал, что значение комплекса интима-медиа (КИМ) при поступлении у больных СД 2-го типа +МТ составило  $0,79 \pm 0,11$  мм, что достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в группе больных с СД 2-го типа+ЭТ (табл. 2).

Известно, что под влиянием воспалительных медиаторов эндотелиальные клетки увеличивают выработку молекул адгезии, таких как внутриклеточная молекула адгезии (sICAM-1) и сосудистоклеточная молекула адгезии (sVCAM-1). Эти молекулы усиливают прилипание циркулирующих моноцитов к эндотелию и проникновение моноцитов в интиму сосудов [6].

У больных СД 2-го типа в сочетании с МТ уровень sICAM-1 достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем у больных с эутиреозом.

Таблица 1

### Клиничко-лабораторная характеристика больных СД 2-го типа с МТ ( $M \pm m$ )

Показатели	СД 2-го типа с МТ	СД 2-го типа с ЭТ	Референсные значения
Пол (ж/м)	34/9	90/44	-
Возраст, годы	$52,47 \pm 5,57$	$51,46 \pm 5,17$	-
Длительность СД, годы	$4,41 \pm 5,26$	$4,23 \pm 5,36$	-
HbA1c (%)	$9,51 \pm 0,15$	$8,3 \pm 0,02$	<6,0
ТТГ, мкМЕ/мл	$0,005 \pm 0,67^*$	$2,14 \pm 0,12$	0,2–3,4
Св.Т4, нмоль/л	$31,9 \pm 0,55^*$	$14,67 \pm 0,13$	10,2–22,5
АТТПО, ед/мл	$399,27 \pm 1,76^*$	$23,94 \pm 0,16$	0–30
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$23,4 \pm 1,5^*$	$26,2 \pm 1,8$	-

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой СД 2-го типа + ЭТ.

## Уровень молекул адгезии (sICAM-1 и sVCAM-1) и толщины КИМ (M±m)

Показатели	СД 2-го типа с МТ	СД 2-го типа с ЭТ
КИМ (мм)	0,79±0,1*	0,94±0,28
sICAM-1 (нг/мл)	304,30±5,95*	187,14±10,09
sVCAM-1 (нг/мл)	1581,12±24,45*	1303,15±56,12

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  по сравнению с больными СД 2-го типа+ЭТ.

Уровень молекулы sVCAM-1 у больных СД 2-го типа в сочетании с МТ достоверно ( $p < 0,05$ ) превышал в 1, 2 раза таковой у больных с эутиреозом.

Высокий уровень корреляции обнаружен между уровнем КИМ и уровнем молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 при поступлении (Тэмп=35).

### Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с МТ более выражены маркеры эндотелиальной дисфункции по сравнению с эутиреозом. Указанные особенности могут свидетельствовать о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний для пациентов СД 2-го типа в сочетании с манифестным тиреотоксикозом.

Наличие МТ у больных СД 2-го типа служит дополнительным фактором риска эндотелиальной дисфункции и указывает на необходимость включения в план обследования больных определение уровня молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 даже при отсутствии явных признаков МТ. В дальнейшем это может способствовать своевременному проведению активных профилактических мероприятий и позволит значительно замедлить прогрессирование заболевания и снизить частоту сосудистых осложнений.

Таким образом, изучение влияния манифестного тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему позволит проводить профилактику развития сердечно-сосудистых осложнений и более аргументированно выбирать метод ведения таких больных.

У больных СД 2-го типа в сочетании с МТ уровень sICAM-1 и sVCAM-1 достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем у больных с эутиреозом.

Установлена корреляционная связь между толщиной комплекса интима-медиа и уровнем молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 (Тэмп =35) в группе больных СД 2-го типа в сочетании с МТ.

Уровень молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 может выступать в качестве маркера эндотелиальной дисфункции у больных СД 2-го типа в сочетании с манифестным тиреотоксикозом.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Дадова Л. В. Клиническое значение ультразвуковых доплеровских методов исследования у больных атеросклерозом различных сосудистых бассейнов и сахарным диабетом 2-го 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. Фадеев В. В. Диагностика и лечение токсического зоба // Русский медицинский журнал, [http://www.rusmedserv.com/thyronet/th\\_spec/thyr-4-02-5.html](http://www.rusmedserv.com/thyronet/th_spec/thyr-4-02-5.html).
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. – V. 100. – P. 1132–1133.
5. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in non-pregnant adults: a summary of the evidence for the US Preventive services task force // An. intern. med. – 2004. – Vol. 140. – P. 128–141.
6. 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.

Поступила 30.05.2014