

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

СТОЯНОВА ЮЛІЯ ДМИТРІВНА

УДК 616.379-008.64+616.72-002.78]-056.257-078-085(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ

ДІАГНОСТИЧНА І ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ АДЕНОЗИНМОНОФОСФАТ-
АКТИВОВАНОЇ ПРОТЕЇНкінази ТА ХЕМЕРИНУ У ХВОРИХ НА
ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ У ПОЄДНАННІ З ПОДАГРОЮ

Спеціальність 222 «Медицина»
Спеціалізація «Внутрішні хвороби»

Подається на здобуття ступеня доктора філософі (PhD).

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Ю.Д. Стоянова

Науковий керівник: Журавльова Лариса Володимирівна, доктор медичних
наук, професор

Харків-2024

АНОТАЦІЯ

Стоянова Ю.Д. Діагностична і прогностична роль аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази та хемерину у хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з подагрою. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю «Внутрішні хвороби» - Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2024. Захист дисертації відбудеться в Харківському національному медичному університеті, МОЗ України, Харків, 2024.

Дана дисертаційна робота присвячена визначенню клінічних особливостей перебігу цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу) у поєднанні з подагричним артритом (ПА) із дослідженням змін ліпідного, вуглеводного, пуринового обмінів, з оцінкою рентгенологічних змін дрібних суглобів стоп серед пацієнтів із моноперебігом ПА та при поєднаній патології, а також із оцінкою вмісту у сироватці крові рівнів аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (АМРК) та хемерину для пошуку нових маркерів інсулінорезистентності (ІР), прогнозування ризику розвитку ЦД 2 типу у хворих на ПА, відтворюючи *мету* дисертаційної роботи: оптимізація діагностики, прогнозування перебігу та лікування хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ПА шляхом вивчення клінічного значення АМРК та хемерину.

Клініко-лабораторне та інструментальне обстеження було виконано 100 тематичним хворим з ЦД 2 типу та ПА, серед яких – 70 пацієнтів мали поєднану патологію ЦД 2 типу та ПА, 30 пацієнтів мали ізольований ПА. Контрольну групу (КГ) склали 20 практично здорових осіб відповідного віку.

В якості маркерів ІР та ранньої діагностики вуглеводних та ліпідних порушень нами було обрано специфічні маркери: *АМРК* та *хемерин*.

При визначенні прогностичної ролі АМРК були зафіксовані найнижчі значення серед пацієнтів із ЦД 2 типу та ПА - $8,56 \pm 4,01$ нг/мл ($p < 0,0001$),

тоді як серед пацієнтів із моноперемігом ПА та КГ даний показник склав $21,93 \pm 4,87$ нг/мл та $26,37 \pm 5,56$ нг/мл відповідно ($p < 0,0001$). Таким чином, отримані дані можуть вказувати на ступінь ІР серед пацієнтів із наявними метаболічними розладами, що дає підстави вважати, що вплив АМРК на вуглеводний та ліпідний обміни є вагомим.

Також вивчався зв'язок між рівнями хемерину та ступенем його впливу на обмін вуглеводів, ліпідів, рівнів сечової кислоти (СК). Так, найнижчий рівень хемерину був встановлений у КГ – $3,41 \pm 1,42$ нг/мл, $p < 0,0001$. Найвищі рівні хемерину зафіксовані серед пацієнтів із коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА – $12,51 \pm 3,92$ нг/мл. Серед пацієнтів із моноперемігом ПА рівні хемерину були достовірно менші – $9,86 \pm 2,66$ нг/мл, $p < 0,0012$. Отримані дані підкреслюють патогенетичну роль хемерину у регуляції вуглеводного обміну та процесів запалення.

Окрім цього, потрібно зазначити, що було констатовано наявність статистично значущого зворотного кореляційного зв'язку між рівнями АМРК та хемерину у всіх досліджуваних групах. Однак, для пацієнтів з коморбідним поєднанням ЦД 2 типу та ПА було відмічено сильну кореляцію ($r = -0,72$, $p < 0,001$), а для хворих з моноперемігом ПА було виявлено зв'язки середньої сили - $r = -0,63$ та $r = -0,48$ відповідно, $p < 0,05$.

Першим показником метаболізму хворих на ПА, що досліджувався у зв'язку з рівнями АМРК та хемерину, була урикемія. Наявність коморбідної патології ЦД 2 типу не мала значущого впливу на рівень СК крові у досліджуваних пацієнтів, що було підтверджено при порівнянні значень у 1-й та 2-й групах – $515,7 \pm 91,59$ мкмоль/л та $496,4 \pm 77,61$ мкмоль/л відповідно, $p = 0,617$. Представники КГ, що не мали патології пуринового обміну, закономірно характеризувались достовірно нижчими рівнями СК – $299,0 \pm 29,21$ мкмоль/л, $p < 0,001$.

Також було відмічено наявність різнонаправлених кореляційних зв'язків зі значеннями АМРК, хемерину та СК. Таким чином, для рівнів СК серед хворих 1-ї групи було констатовано наявність зворотної кореляції

середньої сили з рівнями АМРК ($r = -0,54$, $p < 0,05$) та прямої кореляції середньої сили з рівнем хемерину ($r = 0,48$, $p < 0,05$). Для значень СК у пацієнтів з моноперебігом ПА було відзначено зворотну ситуацію: прямий зв'язок середньої сили з рівнем АМРК ($r = 0,45$, $p < 0,05$) та зворотний з рівнем хемерину ($r = -0,42$, $p < 0,05$). Для представників КГ статистично достовірну кореляцію рівнів СК зі значеннями АМРК та хемерину виявлено не було.

Надалі було проведено аналіз зв'язку рівнів досліджуваних маркерів у хворих на ПА з наявними коморбідностями, а також об'єктивними та суб'єктивними патологічними змінами. Було виявлено, що більшість пацієнтів мали ожиріння, а середній рівень індексу маси тіла (ІМТ) серед представників 1-ї та 2-ї груп був співставним та склав $32,6 \pm 4,93$ кг/м² та $31,4 \pm 4,69$ кг/м² відповідно, $p = 0,572$. Представники КГ характеризувались нормальним рівнем ІМТ – $26,7 \pm 5,16$ кг/м², що достовірно нижче значень даного параметру в експериментальних групах ($p < 0,001$).

Кореляційний аналіз показників АМРК, хемерину та ІМТ виявив наявність зворотної кореляції середньої сили між рівнем АМРК та ІМТ та прямого взаємозв'язку середньої сили між значеннями хемерину та ІМТ в усіх досліджуваних групах ($p < 0,05$). Також було зафіксовано статистично достовірну залежність між профілем порушення обміну речовин та стадійністю ожиріння ($\chi^2 = 14,7$, $p = 0,023$). Отримані дані доводять ключову роль впливу наявності дисметаболических порушень на розвиток ожиріння у незалежності від того, яка саме ланка обміну речовин характеризується наявністю патологічних змін.

