

УДК 616.441-008.61-07-08:616.379-008.61

ВЛИЯНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ТИРЕОТОКСИКОЗА НА МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА МОЛЕКУЛЫ АДГЕЗИИ SICAM-1 И SVCAM У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Касаткина С. Г., Панова Т. Н., Касаткин С. Н.
Астраханская государственная медицинская академия Минздрава России,
ул. Бакинская, 121, Астрахань, Российская Федерация, 414000
(получено 20.09.2013, опубликовано 15.12.2013)*

С целью изучения динамики показателей эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2-го типа с субклиническим тиреотоксикозом на фоне естественного течения и лечения тиреостатиками обследовано 56 больных (12 мужчин и 44 женщины) в возрасте от 45 до 60 лет (в среднем $(51,13 \pm 5,32)$ года). Все пациенты были разделены на две подгруппы: первая подгруппа получала терапию (20 больных) тирозолом, вторая подгруппа динамического наблюдения (36 больных), не получала за период наблюдения терапию тирозолом.

Полученные результаты свидетельствуют о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с субклиническим тиреотоксикозом и требуют своевременного проведения активных профилактических мероприятий.

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

* Svetlanaagma@yandex.ru

Введение

Распространенность субклинического тиреотоксикоза, по данным различных исследований, варьирует от 0,6 до 3,9 % в зависимости от чувствительности метода, используемого для определения тиреотропного гормона (ТТГ), и йодного обеспечения региона [1–4]. По данным Фремингемского кардиологического исследования (Framingham Heart Study), в которое были включены 2007 пациентов 60 лет и старше, подавленный уровень ТТГ был выявлен у 3,9 % пациентов, манифестный тиреотоксикоз – в 0,2 % случаев. В Колорадском исследовании subclinical hyperthyroidism был выявлен у 2,1 % взрослых, из них 20 % принимали препараты тиреоидных гормонов (ТГ) [1–3]. В йоддефицитных регионах распространенность субклинического тиреотоксикоза может быть значительно выше.

По данным наблюдений за пациентами с субклиническим тиреотоксикозом (срок наблюдения от 1 до 4 лет), уровень ТТГ спонтанно повышается примерно в 50 % случаев (хотя нормальный уровень достигается не всегда), остается неизменным у 35 %, тогда как манифестный тиреотоксикоз у данной

группы больных развивается с частотой около 5 % случаев в год [4].

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 [8]. 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 [9].

Наибольшие перспективы в диагностике 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) [10]. 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 [10].

Анализ литературы показывает [11; 12], что наиболее полно описаны изменения, возникающие в сердечно-сосудистой системе под воздействием явного избытка ТГ. Влияние на сердечно-сосудистую систему субклинического тиреотоксикоза изучено недостаточно, а имеющиеся сведения противоречивы [13]. Однако в ряде исследований [14] показано, что данное состояние также сопровождается неблагоприятными явлениями со стороны сердечно-сосудистой системы, клиническую значимость которых еще предстоит выяснить. В связи с этим возникает необходимость дальнейших исследований состояния липидного спектра, показателей центральной гемодинамики, миокардиального и коронарного резервов пациентов с подавленным уровнем ТТГ и нормальными уровнями ТГ. Особый интерес представляют изучение состояния сердечно-сосудистой системы в процессе лечения больных тироксином, а также отработка показаний к его применению и выбор тактики лечения.

Целью исследования явилось изучение динамики показателей эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2-го типа с субклиническим тиреотоксикозом на фоне естественного течения и лечения тиреостатиками.

Материалы и методы

Нами были обследованы 56 пациентов сахарным диабетом 2-го типа с субклиническим тиреотоксикозом, находившиеся на лечении в

специализированном эндокринологическом отделении МУЗ ГКБ №3 им. С.М. Кирова г. Астрахани в период с 2007 по 2011г. В ходе работы также изучались амбулаторные карты данных больных.

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз СД 2-го типа с лабораторно-инструментальным подтверждением стадий микрососудистых осложнений (для диагностики СД 2-го 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 субклинического тиреотоксикоза (СТ) (двукратное выявление уровня ТТГ < 0,1 мкМЕ/мл при нормальном уровне свободного тироксина (св. Т4); добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: пациенты, имеющие 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 определяли объем железы, эхогенность, наличие кист, кальцификатов, узлов. Иммуноферментным методом контролировали уровень свободного тироксина (св. Т4) и ТТГ в сыворотке крови, титра антител к тиреопероксидазе (Ат-ТПО). По показаниям осуществляли пункционную биопсию щитовидной железы. Оценивался в динамике уровень гликемии натощак, постпрандиальной гликемии, показатели липидного спектра.

