

Dudko O.G., Kostin E.I.
Bucovinian State Medical University

PHYSICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF POLYMERIC MATERIALS AND THEIR IMPORTANCE FOR TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS

Summary

The paper presents the scope of use polymeric materials in medicine. There were determined basic physical and biological properties of polymeric materials that have to be considered in design of fixing devices and implants for traumatology and orthopedics.

Keywords: physical properties, biological properties, polymers, biological inertness, biocompatibility, bioactivity.

УДК:616.153.857.5-06:616.379-008.64]-07

БЕЗСИМПТОМНА ГІПЕРУРИКЕМІЯ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ: ВПЛИВ НА КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНІ, БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ТА РЕЗУЛЬТАТИ ЕХОКАРДІОСКОПІЇ

Каджарян В.Г., Капшитар Н.І.
Запорізький державний медичний університет

У дослідження увійшли 60 осіб з безсимптомною гіперурикемією на тлі цукрового діабету 2 типу. Усі пацієнти на стаціонарному етапі проходили стандартні клініко – біохімічні дослідження крові та ехокардіоскопію. Проаналізовано особливості впливу безсимптомної гіперурикемії на клініко-анамнестичні, біохімічні показники і структурно-функціональні зміни міокарда. У роботі наведено патофізіологічні особливості підвищення сечової кислоти у хворих на цукровий діабет 2 типу. Представлено короткий огляд результатів міжнародних досліджень.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, сечова кислота, гіперурикемія, гіпертонічна хвороба, креатинін, діастолічна дисфункція.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Безсимптомна гіперурикемія (ГУ) – це підвищення рівня уратів в крові при відсутності подагричного артриту, тофусів, уратної нефропатії і уратних каменів. Згідно з рекомендаціями EULAR (Європейської антиревматичної ліги) ГУ вважається підвищення сечової кислоти (СК) сироватки крові вище 420 мкмоль/л у чоловіків і вище 360 мкмоль/л у жінок. Безсимптомне збільшення рівня СК мають 5-8% популяції, з них тільки у 5-20% розвивається подагра [1]. ГУ спостерігається у 2% дорослого населення США, 17% населення Франції, 7% – Іспанії, 19,3% – Росії [2]. В Україні поширеність безсимптомної ГУ серед дорослого населення складає 15-20% [3].

СК в організмі людини є кінцевим продуктом обміну пуринів, а джерелами для її утворення служать продукти харчування та метаболізму нуклеотидів. Ключовий фермент обміну рибози – ксантиноксидаза – забезпечує відтворення спочатку ксантину з гіпоксантину, а потім з ксантину – СК [4]. Це слабка органічна кислота, понад 98% якої іонізується в мононатрієвий урат. По концентрації останнього визначається рівень СК. Синтезується СК головним чином, в селезінці, потім надходить у загальний кровообіг, де тільки невеликий її відсоток (менше 4%) зв'язується з білком. Екскретується СК нирками [5].

Існує певна рівновага між синтезом і надходженням СК та її виділенням з організму. Безліч зовнішніх і генетичних факторів впливають на процеси її утворення і виділення. Серед двох механізмів розвитку гіперурикемії: підвищення утворення СК і зниження ниркового кліренсу уратів переважає останній (90-95%). Крім аліментарного фак-

тора (вживання їжі багатой пуринами), найбільш поширеними причинами, що впливають на рівень СК, є ожиріння, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, застосування діуретиків і низьких доз ацетилсаліцилової кислоти, надмірне вживання алкоголю, літній вік, ниркова недостатність [6]. Аналізуючи причини розвитку ГУ, не дивно, що її виявляють майже у 30% хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2). У розвитку ГУ на тлі ЦД визнають роль, як метаболічних факторів, так і артеріальної гіпертензії (АГ) і хронічного ураження нирок.

Згідно ВООЗ, ЦД 2 – це хронічне ендокринно-обмінне захворювання, що виникає або внаслідок переважної резистентності до інсуліну з відносною недостатністю його секреції, або внаслідок переважного секреторного дефекту інсуліну з резистентністю до нього, або без такої. З визначення випливає, що інсулінорезистентність є одним з провідних патогенетичних механізмів розвитку ЦД 2. Доведена і її роль у розвитку ГУ. Відомо, що підвищення вмісту глюкози в крові надає урикозуричний ефект. Інсулінорезистентність тканин компенсаторно супроводжується гіперінсулінемією, під впливом якої, знижується кліренс натрію і СК, що створює умови для розвитку АГ і гіперурикемії [7]. Крім того гіперінсулінемія здатна підвищувати активність симпатичної нервової системи, яка може сприяти підвищенню рівня СК у сироватці крові. Думка про те, що ГУ може бути показником інсулінорезистентності, нещодавно підтвердилася 8-річним дослідженням, яке довело зв'язок між СК сироватки крові і інсулінорезистентністю [8]. До метаболічних факторів розвитку ГУ у хворих на ЦД 2 також відносять надлишкову масу тіла і ожиріння, якими страждають близько 80% хворих на ЦД. За

даними National Collaborating Centre for Primary Care (2006), ожиріння у дорослих підвищує ризик розвитку гіперурикемії в 2-3 рази.

