

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО І ПУРИНОВОГО ОБМІНУ З ВИРАЖЕНІСТЮ ОЗНАК МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

В.А. Чернишов, Л.В. Богун

*ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», Харків
Харківська медична академія післядипломної освіти*

Ключові слова: гіперглікемія, гіперурикемія, метаболічний синдром, ішемічна хвороба серця.

Синдром гіперглікемії (ГГл) поєднує три типи порушень вуглеводного обміну: високу ГГл натще, порушення толерантності до глюкози (ПТГ) і цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Експерти ВООЗ розробили конкретні діагностичні критерії для виявлення кожного із цих проявів синдрому ГГл [31]. Однак протягом кількох років метаболічний синдром (МС) може існувати без синдрому ГГл, що пов'язано з компенсаторною гіперінсулінемією (ГІ). Подальше прогресування ІР сприяє виникненню ГГл внаслідок виснаження компенсаторного механізму (секреція інсуліну підшлунковою залозою починає знижуватися). Найважливішу роль у прогресуванні інсулінорезистентності (ІР) і виникненні ГГл при МС відіграє абдомінальне ожиріння (ОЖ) [2].

ЦД є найпоширенішою метаболічною патологією, причому у зв'язку з постарінням популяції, частішанням випадків ОЖ і переважно малорухомим способом життя його поширеність постійно зростає [4].

Як ЦД 2 типу, так і переддіабетичні форми синдрому ГГл формуються і перебігають на тлі МС, що виникає раніше. З цієї причини в усіх цих пацієнтів вже є абдомінальне ОЖ, дисліпопротеїдемія (ДЛП), артеріальна гіпертензія (АГ), порушення гемостазу або навіть атерогенні ускладнення МС. Але якою мірою вираженість ознак МС чи особливості його клінічного перебігу залежать від наявності або відсутності синдрому ГГл, залишається нез'ясованим питанням.

Повідомяється про взаємозв'язок між гіперурикемією (ГУ) та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), але досі немає жодного дослідження, яке б довело точну роль сечової кислоти (СК) у розвитку ССЗ. На сьогодні є дані про значну асоціацію ГУ зі смертю від усіх причин, ішемічної хвороби серця (ІХС), інсульту, хвороб печінки й ниркової недостатності. Встановлено, що ГУ є ва-

гомим чинником ризику (ЧР), що скорочує тривалість життя [28]. Взаємозв'язок ГУ з ССЗ лишається суперечливим. СК, як свідчать результати сучасних досліджень, може виступати додатковим несприятливим прогностичним фактором у хворих з АГ. Гіпотезу про те, що зниження рівня СК запобігає ССЗ, на сьогодні не перевірено. Більше того, поглиблений аналіз літературних даних не підтверджує причинної ролі СК у розвитку ССЗ. СК, можливо, відображає або інтегрує різні ЧР чи впливає на них у разі взаємодії їх [12].

Часті випадки ознак МС серед хворих з ГУ дають змогу припустити, що вони є частиною синдрому ІР. Однак, як свідчать результати окремих досліджень, внесок СК як додаткового компонента МС несуттєвий [19].

Мета роботи — уточнити можливий взаємозв'язок порушень вуглеводного і пуринового обміну з вираженістю ознак МС у хворих на ІХС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 65 пацієнтів (47 чоловіків і 18 жінок) віком від 32 до 72 років (середній вік $53,0 \pm 2,0$ року) з ІХС у поєднанні з ознаками МС (АГ, абдомінальним ОЖ, ДЛП, порушеннями вуглеводного обміну у вигляді ЦД 2 типу або ПТГ). Хворих обстежено у відділенні популяційних досліджень Інституту терапії ім. Л.Т. Малої АМН України. Діагноз ІХС встановлено на підставі характерних скарг, відповідного анамнезу, даних фізикального обстеження, результатів інструментальних методів обстеження (електрокардіографії, ехокардіографії, велоергометрії чи добового моніторування електрокардіографії). Клінічним виявом ІХС у залучених в дослідження осіб була стабільна стенокардія напруження I—IV функціональних класів (ФК). Для діагностики ознак МС всім пацієнтам вимірювали артеріальний тиск (АТ) (систоличний — САТ і діастолічний — ДАТ) за методом М.С. Короткова,

проводили антропометричні вимірювання, зокрема визначали зріст, масу тіла, окружність талії (ОТ). Для діагностування ОЖ і визначення його ступеня застосовували індекс маси тіла (ІМТ) або індекс Кетле, який розраховували за співвідношенням маси тіла (кг) до зросту (м), що піднесений у квадрат. ОТ вимірювали в положенні стоячи, на середині відстані між нижнім кінцем грудної клітини і гребенем клубової кістки по середньоаксіялярній лінії. Кров на біохімічні дослідження забирали із ліктьової вени вранці натще, не раніше ніж через 12 год після останнього приймання їжі.

Для уточнення ДЛП всім хворим визначали рівні загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) ферментативним методом на автоаналізаторі Humareader (Німеччина) з використанням наборів фірми Humareader (Німеччина). Вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) (ммоль/л) розраховували за формулою W.T. Friedewald: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22)$, де $\text{ТГ}/2,22$ — це вміст холестерину (ХС) у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) [13]. Фенотип ДЛП встановлювали за класифікацією D.S. Fredrickson із сучасними доповненнями [1]. Для детальнішої характеристики порушень ліпідного обміну додатково обчислювали вміст ХС у складі не-ЛПВЩ (тобто у складі ЛПДНЩ + ЛПНЩ) за різницею між ЗХС і ХС ЛПВЩ. З урахуванням притаманних МС ліпідних порушень у вигляді підвищених рівнів ТГ і зниженого вмісту ХС у складі ЛПВЩ, розраховували величину співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ. Рівні глюкози (Гл) і СК визначали відповідно глюкозооксидазним та фосфорновольфрамовим методами. Тест толерантності до глюкози проводили за рекомендаціями ВООЗ [31]. Наявність МС виявляли у пацієнта на підставі рекомендацій Міжнародної діабетичної федерації (2005) [5].

