

наступления смерти. Длительное токсическое воздействие этанола на органы-мишени, в конечном итоге, ведет к функциональной недостаточности и несостоятельности их. Знание патогенетических основ и танатогенеза при алкогольной болезни, изучение морфологических признаков поражения «органов — мишеней» позволяет эксперту дифференцированно подходить к диагностике и постановке диагноза хронической алкогольной интоксикации, где декомпенсация и патология одного органа должна быть выставлена как основная нозологическая единица при формулировке судебно-медицинского диагноза.

#### ВЫРАЖАЮ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТЬ:

Коневу В. П. — профессору, д. м. н., зав. кафедрой судебной медицины с курсом правоведения ГОУ ВПО ОмГМА за рецензирование и интеллектуальную поддержку в написании данной статьи.

#### Литература

1. Валишева Л. С., Вихерт А. М., Швалева В. Н. и др. Внезапная смерть при алкогольной кардиомиопатии. Судебно-медицинская экспертиза. 1981; 2: 25-28.
2. В. А. Клевно, С. С. Абрамов, Д. В. Богомолов, В. Н. Звягин и др. Актуальные и наиболее перспективные научные направления судебной медицины. Судебно-медицинская экспертиза. 2007; 50: 1: 3-8.
3. Г. В. Морозов, В. Е. Рожнов, Э. А. Бабани. Алкоголизм. М.: Медицина, 1983; 432с.
4. Г. Г. Автандилиш, О. В. Заиратияни, Л. В. Кактурекши. Оформление диагноза: Учебное пособие. М.: Медицина, 2004; 304с.
5. Гальчиков Ю. П., Москвина И. В. Морфофистохимические изменения коры головного мозга при остром отравлении алкоголем. Сб. Лабораторные исследования объектов судебно-медицинской экспертизы. Горький, 1985; 102-105.
6. Зороастров О. М. Экспертиза острой смертельной алкогольной интоксикации при исследовании трупа. Тюмень. 2003; 176с.
7. Зороастров О. М. Критерии диагностики острого отравления этиловым алкоголем как причины смерти. Судебно-медицинская экспертиза. 2005; 2: 16-18.
8. Моисеева В. С. Алкогольная болезнь. М.: Медицина, 1990 г.
9. Новоселов В. П., Савченко С. В., Хамович О. В. Патоморфология миокарда в диагностике отравлений этанолом и его метаболитами. Новосибирск, 2005, 169с.
10. Непомнящих Л. М., Е. Л. Душникова, Д. Е. Семенов. регенераторно-пластическая недостаточность сердца. Москва, 2003 г.
11. Roischild M. A., Schreiber S. S. Oratz M. Alcohol inhibition of protein synthesis. Clin. Toxicol. 1975; 8: 349-357.
12. Shaper A. G. Alcohol as reason mortality from cardiovascular diseases. The review of the perspective data. Brit. J. Addict. 1990; 7: 837-847.
13. Schoppel M., Maisch B. Alcohol and the Heart. Herz. 2001; 26: 347-352.

## Клинико-диагностическое значение индекса толщины интима-медиа при сахарном диабете 2 типа

Н. Ю. Трельская<sup>1</sup>, П. Е. Трельский<sup>1</sup>, А. Н. Дмитриев<sup>2</sup>, С. В. Беляева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> МУ ГКБ № 40 г. Екатеринбург;

<sup>2</sup> ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава, г. Екатеринбург.

## Intima-media thickness in Type 2 Diabetes Mellitus: diagnostics OF endothelial dysfunction and evaluation OF efficacy of the treatment

N. Trelskaya, P. Trelskiy, A. Dmitriev, S. Belyaeva

City Clinical Hospital №40, Medical State Akademie of Ural, Yekaterinburg

#### Резюме

**Цель исследования:** оценить влияние нарушений углеводного обмена на состояние ИТИМ при СД 2 типа.

**Результаты:** У сопоставимых по возрасту, уровню ОХ, С-пептида и АД ср. 18 больных СД 2 типа и 18 пациентов с АГ без нарушений углеводного обмена исследовано состояние ИТИМ общих сонных артерий с помощью 2-мерной ультразвуковой визуализирующей системы с высоким разрешением «Sonoline 60». Установлено более существенное увеличение ИТИМ, диффузное утолщение интимы и значительное сужение просвета сосудов, к тому же носившее при СД 2 типа системный характер.

Высказывается критическое отношение к диагностическим возможностям ТК УЗДГ «слепым» Допплером и мнение о целесообразности определения ИТИМ для оценки влияния терапии на функцию эндотелия.