Останнім часом накопичується все більше даних про роль СК у розвитку серцево-судинних захворювань. Відзначено, що у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, ІХС, хронічною серцевою недостатністю і порушенням ниркової функції спостерігається вищий рівень СК, ніж у здоровій популяції [9].

Підвищення рівня СК пов'язують з ризиком розвитку АГ у нормотензивних осіб. Експериментальні дослідження показали, що підвищення рівня СК призводить до розвитку АГ за рахунок прямого впливу на гладкі м'язи і ендотелій судин. Безсимптомна ГУ зустрічається у 25% хворих АГ, у 75% – важкою АГ і у половини хворих, які приймають тiazидні і тiazидоподібні діуретики, і є, як правило, наслідком порушеного кліренсу уратів нирками. Підвищення рівня СК стимулює активацію ренін-ангіотензинової системи і посилює дисфункцію ендотелію. Крім того, в умовах ішемії відбувається перетворення ферменту ксантіноксидоредуктази в ксантиноксидазу, що призводить до зміни метаболізму ксантинів, перетворенню СК з антиоксиданту в прооксидант і стимулюванню оксидативного стресу [10]. У дослідженнях M. Kato et al., D. Erdogan et al. було зображено, що за відсутності коморбідних станів гіперурикемія послаблює активність NO-синтетази і, відповідно, здатність судин до вазодилатації. Таким чином, СК є не маркером, а активним компонентом у розвитку АГ [11, 12].

Зв'язок між ГУ з ризиком розвитку кардіоваскулярних захворювань (КВЗ) встановлений у ході крупних епідеміологічних досліджень. У дослідженні NHANES (the National Health and Nutrition Examination Survey) виявлений незалежний зв'язок між ГУ і зростанням серцево-судинної летальності. З підвищенням рівня СК ризик смерті від ІХС зростає на 77% у чоловіків і на 300% у жінок. Збільшення концентрації СК на 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) асоціювалося зі значним збільшенням летальності від КВЗ як серед чоловіків, так і серед жінок [13]. При зіставленні результатів NHANES і іншого крупного дослідження Framingham Heart Study (1949) виявили важливу закономірність: в популяції з більш високим кардіоваскулярним ризиком зростає роль СК як незалежного фактора ризику КВЗ та смертності [14].

Вражаючи результати були отримані в дослідженнях Anker et al. у Великобританії у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю. При спостереженні 182 пацієнтів було виявлено, що рівень СК – найбільш сильний предиктор не тільки виживання, але і частоти госпіталізації. Фактично виявилось, що рівень СК – сильніший предиктор результатів, ніж фракція викиду або споживання кисню. В залежності від показника рівня СК (> або <565 мкмоль/л (9,7 мг/дл)) та показника VO_2 (> або <14 мл/кг/хв) всіх пацієнтів із застійною серцевою недостатністю можна розділити на 4 групи за прогнозом 3-х річної очікуваної смертності, яка може коливатися від 6% до 77% [15].

Доведено роль СК і в розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ГЛШ) у хворих АГ. Вважають, що СК має здатність стимулювати ріст кардіоміоцитів. Роль ГУ в розвитку ГЛШ у хворих АГ була підтверджена в японському дослідженні, в якому брали участь 3305 чоловіків у віці 35-66 років. Підвищення рівня СК в межах 0,39-0,65 мкмоль/л значно і достовірно збільшувало кількість хворих з ГЛШ незалежно від індексу маси тіла, рівня креатиніну, наявності діабету та дисліпідемії [10].

У дослідженні M. Ciccoira et al. (2002) були отримані дані про зв'язок ГУ з розвитком діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих з ішемічною дилатаційною кардіоміопатією [16]. Показано, що діастолічна дисфункція лівого шлуночка має самостійне прогностичне значення, оскільки її прогресування супроводжується збільшенням ризику серцево-судинної смерті на 80%. У хворих АГ формування діастолічної дисфункції лівого шлуночка відбувається на ранніх стадіях порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки. Діастолічні розлади лівого шлуночка нерідко передують його гіпертрофії, зниженню систолічної функції і можуть розвиватися за відсутності симптомів серцевої недостатності. Поширеність діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих АГ, за даними різних досліджень, коливається від 30 до 87% [17,18].

