

Ультрасонография общих сонных артерий у подростков с сахарным диабетом 1 типа

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

¹ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ректор – д.м.н., проф. Артюхов И.П.);
²КГУЗ «Красноярская краевая детская больница» (главный врач – Соловьева Л.А.), г. Красноярск

Цель исследования. Оценить сонографические параметры общих сонных артерий у подростков с сахарным диабетом (СД) 1 в зависимости от продолжительности заболевания и наличия хронических осложнений.

Материалы и методы. Обследовали 56 больных СД1 подросткового возраста с различной продолжительностью заболевания. Исследованы общие сонные артерии (ОСА) в систолу и диастолу минимум в трех сердечных циклах. Оценивали диаметр ОСА, толщину комплекса «интима-медиа» (ТИМ), расчетные коэффициенты растяжимости, жесткости и модуль Юнга. Контрольную группу составили 16 здоровых подростков.

Результаты. Зарегистрирована значимо большая ТИМ с обеих сторон у больных с длительностью СД более 5 лет. Коэффициент жесткости и модуль Юнга не показали существенных различий между группами различной продолжительности заболевания. Коэффициент растяжимости был ниже у пациентов с продолжительностью заболевания более 10 лет (5,38; 95% ДИ: 4,82–5,8) в сравнении с болеющими менее 3 лет (5,82; 95% ДИ: 5,63–7,38; $p=0,04$). Выявлена корреляционная связь альбуминурии с ТИМ ($r=0,32$; $p=0,03$), индексом жесткости ($r=0,43$; $p=0,001$), растяжимости ($r=-0,48$; $p<0,001$), модулем Юнга ($r=0,32$; $p=0,01$). При длительности диабета свыше 5 лет дислипидемия отмечена почти у половины пациентов. ТИМ при наличии гиперлипидемии была значимо больше, чем при нормальных значениях липидов (0,58 и 0,5 мм, $p=0,013$). ТИМ увеличивалась при наличии дистальной нейропатии.

Заключение. Оценка состояния ОСА установила увеличение ТИМ при наличии дислипидемии, протеинурической стадии нефропатии и дистальной нейропатии у подростков с СД1 при длительности заболевания более 5 лет. Расчетные индексы, отражающие сосудистое сопротивление и эластичность артериальной стенки, были связаны с уровнем альбуминурии.

Ключевые слова: сахарный диабет, сонные артерии, ТИМ, альбуминурия.

Ultrasonographic study of common carotid arteries in adolescents with type 1 diabetes mellitus

V.N. Panfilova, A.Ya. Panfilov, S.N. Doroshchenko, T.E. Taranushenko

Aim. To elucidate sonographic characteristics of common carotid arteries in adolescents with type 1 diabetes mellitus (DM1) depending on the duration of the disease and the presence of chronic complications.

Materials and methods. A total of 56 adolescents having DM1 of different duration were examined to evaluate conditions of common carotid arteries (CA) in the systole and diastole during at least 3 cardiac cycles. The following parameters were measured: CA diameter, intima-media thickness (IMT), estimated stretch and stiffness coefficients, Young's modulus. The control group comprised 16 healthy adolescents.

Results. Bilateral increase of IMT was recorded in patients with DM duration over 5 years. Young's modulus, stretch and stiffness coefficients were virtually unrelated to disease duration. In patients having DM for more than 10 years, stretch coefficient was 5.38 (95% DI 4.82–5.8) compared with 5.82 (95% DI 5.63–7.38) in those with DM for less than 3 years ($p=0,04$). The level of albuminuria correlated with IMT ($r=0,32$, $p=0,03$), stiffness coefficient ($r=0,43$, $p=0,001$), stretch coefficient ($r=-0,48$, $p<0,001$), and Young modulus ($r=0,32$, $p=0,002$). Dyslipidemia occurred almost in half of the patients with DM duration over 5 years. In patients with hyperlipidemia, IMT was significantly higher than in patients with normolipidemia (0.58 and 0.5 mm respectively, $p=0,013$). IMT also increased in case of distal neuropathy.

Conclusion. Examination of CA revealed enhanced IMT in adolescents with DM1 over 5 years, dyslipidemia, proteinuric nephropathy, and distal neuropathy. Calculated indices of vascular resistance and arterial wall elasticity were related to the level of albuminuria.

Key words: diabetes mellitus, carotid arteries, IMT, albuminuria.