Все пациенты были разделены на две группы:

- первая группа получала терапию (20 больных) тирозолом. Средняя суточная доза составила 20 мг в сутки (доза подбиралась

индивидуально в зависимости от исходного уровня ТТГ до минимально необходимой для приведения ТТГ к целевому терапевтическому диапазону значений (0,4–4,0 мкМЕ/мл);

- вторая группа динамического наблюдения (36 больных) не получала за период наблюдения терапию тирозолом.

Продолжительность наблюдения составила 12 месяцев. Клинико-лабораторное обследование пациентов обеих подгрупп проводилось в момент включения в исследование и через 1 год.

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

Группу сравнения составили 134 больных СД 2-го типа с эутиреозом (ЭТ), средний возраст – (51,46 ± 5,17) года, длительность СД – (4,23 ± 2,36) года. Средний объем ЦЖ составил (20,1 ± 2,25) 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 связи 2 признаков применяли метод Спирмена. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Возраст больных (12 мужчин и 44 женщины) с СД 2-го типа и СТ колебался от 45 до 60 лет (в среднем (51,13 ± 5,32) года), средняя длительность СД 2-го типа – (4,39 ± 2,13) года. Уровень ТТГ составил (0,07 ± 0,01) мкМЕ/мл, уровень свободного тироксина – (18,96 ± 1,69) н/моль/л. Данные АТ-ТПО в группе СД 2-го типа с СТ – (343,14 ± 12,76) МЕ/мл. Средний объем ЦЖ составил (24,4 ± 0,27) мл. У больных были обнаружены нарушения углеводного спектра крови: уровень гликемии натощак – (7,84 ± 0,14) ммоль/л, постпрандиальная – (9,7 ± 0,68) ммоль/л., НbA_{1c} – (7,4 ± 0,9) % (табл.1).

Сравнительный анализ липидного спектра крови: у пациентов с субклиническим

тиреотоксикозом (СД + СТ) уровень общего холестерина достоверно ниже, чем в группе СД + ЭТ и составляет (4,9 ± 0,62) ммоль/л (p = 0,001). При последующем динамическом наблюдении в группе СД + СТ отмечается уменьшение уровня общего холестерина до (4,2 ± 1,12) ммоль/л (p = 0,005). При лечении тиреостатиками (тирозол) в группе СД + СТ отмечается рост уровня общего холестерина до (5,4 ± 1,32) ммоль/л (p = 0,009).

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика больных СД 2-го типа с СТ (M ± m)

Показатель	СД 2-го типа с СТ	СД 2-го типа с ЭТ	Референсные значения
Пол (ж/м)	44/12	90/44	-
Возраст, годы	51,13 ± 5,32	51,46 ± 5,17	-
Длительность СД, годы	4,39 ± 2,13	4,23 ± 2,36	-
НbA _{1c} , %	7,4 ± 0,9	8,3 ± 1,2	< 6,0
ТТГ, мкМЕ/мл	0,07 ± 0,01*	2,14 ± 0,12	0,2–3,4
Св.Т, нмоль/л	18,96 ± 1,69	14,67 ± 0,13	10,2–22,5
АтТПО, Ед/мл	343,14 ± 12,76*	23,94 ± 3,16	0–30

*p < 0,05 по сравнению с группой СД2 типа + ЭТ

Уровень НbA_{1c} при поступлении в стационар у данных пациентов ниже подобного у эутиреоидных больных и равен (7,4 ± 0,9) % (p = 0,01). При динамическом наблюдении у больных СД 2-го типа + СТ, не получавших лечение тирозолом, через 1 год после выписки отмечалось достоверное увеличение гликированного гемоглобина ((8,3 ± 1,2) % (p = 0,003)), что напрямую коррелирует с показателями КИМ со средней силой связи. В группе больных, получавших тирозол, через 1 год после выписки из стационара уровень НbA_{1c} достоверно снизился ((7,2 ± 0,14) % (p = 0,002)).

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

Значение комплекса интима-медиа (КИМ) при поступлении у больных СД 2-го типа + СТ составило (0,83 ± 0,13) мм (табл. 2). Через 1 год динамического наблюдения данной группы

пациентов отмечалась тенденция к снижению КИМ ((0,80 ± 0,15) мм). В группе пациентов, получавших тирозол, КИМ составил ((0,95 ± 0,22) мм), что достоверно (p = 0,002) выше, чем в группе динамического наблюдения.