Мета статті. Дослідити особливості впливу безсимптомної ГУ на клініко-анамнестичні, біохімічні показники і структурно-функціональні зміни міокарда у пацієнтів з ЦД 2.

Виклад основного матеріалу. У дослідження увійшли 60 осіб, з них 40 (66%) жінок і 20 (34%) чоловіків, середній вік $62 \pm 9,4$ роки. ГУ встановлена на підставі підвищення СК сироватки крові вище 420 мкмоль/л у чоловіків і вище 360 мкмоль/л у жінок. СК визначалася фотометричним методом. Діагноз ЦД 2 встановлений на підставі характерних скарг, рівня глікемії натщесерце вище 6,1 ммоль/л, підвищеного рівня глікованого гемоглобіну і нормального або підвищеного рівня С-пептиду (ВООЗ).

У відповідності з метою дослідження пацієнти розділені на 2 групи. У першій групі СК не перевищувала верхню межу норми, у другій групі відзначалася ГУ.

Критерії виключення: СД 1 тип, гострі форми ІХС, хронічні запальні захворювання нирок у стадії загострення.

Всі пацієнти на стаціонарному етапі проходили стандартні клініко-біохімічні дослідження крові. Визначали рівень креатиніну, сечовини, СК, глюкози, загального холестерину, тригліцеридів, інсуліну, с-пептиду, глікованого гемоглобіну, розраховували індекс маси тіла (ІМТ), НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) індекс і швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за методом Кокрофта-Голда. Крім того всім хворим проводилася ехокардіоскопія (Ехо-КС) на ультразвуковому сканері SAMSONG Medison «SonoAse-8000 SE». Показники оцінювалися згідно з існуючими протоколами.

Статистичний аналіз проводився за допомогою ліцензійного пакету програм Statistica 6.0. Дані наведені у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення ($M \pm \sigma$).

При оцінці клініко-анамнестичних показників встановлена достовірна різниця по групах у кількості пацієнтів страждаючих ГХ. У другій групі діагноз ГХ спостерігався на 10% частіше, ніж у першій. Так само в другій групі вище відсоток пацієнтів з ІІІ стадією ГХ – різниця з першою групою склала 14%. Ці дані підтверджують вплив ГУ як патогенетичної ланки формування АГ і як фактора ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій.

Достовірна різниця в лабораторних показниках по групах відзначається за рівнем креатиніну. У першій групі креатинін сироватки на 21% вище. Крім того виявлений достовірний позитивний кореляційний зв'язок рівня СК і креатиніну ($+0,41$, $p < 0,05$). Хоча показники в другій групі залишаються в межах референтних значень, такі дані можуть свідчити про негативний вплив ГУ на функціональну активність нирок. На користь такого твердження так само вказує

зниження ШКФ на 23 мл/хв (20%) по відношенню до групи порівняння, однак достовірність цього показника в даному дослідженні не отримана.

Таблиця 1
Клініко-анамнестичні показники по групах представлені в таблиці 1

		I група (n=30)	II група (n=30)
Середній вік		61	64
Стать	Чоловіки	15 (50%)	5 (17%)
	Жінки	15 (50%)	25 (83%)
Стадія цукрового діабету	Компенсації	0	0
	Субкомпенсації	13 (43%)	5 (17%)
	Декомпенсації	17 (57%)	25 (83%)
Гіпертонічна хвороба (ГХ)		26 (87%)	29 (97%)*
Ступінь ГХ	1	0	1 (3%)
	2	18 (70%)	17 (59%)
	3	8 (30%)	11 (38%)
Стадія ГХ	I	0	0
	I I	21 (80%)	20 (68%)
	I I I	5 (10%)	9 (32%)
ІМТ		31,62±5,15	31,99±6,23
Ожиріння		17 (57%)	19 (63%)
Ступінь ожиріння	1	11 (64%)	10 (52%)
	2	4 (24%)	7 (38%)
	3	2 (12%)	2 (10%)