Наступною коморбідністю пацієнтів з метаболічним синдромом, що досліджувалась, була гіпертонічна хвороба (ГХ) та ступінь підвищення систолічного артеріального тиску (АТ). Згідно отриманих даних не було отримано статистично достовірного взаємозв'язку між наявністю коморбідної патології ЦД 2 типу на тлі ПА та ступенем ГХ ($\chi^2 = 5,172$, $p = 0,076$).

Однак, кореляційний аналіз рівнів СК та ступеню підвищення АТ виявив наявність прямої кореляції середньої сили у всіх досліджуваних групах ($p < 0,05$). Також для ступеню підвищення АТ серед хворих з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА було констатовано наявність зворотної кореляції середньої сили з рівнем АМРК ($r = -0,57$, $p < 0,05$) та прямого зв'язку середньої сили зі значенням хемерину ($r = 0,46$, $p < 0,05$).

У ході дослідження було проаналізовано зв'язки між рівнями досліджуваних лабораторних параметрів не лише зі ступенями розвитку коморбідних патологічних змін, а й з показниками різних ланок метаболізму. Для оцінки вуглеводного обміну було обрано такі показники: рівні інсуліну, індекс НОМА-IR, рівень глюкози натще, глікований гемоглобін та результатів дослідження глікемічного профілю (6:00, 12:00 та 18:00). Було закономірно виявлено підвищення усіх зазначених параметрів у пацієнтів 1-ї групи у порівнянні з представниками 2-ї групи та КГ ($p < 0,001$).

Подальший аналіз виявив статистично достовірне підвищення рівнів інсуліну та індексу НОМА-IR у пацієнтів з моноперехідом ПА, у порівнянні з КГ, що говорить про зв'язок між хронічною гіперурикемією (ГУ) та розвитком ІР.

Також даний взаємозв'язок було підтверджено при кореляційному аналізі рівнів АМРК, хемерину, СК та обраних показників вуглеводного обміну. Значення рівнів інсуліну та індексу НОМА-IR характеризувались наявністю прямої кореляції середньої сили зі значенням хемерину та зворотного взаємозв'язку середньої сили з рівнем АМРК в усіх досліджуваних групах ($p < 0,05$). Також, зворотні кореляції середньої сили відзначено між значеннями СК та рівнями інсуліну серед хворих з моноперехідом ПА та у КГ, а також індексу НОМА-IR у представників КГ.

З метою дослідження взаємозв'язку між обраними лабораторними маркерами порушення метаболізму та ліпідним обміном було обрано класичні показники ліпідограми: ЗХ, Тг, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, КА.

Рівні ЛПВЩ виявились співставними в усіх групах, а значення ЛПНЩ лише серед хворих 1-ї та 2-ї групи ($p=0,611$) та достовірно нижчі у КГ ($p<0,001$). Також, було виявлено значущі відмінності між значеннями ЗХ та Тг між представниками усіх досліджуваних груп ($p<0,001$). Рівні ЛПДНЩ та КА виявились співставними серед пацієнтів 2-ї групи та КГ та достовірно вищими у хворих з комбінованої патологією ЦД 2 типу та ПА.

Подальший аналіз проілюстрував наявність сильного зворотного кореляційного зв'язку між значеннями АМРК та ЛПНЩ серед хворих з комбінацією ЦД 2 типу та ПА ($r = -0,73$, $p<0,001$) та зворотного взаємозв'язку середньої сили для представників інших груп (усі $p<0,05$). Також було виявлено статистично достовірну кореляцію рівнів ЗХ з АМРК в усіх групах: зворотній кореляційний зв'язок у хворих 1-ї групи та пряму кореляцію для представників 2-ї групи та КГ (усі $p<0,05$).

У ході дослідження було виявлено наявність прямого сильного кореляційного зв'язку рівнів ЛПНЩ та хемерину у 2-й групі ($r = 0,76$, $p<0,001$) та взаємозв'язку середньої сили у 1-й групі та КГ (обидва $p<0,05$). Також констатовано пряму кореляцію середньої сили рівнів ЗХ з хемеринном у пацієнтів 1-ї групи та зворотну кореляцію середньої сили у інших групах (усі $p<0,05$).

Потрібно зазначити, що статистично достовірних кореляційних зв'язків між значеннями СК та показниками ліпідограми виявлено не було.

Отримані дані вказують на наявність взаємозв'язку між метаболізмом ліпідів та рівнями АМРК та хемерину. Враховуючи статистично достовірний кореляційний зв'язок обох досліджуваних параметрів з рівнем ЛПНЩ в усіх групах дані маркери порушення обміну речовин після більш детального дослідження можуть бути використані як компонент прогностичної оцінки ризиків розвитку дисліпідемії.

Також у ході дослідження було проведено аналіз лабораторно-інструментальних проявів ПА при моноперебігу захворювання, а також у комбінації з ЦД 2 типу.

Як основні показники активності патологічного процесу було обрано С-реактивний білок (С-РБ) та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Таким чином, було проілюстровано наявність статистично достовірного підвищення рівнів даних показників у представників 1-ї та 2-ї груп у порівнянні з КГ ($p < 0,001$). Це говорить про відсутність значущого впливу наявності коморбідної патології ЦД 2 типу на лабораторну активність патологічного процесу при ПА.

Враховуючи частий розвиток подагричної нефропатії на тлі хронічної ГУ у досліджуваних пацієнтів було проаналізовано такі лабораторні показники функції нирок, як швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та рівень креатиніну крові. Згідно отриманих даних було констатовано статистично достовірне підвищення креатиніну та нижчі показники ШКФ у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп у порівнянні з представниками КГ ($p < 0,001$).

Окрім цього, потрібно зазначити, що вищевказані показники були співставними в обох досліджуваних групах, що говорить про відсутність значного впливу наявності коморбідної патології ЦД 2 типу на тяжкість нефропатії у хворих з ПА.

Також було виявлено статистично значущі зв'язки між об'єктивними (тривалість захворювання, порушення функції суглобів (ПФС), рентгенологічна стадія за ПА при рентгенографії стоп) та суб'єктивними (оцінка болю за ВАШ у спокої та при рухах) проявами ПА. Наприклад, найвища інтенсивність больового синдрому за ВАШ як у спокої, так і при рухах, була виявлена у пацієнтів з ПФС II ступеню та рентгенологічною стадією 3 за ПА при рентгенографії стопи. При дослідженні тривалості ПА було виявлено статистично достовірний зв'язок між даним параметром та ступенем ПФС ($\chi^2 = 27.103$, $p < 0.001$), а також розвитком рентгенологічних змін, характерних для ПА ($\chi^2 = 30.094$, $p < 0.001$).

