

# Иммуновоспалительные маркеры атеросклероза у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и сахарным диабетом 2 типа

Л.А. Чугунова, Н.А. Галицина, О.Ю. Сухарева, А.П. Князева, М.В. Шестакова

ГУ Эндокринологический научный центр  
(дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Сахарный диабет 2 типа (СД 2) характеризуется высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): ИБС, инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и др. Это позволило Американской ассоциации сердца (АНА), АТ III NСЕР (2001) признать наличие СД 2 эквивалентом высокого риска сосудистых осложнений, сопоставимым с таковым при манифестных ССЗ [1, 2]. Высокий риск ИБС у пациентов с СД 2 по сравнению с популяцией без СД связан с увеличенной распространенностью традиционных факторов риска, таких как ожирение, дислипидемия, гипертония, а также наличием ассоциированных дополнительных факторов риска: инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулинемии, гипергликемии. Однако совокупность этих факторов полностью не объясняет очень высокий риск ССЗ, характерный для СД 2 [3]. Предполагается, что при СД 2 могут быть важны нетрадиционные, так называемые «новые», факторы риска. К «новым» факторам риска относятся биохимические (гипергомоцистеинемия), иммуновоспалительные маркеры (высокочувствительный С-реактивный белок (hs-СРБ), фактор некроза опухоли, сывороточный амилоид А, интерлейкины 6 и 8, молекулы адгезии – VCAM 1 и 2, ICAM1, Е-селектин, Р-селектин), а также факторы нарушенной коагуляции (фибриноген, фактор Виллебранда, ингибитор активатора тканевого плазминогена). В исследовании ARIC, направленном на изучение ассоциаций нетрадиционных факторов риска ИБС при СД, установлено, что «новые» факторы риска могут быть как предикторами ССЗ при СД 2 [4, 5], так и звеньями патогенеза в развитии СД 2, ИБС и атеросклероза [3, 6].

Наиболее доступным методом оценки ранних атеросклеротических изменений артерий [7] является измерение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии (ОСА), при этом подразумевается, что уровень ТИМ не отражает стенозирующего процесса, а демонстрирует вовлеченность слоев интимы и медии сосудистой стенки. Исследования показывают, что ТИМ коррелирует с сердечно-сосудистой заболеваемостью и имеет прогностическую ценность для оценки риска сердечно-сосудистых событий [8-11]. Высокая корреляция атеросклероза сонных артерий с изменениями в других сосудистых регионах делает определение

ТИМ адекватным методом для изучения атеросклероза как системного заболевания, что особенно ценно при СД 2. При должной стандартизации достоверными являются измерения ТИМ по задней стенке дистального сантиметра ОСА. По рекомендациям ESH – ESC (European Society of Hypertension – European Society of Cardiology), нормальной считается величина толщины комплекса интима-медиа меньше 0,9 мм [12].

Задачей нашего исследования было сопоставление структурных (ТИМ) и иммуновоспалительных маркеров атеросклеротического процесса в группах пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) и пациентов с СД 2 с различной выраженностью сосудистых осложнений.

## Материалы и методы

Обследованы группы пациентов с НТГ (n=14, средний возраст  $54,65 \pm 13,8$  лет), группа пациентов с СД 2 без макрососудистых осложнений (n=12, средний возраст  $52,8 \pm 15,6$  лет), группа СД 2 с макрососудистыми осложнениями (ИБС, инсульт в анамнезе, облитерирующие заболевания нижних конечностей) (n=32, средний возраст  $58,2 \pm 10,7$  лет) и контрольная группа (n=10), сопоставимая по полу, возрасту и без документированных ССЗ, АГ и СД 2.

Определение уровня молекул адгезии (ICAM-1 и VCAM) проводилось иммуноферментным методом с использованием наборов ELISA; уровень hs-СРБ определяли твердофазным иммуноферментным методом. Измерение величины ТИМ проводилось методом УЗ высокого разрешения на аппарате SONOS 5500 (Н/Р) в В-режиме в дистальном сантиметре общей сонной артерии (ОСА) слева с расчетом среднего значения ТИМ, измеренной в трех различных сердечных циклах.

Статистическая обработка проводилась с помощью статистической программы Graphpad с расчетом среднего значения  $\pm$ SD, t- критерия для нормально распределенных переменных и критерия Манна-Уитни для непараметрических измерений.