Поражение сосудов является главной причиной инвалидизации и ранней летальности больных сахарным диабетом (СД). Значимая роль в ее развитии отводится дисфункции эндотелия, обусловленной хронической гипергликемией, приводящей к нарушению синтеза и усиленному разрушению основного вазодилататора – оксида азота. Клинически это проявляется нарушением релаксации артерий и повышенной адгезивностью эндотелия сосуда [1, 2]. Одним из широко используемых методов диагностики эндотелиальной дисфункции является сонографический, преимуществом которого является неинвазивность, получение изображения сосуда в реальном масштабе времени, регистрация скоростных показателей кровотока в выбранном участке сосуда. Большинство исследований функции эндотелия проведено на взрослых пациентах с СД2 [3, 4]; подобные исследования у больных СД1 немногочисленны, особенно это касается пациентов детского и подросткового возраста. Одним из важных параметров оценки является толщина комплекса «интима-медиа» (ТИМ), ультразвуковые размеры которой соответствуют гистологическим структурам [5]. ТИМ увеличивается при атеросклеротических изменениях сосудов, нарушениях углеводного обмена даже у молодых людей и у детей. Изменения прогрессируют с возрастом [6], однако нет сведений, насколько быстро происходят изменения ТИМ в течение тяжелого хронического заболевания, такого как СД1.

Целью исследования была оценка сонографических параметров общих сонных артерий у подростков с СД1 в зависимости от продолжительности заболевания и наличия хронических осложнений болезни.

Таблица 1

Толщина комплекса «интима-медиа», мм, Ме (95% ДИ) у детей с сахарным диабетом			
Группы	ТИМ ОСА		
	Справа	Слева	Усредненная ТИМ
1	0,49 (0,44–0,51)	0,5 (0,46–0,53)	0,5 (0,45–0,51)
2	0,5 (0,5–0,55)	0,5 (0,52–0,58) [^]	0,5 (0,51–0,56)
3	0,57 (0,54–0,61) ^{* ** ^}	0,57 (0,52–0,61) ^{* ^}	0,57 (0,54–0,6) ^{* ** ^}
4	0,55 (0,54–0,6) ^{* ^}	0,57 (0,56–0,62) ^{* ** ^}	0,58 (0,55–0,6) ^{* ** ^}
Контроль	0,51 (0,49–0,52)	0,51 (0,48–0,51)	0,51 (0,49–0,52)
p	0,0006	0,0099	0,0019

Примечание: *различия с 1-й группой, **различия со 2-й группой, ^различия с контролем. Использован критерий Краскела–Уоллиса

Материалы и методы

Проведено сонографическое исследование сонных артерий у 56 больных СД1 подросткового возраста. В зависимости от продолжительности заболевания пациенты распределены на 4 группы: 1 группу (n=11) составили подростки, болеющие СД1 ≤3 лет; 2 группа (14 больных) представлена пациентами с длительностью заболевания 3–5 лет; 3 группа (18 человек) – 5–10 лет; 4 группа (13 больных) – >10 лет. Контрольную группу составили 16 здоровых подростков. Общие сонные артерии (ОСА) исследовались в систолу и диастолу минимум в трех сердечных циклах. Определялись: диаметр ОСА, ТИМ, расчетные коэффициенты растяжимости, жесткости и модуль Юнга.

Таблица 2

Распределение больных, n (%) по процентильным величинам ТИМ					
Группы	Процентильный интервал (абсолютные значения ТИМ, мм)				
	<3 (0,41)	3–25 (0,41–0,476)	25–75 (0,476–0,529)	75–97 (0,529–0,556)	>97 (0,556)
1	2 (18,2)	3 (27,3)	3 (27,3)	1 (9,1)	2 (18,2)
2	–	–	8 (57,1)	2 (4,1)	4 (28,6)
3	1 (5,6)	1 (5,6)	4 (22,2)	1 (5,6)	10 (55,6)
4	–	–	3 (23,1)	–	9 (69,2) [*]
p	0,219	0,275	0,189	0,725	0,045
Все	3 (5,4)	4 (7,1)	18 (32,1)	4 (7,1)	25 (44,6)

Примечание: *различия с 1-й группой. Использован критерий Краскела–Уоллиса

Таблица 3

Коэффициент корреляции Спирмена, r (p) между показателями метаболического контроля и сосудистыми характеристиками ОСА				
Показатели	HbA _{1c}	ХС	ТГ	АУ
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)

Статистический анализ результатов обследования осуществлялся непараметрическими методами (после проверки данных на нормальность распределения), с использованием критериев Краскела–Уоллиса, Колмогорова–Смирнова.

Результаты исследования и их обсуждение

Группы обследованных были сопоставимы по возрасту (медиана возраста больных – 14,1 г. в 1-й группе, 15,7 и 14,7 г. во 2-й и 3-й группах соответственно, 16,1 г. у больных 4 группы, в контроле – 14 г.) и качеству компенсации (медиана гликоге-моглобина HbA_{1c} – 10,8–8,3–9,6–8,8% от 1-й к 4-й группе; $p=0,3462$). Систолический и диастолический диаметры ОСА при сравнении между группами больных и с группой контро-ля не имели статистических различий ($p=0,0921$ и $p=0,3609$ соответственно). Разница систолического и диастолического диаметров ОСА, напротив, была значимой в каждой из групп обследованных, что свидетельствует о достаточной экскур-сии артериальной стенки и отсутствии выраженных морфо-логических изменений.