Для діагностування супутніх до порушення вуглеводного і пуринового обміну патологічних станів (стеатозу печінки, сечокам'яної хвороби, хронічного пієлонефриту) використовували ультразвуковий метод на апараті «LOGIQ-5» (General Electrics, США) у поєднанні зі звичайними клінічними аналізами крові та сечі, аналізом сечі за Нечипоренком.

Залежності від вмісту Гл і СК у плазмі венозної крові натще хворих розподілено на чотири групи: I група ($n = 14$) — рівні Гл і СК нормальні, II ($n = 17$) — нормальний рівень Гл у поєднанні з підвищеним рівнем СК, III ($n = 15$) — підвищений рівень Гл за нормального рівня СК і IV група ($n = 19$) — підвищення вмісту в крові як Гл, так і СК. Підвищеним у чоловіків вважали рівень СК, більший за 0,420 ммоль/л, у жінок — вищий за 0,340 ммоль/л. Клінічну характеристику цих груп хворих наведено в табл. 1. До дослідження хворі не змінювали харчових і шкідливих звичок, окрім пацієнтів із ЦД 2 типу, котрі намагалися дотримувати дієтичного режиму та обмежити шкідливі звички. Біохімічне дослідження крові проведено

на тлі вживання антиангінальних і гіпотензивних засобів, дезагрегантів, метаболічних препаратів, цукрознижувальних та почасти гіполіпідемічних ліків. Жоден із хворих до дослідження не використовував урикозостатичних і/або урикозуричних засобів (див. табл. 1).

Статистичну обробку отриманих даних виконано з використанням комп'ютерної програми Statistica. Вірогідність різниць оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Взаємозв'язок між показниками встановлювали за коефіцієнтом кореляції Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЕ ОБГОВОРЕННЯ

Як свідчать результати дослідження з використанням діагностичних критеріїв МС, запропонованих Міжнародною діабетичною федерацією (2005) [5], серед 36 (55,4%) хворих з ГУ повна форма МС спостерігалася у 11 (30,5%) пацієнтів і неповна — у решти 25 (69,5%) осіб. Серед 34 (52,3%) хворих з ГГл повну форму МС виявлено у 12 (35,3%) випадках, у 22 (64,7%) обстежених МС був у неповній формі. Повну форму МС переважно мали жінки — 15 (65,2%) із 23, причому при повній формі МС, яка супроводжувалася ГУ (11 хворих), 6 (54,5%) осіб були жіночої статі. За даними літератури, серед осіб з подагрою МС, встановлений за критеріями NСЕР/АТР III [27], поширений з частотою 62,8% (51,9—73,6%), тоді як у випадках без подагри цей показник становить 25,4% (23,5—27,3%). В нашому дослідженні переважали випадки ГУ без подагри (3 (8,3%) із 36 пацієнтів). Вважається, що такі складові МС, як абдомінальне ОЖ, АГ та ЦД 2 типу найчастіше буває у хворих з ГУ [10]. Причому в міру збільшення вмісту СК у крові ризик виникнення МС зростає. Так, відомо, що чоловіки з рівнем СК $> 0,67$ ммоль/л мають підвищений у 3,91 разу ризик розвитку МС, порівняно з чоловіками, у яких концентрація СК в крові не перевищує 0,51 ммоль/л. Рівень СК у жінок понад 0,4 ммоль/л супроводжується зростанням ризику МС в 2 рази [20]. В нашому дослідженні в разі перевищення рівня СК у чоловіків більше, ніж 0,42 ммоль/л ризик виникнення МС збільшувався в 2,45 разу, в той час як у жінок з концентрацією СК понад 0,34 ммоль/л це збільшення було менше вираженим — в 1,7 разу.

Під час пошуку можливого взаємозв'язку порушень вуглеводного і пуринового обміну з вираженістю ознак МС не встановлено вірогідних відмінностей між групами за величиною ОТ (табл. 2). ГУ асоціювала з вірогідно більшим ІМТ (спостерігалася підвищення останнього на 8,6% ($P < 0,05$) серед пацієнтів II групи порівняно з I групою). Як ГГл, так і ГУ (IV група) супроводжувалися вірогідним збільшенням вираженості ОЖ (ІМТ серед пацієнтів IV групи на 10,5% ($P < 0,05$) перевищував аналогічний у хворих I групи). Хворі з ізольованою ГГл (III група) за ІМТ вірогідно не відрізнялись від пацієнтів I групи. Дані кореляційного аналізу свідчать на користь посилення взаємозв'язку ступеня ОЖ з ГУ лише за умови додаткової ГГл ($r_{II} = +0,39$; $P < 0,05$ і $r_{IV} = +0,47$; $P < 0,01$). При