## Результаты

Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Группы пациентов достоверно не различались по возрасту, показателям липидного обмена, группы пациентов с СД 2 – по качеству контроля гликемии (HbA1c) и длительности диабета.

В табл. 2 представлены данные о концентрации

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика обследуемых групп				
Параметр	Контрольная группа (n=10)	НТГ (n=14)	СД 2 без макрососудистых осложнений (n=12)	СД 2 с макрососудистыми осложнениями (n=32)
Возраст, лет	56.0±8.4	56.2±11.8	59.54±7.9	60.3±8.4
НЬ А1с, %	НД	НД	7.8±0.62	7.75±1.23
Длительность АГ, лет	0	9.16±6.3	9.9±5.78	11.89±5.7
Длительность СД, лет	0	0	7.0±4.1	10.7±6.45
ХС, ммоль/л	5.4±0.68	5.8±1.09	5.96±0.97	6.1±1.22
ЛПВП, ммоль/л	1.54±0.25	1.51±0.51	1.34±0.31	1.18±0.28
ЛПНП, ммоль/л	3.34±0.93	3.71±0.23	3.65±0.49	3.9±1.07

НД – нет данных

Таблица 2

Показатель	Контрольная группа (n=10)	НТГ (n=14)	СД 2 без макрососудистых осложнений (n=12)	СД 2 с макрососудистыми осложнениями (n=32)
ТИМ, мм	0.59±0.23	0.79±0.24#	0.8±0.1#	1.01±0.21*#
hs-CРБ, мг/л	0.76±0.05	2.22±1.8#	2.59±1.58#	4.19±2.3*#
ICAM1, нг/мл	190±60	318,6±70,2#	283±59.1#	446,4±160*#
VCAM1, нг/мл	554±173	715±122#	717±127#	1007.46±245*#

\*p<0.05 по сравнению с группами НТГ и СД 2 без осложнений. #p<0.05 по сравнению с группой контроля.

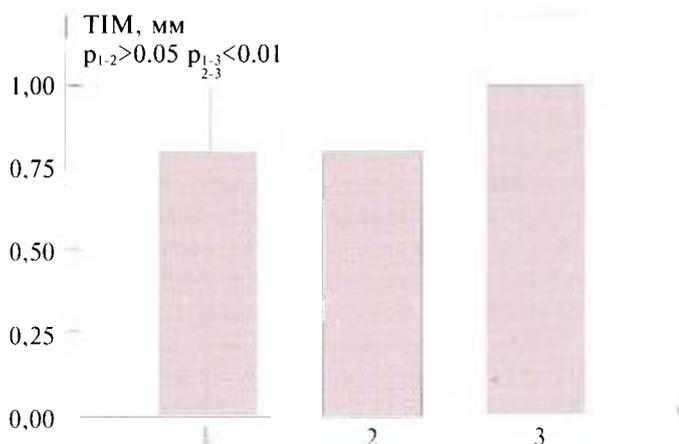


Рис. 1. Величина ТИМ у больных с НТГ (1), с неосложненным СД 2 (2) и СД 2 с макрососудистыми осложнениями (3).

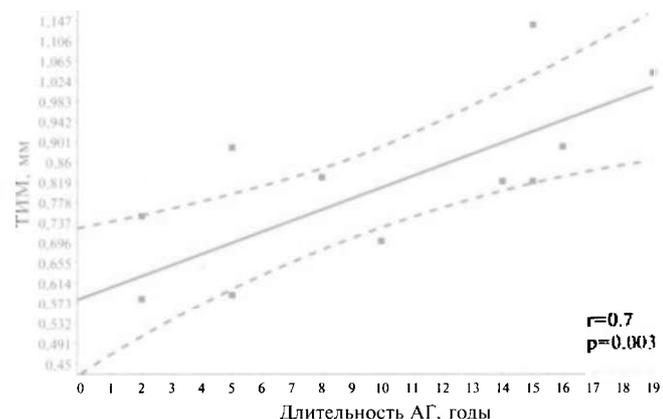


Рис. 2. Корреляционная зависимость ТИМ и длительности АГ в группе лиц с НТГ.

иммуновоспалительных маркеров атеросклероза в сыворотке крови и ТИМ в сравниваемых группах больных.