ТИМ является более тонким показателем, отражающим мор-фологические особенности ОСА. Оценка ТИМ затруднена из-за отсутствия общепринятых нормативов для подростков. Нормативы ТИМ для взрослых младше 30 лет составляют: <0,5 мм для женщин и <0,55 мм для мужчин. При сравнении между группами (табл. 1) зарегистрирована значимо большая ТИМ с обеих сторон у пациентов длительностью СД1 более 5 лет, в срав-нении с группой здоровых подростков и больными 1-й и 2-й групп. Следует отметить, что медианы ТИМ у подростков 3-й и 4-й гр. были больше нормативных значений для взрослых людей.

Так как известно, что значения ТИМ увеличиваются с воз-растом, сравнение ТИМ ОСА подростков с нормативами для взрослых сочтено некорректным, поэтому были рассчитаны процентильные интервалы по значениям ТИМ здоровых детей, нормальные показатели (в пределах 25–75 проценти-лей) составили 0,476–0,529 мм. Распределение больных по полученным процентильным интервалам (табл. 2), в 1-й и 2-й группах было достаточно равномерным, с преобладанием во 2-й группе пациентов, ТИМ которых находилась в пределах 25–75 перцентилей (57,1%). По-иному распределились паци-енты 3-й и 4-й групп (со стажем СД1 свыше 5 и 10 лет) – более

Таблица 4

Толщина комплекса «интима-медиа» ОСА, мм, Ме (95% ДИ) в зависимости от наличия дислипидемии			
Группы	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	0,58 (0,55–0,61)	0,5 (0,5–0,54)	0,0129

Примечание: использован критерий Колмогорова–Смирнова

чем у половины из них ТИМ была выше 97 перцентилей (55,6% в 3-й группе и 69,2% в 4-й группе). Межгрупповое сравнение количества пациентов выявило статистически зна-чимую разницу только в процентильном интервале «выше 97», где количество больных в 4-й группе было выше, чем среди подростков со стажем до 3 лет ($p=0,045$).

В соответствии с представленными данными исследова-ния каротидных артерий у подростков с СД1 следует отме-тить, что после 5–10 лет течения заболевания у большинства пациентов выявляются изменения сосудистой стенки (увели-чение размера комплекса «интима-медиа»), что, возможно, является отражением начальных атеросклеротических про-цессов в сосудах.

Коэффициент жесткости и модуль Юнга, используемые для оценки эластичности сонных артерий, не показали существенных различий между группами; исключение соста-вил коэффициент растяжимости, который был ниже у паци-ентов с продолжительностью заболевания более 10 лет (5,38; 95% ДИ: 4,82–5,8) в сравнении с болеющими менее 3 лет (5,82; 95% ДИ: 5,63–7,38; $p=0,0379$). Данный показатель свидетель-ствует о меньшей эластичности сосудов – в данном случае ОСА – у больных с большей длительностью СД1.

Проведен корреляционный анализ взаимосвязей сосуди-стых параметров ОСА с основными метаболическими пока-зателями, характеризующими компенсацию и осложнения СД (табл. 3). Выявлена взаимосвязь ТИМ с показателями альбю-минурии ($r=0,32$; $p=0,03$). С уровнем экскреции альбумина кор-релировали также расчетные коэффициенты ОСА – индекс жесткости ($r=0,43$, $p=0,001$), растяжимости ($r=-0,48$, $p<0,001$),

Таблица 5

Сонографические характеристики ОСА, Ме (95% ДИ) в зависимости от наличия нефропатии				
Группы		Нефропатия		p
	МАУ, n=14	ПУ, n=5	Нет, n=28	
ТИМ, мм, Ме (95% ДИ)				
1	–	0,58	0,44 (0,42–0,48)	–
2	0,58 (0,54–0,61)*	–	0,5 (0,48–0,5)	0,0005
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)**	0,59 (0,58–0,61)	0,0001
Все	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)	0,1877
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	4,77 (4,43–6,4)	4,34 (3,08–5,93)*	5,79 (5,82–7,1)	0,0309

Примечание: *различия с ячейкой «нет нефропатии», **различия с МАУ. Использован критерий Краскела–Уоллиса

Таблица 6

ТИМ ОСА, мм, Ме (95% ДИ), в зависимости от наличия нейропатии			
Группы	Нейропатия		Р
	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	0,6 (0,59–0,64)	0,5 (0,49–0,53)	0,1134

Примечание: использован критерий Колмогорова–Смирнова

модуль Юнга ($r=0,32$, $p=0,01$). Корреляционные коэффициенты ТИМ и индексов ОСА могут свидетельствовать о причастности эндотелиальной дисфункции к генезу нефропатии.