Останнім етапом дослідження був аналіз динаміки АМРК, хемерину, СК та інсуліну на тлі використання наступних схем терапії: метформін 1000 мг/добу + фебуксостат 40 мг/добу (мет1000+феб), метформін 2000 мг/добу +

фебуксостат 40 мг/добу (мет2000+феб), метформін 1000 мг/добу + алопуринол 100 мг/добу (мет1000+ал), метформін 2000 мг/добу + алопуринол 100 мг/добу (мет2000+ал).

Було доведено, що вибір гіпоурикемічного препарату не мав значного впливу на максимально статистично достовірний ступінь зниження рівнів інсуліну, у той час як підвищення дозування метформіну призводило до більш значного зменшення інсулінемії, а також до збільшення ступеню підвищення рівня АМРК. Також зазначимо, що дозування метформіну не мало статистично достовірного впливу на рівень урикемії.

Значний вплив гіпоурикемічної терапії мав на рівні інших досліджуваних показників. Згідно отриманих даних, на тлі терапії фебуксостатом 40 мг/добу було зафіксовано вищі показники максимально значущих ступенів змін показників АМРК, хемерину та індексу НОМА-IR, у порівнянні з випадками використання алопуринолу 100 мг/добу.

Таким чином, отриманні у ході дослідження результати продемонстрували стійкий взаємозв'язок між рівнями обраних маркерів метаболічних порушень (АМРК та хемерин) з показниками різних ланок метаболізму, лабораторно-інструментальними проявами ЦД 2 типу та ПА, а також суб'єктивними та об'єктивними патологічними змінами організму на тлі вищевказаних нозологій. Також, було проілюстровано стійку динаміку даних лабораторних показників на тлі різних схем терапії ЦД 2 типу та ПА, що говорить про можливість їх використання не тільки у якості прогностичного фактору розвитку тих чи інших метаболічних порушень, а і як маркерів ефективності терапії пацієнтів з порушеннями вуглеводного та пуринового ланок метаболізму.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, подагричний артрит, ожиріння, аденозинмонофосфат-активована протеїнкіназа, хемерин, сечова кислота, інсулінорезистентність, коморбідне поєднання.

ABSTRACT

Yuliia Stoianova. Diagnostic and prognostic role of adenosinemonophosphate-activated protein kinase and chemerin in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with gout. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the Doctor of Philosophy (PhD) degree in the specialty "Internal diseases" – Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2024.

The defense of the dissertation will take place at the Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2024.

This dissertation work is devoted to determining the clinical features of the course of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in combination with gout with the study of changes in lipid, carbohydrate and purine metabolism, with the assessment of radiological changes in the small joints of the feet among patients with a moncourse of gout and with combined pathology, as well as with the assessment of the levels of adenosinemonophosphate-activated protein kinase (AMPK) and chemerin in blood serum for the search for new markers of insulin resistance (IR), predicting the risk of developing T2DM in patients with gout, reproducing *the purpose* of the dissertation: optimization of diagnostics, prediction of the course and treatment of patients with T2DM in combination with gout by studying the clinical significance of AMPK and chemerin.

Clinical laboratory and instrumental examination were performed on 100 thematic patients with T2DM and gout, among whom 70 patients had combined pathology of T2DM and gout and 30 patients had isolated gout. The control group (CG) comprised 20 practically healthy persons of the appropriate age.

As markers of IR and early diagnosis of carbohydrate and lipid disorders, we chose AMPK and chemerin.

When determining the prognostic role of AMPK, the lowest values were recorded among patients with T2DM and gout – $8,56 \pm 4,01$ ng/ml ($p < 0,0001$), while among patients with a moncourse of gout and CG, this indicator was

21,93±4,87 ng/ml and 26,37±5,56 ng/ml, respectively ($p<0,0001$). Thus, the obtained data may indicate the degree of IR among patients with existing metabolic disorders, which gives reason to believe that the effect of AMPK on carbohydrate and lipid metabolism is significant.

The relationship between the levels of chemerin and the degree of its influence on the metabolism of carbohydrates, lipids, and levels of uric acid (UA) was also studied. Thus, the lowest chemerin level was established in CG – 3,41±1,42 ng/ml, $p<0,0001$. The highest chemerin levels were recorded among patients with comorbid pathology of T2DM and gout – 12,51±3,92 ng/ml. Among patients with a monocourse of gout, the chemerin levels were significantly lower – 9,86±2,66 ng/ml, $p<0,0012$. The obtained data emphasize the pathogenetic role of chemerin in regulating carbohydrate metabolism and inflammatory processes.

In addition, it should be noted that there was a statistically significant inverse correlation between AMPK and chemerin levels in all studied groups. However, for patients with a comorbid combination of T2DM and gout, a strong correlation was noted ($r = -0,72$, $p<0,001$), and for patients with a monocourse of gout, relationships of medium strength were revealed - $r = -0,63$ and $r = -0,48$ respectively, both $p<0,05$.

The first indicator of the metabolism of patients with gout, which was studied in connection with the levels of AMPK and chemerin, was uricemia. The presence of comorbid pathology of T2DM did not have a significant effect on the blood UA level in the studied patients, which was confirmed when comparing the values in the first and second groups – 515,7±91,59 $\mu\text{mol/l}$ and 496,4±77,61 $\mu\text{mol/l}$, respectively, $p=0,617$. Representatives of CG who did not have the pathology of purine metabolism were naturally characterized by significantly lower levels of UA – 299,0±29,21 $\mu\text{mol/l}$, $p<0,001$.

The presence of multidirectional correlations was also noted with the values of AMPK, chemerin and UA. Thus, for the levels of UA among patients of the 1st group, the presence of an inverse correlation of the average strength with the levels of AMPK ($r = -0,54$, $p<0,05$) and a direct correlation of the average

strength with the level of chemerin ($r = 0,48$, $p < 0,05$). For UA values in patients with a monocourse of gout, an inverse situation was noted: a direct relationship between the average strength and the level of AMPK ($r = 0,45$, $p < 0,05$) and an inverse relationship with the level of chemerin ($r = -0,42$, $p < 0,05$). No statistically significant correlation of UA levels with AMPK and chemerin values was found for representatives of CG.