У пациентов с НТГ и пациентов с СД 2 без макрососудистых осложнений средняя величина ТИМ достоверно не различалась, но значимо превышала показатели в контрольной группе (рис.1). Максимальные значения ТИМ отмечались в группе пациентов с СД 2 с макрососудистыми осложнениями (1.01±0.2 мм), что было достоверно выше (p<0.01), чем в группе с НТГ и у пациентов с СД 2 без макрососудистых осложнений.

Достоверной корреляционной зависимости между ТИМ и уровнем НЬА1с обнаружено не было; в то же время отмечена корреляция между длительностью артериальной гипертензии и величиной ТИМ у пациентов с СД 2 (r =0.4, p=0.05) и пациентов с НТГ (r =0.7, p<0.05) (рис. 2 и 3).

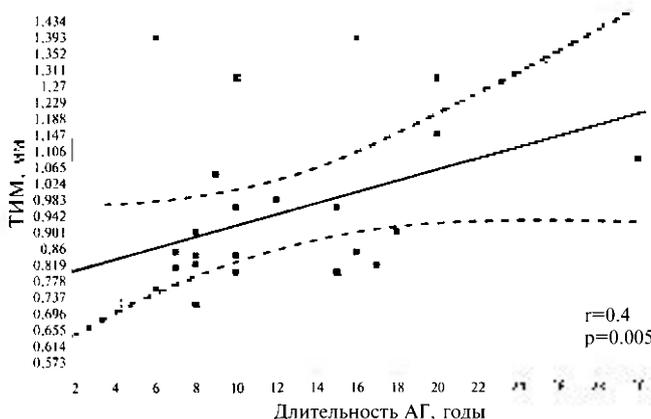


Рис. 3. Корреляционная зависимость ТИМ и длительности АГ в группе лиц с СД 2.

При сравнении уровня hs-CРБ в подгруппах пациентов с СД 2 без макрососудистых осложнений и группе с макрососудистыми осложнениями отмечено, что достоверно более высокие значения имеют место у последних, при этом группы НТГ и СД 2 без макрососудистых осложнений были сопоставимы по уровню hs-CРБ. В обследуемых группах достоверной корреляционной зависимости между концентрацией hs-CРБ и ТИМ не было ( $r=0,17$ ,  $p=0,08$ ). Однако отмечалась тенденция к положительной ассоциации величины ТИМ и уровня hs-CРБ в группе пациентов с СД 2 с макрососудистыми осложнениями ( $r=0,26$ ,  $p=0,057$ ).

Во всех группах больных концентрации молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 достоверно превышали контрольные значения (в 1,5 раза в группах НТГ и неосложненного СД 2 и приблизительно в 2 раза – в группе СД 2 с макрососудистыми осложнениями). Группа СД 2 с макрососудистыми осложнениями характеризовалась максимальными значениями концентрации молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 (рис. 4). Достоверной корреляционной зависимости между уровнем молекул адгезии и показателями ТИМ не было.

## Обсуждение

Результаты многочисленных международных исследований показали, что ТИМ является надежным маркером, свидетельствующим о развитии атеросклероза как в бассейне сонных артерий, так и в других сосудистых регионах. Исследователи British Regional Heart Study [13] установили, что ТИМ в ОСА прямо коррелирует с риском развития инсульта и предшествующим инсультом, тогда как ТИМ во внутренней сонной артерии (ВСА) и наличие атеросклеротической бляшки (АСБ) в большей степени ассоциируется с факторами риска развития ИБС. Обнаружена достоверная связь между ТИМ и ишемией миокарда при физической нагрузке у лиц

старшего возраста с бессимптомной ИБС. Регрессионный анализ показал, что прирост ТИМ на каждые 0,1 мм ассоциируется с увеличением риска положительного результата нагрузочной пробы или клинического проявления ИБС практически в 2 раза, даже при нивелировании эффектов возраста, артериальной гипертензии и эффекта гиполипидемической терапии [14]. Большое число исследований продемонстрировало влияние факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на величину ТИМ. Исследователями Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group в 1999 г. у больных СД показана тесная корреляция ТИМ с возрастом, курением, длительностью СД и гипертензии, повышением ЛПНП. Показана достоверная взаимосвязь пульсового давления и ТИМ независимо от возраста и других параметров АГ [15]. Растет число доказательств прогностической ценности ТИМ в отношении развития ИМ и инсульта. В финском исследовании высказано предположение, что увеличение максимальной ТИМ задней стенки ОСА на 0,1мм соответствует возрастанию риска развития инфаркта миокарда на 11% [16]. Сходные данные были получены при анализе данных ARIC и Роттердамского исследований [10]. Средняя величина ТИМ более 1 мм связана с возрастанием риска будущих сердечно-сосудистых событий практически в 2 раза; в отношении больных СД 2 такие исследования не проводились.