**Ключевые слова:** СД 2 типа, дисфункция эндотелия, ИТИМ.

#### Summary

**Background:** The cardiovascular changes are the cause of the most serious and fatal type 2 diabetes complications. Therefore it's of

Н. Ю. Трельская — к. м. н., гл. эндокринолог ГУЗ г. Екатеринбург;

П. Е. Трельский — врач отделения лучевой диагностики МУ ГКБ №40 г.

А. Н. Дмитриев — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней №1 ГОУ ВПО «УГМА» Росздрава

С. В. Беляева — врач отделения лучевой диагностики МУ ГКБ №40.

great importance to study the features of the development of these alternations, to select simple diagnostic criterion to indicate systemic lesion in bloodstream and efficacy of treatment.

**Objective:** We designed this study in order to determine the effect of impaired carbohydrate metabolism on intima-media thickness (IMT) in type 2 diabetes mellitus (T2DM).

**Methods:** Of 36 participants ages 47–69 years (18 patients with T2DM and 18 normoglycemic hypertensive control subjects) matched for age and sex were included in this study. C-peptide, insulin (IRI), hemoglobin A1c, and routine clinical parameters were determined at baseline. We used ultrasound system «Sonoline 60» connected with 10.5 MHz linear array transducer. ITM was measured on the far wall of both the right and left common carotid arteries over a length of 1 cm on the reference site located 2 cm below the bifurcation. The measurement on the left and right arteries were averaged to obtain a combined value for all two arteries. Statistical analyses were done using software package SPSS 13.0 for Windows.

**Results:** Patient with T2DM had significantly higher carotid IMT ( $1.97 \pm 0.2$  versus  $1.6 \pm 0.8$ ;  $p=0.0001$ ), diffuse thickening of intima and significant vascular stenoses, moreover stenoses were disseminated in T2DM. IRI and HDL-C level showed a significant correlation ( $r=0.38$ ,  $p=0.03$  and  $r=0.41$ ,  $p=0.02$ , respectively) with IMT in patient with T2DM. IRI level was independently related to IMT ( $\beta=0.38$ ,  $t=2.1$ ;  $p=0.04$ ).

**Discussion:** Identified by Doppler study abnormalities of the brachiocephalic vessels in T2DM, such as significant increase in IMT, allow to speculate about several crucial issues of diagnostics and treatment. Thus, firstly, taking into account disseminated type of arteriosclerotic stenoses, we are justified to suppose that there is the substantial restriction of the collateral circulation development. Secondly, in view of diffuse type of vascular lesion, we considered transcranial Doppler ultrasonography by «blind» methods, which not are able to evaluate the flow gradients, to be not informative. In the third place, we can objective estimate the efficacy of the treatment aimed at endothelial dysfunction reduction by means of the ITM assessment.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, endothelial dysfunction, ITM.

## Введение

В мире неуклонно возрастает количество людей, страдающих сахарным диабетом, и к 2030 году ожидается, что число заболевших превысит 350 млн. человек [1]. Наиболее тяжелые и фатальные осложнения сахарного диабета обусловлены изменениями в сердечно-сосудистой системе, поэтому важно оценить особенности формирования этих изменений для проведения последующей адекватной терапии. В связи с этим важно выбрать доступный диагностический критерий, отражающий системность изменений в сосудистом русле. Индекс толщины интима-медиа (ИТИМ) периферических артерий, особенно сонной артерии, относится к показателям прогноза заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями [2]. Кроме того, этот показатель отражает органические сосудистые изменения, в частности, степень выраженности атеросклеротического процесса [3].

**Цель исследования:** оценить влияние нарушений углеводного обмена на состоянии ИТИМ при СД 2 типа.

## Материалы и методы

Обследовано 38 человек, сопоставимых по возрасту, уровню артериального давления, уровню общего холестерина (ОХ) и С-пептида, из которых 18 страдали СД 2 типа, средней степени тяжести (группа А) и 18 человек не имели нарушений углеводного обмена (группа сравнения — группа В).

У пациентов обеих групп были исследованы:

- ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ),
- $\text{АД}_{\text{ср.}} = 0,42 \times (\text{АД}_{\text{сист.}} - \text{АД}_{\text{диаст.}}) + \text{АД}_{\text{диаст.}}$ ,
- уровень триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ) и липопротеидов высокой

плотности (ЛПВП) (ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Immunochemistry Systems» фирмы «Beckman Coulter», США);

- уровень С-пептида и (иммуноферментным методом на диагностических системах фирмы «DSL», США) с оценкой результатов на спектрофотометре «Multiscan» фирмы Lab-systems» (Финляндия);

- уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) на автоматическом анализаторе ADVIA Cetaur фирмы Bayer (Германия (хемолуминисцентным методом с использованием диагностических наборов фирмы Bayer);

- уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) — методом катионообменной хроматографии низкого давления на автоматическом анализаторе «Glycomat DS5» фирмы «Drew»;

- исследование ИТИМ проводили с помощью датчика L 10-7,5 МГц в затемненной комнате после предварительного 10-минутного отдыха. ИТИМ обеих общих сонных артерий (в участке на 2 см ниже бифуркации) измерялся на дальней стенке протяженностью в 1 см. с помощью 2-мерной ультразвуковой визуализирующей системы с высоким разрешением «Sonoline 60».

Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета программ SPSS 13.0 for Windows.

## Результаты исследования и их обсуждение

Статистическая характеристика групп обследованных представлена в таблице.

Анализом исследовавшихся показателей было установлено, что у больных СД 2 типа

(группа А) ожирение и дислипидемия (гипертриглицеридемия и уровень снижения ЛПВП) были более выраженными, чем у пациентов без нарушения углеводного обмена (группа Б). Кроме того, у больных СД 2 типа было отмечено существенное повышение уровня ИРИ, свидетельствующее о наличии у них синдрома инсулинорезистентности (ИР).

При сравнении ИТИМ было выявлено значительное его увеличение в группе больных СД 2 типа. При этом были выявлены существенные различия в характере изменений, в первую очередь касающихся эндотелия. На рис. 1 и 2 представлены снимки общей сонной артерии больного СД 2 типа и больного гипертонической болезнью без СД. На рис. 3 наиболее отчетливо видны изменения интимы при СД 2 типа, которые проявлялись в диффузном ее утолщении и значительном сужении просвета сосуда и имели не локальный, а системный характер. Последнее примечательно тем, что в настоящее время нарушение эндотелиальной функции относится к ранним признакам сосудистой патологии при СД 2 типа и лежит в основе изменения сосудистого тонуса, адгезии лейкоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов («усиления артериального утолщения» при СД — по V.Mullan et al., 2002) [4].

Корреляционным анализом установлена взаимосвязь ИТИМ у больных СД 2 типа с уровнем ИРИ ( $r=0,38$ ;  $p=0,03$ ) и уровнем ЛПВП ( $r=0,41$ ;  $p=0,02$ ), а методом множественной регрессии — влиянию ИРИ на ИТИМ ( $\beta=0,38$ ;  $t=2,1$ ;  $p=0,04$ ). Эти данные согласуются с результатами исследований других авторов, допускающих, что хроническое субклиническое воспаление является частью синдрома ИР, инициирующего усиление эндотелиальной дисфункции при СД 2 типа: провоспалительные цитокины и белки острофазовой реакции вовлекаются во множественные патологические

метаболические пути формирования ИР, включая регуляцию активности инсулина, образование реактивных перекисей, определяя активность липопротеинлипазы [5]. Более ранними исследованиями показано, что синдром ИР ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией и характеризуется, в том числе, снижением биологической активности оксида азота и субнормальной эндотелийзависимой вазодилатацией. При этом избыточное образование свободных жирных кислот (СЖК) было отнесено к одному из механизмов снижения способности эндотелиальных клеток генерировать биологически активный оксид азота. Кроме того, было установлено, что эндотелиальная дисфункция коррелировала с плохим постпрандиальным подавлением СЖК, и это позволило предположить, что триглицериды (ТГ) синтезируются и откладываются в эндотелиальных клетках в течение постпрандиального периода, когда СЖК и инсулин совместно повышаются [6]. Была также выявлена высокая взаимосвязь между чувствительностью к инсулину и интраабдоминальным жиром [7].

Известно, что эндотелиальная дисфункция играет важную роль в патофизиологии атеросклероза [4], а в формировании эндотелиальной дисфункции при наличии СД имеется ряд особенностей. В первую очередь, это относится к метаболическим факторам: в условиях гипергликемии сосудистые эндотелиальные клетки редуцируют свою способность к транспорту глюкозы, тем самым защищая свое внутриклеточное окружение от уничтожающих эффектов возрастающей продукции свободных радикалов и конечных продуктов гликозилирования [8]. Последние изменяют структуру интра- и экстрацеллюлярных молекул, усиливают окислительный стресс, модулируют клеточную активность, экспрессию цитокинов и ростовых факторов через рецептор-зависимые и рецептор-независимые патологические пути [9].