Comorbidities, as well as objective and subjective pathological changes, were carried out. It was found that most patients were obese, and the average level of BMI among representatives of the first and second groups was comparable and amounted to $32,6 \pm 4,93$ kg/m² and $31,4 \pm 4,69$ kg/m², respectively, $p = 0,572$. The representatives of CG were characterized by an average BMI – $26,7 \pm 5,16$ kg/m², which is significantly lower than the values of this parameter in the experimental groups ($p < 0,001$).

Correlation analysis of AMPK, chemerin and BMI indicators revealed the presence of an inverse correlation of the average strength between the level of AMPK and BMI and a direct correlation of the average strength between the values of chemerin and BMI in all studied groups ($p < 0,05$). A statistically significant relationship between the profile of metabolic disorders and the stage of obesity was also recorded ($\chi^2 = 14,7$, $p = 0,023$). The obtained data prove the critical role of the presence of dysmetabolic disorders on the development of obesity, regardless of which link of metabolism is characterized by the presence of pathological changes.

The next comorbidity of patients with metabolic syndrome that was studied was arterial hypertension (AH) and the degree of increase in systolic blood pressure. According to the obtained data, there was no statistically significant relationship between the presence of comorbid pathology of T2DM on the background of gout and the degree of AH ($\chi^2 = 5,172$, $p = 0,076$).

However, the correlation analysis of UA levels and the degree of BP increase revealed the presence of a direct correlation of average strength in all studied groups ($p < 0,05$). Also, for the degree of blood pressure increase among

patients with comorbid pathology of T2DM and gout, the presence of an inverse correlation of the average strength with the level of AMPK ($r = -0,57$, $p < 0,05$) and a direct relationship of the average strength with the value of chemerin ($r = 0,46$, $p < 0,05$).

In the course of the study, the relationships between the levels of the studied laboratory parameters were analyzed with the degrees of development of comorbid pathological changes and the indicators of various links of metabolism. The following indicators were chosen to evaluate carbohydrate metabolism: insulin levels, HOMA-IR index, fasting glucose level, Hb1Ac and the results of the glycemic profile study (6:00 a.m., 12:00 p.m. and 6:00 p.m.). An increase in all the specified parameters was found in the patients of the 1st group compared to the representatives of the 2nd group and CG ($p < 0,001$).

Further analysis revealed a statistically significant increase in insulin levels and the HOMA-IR index in patients with a moncourse of gout, compared to CG, suggesting a relationship between chronic hyperuricemia and the development of IR.

Also, this relationship was confirmed during the correlation analysis of the AMPK, chemerin, UA levels and selected carbohydrate metabolism indicators. The values of insulin levels and the HOMA-IR index were characterized by the presence of a direct correlation of the average strength with the value of chemerin and an inverse relationship of the average strength with the level of AMPK in all studied groups ($p < 0,05$). Also, inverse correlations of medium strength were noted between UA values and insulin levels among patients with a moncourse of gout and CG, as well as the HOMA-IR index in representatives of CG.

The classic parameters of the lipidogram, HC, Tg, HDL, LDL, VLDL, and CA, were chosen to study the relationship between the selected laboratory markers of metabolic disorders and lipid metabolism.

HDL levels were comparable in all groups, and LDL values were only among patients of the 1st and second groups ($p = 0,611$) and significantly lower in CG ($p < 0,001$). Also, significant differences were found between the values of HC

and Tg between representatives of all studied groups ($p < 0,001$). The levels of VLDL and CA were comparable among patients of the 2nd group and CG and significantly higher in patients with combined pathology of T2DM and gout.

Further analysis illustrated the presence of a strong inverse correlation between the values of AMPK and LDL among patients with a combination of T2DM and gout ($r = -0,73$, $p < 0,001$) and an inverse relationship of medium strength for representatives of other groups ($p < 0,05$). A statistically significant correlation between the levels of HC and AMPK was also found in all groups: a reverse correlation in patients of the 1st group and a direct correlation for representatives of the 2nd group and CG ($p < 0,05$).

In the course of the study, the presence of a direct strong correlation between the levels of LDL and chemerin in the 2nd group ($r = 0,76$, $p < 0,001$) and a medium strength relationship in the 1st group and CG ($p < 0,05$). Also, a direct correlation was found between the average strength of the levels of CH with chemerin in patients of the 1st group and an inverse correlation of the average strength in the other groups ($p < 0,05$).

It should be noted that no statistically significant correlations were found between UA values and lipidogram indicators.

The obtained data indicate a relationship between lipid metabolism and the levels of AMPK and chemerin. Considering the statistically reliable correlation of both studied parameters with the level of LDL in all groups, these markers of metabolic disorders can, after a more detailed study, be used as a component of prognostic assessment of the risks of developing dyslipidemia.

Also, during the study, laboratory-instrumental manifestations of gout were analyzed in the monocourse of the disease and in combination with T2DM.

C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were the leading indicators of pathological process activity. Thus, it illustrated a statistically significant increase in the levels of these indicators in the representatives of the first and second groups compared with the CG ($p < 0,001$).

This indicates the absence of a significant influence of the presence of comorbid pathology of T2DM on the laboratory activity of the pathological process in gout.

Considering the frequent development of gout nephropathy against chronic hyperuricemia in the studied patients, laboratory indicators of kidney function such as glomerular filtration rate (GFR) and blood creatinine level were analyzed. According to the obtained data, a statistically significant increase in creatinine and lower GFR values were found in patients of the first and second groups compared to the representatives of the CG ($p < 0,001$).

In addition, it should be noted that the above indicators were comparable in both studied groups, which indicates that the presence of comorbid T2DM pathology had no significant effect on the severity of nephropathy in patients with gout.

Statistically significant relationships were also found between objective (disease duration, joint dysfunction, X-Ray stage of gout of the feet) and subjective (pain assessment according to VAS at rest and during movements) manifestations of gout. For example, the highest intensity of pain syndrome according to VAS, both at rest and during movement, was found in patients with joint dysfunction of the second stage. and X-ray stage 3 according to gout. When studying the duration of gout, a statistically significant relationship was found between this parameter and the degree of joint dysfunction ($\chi^2 = 27,103$, $p < 0,001$), as well as the development of radiological changes characteristic of gout ($\chi^2 = 30,094$, $p < 0,001$).

The last stage of the study was the analysis of the dynamics of AMPK, chemerin, UA and insulin against the background of the use of the following therapy regimens: metformin 1000 mg/day + febuxostat 40 mg/day (met1000+feb), metformin 2000 mg/day + febuxostat 40 mg/day (met2000+feb), metformin 1000 mg/day + allopurinol 100 mg/day (met1000+al), metformin 2000 mg/day + allopurinol 100 mg/day (met2000+al).