Таблица 2

Изменения КИМ у больных СД 2-го типа с субклиническим тиреотоксикозом (мм) (M ± m)

СД 2-го типа + эутиреоз		СД 2-го типа + СТ		
поступление	через 1 год	установл. СТ	Через год	
			динамическое наблюдение	+ тирозол
0,94 ± 0,28	1,35 ± 0,14*	0,83 ± 0,13*	0,80 ± 0,15*	0,95 ± 0,22**

Примечание: *p < 0,05 по сравнению с группой СД 2-го типа + ЭТ; **p < 0,05 по сравнению с группой, не получавшей тирозол

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

У больных СД 2-го типа + СТ уровень sICAM-1 составил ((278,14 ± 16,60) нг/мл), что в 1,5 раза выше, чем у больных с эутиреозом (табл. 3).

Таблица 3

Изменения молекул адгезии у больных СД 2-го типа с субклиническим тиреотоксикозом в зависимости от терапии (нг/мл) (M ± m)

Молекула адгезии	СД2типа + ЭУ		СД2типа + СТ		
	Поступление	Через год	Установл. СТ	Через год динамическое наблюдение	+тирозол
sICAM-1	187,14 ± 10,90	215,1 ± 17,5*	278,14 ± 16,60*	298,5 ± 25,10**	223,13 ± 18,90***
sVCAM-1	1303,15 ± 56,12	1526,64 ± 63,32*	1463,34 ± 59,21*	1608,43 ± 64,12**	1387,35 ± 50,26***

*p < 0,05 по сравнению с группой СД 2 + ЭТ при поступлении;
 **p < 0,05 по сравнению с группой СД 2 + ЭТ через год;
 ***p < 0,05 по сравнению с группой динамического наблюдения

^p < 0,05 по сравнению с группой СД 2+ ЭТ при поступлении;
 ^^p < 0,05 по сравнению с группой СД 2 + ЭТ через год;
 ^^p < 0,05 по сравнению с группой динамического наблюдения

Через 1 год в группе динамического наблюдения СД 2-го типа + СТ обследование показало, что уровень sICAM-1 у больных продолжал достоверно (p < 0,05) увеличиваться и достиг (298,5 ± 25,10) нг/мл, тогда как у больных с эутиреозом значение этого показателя составляло 215,1 ± 17,5 нг/мл. У больных СД 2-го типа + СТ, получавших

тирозол, уровень sICAM-1 достоверно (p < 0,05) снизился по сравнению с таковым в группе динамического наблюдения ((223,13 ± 18,90) нг/мл).

Уровень молекулы sVCAM-1 у больных СД 2-го типа + СТ был в 1,1 раза выше такового у больных с эутиреозом.

Через 1 год в группе больных динамического наблюдения СД 2-го типа + СТ уровень sVCAM-1, достоверно (p < 0,05) увеличился до (1608,43 ± 64,12) нг/мл, по сравнению с пациентами СД 2-го типа (1526,64 ± 63,32), а у больных, получавших тирозол, достоверно (p < 0,05) снизился до (1387,35 ± 50,26) нг/л.

На фоне лечения тиреостатиками отмечается уменьшение уровня молекул адгезии, что подтверждается обратной корреляционной связью средней силы (r = 0,512) с фактом терапии.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют, что у больных сахарным диабетом 2-го типа с субклиническим тиреотоксикозом более выражены маркеры эндотелиальной дисфункции (уровень sICAM-1, sVCAM-1 у больных СД 2-го типа + СТ достоверно (p < 0,05) выше по сравнению с эутиреозом). Указанные особенности могут свидетельствовать о повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний для пациентов с СД 2-го типа и субклиническим тиреотоксикозом.

На фоне лечения тирозолом отмечается уменьшение уровня молекул адгезии, что подтверждается корреляционной связью средней силы (r = 0,512) с фактом терапии. Назначение медикаментозной терапии позволило значительно замедлить прогрессирование заболевания и снизить частоту сосудистых осложнений.

Список литературы

1. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in non-pregnant adults: a summary of the evidence for the US Preventive Services Task Force / M. Helfand // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 140. – P. 128–141.
2. Cooper D. S. Subclinical thyroid disease: consensus or conundrum? / D. S. Cooper // Clin. Endocrinol. – 2004. – Vol. 60. – P. 410–2.
3. Surks M.I., Ortiz E., Daniels G. [et al.].