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих з метаболічним синдромом

Показник	Група			
	I (n = 14)	II (n = 17)	III (n = 15)	IV (n = 19)
Чоловіки	12 (85,7)	10 (58,8)	11 (73,3)	14 (73,7)
Жінки	2 (14,3)	7 (41,2)	4 (26,7)	5 (26,3)
Вік	49,6 ± 2,1	55,8 ± 0,4	52 ± 2,4	54,7 ± 3,2
ІМТ, кг/м ²	31,5 ± 0,8	34,2 ± 1,0*	31,9 ± 1,1	34,8 ± 1,3*
ІХС, стенокардія напруження, ФК: I	2 (14,2)	3 (17,6)	2 (13,3)	—
	II	7 (50,0)	8 (47,0)	5 (33,3)
	III	5 (35,7)	6 (35,3)	8 (53,3)
	IV	—	—	—
ІМ в анамнезі	6 (42,8)	4 (23,5)	4 (26,7)	5 (26,3)
Вік виникнення ІМ	50,4 ± 1,9	44,78 ± 3,9	46 ± 1,0*	49,5 ± 3,7
ЦД 2 типу	—	—	9 (60,0)	7 (36,8)
ПТГ	2 (14,3)	—	3 (20,0)	6 (31,6)
Надлишкова маса тіла	4 (28,6)	5 (29,4)	5 (33,3)	6 (31,6)
Ожиріння, ступінь: I	9 (64,3)	4 (23,5)	6 (40,0)	7 (36,8)
	II	1 (7,1)	6 (35,3)	4 (26,7)
	III	—	2 (11,8)	—
Жировий гепатоз	11 (78,6)	12 (70,6)	10 (66,7)	14 (73,7)
Хронічний пієлонефрит	—	4 (23,5)	1 (6,7)	6 (31,6)
Гіпертонічна хвороба, стадія: II	9 (64,3)	11 (64,7)	7 (46,7)	8 (42,1)
	III	5 (35,7)	4 (23,5)	8 (53,3)
Мозковий інсульт в анамнезі	—	3 (17,6)	2 (13,3)	5 (26,3)
Тютюнокуріння	7 (50,0)	6 (35,3)	6 (40,0)	7 (36,8)
Споживання алкоголю	5 (35,7)	7 (41,2)	4 (26,7)	5 (26,3)
Лікування:				
Нітрати	6 (42,8)	8 (47,0)	7 (46,7)	9 (47,4)
β-Адреноблокатори	10 (71,4)	13 (76,5)	11 (73,3)	17 (89,5)
Антагоністи кальцію	4 (28,6)	6 (35,3)	5 (33,3)	7 (36,8)
ІАПФ	7 (50,0)	8 (47,0)	6 (40,0)	9 (47,4)
ІАПФ + ГХТ	3 (21,4)	7 (41,2)	2 (13,3)	5 (26,3)
Сартани	1 (7,1)	1 (5,9)	3 (20,0)	2 (10,5)
Сартани + ГХТ	3 (21,4)	1 (5,9)	4 (26,7)	3 (15,8)
«Аспірин»	11 (78,6)	14 (82,3)	13 (86,7)	16 (84,2)
Триметазидін	12 (85,7)	14 (82,3)	11 (73,3)	13 (68,4)
Статини	5 (35,7)	6 (35,3)	6 (40,0)	7 (36,8)
Глюкозознижувальні засоби	—	—	9 (60,0)	7 (36,8)

Примітка. * Різниця вірогідна ($P < 0,05$) порівняно з I групою.

ІАПФ — інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту. ГХТ — гідрохлортiazид (12,5 мг/гобу).

В дужках наведено кількість пацієнтів у відсотках.

цьому рівень СК певною мірою залежав від вмісту Гл у сироватці крові ($r_{II} = +0,34$; $P < 0,05$ і $r_{IV} = +0,49$; $P < 0,01$). Такі дані дають підстави припустити, що вираженість такої ознаки МС як ОЖ, пов'язана з поєднанням двох метаболічних порушень — ГГл і ГУ. Можливо, в цій ситуації СК виступає в ролі додаткового чинника, котрий посилює зв'язок ГГл з вираженістю ОЖ. Зазначимо, що зростання поширеності ОЖ і МС протягом останніх двох декад збігається зі значним зростан-

ням споживання фруктози. Фруктоза і меншою мірою інші цукри спричиняють різке підвищення рівня СК [22]. Встановлено, що СК знижує рівні ендотеліального окису азоту (NO) — ключового медіатора дії інсуліну. NO підвищує кровопостачання скелетних м'язів та споживання глюкози м'язовою тканиною [21]. В експерименті у тварин з дефіцитом ендотеліального NO розвивається ІР та інші ознаки МС. Зроблено припущення, що епідемія МС почасти зумовлена спричиненою фрук-

Таблиця 2. Особливості ознак метаболічного синдрому залежно від рівнів глюкози та сечової кислоти у хворих на ІХС ($M \pm m$)

Показник	Група				Вірогідність відмінностей між групами (P)		
	I (n = 14)	II (n = 17)	III (n = 15)	IV (n = 19)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₁₋₄
ОТ, м	1,1 ± 0,02	1,18 ± 0,06	1,11 ± 0,02	1,15 ± 0,03	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ІМТ, кг/м ²	31,5 ± 0,8	34,2 ± 1,0	31,9 ± 1,1	34,8 ± 1,3	< 0,05	> 0,05	< 0,05
САТ, мм рт. ст.	138,2 ± 5,2	154 ± 4,7	152,4 ± 4,9	164,3 ± 10,7	< 0,05	0,05	< 0,05
ДАТ, мм рт. ст.	89,5 ± 3,2	98 ± 2,5	97,3 ± 2,8	101,7 ± 4,9	< 0,05	> 0,05	< 0,05
ЗХС, ммоль/л	6,3 ± 0,1	7,1 ± 0,5	6,9 ± 0,3	7,3 ± 0,4	> 0,05	> 0,05	< 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,95 ± 0,06	0,78 ± 0,02	0,86 ± 0,07	0,77 ± 0,05	< 0,01	> 0,05	< 0,05
ТГ, ммоль/л	2,2 ± 0,1	2,9 ± 0,2	3,3 ± 0,3	3,8 ± 0,4	< 0,01	< 0,001	< 0,001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	1,0 ± 0,05	1,3 ± 0,09	1,5 ± 0,1	1,7 ± 0,2	< 0,01	< 0,001	< 0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,3 ± 0,3	5,0 ± 0,4	4,5 ± 0,3	4,9 ± 0,2	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л	5,35 ± 0,04	6,32 ± 0,48	6,04 ± 0,23	6,53 ± 0,35	< 0,5	< 0,01	< 0,001
ТГ/ХС ЛПВЩ	2,5 ± 0,3	3,7 ± 0,1	3,8 ± 0,4	5,7 ± 0,6	< 0,001	0,01	< 0,01
Глюкоза, ммоль/л	4,9 ± 0,1	4,8 ± 0,09	6,5 ± 0,3	6,3 ± 0,2	> 0,5	< 0,001	< 0,001
Сечова кислота, ммоль/л	0,268 ± 0,015	0,456 ± 0,022	0,318 ± 0,016	0,498 ± 0,038	< 0,001	< 0,05	< 0,001