Распределение пациентов в зависимости от качества компенсации углеводного обмена, оцениваемого по показателю гликированного гемоглобина HbA_{1c} , статистических различий не выявило, что 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 [7]. Одним из таких параметров, изучаемых в ряде исследований [7–9], является гиперлипидемия. Нами проведено определение сонографических показателей в зависимости от наличия дислипидемии у больных. Стабильная дислипидемия выявлена у 22 (39,3%) всех обследованных, при этом при длительности СД свыше 5 лет измененные концентрации липидов отмечены почти у половины пациентов (в 3-й группе 46,7%, и в 4-й группе – 61,5% больных).

Из рассмотренных сосудистых характеристик различия со статистической значимостью отмечены только по величине ТИМ (табл. 4): у пациентов с длительностью диабета до 5 лет показатели ТИМ были сопоставимыми, тогда как при более продолжительном сроке болезни ТИМ была значимо больше при наличии дислипидемии ($p=0,0077$ и $p=0,0001$ в 3-й и 4-й группах соответственно). Указанные различия сохранялись при анализе всей выборки пациентов – ТИМ при наличии гиперлипидемии составила 0,58 мм и при нормальных значениях липидов – 0,5 мм ($p=0,0129$).

Учитывая результаты корреляционного анализа, где выявлены взаимосвязи между индексами резистентности и жесткости артерий с уровнем альбуминурии, проведено исследование для сопоставления всех сонографических сосудистых характеристик при нефропатии (табл. 5). Обследованные подростки распределены на 3 подгруппы: не имеющие нефропатии, больные с нефропатией на уровне микроальбуминурии (МАУ) и

протеинурии (ПУ). Существенные различия между указанными подгруппами отмечены по показателям ТИМ, которая была наименьшей у детей без нефропатии, и, напротив, при наличии ПУ данный показатель был максимальным. Из расчетных каротидных индексов 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), при этом у пациентов с МАУ анализируемый индекс занимал промежуточное значение (4,77) без статистической значимости.

Резюмируя проанализированные показатели следует отметить, что нарастание выраженности поражения почек при СД1 у подростков ассоциируется с ТИМ и в меньшей степени – с индексом растяжимости.

Нами проведен анализ особенностей функционирования периферических артерий в зависимости от наличия дистальной нейропатии, патогенетически ассоциированной с поражением сосудов (табл. 6). Наиболее значимые различия во всех группах, как и при нефропатии, выявлены по величине ТИМ, напрямую связанной с нарушением функции эндотелия и с началом атеросклеротических изменений.

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

Заключение

Выявлено нарушение функции эндотелия сосудов у больных с СД1 подросткового возраста при продолжительности заболевания более 5–10 лет. Это подтверждается увеличением ТИМ у пациентов с длительностью диабета более 5 лет, при этом у большей части данного контингента больных ТИМ была выше 97 перцентилей (55,6% пациентов в 3-й группе и 69,2% – в 4-й группе).

Снижение эластичности ОСА отмечено также по значениям коэффициента растяжимости, который был ниже у пациентов с продолжительностью заболевания более 10 лет в сравнении с детьми, болеющими СД1 менее 3 лет.

Оценка состояния ОСА позволила установить, что наиболее зависимым параметром была ТИМ, которая увеличивалась при наличии дислипидемии, протеинурической стадии нефропатии и дистальной нейропатии у больных, особенно при длительности СД1 более 5–10 лет. Расчетные индексы, отражающие сосудистое сопротивление и эластичность артериальной стенки, также изменялись в худшую сторону у подростков с нефропатией.

Литература

1. 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.
2. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция – важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов. // Тер. Архив. – 1997. – № 6. – С. 75–78.
3. Storey A.M., Perry C.J., Petrie J.R. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes. // The British J. of Diab. and Vascul. dis. – 2001. – V.1, № 1. – P. 22–27.
4. Карпов Р.С., Кошельская О.А., Тарбокова А.Ю., Ефимова Е.В. и соавт. Макрососудистая реактивность у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией. // Сахарный диабет. – 2001. – № 2. – С.37–39.
5. 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. – V. 74. – P.1399–1406.
6. 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. – V.25. – P. 66–73.
7. 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.
8. To wi ska J., G owi ska 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. – V.10, №1. – P. 21–28.
9. Балахонова Т.В. Ультразвуковое исследование артерий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Автореф. дисс. ... д-ра мед.наук. – М., 2002. – 40 с.