В нашем исследовании величина ТИМ имела максимальные значения в группе пациентов с СД 2 и макрососудистыми осложнениями (АГ, инсульты, инфаркты миокарда в анамнезе). У этих больных величина ТИМ превышала 1 мм, что согласуется с данными о прогностической роли ТИМ как маркера высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Обнаруженная нами достоверная прямая корреляционная взаимосвязь величины ТИМ и длительности АГ и отсутствие корреляционной зависимости ТИМ от уровня HbA1c свидетельству-

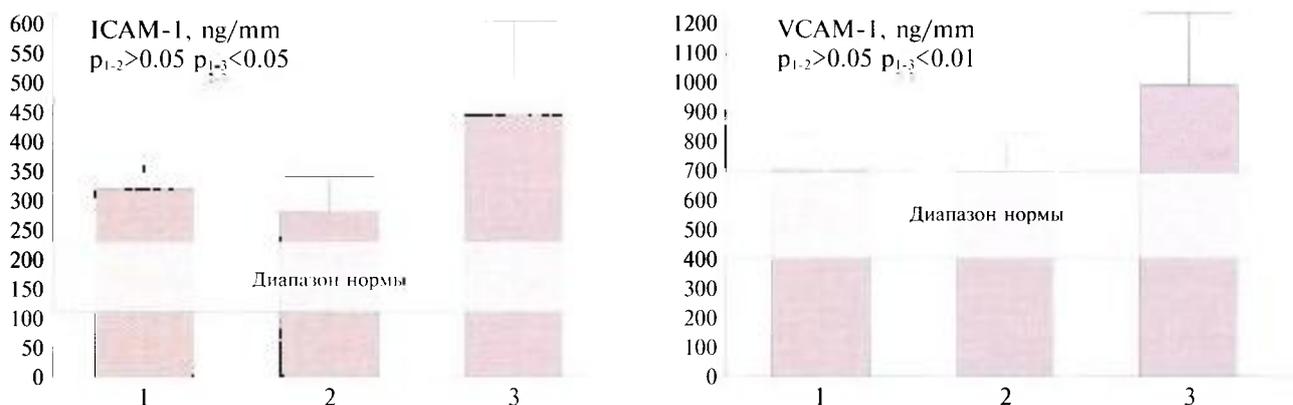


Рис. 4. Концентрации молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1 в группах больных с НТГ (1), с неосложненным СД 2 (2) и СД 2 с макрососудистыми осложнениями (3).

ют о большей значимости АГ нежели метаболических нарушений в формировании атеросклеротического процесса в крупных магистральных сосудах.

В исследовании японских авторов было показано, что ТИМ достоверно выше в группе пациентов с СД 2 и ИБС (подтвержденной результатами коронарографии) по сравнению с пациентами с СД 2 без ИБС [17], что согласуется с нашими данными. Полученные нами результаты количественного измерения ТИМ сопоставимы с результатами Роттердамского исследования и исследования IRAS, где также не отмечалось значимых различий между значениями ТИМ в группах НТГ и неосложненного СД 2 [10,18].

Дополнительным фактором риска развития атеросклеротических осложнений, указывающим на воспалительный механизм их прогрессирования, является уровень hs-СРБ [19]. По данным исследования ARIC, уровень hs-СРБ имеет высокую прогностическую ценность у лиц без СД, однако у пациентов с СД 2 этот фактор изучен недостаточно [20]. Стандарт определения hs-СРБ имеет пределы измерения 3,0-5,0 мг/л. В большинстве исследований показано, что чем выше уровни hs-СРБ, тем выше риск развития сердечно-сосудистого события. Согласно Американской ассоциации сердца (АНА), нормальные диапазоны hs-СРБ и связанного риска следующие: уровень hs-СРБ ниже 1,0 мг/л – пациент имеет низкий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний; уровень hs-СРБ между 1,0 и 3,0 мг/л – пациент имеет средний риск; уровень hs-СРБ выше 3,0 мг/л – пациент имеет высокий риск.