тозою ГУ, яка знижує рівні ендотеліального NO та сприяє розвитку ІР [22]. Підтвердженням цієї гіпотези є дані про поширеність ГУ серед дорослих осіб з МС у США та інших розвинених країнах [16]. Індукована фруктозою ГУ, що призводить до ендотеліальної дисфункції та ІР, може бути новим причинним механізмом розвитку МС. Потрібні клінічні дослідження, які б з'ясували, чи може зниження рівнів СК запобігти розвитку МС [22].

ГГл асоціювала з підвищенням САТ на 10,3% ($P = 0,05$), тенденцію до зростання ДАТ — на 8,7% ($P > 0,05$) (порівняння групи I і III, див. табл. 2), у той час, як ГУ — з вірогідним підвищенням САТ і ДАТ відповідно на 11,2 та 9,4% ($P < 0,05$) (порівняння I і II групи). Поєднання ГГл з ГУ (IV група хворих порівняно з I) посилювало вираженість АГ (спостерігалось підвищення САТ і ДАТ відповідно на 18,9 та 13,6% ($P < 0,05$)). ГГл тісно корелювала з величиною САТ ($r = +0,51$; $P < 0,01$), а ГУ більшою мірою з величиною ДАТ ($r = +0,54$; $P < 0,01$).

ІР та ГГл є безпосередньою причиною АГ при МС, а ГГл є ознакою декомпенсованого перебігу ІР. Отже, причинний зв'язок ГГл з АГ є очевидним. Обговорюючи механізми цього зв'язку, потрібно зауважити, що він відбувається через активацію симпатичної нервової системи (СНС), ендотеліальну дисфункцію, зниження активності Na, K-АТФази в гладком'язових клітинах судин, посилення реабсорбції натрію і води в нирках, стимулювання неринного шляху синтезу ангіотензину II і через гіпертрофію м'язової оболонки (меді) резистивних артерій [2].

Встановлений у дослідженні тісний кореляційний зв'язок між ГГл і САТ ще раз доводить залучення механізму активації СНС у підвищення АТ при ГГл.

Ще з XIX сторіччя відомо, що рівні СК асоціюються з АГ. Незважаючи на недостатню кількість експериментальних досліджень підвищені рівні СК вважалися скоріше наслідком, аніж причиною ССЗ. Однак нещодавні як експериментальні, так і клінічні дослідження продемонстрували, що гіперурикемія може розладжувати функцію нирок, спричинюючи гломерулярне пошкодження і передгломерулярний артеріолосклероз. Саме ці два ефекти призводять до розвитку АГ [18].

Підвищені рівні СК часто виявляють у хворих з патологією нирок та ССЗ. Внутрішньониркова ішемія, спровокована АГ, підвищена активність СНС, ГГл причетні до зниження ниркового кліренсу уратів. Наслідком цього є підвищений рівень СК [12]. В нашому дослідженні із 36 хворих з ГУ хронічний пієлонефрит був у 10 (27,8%) осіб (див. табл. 1).

Під час з'ясування взаємозв'язку порушень вуглеводного і пуринового обміну з вираженістю такої ознаки МС як ДЛП (див. табл. 2) встановлено, що ГГл супроводжується підвищенням вмісту ЗХС на 9,5% ($P > 0,05$) та ХС ЛПНЩ на 4,6% ($P > 0,05$) і зниженням рівня ХС ЛПВЩ на 9,4% ($P > 0,05$). У пацієнтів з ГГл (III група) порівняно з хворими, які мали нормоглікемію (I група), простежувалося вірогідне суттєве підвищення концентрації ТГ та ХС ЛПДНЩ на 50% ($P < 0,001$), вмісту ХС не-ЛПВЩ на 12,9% ($P < 0,01$) і підвищення величини співвід-

ношення ТГ/ХС ЛПВЩ на 52% ($P = 0,01$). Ізольоване зростання СК (II група порівняно з I) супроводжувалося тенденцією до підвищення рівнів ЗХС на 12,7% ($P > 0,05$) і ХС ЛПНЩ на 16,3% ($P > 0,05$), вірогідним зниженням вмісту ХС у складі ЛПВЩ на 17,9% ($P < 0,01$), вірогідним підвищенням сироваткового вмісту ТГ і ХС ЛПДНЩ на 31,8% ($P < 0,01$), збільшенням вмісту ХС у складі не-ЛПВЩ на 18,1% ($P < 0,05$) та значним підвищенням співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ на 48% ($P < 0,001$). Поєднання ГГл з ГУ (IV група хворих порівняно з I) посилювало атерогенні зрушення в ліпідному спектрі крові. Спостерігалася тенденція до підвищення вмісту в крові ЗХС на 15,9% ($P > 0,05$) і ХС у складі ЛПНЩ на 13,9% ($P > 0,05$). Простежувалося вірогідне суттєве зниження рівня ХС ЛПВЩ на 18,9% ($P < 0,05$), на тлі вираженого підвищення концентрації ТГ і ХС ЛПДНЩ — на 72,3% ($P < 0,001$). Завдяки зазначеним змінам на 22% ($P < 0,001$) зріс вміст ХС не-ЛПВЩ і значно (на 88%; $P < 0,01$) підвищилася величина співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ.