* – Достовірна різниця, $p < 0,05$

Таблиця 2
Лабораторні показники по групах представлені в таблиці 2

	I група (n=30)	II група (n=30)
Рівень СК (мкмоль/л)	301,4±61,3	472,2±71,1*
Креатинін (мкмоль/л)	76,3±23,3	96,6±33,5*
Сечовина (ммоль/л)	6,2±2,5	6,9±2,5
Глюкоза крові (ммоль/л)	9,65±2,9	9,97±3,8
Холестерин загальний (ммоль/л)	5,83±1,51	5,84±1,64
Тригліцериди (ммоль/л)	2,76±2,9	3,37±3,8
Інсулін (мкМЕ/мл)	10,9±6,5	12,1±6,6
С-пептид (нг/мл)	3,35±1,68	3,81±1,67
Глікований гемоглобін (%)	8,8±1,5	9,3±2,2
НОМА-IR індекс	6,03±3,9	7,3±5
ШКФ (мл/хв)	113,5±39,1	90,6±36

* – Достовірна різниця, $p < 0,05$

Варто так само відзначити різницю НОМА-IR індексу, що становить по групах 1,27 (17%). Не дивлячись на відсутність достовірності в нашому статистичному аналізі, в іншому дослідженні [8] знайдено достовірний зв'язок між рівнем СК і НОМА-IR. Це вказує на роль інсулінорезистентності в розвитку

Список літератури:

- Zhang W., Doherty M., Pascual E., Bardin T., Barskova V., Conaghan P., Gerster J., Jacobs J., Leeb B., Liote F., McCarthy G., Netter P., Nuki G., Perez-Ruiz F., Pignone A., Pimentao J., Punzi L., Roddy E., Uhlig T., Zimmermann-Go'rska I. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT) // Ann Rheum Dis. – 2006. – Vol. 65. – P. 1301–1311.
- Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 10. – С. 431–436.

ГУ, що надзвичайно важливо у пацієнтів з ЦД 2 і може впливати на вибір цукрознижувальної терапії.

При оцінці структурних показників міокарда за даними Ехо-КС достовірних відмінностей немає. Однак при оцінці функціональних змін міокарда в обох групах виявлена діастолічна дисфункція лівого шлуночка (ДДЛШ) 1 типу (порушення релаксації). Однак, А пік у другій групі достовірно перевищує показник у групі порівняння на 9,4 см/с, ІVRT на 9,5 мс, а E/A нижче на 0,12 відповідно. Таким чином, ДДЛШ більш виражена при підвищеному рівні СК, що свідчить про вплив ГУ на процеси ремоделювання міокарда.

Таблиця 3
Структурно-функціональні показники міокарда за даними Ехо-КС представлені в таблиці 3

	I група (n=30)	II група (n=30)
ВА, см	3,24±0,3	3,19±0,23
ЛП, см	3,81±0,34	3,85±0,31
КДР, см	5,05±0,42	4,85±0,45
КСР, см	3,34±0,36	3,21±0,34
ТМШП, см	1,22±0,1	1,24±0,05
ТЗСЛШ, см	1,26±0,09	1,27±0,04
ФВ, % (за Симпсонном)	49,4±4,05	50,6±5,09
ММЛШ, г	252±51,4	241±52,8
ІММЛШ, г/м ²	124,3±26,4	118,1±14,07
ПШ, см	1,87±0,14	1,83±0,16
ПП, мм (В-режим)	38,4±2,9	37,5±4,8
Е пік, см/с	59±14,3	58,1±9,6
А пік, см/с	70,9±11,13	80,3±14,78*
E/A	0,85±0,28	0,73±0,14*
IVRT, мс	105,36±15,28	114,86±13,3*
ТЛА, мм.рт.ст	16,13± 15,28	16,4±13,3

* – Достовірна різниця, $p < 0,05$; ВА – розміри висхідної аорти, ЛП – лівого передсердя, КДР – кінцевий діастолічний розмір, КСР – кінцевий систолічний розмір, ТМШП – товщина міжшлуночкової перетинки, ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка, ФВ – фракція викиду за методом Симпсона, ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка, ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка, ПШ – розмір правого шлуночка, ПП – правого передсердя, ТЛА – середній тиск в легеневій артерії, Е пік – пікова швидкість хвилі Е, А пік – пікову швидкість хвилі А, відношення E/A, IVRT – тривалість фази ізовольмічного розслаблення

Висновки:

- Гіперурикемія супроводжує цукровий діабет 2 типу характеризується більшою частотою розвитку та більш важким перебігом гіпертонічної хвороби.
- Наявність супутньої гіперурикемії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу сприяє зниженню функціональної активності нирок, що проявляється підвищенням рівня креатиніну і зниженням ШКФ.
- При цукровому діабеті 2 типу та гіперурикемії відзначаються більш виражені порушення процесів релаксації міокарда (превалювання діастолічної дисфункції лівого шлуночка 1 типу).