It was proven that the choice of a hypouricemic drug had no significant effect on the maximum statistically reliable degree of reduction in insulin levels while increasing the dosage of metformin led to a more significant reduction in

insulinemia, as well as to an increase in the degree of increase in AMPK levels. We should also note that metformin dosage did not have a statistically significant effect on the level of uricemia.

Hypouricemic therapy significantly affected the levels of other investigated indicators. According to the obtained data, on the background of therapy with febuxostat 40 mg/day, higher indicators of the most significant degrees of changes in AMPK, chemerin, and the HOMA-IR index were recorded compared to cases of use of allopurinol 100 mg/day.

Thus, the results obtained during the study demonstrated a stable relationship between the levels of selected markers of metabolic disorders (AMPK and chemerin) with indicators of various links of metabolism, laboratory-instrumental manifestations of T2DM and gout, as well as subjective and objective pathological body changes against the background of the disorders mentioned above. Also, the stable dynamics of these laboratory indicators against the background of various schemes of therapy for T2DM and gout were illustrated, which suggests the possibility of their use not only as a prognostic factor for the development of certain metabolic disorders but also as markers of the effectiveness of therapy for patients with disorders of carbohydrate and purine link of metabolism.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, gout, obesity, adenosine monophosphate-activated protein kinase, chemerin, uric acid, insulin resistance, comorbid combination.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ НДР

У фахових виданнях (основні наукові результати дисертації):

(* особистий вклад дисертанта)

1. Стоянова Ю.Д., Журавльова Л.В. Визначення рівнів аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази та хемерину у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та подагричним артритом як прогностичних маркерів порушення вуглеводного обміну // Проблеми ендокринної патології. - 80(4), 2023. - С. 24-30. (** - встановлено наявність достовірних взаємозв'язків між рівнями АМРК та хемерину та ступенем впливу на вуглеводний обмін*). Scopus.
2. Стоянова Ю.Д. Визначення впливу гіперурикемії на розвиток інсулінорезистентності у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та подагричним артритом // Український ревматологічний журнал. - 95(1), 2024. – С. 62-66. (**визначено метаболічні особливості обміну АМРК та хемерину на тлі порушення обміну сечової кислоти*).
3. Stoianova Y. Features of lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus and gout // ScienceRise: Medical Science. - 2(59), 2024; doi: 10.15587/2519-4798.2024.306215. (**встановлено наявність достовірних взаємозв'язків між рівнями АМРК та хемерину та ступенем впливу на ліпідний обмін*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Стоянова Ю.Д. Роль сечової кислоти у формуванні інсулінорезистентності у хворих із подагричним артритом // Тези науково-практичної конференції «Всеукраїнський ревматологічний форум – 2023 з міжнародною учасстю», - 2023. - С.14. (**встановлено взаємозв'язок між рівнями сечової кислоти та проявами інсулінорезистентності*).

2. Стоянова Ю. Д. Аденозинмонофосфат-активована протеїнкіназа та хемерин як прогностичні маркери порушення вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу та подагричний артрит // Ukrainian scientific medical youth journal. – 2023. – Supplement 4 (143). – P. 65.
3. Стоянова Ю.Д. Прогностичні маркери інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з подагричним артритом. Медицина третього тисячоліття : фестиваль молодіжної науки: матеріали міжвузівської конференція молодих вчених та студентів (онлайн), м. Харків, 15–17 січня 2024 року. – Харків : ХНМУ, 2024. – С. 376.

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Zhuravlyova L., Stoianova Yu.. Role of adenosinemonophosphate-activated protein kinase as a regulator of cell energy balance in patients with metabolic disorders. Literature review Український терапевтичний журнал. – 2021, No 2. P. 42 -46.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	21
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1	31
НОВІТНІ ПОГЛЯДИ НА СВОЄЧАСНУ ДІАГНОСТИКУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ ТА ПОДАГРИЧНОГО АРТРИТУ	31
1.1 Патофізіологічні основи та молекулярні механізми порушення вуглеводного обміну та розвитку ІР у пацієнтів з ЦД 2 типу.	31
1.2 Гіперурикемія, як патофізіологічна основа розвитку ПА та її вплив на розвиток ІР у хворих з коморбідною патологією.	36
1.3 Роль АРМК, як регулятора енергетичного балансу в клітині та його роль у процесі формування ІР.	41
1.4 Фізіологічні та молекулярні аспекти метаболізму прозапального адипокіну хемерину та його вплив на індукцію розвитку ІР.	44
1.5 Сучасні погляди на діагностику ЦД 2 типу та використання прогностичних факторів щодо розвитку порушення вуглеводного обміну ...	47
РОЗДІЛ 2	52
ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ ТА МЕТОДИ.....	52
2.1 Дизайн дослідження.....	52
2.2 Методи дослідження.....	53
РОЗДІЛ 3	61
3.1 Частота та ступінь розвитку ожиріння та гіпертонічної хвороби у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу з ПА та моноперебігом ПА	61
3.2 Лабораторна характеристика вуглеводного та ліпідного видів обміну серед хворих з комбінацією ЦД 2 типу з ПА та моноперебігом ПА.	67
3.3 Лабораторно-клінічні та інструментальні зміни стану пацієнтів на тлі моноперебігу ПА та при його коморбідному поєднанні з ЦД 2 типу.	71
Висновки до розділу 3:	86
РОЗДІЛ 4	88

ВИЯВЛЕННЯ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ДОСЛІДЖУВАНИМИ ЛАБОРАТОРНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ З ІНШИМИ ПРОЯВАМИ ЦД 2 ТИПУ ТА ПА.....	88
4.1 Кореляційні зв'язки рівня АМРК з показниками вуглеводного та ліпідного видів обміну у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу з ПА та моноперемігом ПА.....	88
4.2 Кореляційні зв'язки рівня хемерину з показниками вуглеводного та ліпідного видів обміну у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу з ПА та моноперемігом ПА.....	98
4.3 Кореляційні зв'язки рівня СК з показниками вуглеводного та ліпідного видів обміну у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу з ПА та моноперемігом ПА.	108
4.4 Дослідження кореляційних зв'язків між рівнями АМРК, хемерину та СК серед пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу з ПА та моноперемігом ПА.	114
4.5 Дослідження кореляційних зв'язків між рівнями АМРК, хемерину та СК з розвитком коморбідностей серед пацієнтів з комбінацією ЦД 2 типу з ПА та моноперемігом ПА.	117
Висновки до розділу 4:	123
РОЗДІЛ 5	126
ОЦІНКА ДИНАМІКИ ДОСЛІДЖУВАНИХ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ОБРАНОЇ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ ТА ГІПОУРИКЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ.....	126
5.1 Динаміка досліджуваних показників в залежності від обраної терапії серед пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА.....	127
5.2 Динаміка досліджуваних показників в залежності від обраної терапії серед пацієнтів з моноперемігом ПА.....	131
Висновки до розділу 5:	135
РОЗДІЛ 6	137
ВИСНОВКИ.....	153