Ці дані дають підстави зробити висновок, що ГГл і ГУ причетні до вираженості таких ознак МС, як підвищення рівня ТГ та зниження рівня ХС ЛПВЩ. При ГГл більшою мірою зростає показник ТГ, а при ГУ більше знижується вміст ХС у складі ЛПВЩ. Інтегральне співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ істотноше підвищується при ГГл, ніж при ГУ. Поєднання ГГл з ГУ посилює вираженість гіпертригліцеридемії (ГТГ), гіпоальфахолестеринемії (ГАХС) при МС, сприяючи значному підвищенню співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ.

Порушення вуглеводного і пуринового обміну асоціювалися з поширеністю певних фенотипів ДЛП (табл. 3). Так, ізольована ГГл частіше зустрічалася серед пацієнтів з IIa типом ДЛП та IV типом ДЛП у поєднанні з ГАХС. Ізольована ГУ була більше притаманна хворим з IIa типом ДЛП і поєднанням останнього з ГАХС, а також пацієнтам з IV типом ДЛП і асоціацією останнього з ГАХС. У разі двох метаболічних розладів ГГл і ГУ найчастіше виявлявся IIb тип ДЛП у поєднанні з ГАХС та однаковою мірою такі фенотипи ДЛП, як IIa, IIb, IV і IV з ГАХС.

У порядку дискусії зазначимо, що ДЛП при МС носить вторинний характер і патогенетично пов'язана з ІР [5]. Добре відомо, що печінка відіграє ключову роль в реалізації ІР та синтезі СК. Більшість із залучених у дослідження осіб мали абдомінальне ОЖ і стеатоз печінки. Випадки останнього супроводжували ГГл у 66,7% хворих, ГУ — у 70,6% пацієнтів, ГГл і ГУ поєднувалися у 73,7% обстежених та були пов'язані з вираженістю ГТГ (підвищення вмісту ТГ в крові відповідно на 50; 31,8 та 72,3%).

Варто зауважити, що підвищені рівні СК часто супроводжують такі порушення ліпідного обміну, як гіперхолестеринемія (ГХС) та ГТГ. Крім того, ГУ виявляється в осіб з порушеною толерантністю до вуглеводів і при діабеті, а також тих, хто веде малорухомий спосіб життя і має надлишкову масу тіла.

СК створює сприятливі умови для затримки ХС у судинній стінці при підвищеному рівні ліпідів в крові, вона також знижує толерантність до глюкози. Встановлено, що між IV типом ДЛП і подагрою існує чіткий взаємозв'язок. Крім того, доведено генетичну природу цих порушень [15].

Дані кореляційного аналізу у нашому дослідженні свідчать про тісний взаємозв'язок рівня СК з вмістом у крові ТГ у пацієнтів з МС ($r = +0,68$; $P < 0,01$), що узгоджується з результатами інших досліджень [11]. В нашому випадку цей взаємозв'язок, імовірно, реалізується через стеатоз печінки, коли вона може у надлишку продукувати СК і ТГ. Виявлений негативний кореляційний зв'язок між рівнем СК і ХС ЛПВЩ ($r = -0,55$; $P < 0,05$), очевидно, опосередковується підвищеним рівнем ТГ.

Численні епідеміологічні дослідження, метою яких було встановлення взаємозв'язку між ГУ, подагрою і класичними коронарними ФР або наявністю ІХС чи інфаркту міокарда (ІМ) встановили, що АГ, ІМТ, ДЛП (особливо підвищення рівня ТГ та зниження вмісту ХС у складі ЛПВЩ), підвищені концентрації креатиніну або інсуліну в плазмі крові натще були супутніми з ГУ. Однак окремі дослідження не підтвердили взаємозв'язку ГУ з ГГл та ГХС [9].

Добре відомо, що кожен із виявів МС — незалежний ЧР підвищеної серцево-судинної захворю-

Таблиця 3. Поширеність окремих фенотипів ДЛП серед хворих на ІХС з МС залежно від рівнів глюкози та сечової кислоти

Фенотип ДЛП	Група			
	I (n = 14)	II (n = 17)	III (n = 15)	IV (n = 19)
IIa	3 (21,4)	4 (23,5)	4 (26,7)	3 (15,8)
IIb	1 (7,1)	1 (5,9)	2 (13,3)	3 (15,8)
IV	1 (7,1)	3 (17,6)	2 (13,3)	3 (15,8)
ГАХС	1 (7,1)	1 (5,9)	—	1 (5,3)
IIa + ГАХС	1 (7,1)	4 (23,5)	2 (13,3)	2 (10,5)
IIb + ГАХС	6 (42,8)	1 (5,9)	1 (6,7)	4 (21,0)
IV + ГАХС	1 (7,1)	3 (17,6)	4 (26,7)	3 (15,8)

Примітка. В дужках наведено кількість пацієнтів у відсотках.

ваності і смертності [14]. У пацієнтів з ГГл додатковим ЧР ССЗ можуть бути ПІ та ІР. ПІ призводить до гіпертрофії м'язової оболонки артерій (зокрема коронарних артерій). Гіпертрофована медія коронарних артерій стискає вустя дрібних гілочок і колатералей коронарних артерій, що відходять від основної судини. Це призводить до суттєвого погіршення кровопостачання міокарда навіть за відсутності гемодинамічно значущих атеросклеротичних бляшок у коронарних артеріях [2].

У хворих з ГГл (ІІІ група) порівняно з пацієнтами з нормальним рівнем Гл натще (І група) частота випадків ІІІ ФК стенокардії напруження була значно більшою (53,3 проти 35,7%) (див. табл. 1). І хоча частота випадків ІМ в анамнезі серед хворих з ГГл була меншою порівняно з пацієнтами без ГГл (26,7 проти 42,8%), але ІМ у осіб з ІХС і ГГл стався у молодшому віці ($46 \pm 1,0$ проти $50,4 \pm 1,9$ року; різниці вірогідні, $P < 0,05$).