По нашим данным, уровень hs-СРБ у больных с НТГ и СД 2 без осложнений, равный 2,2 – 2,6 мг/л, свидетельствовал о среднем риске развития осложнений, у пациентов с СД 2 и макрососудистыми осложнениями, превышавший 4 мг/л – о высоком риске ССЗ. Наши данные согласуются с результатами других исследований, показавших, что повышение уровня hs-СРБ связано с увеличенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, внезапной смерти и заболеваний периферических сосудов. Результаты крупномасштабных исследований, такие как Multiple Risk Factor Intervention Study (MRFIT), Physicians Health Study and Women's Health Study, продемонстрировали, что высокий уровень hs-СРБ может быть предиктором первого инфаркта миокарда и инсульта у мужчин и любых сердечно-сосудистых событий у женщин. Американская ассоциация сердца (АНА) признает, что hs-СРБ представляет собой единственный воспалительный маркер, который может использоваться как независимый сердечно-сосудистый фактор риска ССЗ (АНА/ Center for Disease Control and Prevention, 2003) [21, 22].

Наряду с hs-СРБ активно изучаются эндотелиальные маркеры воспаления – молекулы адгезии, актив-

но участвующие в ранних этапах атерогенеза. При воздействии специфического стимула на поверхности эндотелиальных клеток экспрессируются специфические адгезивные молекулы, которые взаимодействуют с лигандами лейкоцитов и тромбоцитов, вызывая прилипание клеток крови к сосудистой выстилке. Молекулы адгезии подразделяются на 3 основные группы: семейство селектинов (включая E-LAM и LECCAM), группа интегринов (в том числе LFA-1), супергенное семейство иммуноглобулинов (ICAM-1 и VCAM). Экспрессия ICAM1 (межклеточных молекул адгезии 1 типа) выявляется во всех типах атеросклеротических бляшек; большое значение в развитии атеросклероза придается VCAM1 (сосудистым молекулам адгезии 1 типа), гиперэкспрессия которых играет важную роль и в процессе формирования атеросклеротической бляшки и в тромбообразовании. Ранее нами было показано, что молекулы адгезии ICAM1 и E-селектин играют немаловажную роль в развитии диабетических микроангиопатий [23]. В данном исследовании мы оценили возможное участие молекул адгезии в формировании макрососудистых осложнений при СД. Наши данные показали, что повышенная экспрессия как ICAM1, так и VCAM1 имеет место уже на стадиях НТГ и СД 2 без осложнений, а максимальные значения растворимых молекул адгезии выявляются у пациентов с СД 2 и макрососудистыми осложнениями. Эти результаты согласуются с данными других исследований, которые показали зависимость между растворимой ICAM1 и манифестной ИБС [24]. В нашем исследовании, как и в исследовании ARIC, не было обнаружено зависимости между уровнем ТИМ и концентрацией растворимой VCAM1 [25]. Однако, по данным исследования HOORN, высокий уровень VCAM1 у больных СД 2 ассоциирован с риском сердечно-сосудистой смерти [26], что может быть связано с развитием каротидного атеросклероза и кальцификации аорты [27]. Вопрос о прогностической ценности выявления высокого уровня растворимых молекул адгезии остается недостаточно изученным и требует проведения долгосрочных исследований.

Вероятно, на современном этапе развития медицинских знаний для ранней оценки сердечно-сосудистого прогноза у больных СД 2 уже недостаточно ориентироваться только на наличие традиционных факторов риска (уровень HbA1c, АД и липиды крови). Необходимо определять также и иммунновоспалительные маркеры атеросклероза, которые могут предшествовать сосудистым осложнениям и свидетельствовать о высоком риске их развития. Дальнейшее исследование необходимо, чтобы определить, имеется ли возможность клинического вмешательства для коррекции воспалительных факторов риска и поможет ли их модификация улучшить прогноз и снизить частоту сердечно-сосудистых осложнений при СД 2.

## Выводы

1. Величина ТИМ на стадии НТГ сопоставима с ТИМ у пациентов с СД 2 без макрососудистых осложнений, что может свидетельствовать о наличии атеросклеротических изменений артериальной стенки уже на ранних стадиях нарушений углеводного метаболизма.