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	156
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	158
ДОДАТОК А.....	175

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЦД – цукровий діабет

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ІРТК – інсулін-рецепторна тирозинкіназа

ІР – інсулінорезистентність

ER-стрес – стрес, асоційований з дисфункцією ендоплазматичного ретикулуму

GLUT4 – глюкозний транспортер тип 4

АМРК – аденозинмонофосфат-активована протеїнкіназа

mTOR – мішень рапаміцину савців

ПА – подагричний артрит

СК – сечова кислот

METS-IR – метаболічна оцінка інсулінорезистентності

TyG – індекс тригліцериди-глюкоза

TyG-BMI – індекс тригліцериди-глюкоза, скорегований на індекс маси тіла

TyG-WC – індекс тригліцериди-глюкоза, скорегований на окружність талії

TyG-WHtR – індекс тригліцериди-глюкоза, скорегований на окружність талії та зріст

TG/HDL-C – тригліцериди/ліпопротеїди високої щільності

LAP – індекс накопичення ліпідів

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

Adipo-IR – індекс інсулінорезистентності жирової тканини

НОМА-IR – гомеостатична модель оцінки інсулінорезистентності

ІМТ – індекс маси тіла

АМФ – аденозинмонофосфат

АДФ – аденозиндифосфат

АТФ – аденозинтрифосфат

AICAR – 5-аміноімідазол-4-карбоксамід рибозид

C13 – compound 13

C911 – compound 911

TRPC6 – член 6 підродини C катіонного каналу тимчасового рецепторного потенціалу

Sirt1 – сиртуїн 1

CMKLR1 – хемокіноподібний рецептор 1

CCRL2 – хемокіноподібний рецептор 2

GPR1 – G-білковий рецептор 1

MAPK – мітоген-активована протеїнкіназа

РНК – рибонуклеїнова кислота

HbA1c – глікований гемоглобін

ГХ – гіпертонічна хвороба

ІХС – ішемічна хвороба серця

АТ – артеріальний тиск

ХХН – хронічна хвороба нирок

ГУ – гіперурикемія

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ВАШ – візуальна аналогова шкала

ВСТУП

Останніми роками розповсюдженість метаболічних захворювань у світі стрімко зростає. Однією з найпоширеніших ендокринних патологій, що веде до порушення метаболізму, а в першу чергу його вуглеводної ланки, є ЦД 2 типу. Наразі, для більшості країн світу, ЦД 2 типу є значним тягарем для громадського здоров'я, пов'язаним із величезними витратами на охорону здоров'я, ранньою смертю та захворюваністю, що пов'язано значною мірою з епідеміологічними змінами, включаючи зміни в харчуванні, урбанізацію та малорухливий спосіб життя [1, 2, 3].

У ряді когортних досліджень було виявлено, що близько 75% хворих на ЦД 2 типу на момент встановлення діагнозу мали супутню патологію [4]. Серед найчастіших коморбідних нозологій у хворих на ЦД 2 типу виділяють: ГХ (45,8%), ІХС (14,6%), депресивні розлади, захворювання щитоподібної залози та суглобів [5].

Серед артропатій найбільш розповсюдженим є ПА. Це захворювання, в основі патогенезу якого лежить порушення пуринового обміну. ПА характеризується наявністю стійкої гіперурикемії, пов'язаною, в першу чергу, з гіперпродукцією СК, або недостатністю її виведення [6, 7].

Клініко-лабораторне дослідження хворих з коморбідною патологією ЦД 2 типу з ПА вимагає вивчення різних маркерів метаболічних порушень. Як одна з центральних молекул у процесі внутрішньоклітинної регуляції усіх ланок обміну речовин є АМРК. Ряд вчених визначають АМРК, як клітинний енергетичний датчик, який активується падінням енергетичного статусу, про що сигналізує збільшення співвідношення АМФ/АТФ і АДФ/АТФ. Окрім цього, АМРК відіграє певну роль у регуляції вуглеводного та ліпідного видів обміну, мітохондріального та лізосомального гомеостазу, а також у процесі репарації ДНК [8, 9].

Іншим маркером метаболічних порушень є адипокін хемерин. Він відіграє важливу роль у адипогенезі та метаболізмі ліпідів [10]. Також

хемерин бере участь у процесі ініціації та розвитку запального процесу, впливає на передачу сигналів інсуліну, стероїдогенез і термогенез [11]. Також згідно результатів досліджень останніх років рівень сироваткового хемерину може корелювати з показниками урикемії, що, імовірно, говорить про зв'язок даного адипокіну з метаболізмом пуринів [12].

Вивчення нових діагностичних маркерів метаболічних порушень, а також дослідження ступеню їх взаємозв'язку з іншими показниками обміну речовин та використанням препаратів для лікування ЦД 2 типу та ПА є важливим для подальшого розвитку можливостей щодо прогностичної оцінки стану пацієнтів з вищевказаними захворюваннями, а також оцінки ефективності гіпоглікемічної та гіпоурикемічної терапії.

Таким чином, дане дисертаційне дослідження присвячене підвищенню діагностичної ефективності та прогнозуванню ризику розвитку ПА та його коморбідної патології з ЦД 2 типу на основі комплексної оцінки та аналізу клінічного значення рівнів АМРК та хемерину, показників вуглеводного та ліпідного обміну, рентгенологічних і функціональних показників стану суглобів при ПА, а також оцінці ефективності використання різних комбінації гіпоглікемічних та гіпоурикемічних препаратів.

Гіпотеза дослідження: передбачається, що вивчення нових маркерів діагностики та прогностичної оцінки різних метаболічних порушень (АМРК та хемерину), з урахуванням інших загальноприйнятих методів клініко-лабораторного дослідження хворих з моноперемігом ПА, а також на тлі його коморбідності з ЦД 2 типу, може бути використано для достовірної оцінки ступеню метаболічних порушень та ефективності гіпоглікемічної та гіпоурикемічної терапії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. НДР було виконано в рамках науково-дослідних робіт Харківського національного медичного університету кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології: «Оптимізація діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології»

(№ держреєстрації: 0118U000950 КПКВК 2301020 – прикладна, 2018 - 2024 рр.) та «Удосконалення ефективності діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології» (№ держреєстрації: 0120U102569 КПКВК 2301020 – прикладна, 2020 – 2023 рр.).