За даними добового моніторування електрокардіографії, шлуночкові порушення серцевого ритму у хворих з ГГл (26,7% випадків) реєстрували частіше за суправентрикулярні (20,0% випадків). Це пояснюється тим, що ГГл більшою мірою впливає на виникнення шлуночкових аритмій, а гіпоглікемія — на суправентрикулярні порушення серцевого ритму [3]. Порушення серцевого ритму при ЦД не є випадковими. В цих хворих спостерігаються зниження метаболізму глюкози в міокарді, підвищення обміну вільних жирних кислот і накопичення потенційно токсичних проміжних продуктів їхнього окиснення, збільшення потреби міокарда в кисні, активізація процесів неферментативного гліколізування білків, поліолового шляху метаболізму глюкози, перекисного окиснення ліпідів [23]. Ці зміни обміну речовин призводять до порушення цілісності мембран кардіоміоцитів і змінюють трансмембранний потенціал, що може бути метаболічним провісником електричної нестабільності міокарда [3].

Спроби зрозуміти причинний взаємозв'язок між підвищеним рівнем СК і розвитком ССЗ зроблено в кількох дослідженнях. З'ясовано, що, це можливо через ураження органів-мішеней [29]. Встановлено певні механізми. Так, в експерименті на тваринах показано, що навіть помірне підвищення рівня СК може спричинити ледве помітне гломерулотубулярне пошкодження, яке своєю чергою, активізуючи ренін-ангіотензинову систему (РАС), призводить до підвищення АТ. Всі ці явища усуваються під впливом гіпоурікемічних заходів. Встановлено, що ГУ причетна до реноваскулярної констрикції, що також корелює з активністю РАС [24]. ГУ відіграє певну роль у розвитку ендотеліальної дисфункції, безпосередньо ушкоджуючи ендотелій або через активацію ксантинооксидази [30]. СК і ксантинооксидаза в надлишку присутні в атеросклеротичних бляшках. Оксидативний стрес провокує утворення вільних радикалів кисню, які знижують біодоступність азоту оксиду, що тим самим порушує судинну релаксацію. Вільні радикали при ГУ також стимулюють ліпідну пероксида-

цію, яка може мати стосунок до потовщення інтими-медії коронарних артерій [17]. Інші потенційні механізми, завдяки яким ГУ і/або підвищена активність ксантинооксидази можуть спричинити судинне ураження, включають: підвищену адгезивність тромбоцитів, проліферацію гладком'язових клітин та стимуляцію запальної відповіді [6].

Роль СК у розвитку ІХС не зовсім зрозуміла. В кількох дослідженнях простежено незалежну асоціацію між рівнем СК і виникненням ІХС, в окремих роботах такий зв'язок виявлено тільки у жінок, в інших — кореляційний зв'язок слабшав у разі врахування в аналізі інших ЧР [26]. У жінок ангіографічно підтверджено суттєву кореляцію між рівнем СК, наявністю ІХС та тяжкістю клінічного перебігу коронарного атеросклерозу. Висловлено думку, що ГУ опосередковано впливає на прогресування ІХС через обмеження фізичної активності, що своєю чергою призводить до малорухомого способу життя і розвитку ОЖ. ОЖ є відомим ЧР ЦД 2 типу, ДЛП та АГ. На сьогодні залишається суперечливим питання про те, чи є СК незалежним кардіоваскулярним ЧР, чи вона лише посилює вплив на розвиток ССЗ класичних чинників [9].

У нашому дослідженні ізольована ГУ (ІІ група хворих порівняно з І) не асоціювала з погіршенням перебігу ІХС (див. табл. 1) і лише з ГГл (ІV група пацієнтів порівняно з І) клінічний перебіг захворювання певним чином погіршувався, що підтверджувалося почастішанням випадків ІІІ ФК стенокардії напруження і появою випадків тяжкого, ІV ФК стенокардії. Порівняння ІV групи хворих з ІІІ групою дає змогу припустити асоціацію ГУ з погіршенням клінічного перебігу ІХС у пацієнтів, у яких поєднуються два метаболічні порушення — ГГл і ГУ.

На популяційному рівні встановлено зв'язок між вмістом у крові СК та інсультом у осіб похилого віку [26]. Взагалі відомостей про роль СК як ЧР інсульту відносно небагато. Взаємозв'язок між вмістом у крові СК і ризиком виникнення інсульту простежувався лише у хворих на ЦД 2 типу. В загальній популяції такий зв'язок стосується тільки фатального інсульту. В Роттердамському дослідженні кореляцію між рівнем СК та інсультом встановлено лише серед осіб, які не вживали діуретиків. Оскільки майже всі вони мають АГ, встановлений взаємозв'язок має стосунок до нормотензивних суб'єктів. Більше того, кореляція була найсильнішою в осіб, які не використовували урикозататики чи урикозуричні препарати. Менш сильний зв'язок рівня СК з ризиком виникнення інсульту спостерігався у пацієнтів з АГ. Усе це свідчить про вплив на ризик інших чинників або механізмів, що не залежать від рівня СК [7].

У цьому дослідженні складно було відстежити зв'язок випадків МІ в анамнезі у хворих з порушеннями вуглеводного і пуринового обміну. Однак зауважимо, що у пацієнтів з ІХС та ізольованою ГГл МІ в анамнезі зустрічався в 13,3% випадків, у хворих з ізольованою ГУ — в 17,6% випадків,

в осіб з ІХС, які мали поєднання ГГл з ГУ, випадки МІ в анамнезі простежувалися частіше — у 26,3% (див. табл. 1).