- Subclinical Thyroid Disease / M. I. Surks, E. Ortiz, G. Daniels [et al.] // – JAMA. – 2004. – Vol; 291: – P. 228–38.
4. Toft A. D. Subclinical hyperthyroidism. / A. D. Toft // New Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 512–6.
 5. Дедов И. И. Сахарный диабет. // И. И. Дедов, М. В. Шестакова. – М. : Универсум Паблишинг. – 2003. – 455 с.
 6. Терещенко И. В. Тиреоидная патология у больных сахарным диабетом / И. В. Терещенко, Е. С. Трефилова // Сахарный диабет, 2001. – № 4. – С. 22–24
 7. Дубов В. В. Особенности тиреоидного статуса при сахарном диабете типа 2: дис. канд.мед.наук. – Самара, 2002. – 102 с.
 8. Никитина Ю. М. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике / Ю. М. Никитина, А. И. Труханова. – Москва, Иваново : Издательство МИК, 2004. – С. 115–135; С. 241–255.
 9. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease / R. Ross // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 115–26.
 10. Tomiyasu H. Effect of anticholesterol therapy on soluble ICAM-1 in chronic stroke patients with hyperlipidemia. / H. Tomiyasu, K. Ishikawa, M. Yamamoto // Tokai J. Exp. Clin. Med. – 2005. – Vol. 30 (1). – P. 63–69.
 11. Влияние тиреотоксикоза на сердечно-сосудистую систему / Е. А. Трошина, Ф. М. Абдулхабирова, Г. А. Мельниченко [и др.] // Российские медицинские вести, 2005. – № 2. – С. 13–20.
 12. Аметов А. С. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе / А. С. Аметов, М. Ю. Кониева, И. В. Лукьянова // Consilium medicum, 2003. – Т. 5, № 11. – С. 34–38.
 13. Трошина Е. А. Состояние сердечно-сосудистой системы при субклиническом тиреотоксикозе / Е. А. Трошина, Ф. М. Абдулхабирова // Кардиолог, 2006. – № 1. – С. 68–73.
 14. Субклинический тиреотоксикоз и сердечно-сосудистая система. / Е. А. Трошина, Ф. М. Абдулхабирова, Л. А. Панченкова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреология, 2006. – № 2. – С. 38–42.

ВПЛИВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ СУБКЛІНІЧНОГО ТИРЕОТОКСИКОЗУ НА МАРКЕРИ СЕРЦЕВО-СУДИННОГО РИЗИКУ У ПАЦІЄНТІВ З САХАРНИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

*Касаткіна С. Г., Панова Т. Н., Касаткін С. Н.
Астраханська державна медична академія МОЗ Росії,
вул. Бакінська, 121, Астрахань, Російська Федерація, 414000*

З метою вивчення показників ендотеліальної дисфункції у хворих із сахарним діабетом 2-го типу із субклінічним тиреотоксикозом на фоні нормального перебігу та лікування тиреостатиками оглянуто 56 хворих (12 чоловіків та 44 жінки) віком від 45 до 60 років (у середньому $(51,13 \pm 5,32)$ року). Пацієнтів було поділено на дві підгрупи: перша підгрупа отримувала терапію (20 хворих) тирозолом; другу підгрупу динамічного контролю (36 хворих) становили хворі, які не отримували терапію тирозолом за період спостереження. Результати підтверджують високий ризик серцево-судинних захворювань для пацієнтів із сахарним діабетом 2-го типу із субклінічним тиреотоксикозом та вимагають своєчасного проведення активних профілактичних заходів.

Ключові слова: сахарний діабет, субклінічний діабет, субклінічний тиреотоксикоз, комплекс інтима-медіа, молекули адгезії.

EFFECT OF DRUG THERAPY SUBCLINICAL HYPERTHYROIDISM ON MARKERS OF CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

*Kasatkina S. G., Panova T. N., Kasatkin S. N.
Astrakhan State Medical Academy,
121 Bakinskya St., Asrtakhan, Russian Federation, 414000*

We examined 56 patients (12 men and 44 women) aged 45 to 60 years (mean 51.13 ± 5.32 years) in order to study the dynamics of indicators of endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes with subclinical hyperthyroidism on the background of the natural course and treatment thyrostatics. All patients were divided into two subgroups: the first subgroup received treatment (20 patients) with tyrosol; a second subgroup of dynamic monitoring (36 patients) did not receive treatment during follow-tyrosol. The results indicate an increased risk of cardio-vascular diseases for patients with type 2 diabetes with subclinical hyperthyroidism and require timely active preventive measures.

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