Мета і завдання дослідження

Мета – оптимізація діагностики, прогнозування перебігу та лікування хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ПА шляхом вивчення клінічного значення АМРК та хемерину.

Для досягнення поставленої мети було сформульовано наступні завдання:

1. Дослідити показники вуглеводного, ліпідного, пуринового ланок обміну речовин, С-реактивного протеїну в сироватці крові та антропометричні показники у хворих з моноперебігом ПА та на тлі його коморбідного поєднання з ЦД 2 типу.
2. Визначити характер, ступінь та частоту ураження дрібних суглобів стоп у хворих з моноперебігом ПА та на тлі його коморбідного поєднання з ЦД 2 типу.
3. Провести дослідження рівнів АМРК та хемерину в сироватці крові у хворих з моноперебігом ПА та на тлі його коморбідного поєднання з ЦД 2 типу.
4. Встановити наявність кореляційних зв'язків між показниками вуглеводного, ліпідного, пуринового обмінів, антропометричними показниками, даними фізикального обстеження, рівнями АМРК та хемерину в сироватці крові та рентгенологічними і функціональними показниками стану суглобів у хворих з моноперебігом ПА та на тлі його коморбідного поєднання з ЦД 2 типу.
5. Дослідити ефективність різних схем лікування хворих з моноперебігом ПА та на тлі його коморбідного поєднання з ЦД 2

типу за допомогою визначення динаміки рівнів АМРК, хемерину, інсуліну та СК у сироватці крові.

Об'єкт дослідження – ЦД 2 типу у хворих на ПА.

Предмет дослідження: показники вуглеводного, ліпідного, пуринового обмінів, антропометричні показники, дані фізикального обстеження, рівні АМРК та хемерину в сироватці крові та рентгенологічні і функціональні показники стану суглобів на тлі ПА.

Методи дослідження:

1. Антропометричні методи – вимірювання зросту та ваги тіла серед досліджуваних пацієнтів та КГ, розрахунок ІМТ та розподіл хворих за даним показником на групи за ступенем ожиріння;
2. Фізикальне обстеження – вимірювання рівнів систолічного та діастолічного артеріального тиску на плечовій артерії правої та лівої верхньої кінцівки; візуальна оцінка суглобів із визначенням локальної температури, пальпація із визначенням болю в спокою та при активних рухах, інтенсивність больового синдрому з оцінкою за шкалою ВАШ;
3. Лабораторні біохімічні – вивчення параметрів глюкозо-інсулінового обміну (глюкози венозної крові натще, глікемічного профілю, глікозильованого гемоглобіну за загальноприйнятими біохімічними методиками з використанням автоматизованих фотометричних систем; математичний розрахунок індексу НОМА-IR; визначення інсуліну – за допомогою імуноферментного аналізу в умовах лабораторії ЦНДЛ ХНМУ); показників обміну ліпідів (ЗХ, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ, КА); креатиніну з подальшим розрахунком ШКФ за формулою СКД-ЕРІ; рівнів АМРК та хемерину – за допомогою імуноферментного аналізу в умовах лабораторії ЦНДЛ ХНМУ;
4. Опитування – визначення ступеню функціональних порушень за результатами проходження опитувальника HAQ-DI;
5. Статистичний – оцінка достовірності досліджених показників. При обробці отриманих результатів використовувалися параметричні

статистичні методи з використанням пакета програм обробки статистичних даних версії 8.0 STATISTICA (StatSoft Inc).

Наукова новизна отриманих результатів. В проведеному дослідженні вперше визначено клінічне значення та патогенетичну роль АМРК та хемерину у хворих з моноперебігом ПА та на тлі його коморбідного поєднання з ЦД 2 типу.

Розширено наукові дані щодо виявлення взаємозв'язків між порушеннями метаболізму вуглеводів, ліпідів та пуринів, ІР, іншими проявами метаболічного синдрому, ступенями підвищення АТ, тривалістю захворювання, ступенями функціональних порушень у суглобах, стадійністю змін при рентгенографії стоп, інтенсивністю больового синдрому у спокої та при рухах за ВАШ.

У ході проведеного дослідження констатовано наявність статистично достовірних кореляційних зв'язків між значеннями АМРК, хемерину та СК один з одним, а також з лабораторними показниками вуглеводного та ліпідного обмінів, ступенями підвищення АТ, ожиріння, порушення функції нирок.

Пацієнтам з ЦД 2 типу та ПА обґрунтовано клінічну необхідність визначення рівнів АМРК та хемерину у сироватці крові, що можуть використовуватись як прогностичні фактори порушення вуглеводного, ліпідного та пуринового видів обміну, маркери розвитку ІР та у якості критерію ефективності проведеної терапії.

Практичне значення отриманих результатів. Вивчення зв'язків рівнів маркерів метаболічних порушень, АМРК та хемерину з показниками обміну вуглеводів, ліпідів та пуринів, а також іншими суб'єктивними та об'єктивними характеристиками загального стану хворих з моноперебігом ПА та на тлі його коморбідного поєднання з ЦД 2 типу надає нові можливості медичним працівникам у сфері діагностики та проспективного аналізу розвитку вищевказаних захворювань.

Проведення комплексного дослідження хворих сприяє ранній діагностиці ЦД 2 типу та ПА, своєчасній ініціації терапії метаболічних порушень та зниження ризику, або відтермінування розвитку структуро-функціональних змін суглобів у пацієнтів з ПА та ускладнень метаболічних порушень у хворих з ЦД 2 типу.

Дослідження ефективності лікування з використання різних комбінацій гіпоглікемічних та гіпоурикемічних препаратів дозволяє оптимізувати вибір терапії у хворих з моноперехідом ПА та на тлі його коморбідного поєднання з ЦД 2 типу.

Вивчення динаміки показників АМРК та хемерину на тлі гіпоглікемічної та гіпоурикемічної терапії у хворих з моноперехідом ПА та на тлі його коморбідного поєднання з ЦД 2 типу розширює можливості у сфері моніторингу стану таких пацієнтів та удосконалення методики вибору комбінації препаратів для їх лікування.