Однією з причин виникнення МІ при синдромі ГГл є глікозильовані ЛПДНЩ, які легко окиснюються з утворенням вільних радикалів [8]. Вони знижують продукцію азоту оксиду в ендотелії, спричинюють спазм дрібних артерій (зокрема і в системі коронарних та каротидних артерій), сприяють адгезії лейкоцитів до ендотелію, активують коагуляцію [25].

ВИСНОВКИ

Порушення вуглеводного і пуринового обміну у вигляді гіперглікемії та гіперурикемії натще можуть бути пов'язані з вираженістю таких ознак метаболічного синдрому, як ожиріння, артеріальна гіпертензія і дисліпопротеїдемія.

Вираженість такої ознаки МС як ОЖ, пов'язана з поєднанням двох метаболічних порушень — ГГл і ГУ. Можливо, що в цьому випадку СК виступає у ролі додаткового чинника, котрий посилює зв'язок ГГл з вираженістю ОЖ, що підтверджується збільшенням коефіцієнта кореляції між ІМТ і підвищеним рівнем СК лише за умови додаткової ГГл ($r = +0,39$; $P < 0,05$ і $r = +0,47$; $P < 0,01$ без ГГл і з ГГл відповідно).

ГГл тісно корелює з величиною САТ ($r = +0,51$; $P < 0,01$), а ГУ більшою мірою — з величиною ДАТ

($r = +0,54$; $P < 0,01$). Поєднання ГГл з ГУ посилює вираженість АГ, що супроводжується вірогідним підвищенням САТ і ДАТ відповідно на 18,9 і 13,6% ($P < 0,05$).

ГГл і ГУ причетні до вираженості гіпертригліцеридемії та гіпоальфахолестеринемії при МС. При ГГл більше підвищується показник ТГ, а при ГУ більшою мірою знижується вміст ХС у складі ЛПВЩ. Співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ істотніше підвищується при ГГл, ніж при ГУ. Поєднання ГГл з ГУ посилює вираженість гіпертригліцеридемії і гіпоальфахолестеринемії при МС, сприяючи значному збільшенню співвідношення ТГ/ХС ЛПВЩ.

Найпоширенішими фенотипами ДЛП при ізольованій ГГл і ГУ є Іа тип і ІV тип з гіпоальфахолестеринемією. Поєднання двох метаболічних розладів ГГл і ГУ робить внесок у поліморфізм фенотипів ДЛП: поряд з найчастішим Ів типом у поєднанні з гіпоальфахолестеринемією однаково поширеними є інші фенотипи ДЛП — Іа, Іб, ІV і ІV з гіпоальфахолестеринемією.

У пацієнтів з ІХС і МС рівень СК тісно корелює з концентрацією ТГ у крові ($r = +0,68$; $P < 0,01$). Імовірно, цей взаємозв'язок реалізується через стеатоз печінки, коли вона може у надлишку продукувати СК і ТГ. Негативний кореляційний зв'язок між рівнем СК і ХС ЛПВЩ ($r = -0,55$; $P < 0,05$), очевидно, опосередковується підвищеним рівнем ТГ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лутай М.І. Дисліпопротеїдемії: клінічне значення та класифікації // Нова медицина.— 2003.— № 4 (9).— С. 16—21.
2. Рунихин А.Ю. Синдром гіперглікемії в практиці кардіолога // Кардіологія.— 2005.— № 10.— С. 85—90.
3. Стронгін А.Г., Корнева К.Г., Панова Е.И. Нарушения ритма сердца и метаболический контроль у больных сахарным диабетом 2 типа // Кардиология.— 2005.— № 11.— С. 46—49.
4. Терещенко С.Н., Голубев А.В. Клинические аспекты поражения сердца при сахарном диабете (диабетическая болезнь сердца) // Кардиология.— 2003.— № 11.— С. 106—110.
5. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition // Lancet.— 2005.— Vol. 366.— P. 1059—1062.
6. Alderman M.H. Podagra, uric acid, and cardiovascular disease // Circulation.— 2007.— Vol. 116.— P. 880—883.
7. Bos M.J., Koudstaal P.J., Hofman A. et al. Uric acid is a risk factor for myocardial infarction and stroke. The Rotterdam Study // Stroke.— 2006.— Vol. 37.— P. 1503—1511.
8. Certello A., Quagliari L., Piconi L. et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment // Diabetes.— 2004.— Vol. 53.— P. 701—710.
9. Chizy E., Ski K., Rzyzcka M. Is hyperuricemia a cardiovascular risk factor? // Wiad. Lek.— 2006.— Vol. 59, N 5-6.— P. 364—367.
10. Choi H.K., Ford E.S., Li C., Curtham G. Prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Arthritis Rheum.— 2007.— Vol. 57, N 1.— P. 109—115.

11. Conen D., Wietlisbach V., Bovet P. et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country // BMC Public Health.— 2004.— Vol. 25.— P. 4—9.
12. Culeton B.F. Uric acid and cardiovascular disease: a renal-cardiac relationship? // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.— 2001.— Vol. 10, N3.— P. 371—375.
13. Durrington P. Dyslipidaemia // Lancet.— 2003.— Vol. 362.— P. 717—731.
14. Eberly L.E., Prineas R., Cohen J.D. et al. Metabolic syndrome: risk factor distribution and 18-year mortality in the multiple risk factor intervention trial // Diabetes Care.— 2006.— Vol. 29.— P. 123—130.
15. Emmerson B. Hyperlipidaemia in hyperuricemia and gout // Ann.Rheum.Dis.— 1998.— Vol. 57.— P. 509—510.
16. Fam A.G. Gout, diet and the insulin resistance syndrome // J. Rheumatol.— 2002.— Vol. 29.— P. 1350—1355.
17. Iribarren C., Folsom A.R., Eckfeldt J.H. et al. Correlates of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC Study: Atherosclerosis Risk in Communities // Stroke.— 1999.— Vol. 29.— P. 635—639.
18. Johnson R.J., Kang D.H., Feig D. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? // Hypertension.— 2003.— Vol. 41.— P. 1183—1190.
19. Liou T.L., Lin M.W., Hsiao L.C. et al. Is hyperuricemia another facet of the metabolic syndrome? // J. Clin. Med. Assoc.— 2006.— Vol. 69, N 3.— P. 99—100.
20. Lohsoonthorn V., Dhanamun B., Williams M.A. Prevalence of hyperuricemia and its relationship with metabolic syndrome in Thai adults receiving annual health exams // Arch. Med. Res.— 2006.— Vol. 37, N 7.— P. 883—889.
21. Maxwell A.J., Bruinsma K.A. Uric acid is closely linked to vascular nitric oxide activity. Evidence for mechanism of