3. Сняченко О.В., Ігнатенко Г.А., Мухін І.В. Клініко-лабораторні аспекти пуринового обміну: норма та патологія // Медицина залізн. трансп. України. – 2004. – Т. 9, № 1. – С. 96-100.
4. Пузанова О.Г., Таран А.І. Гіперурикемія і кардіоваскулярний континуум // Внутренняя медицина. – 2009. – № 3(15). – С. 3-7.
5. Ruilope L.M., Garcia-Puig J. Hyperuricemia and Renal Function // Current Hypertension Reports. – 2001. – Vol. 3. – P. 197-202.
6. Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Бессимптомная гиперурикемия – польза или вред? // Ревматология. – 2008. – № 24. – С. 1619-1622.
7. Galvan A., Natali A., Baldi S. et al. Effect of insulin on uric acid secretion in humans // Am. J. Physiol. – 1995. – Vol. 268. – P. 1-5.
8. Kerkalainen P., Sarlund H., Laakso M. Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance. // Metabolism. – 2000. – Vol. 49. – P. 1247-1254
9. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. et al. Relation between serum uric acid and risk cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA Study. // Hypertension. – 2000. – Vol. 36. – P. 1076-1078.
10. Гіперурикемія як фактор ризику серцево-судинної захворюваності і смертності [Електронний ресурс] // Здоров'я України. – 2009. – № 10/1. – С. 46-48. – Режим доступу <http://health-ua.com/articles/3842.html>
11. Kato M., Hisatone I., Tomikura Y. Status of endothelial dependent vasodilatation in patients with hyperuricemia // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 96. – P. 1576-1578.
12. Erdogan D., Gulu H., Galiskan M. Coronary flow reserve and coronary microvascular functions are strongly related to serum uric acid concentrations in healthy adults // Coron. Artery Dis. – 2006. – Vol. 17, № 1. – P. 7-14.
13. Fang J., Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey // JAMA. – 2000. – № 233. – P. 2404-10.
14. Бильченко А.В. Симпозиум «Коррекция гиперурикемии как фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности» [Электронный ресурс] // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 19(391). – Режим доступу <http://www.mif-ua.com/archive/article/22874>
15. Alderman M.H. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease // Current Hypertension Reports. – 2001. – Vol. 3. – P. 184-189.
16. Cicoira M., Zanolla L., Rossi A. et al. Elevated serum uric acid levels are associated with diastolic dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy // Am. Heart J. – 2002. – Vol. 143. – P. 1107-1111.
17. Abhayaratna W.P., Marwick T.H., Smith W.T. et al. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey // Heart. – 2006. – Vol. 92. – P. 1259-1264.
18. AlJaroudi W., Alraies M.C., Halley C. et al. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction // Circulation. – 2012. – Vol. 14(125(6)). – P. 782-788.

Каджарян В.Г., Капшитарь Н.И.

Запорожский государственный медицинский университет

БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: ВЛИЯНИЕ НА КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЭХОКАРДИОСКОПИИ

Аннотация

В исследование вошли 60 человек с бессимптомной гиперурикемией на фоне сахарного диабета 2 типа. Все пациенты на стационарном этапе проходили стандартные клинико – биохимические исследования крови и эхокардиоскопию. Проанализированы особенности влияния бессимптомной гиперурикемии на клинико-анамнестические, биохимические показатели и структурно-функциональные изменения миокарда. В работе приведены патофизиологические особенности повышения мочевой кислоты у больных сахарным диабетом 2 типа. Представлен краткий обзор результатов международных исследований.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, мочевая кислота, гиперурикемия, гипертоническая болезнь, креатинин, диастолическая дисфункция.

Kadzharyan V.G., Kapshytar N.I.

Zaporozhye State Medical University

ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA ON THE BACKGROUND OF TYPE 2 DIABETES: IMPACT ON ANAMNESTIC, BIOCHEMICAL PARAMETERS AND THE RESULTS OF ECHOCARDIOGRAPHY

Summary

The study included 60 people with asymptomatic hyperuricemia with diabetes mellitus type 2. All patients underwent standard clinical – biochemical blood tests and echocardiography. Features of the impact of asymptomatic hyperuricemia on anamnestic, biochemical, structural and functional changes in the myocardium were analyzed. The article presents pathophysiological features of uric acid increase in patients with type 2 diabetes. A brief review of international research also included in the article.

Keywords: type 2 diabetes, uric acid, hyperuricemia, hypertension, creatinine, diastolic dysfunction.