2. Достоверная корреляционная зависимость величины ТИМ с длительностью АГ и отсутствие таковой с уровнем компенсации углеводного обмена (HbA1c) позволяет предположить, что артериальная гипертония вносит больший вклад в формирование

макрососудистых осложнений при СД 2, чем метаболические нарушения.

3. Высокая концентрация иммуновоспалительных маркеров атеросклероза (hs-СРБ, адгезивных молекул VCAM1 и ICAM1) у пациентов с СД 2 с макрососудистыми осложнениями позволяет использовать количественное определение этих показателей в качестве маркеров выраженности атеросклеротического процесса. Комплексное определение ТИМ, hs-СРБ, молекул адгезии при СД 2 следует использовать для формирования групп очень высокого сердечно-сосудистого риска.

## Литература

1. AHA Conference Proceeding: Prevention Conference VI Diabetes and Cardiovascular Disease Writing Group III: Risk Assessment in Persons With Diabetes
2. Executive Summary. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-2497.
3. Fonseca T A. Risk factor for Coronary Heart Disease in Diabetes Ann Intern Med 2000; 133:2
4. Saito I, Folsom A R at all. Nontraditional risk factors for Coronary Heart Disease incidence among person with diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study Ann. Intern. Med 2000;133:81-9
5. Stern M.P. Diabetes an cardiovascular disease. The 'common soil' hypothesis. Diabetes 1995;44: 369-78
6. Pearson T A at all. Marcers of inflammation and Cardiovascular Disease: Applicaton to Clinical and Public Health Practice Circulation 107:499-511, 2003
7. Poredos P, Kek A, Verhovc R. Morphological and functional changes of the arterial wall in subjects at risk of atherosclerosis and in patients with peripheral artery occlusive disease. Vasa 1997;26:271-6
8. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. Circulation 2000;101:E16-E22.
9. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. Am J Epidemiol 1997;146:483-94.
10. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation 1997;96:1432-7.
11. O'Leary D, Polak J, Kronmal R, Manolio T, Burke G, Wolfson S Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study. N Engl J Med 1999;340:14-22.
12. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension/ Guidelines Committee/J Hypertens 2003;21 (6): 1011-1053
13. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, Dhanjal S, Griffin M, Belcaro G, Rumley A, Lowe GD: Carotid paque, intima-media thickness, cardiovascular risk actors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. Stroke. 1999;30:841-850
14. Nagai Y, Metter RJ, Earley CJ et al. Increase carotid intima-media thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. Circulation 1998;98:1504-9.)
15. Nagai Y, Metter RJ, Earley CJ et al. Increase carotid intima-media thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. Circulation 1998;98:1504-9.
16. Salonen J.T., Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. Arterioscler Thromb 1991;11:1245-9.)
17. Mitsuhashi N Onuma Coronary Artery Disease and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Japanese Type 2 Diabetic Patients Diabetes Care 25:1308-1312, 2002
18. Wagenknecht LE at all. Impaired Glucose Tolerance, type 2 Diabetes, and Carotid Wall thicknes IRAS- The Insulin Resistance Atherosclerosis Study Diabetes Care 21: 1812-1818, 1998
19. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. Circulation 1998;97:2007-2011
20. Folsom AR, Aleksic N, Catellier D, Juneja HS, Wu KK. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. Am Heart J 2002;144:233-238.
21. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulatory markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. N Engl J Med 2004;350:1387-1397
22. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003;107:499-511.
23. Шестакова М.В., Кочемасова Т.В., Горелышева В.А. и соавт. Роль молекул адгезии (ICAM -1 и Е-селектина в развитии диабетических микроангиопатий. Терапевтический архив: 2002;6:24-27.
24. Blankenberg S., Rupprecht H., Circulating Cell Adhesion Molecules and Death in Patients With Coronary Artery Disease Circulation. 2001;104:1336
25. Hwang S J Circulating Adhesion Molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in Carotid Atherosclerosis and Incident Coronary Heart Disease Cases The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study Circulation. 1997;96:4219-4225.)
26. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, et al. Increased levels of soluble vascular cell adhesion molecule 1 are associated with risk of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Hoorn study. Diabetes., 2000; 49: 485-491
27. Irene M. van der Meer; Moniek P.M. Inflammatory Mediators and Cell Adhesion Molecules as Indicators of Severity of Atherosclerosis The Rotterdam Study Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2002;22:838