association with cardiovascular disease // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2001.— Vol. 38.— P. 1850—1858.

22. Nakagawa T., Tuttle K.P., Short R.A., Johnson R.J. Hypothesis: fructose — induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome // *Nat.Clin.Pract. Nephrol.*— 2005.— Vol. 1, N2.— P. 80—86.

23. Reusch E.B. Diabetes, microvascular complications and cardiovascular complications: what is about glucose? // *J.Clin.Invest.*— 2003.— Vol. 7.— P. 986—988.

24. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C. et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats // *Am.J. Physiol.*— 2002.— Vol. 283.— P. F1105—F1110.

25. Sheetz M.J., King G.L. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications // *JAMA.*— 2002.— Vol. 288.— P. 2579—2588.

26. Sundstorm J., Sullivan L., D'Agostino R.B. et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence // *Hypertension.*— 2005.— Vol. 45.— P. 28—33.

27. 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.— Vol. 285.— P. 2486—2497.

28. Tomita M., Mizuno S., Yamanaka H. et al. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers // *J. Epidemiol.*— 2000.— Vol. 10, N 6.— P. 403—409.

29. Viazzi F., Parodi D., Leoncini G. et al. Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension // *Hypertension.*— 2005.— Vol. 45.— P. 991—996.

30. Waring W.S., Webb D.J., Maxwell S.R.J. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 2000.— Vol. 49.— P. 511—515.

31. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of WHO consultation: Part I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus.— Geneva, 1999.— P. 1—59.

ВЗАИМОСВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО И ПУРИНОВОГО ОБМЕНА С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ПРИЗНАКОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В.А. Чернышов, Л.В. Богун

В работе уточнена возможная взаимосвязь нарушений углеводного и пуринового обмена с выраженностью признаков метаболического синдрома (МС) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Обнаружено, что сочетание гипергликемии (ГГл) с гиперурикемией (ГУ) связано с выраженностью такого признака МС, как ожирение. Отмечено усиление корреляционной связи между индексом массы тела и повышенным уровнем мочевой кислоты лишь при условии дополнительного наличия у больного ГГл ($r = +0,39$; $P < 0,05$ и $r = +0,47$; $P < 0,01$ без ГГл и с ГГл соответственно). Выявлена тесная взаимосвязь ГГл с повышением систолического артериального давления ($r = +0,51$; $P < 0,01$) и ГУ с повышением диастолического артериального давления ($r = +0,54$; $P < 0,01$). Показано, что сочетание ГГл с ГУ усиливает выраженность такого признака МС, как артериальная гипертензия. Обнаружено влияние ГГл и ГУ на выраженность гипертриглицеридемии и гипоальфахолестеринемии при МС, а также усугубление этих нарушений липидного обмена при сочетании ГГл и ГУ. Полиморфизм фенотипов дислипидемии выявлен при сочетании ГГл с ГУ. Показано, что у больных ИБС с МС уровень мочевой кислоты тесно коррелирует с концентрацией триглицеридов крови ($r = +0,68$; $P < 0,01$). Высказано предположение, что эта взаимосвязь реализуется через жировой гепатоз, сопутствующий абдоминальному ожирению. Нарушения углеводного и пуринового обмена могут быть связаны с выраженностью таких компонентов МС, как ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия.

THE RELATIONSHIP BETWEEN CARBOHYDRATE AND URIC ACID EXCHANGE ABNORMALITIES WITH A DEGREE OF METABOLIC SYNDROME COMPONENTS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

V.A. Chernyshov, L.V. Bogun

A possible relationship between carbohydrate and uric acid exchange abnormalities with a degree of metabolic syndrome (MS) components in patients with ischemic heart disease (IHD) was defined more precisely in the present work.

The combination of hyperglycemia (HGL) and hyperuricemia (HUE) is discovered to be related to a degree of such component of MS as obesity. A strengthening of correlation between body mass index and high level of uric acid is revealed to be only with additional HGL ($r = +0.39$; $p < 0.05$ and $r = +0.47$; $p < 0.01$ without and with HCL correspondingly). HGL was correlated with systolic blood pressure elevation ($r = +0.51$; $P < 0.01$) and there was a correlation between HUE and diastolic blood pressure elevation ($r = +0.54$; $P < 0.01$). A combination of HGL and HUE intensified a degree of such component of MS as arterial hypertension. The influence of HGL and HUE on a degree of hypertriglyceridemia and hypoalphacholesterolemia was found out in MS as well as an aggravation of these lipid abnormalities in combination of HGL and HUE. Dyslipidemia phenotype polymorphism was also revealed among the patients with combination of HGL and HUE. A strong correlation between uric acid level and concentration of triglycerides ($r = +0.68$; $P < 0.01$) is shown to be present in patients with IHD and MS. This correlation was supposed to be realized through steatohepatosis accompanied abdominal obesity. It was generally concluded that carbohydrate and uric acid exchange abnormalities might be related to a degree of such components of MS as obesity, arterial hypertension and dyslipidemia.