Таблица Значения исследовавшихся показателей ( $M \pm \sigma$ ) в группах

Показатели	Группа А (n=18)	Группа Б (n=18)	p
Возраст, годы	57±1,2	56±1,8	p=0,8
ИТИМ, у.е.	1,97± 0,2	1,6±0,8	p=0,000
АД ср., мм рт. ст.	101±13,7	100±8,1	p= 0,8
ИРИ, пиоль/л	33,2±16	14,1±4,5	p= 0,000
С-пептид, нг/мл	2,2±1,4	1,8±0,8	p=0,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,8±3,6	24,2±3,0	p=0,02
HbA1c, %	8,6±1,2	5,0± 0,6	p=0,000
ОХ, моль/л	5,7±1,8	5,3±0,1	p=0,3
ЛПВП, моль/л	0,99±0,09	1,4±0,3	p=0,000
ТГ, моль/л	2,8±0,7	2,0±0,4	p=0,01

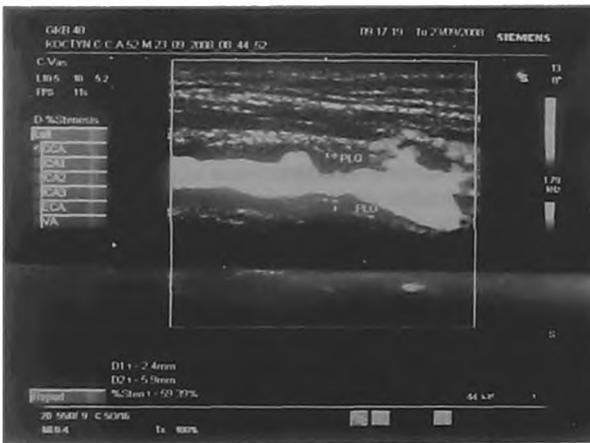
Рисунок 1. Изображение сонной артерии больного АГ без нарушения углеводного обмена



Рисунок 2. Изображение сонных артерий больного СД 2 типа



Рисунок 3. Изображение сонных артерий больного СД 2 типа



Таким образом, выявленные при СД 2 типа с помощью УЗДГ изменения брахицефальных сосудов в виде значительного увеличения ИТИМ позволяют обсудить ряд важных диагностических и лечебных моментов. Во-первых, так как сужение просвета сосудов при СД 2 типа носит системный характер, имеется основание предполагать существенное уменьшение возможностей развития коллатерального пути кровоснабжения. Во-вторых, в связи с диффузным характером изменения сосудистой стенки представляется малоинформативным проведение ТК УЗДГ «слепым» Допплером, не позволяющим определить градиенты кровотока. В-третьих, с помощью исследования ИТИМ в динамике можно объективно оценить эффективность лечебных мероприятий по уменьшению признаков эндотелиальной дисфункции — основы всех сосудистых осложнений при сахарном диабете.

## Литература

1. Yach D., Stuckler D., Brownell K. D. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat. Med.* 2006; 12: 62-66.
2. Straub D., Meyerhans A., Bundi B., Schmid H.P., Frauchiger B. Prediction of cardiovascular morbidity and mortality comparison of the internal carotid artery resistive index with the common carotid artery intima-media thickness. *Stroke.* 2006; 37: 800-805.
3. Graner M., Varpula M., Kahri J., Salonen R.M., Nyyssonen K., Nieminen M.S., Taskinen M.R., Syvanne M. Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97: 624-629.
4. Mullan B. A., Young I. S., Fee H., McCance D. R. Ascorbic acid reduces blood pressure and arterial stiffness in type 2 diabetes [Text]. *Hypertension.* 2002; 40: 804.
- Alpert E., Gruzman A., Riahi Y., Blejter R., Aharoni P., Weisinger G., Eckel J., Kaiser N., Sasson S. Delayed autoregulation of glucose transport in vascular endothelial cells. *Diabetologia.* 2005; 48: 752-755.
5. Dehghan A., Kardys I., de Maat M. P. M., Uitterlinden A. G., Sisbrands E. J.G., Bootsma A. H., Stijnen T., Hofman A., Schram M. T., Witteman J. C. M. Genetic variation, C-reactive protein levels and incidence of diabetes. *Diabetes.* 2007; 56: 872-878.
6. Monti L. D., Landoni C., Setola E., Galluccio E., Lucotti P., Sandoli E.P., Origgi A., Lucignani G., Piatti P/M., Fazio F. Myocardial insulin resistance associated with chronic hypertriglyceridemia and increased FFA levels in type 2 diabetic patients. *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol.* 2004; 287: H1225-1231.
7. Bloomgarden Z. T. Inflammation, atherosclerosis and aspects of insulin action. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2312-2319.
8. Alpert E., Gruzman A., Riahi Y., Blejter R., Aharoni P., Weisinger G., Eckel J., Kaiser N., Sasson S. Delayed autoregulation of glucose transport in vascular endothelial cells. *Diabetologia.* 2005; 48: 752-755.
9. Schrijvers B. F., an S. de Vriese, Flyvbjerg A. From hyperglycemia to diabetic kidney disease: the role of metabolic, hemodynamic, intracellular factors and growth factors/cytokines. *Endocrine Reviews.* 2004; 25: 971-1010.