Результати дослідження впроваджено в клінічну роботу закладів охорони здоров'я: КНП «Міська лікарня №4» Запорізької міської ради; КНП «Обласна клінічна лікарня» Харківської обласної ради, ДУ «УКРДЕРЖНДІМСПІ МОЗ України», а також включені до навчальних програм підготовки здобувачів освіти, лікарів-інтернів та аспірантів за спеціальністю «Внутрішні хвороби» на кафедрі кафедри внутрішньої медицини №2 Львівського національного медичного університету, на кафедрі загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Авторкою за темою дисертаційної роботи самостійно опрацьовано наукову літературу, здійснено відкриті дослідження та пошук інформації, визначено обсяг, мету і завдання дослідження, підтверджено та опубліковано основні висновки роботи. Дисертанткою було самостійно обрано методологічні підходи, за якими дослідження мало на меті оптимізувати діагностику, прогнозування перебігу

та лікування хворих на ЦД 2 типу та ПА. Авторка самостійно проводила дослідження з вивчення вуглеводного та ліпідного обміну, оцінку функціональних змін у суглобах. Дисертанткою самостійно проаналізовано динаміку лабораторних показників на тлі гіпоглікемічної та гіпоурикемічної терапії.

Авторка проаналізувала та узагальнила усі дані, що були отримані в рамках проведеного дисертаційного дослідження, та статистично обробила здобуті результати. Усі розділи дисертації написані самостійно, висновки та практичні рекомендації розроблені у співпраці з д.мед.н., проф. Журавльовою Л.В (науковим керівником). Відповідно до основних положень виконаної роботи були підготовлені доповіді на конференції, наукові роботи для публікації, дисертацію до захисту.

Апробація результатів дисертації. За матеріалами дисертації були зроблені публікації та доповіді (усні та постерні), які презентувалися на наступних наукових заходах: «Всеукраїнський ревматологічний форум – 2023 з міжнародною участю» (Київ, 2023); на міжвузівській конференції молодих вчених та студентів «Медицина третього тисячоліття» (Харків, 2024).

Публікації. За результатами матеріалів дисертаційної роботи було опубліковано 7 наукових робіт, серед яких 3 статті у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у виданні, що індексується наукометричною базою “SCOPUS”; 3 тез доповідей у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, конгресів. Перераховані публікації на достатньому рівні презентують теоретичні та практичні рішення, які були запропоновані в дослідженні.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали проведеної дисертаційної роботи відображені на 177 сторінках друкованого тексту українською мовою та структуровані у такі наступні розділи дисертації: вступ, огляд літератури, опис дизайну та методів дослідження, трьох розділів власних проведених досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних

рекомендацій, списку використаних джерел і додатку. Список літератури складається з 163 джерел (з яких 161 англomовних) та займає 17 сторінок.

РОЗДІЛ 1

НОВІТНІ ПОГЛЯДИ НА СВОЄЧАСНУ ДІАГНОСТИКУ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ ТА ПОДАГРИЧНОГО АРТРИТУ

1.1 Патолофізіологічні основи та молекулярні механізми порушення вуглеводного обміну та розвитку ІР у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Глобальне дослідження статистики зі 138 країн світу щодо розповсюдженості ЦД показало, що станом на 2019 рік серед дорослих віком від 20 до 79 років частка хворих на дану патологію досягла 9,3% (463 мільйонів), а за допомогою прогностичної статистичної моделі було продемонстровано, що даний показник може збільшитись до 10,2% (578 мільйонів) у 2030 році та 10,9% (700 мільйонів) у 2045 році. Також потрібно зазначити, що поширеність ЦД вища в містах (10,8%), ніж у сільській місцевості (7,2%), та в країнах з високим доходом (10,4%), у порівнянні з країнами з низьким рівнем доходу (4,0%) [13]. Глобальність проблеми ЦД також підкреслює той факт, що наразі дана патологія є дев'ятою основною причиною смерті у світі [14]. У структурі ендокринних захворювань ЦД за різними даними складає близько 60-70%. Серед загальної сукупності хворих на ЦД у близько 90% випадків визначається саме ЦД 2 типу, у той час як інші 10% складають, насамперед, ЦД 1 типу та гестаційний діабет [15].

ЦД 2 типу – багатофакторне епігенетичне захворювання, яке має широку поширеність у світі та обумовлює значну кількість випадків інвалідизації та смертності серед населення [4].

ЦД 2 типу глобально визнаний значним тягарем для громадського здоров'я, пов'язаним із величезними витратами на охорону здоров'я та інвалідизацією суспільства, зростанням демографічних показників загальної смертності та захворюваності [16]. Серед епідеміологічних факторів, що впливають на таке поширення захворювання відмічають в першу чергу зміни в харчуванні, урбанізацію та малорухливий спосіб життя. Таким чином

протягом багатьох років спостерігається лише зростання розповсюдженості ЦД 2 типу в кожному регіоні світу [1, 17].

Багатьма дослідженнями було продемонстровано що окрім епідеміологічних факторів на розвиток ЦД 2 типу впливають генетичні та епігенетичні фактори [18]. Сучасній науці відомо понад 400 геномних варіантів, що пов'язані із розвитком ЦД 2 типу. Генетичні оцінки, що включають від десятків до мільйонів асоційованих варіантів, можуть передбачити розвиток та ступінь тяжкості даного захворювання [19, 20]. Генетично детерміновані метаболічні субфенотипи можуть бути ідентифіковані шляхом кластеризації варіантів, пов'язаних із фізіологічними та патофізіологічними метаболічними осями (наприклад, ІР) [21]. Генетичне субфенотипування вважається прогресивним напрямком дослідження задля моделювання протоколів для профілактики та лікування, що базуються на індивідуальних особливостях пацієнтів [22].

Окрім вищевказаного до факторів ризику ЦД 2 типу також відносяться: надлишкова вага, малорухливий спосіб життя, вік 45 років і старше, хронічний стрес, гострі ураження підшлункової залози, захворювання серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія, ІХС), низький рівень ЛПВЩ та/або високий рівень тригліцеридів, синдром полікістозу яєчників [23,24].

Основною патофізіологічною характеристикою даної нозології визначається метаболічний хронічний розлад, що характеризується резистентністю периферичних клітин організму до інсуліну [25]. Саме ІР є основною ланкою патогенезу та основною причиною метаболічних порушень у пацієнтів з ЦД 2 типу [26, 27].

При ЦД 2 типу, через розвиток ІР та, як результат, зниження впливу інсуліну на периферичні тканини спостерігаються зміни у більшості систем органів, що пов'язано з порушенням усіх складових метаболізму: не тільки вуглеводного, а й інших видів обміну. Наприклад, інсулін стимулює процеси

синтезу білкових молекул та нуклеїнових кислот, паралельно з цим знижуючи активність анаболічних процесів [28, 29].

Окрім цього інсулін відіграє значну роль у ліпідному обміні, що пояснює частий взаємозв'язок між розвитком ЦД 2 типу та ожирінням [30, 31]. Він посилює синтез жирних кислот у ліпоцитах та гепатоцитах. У процесі підтримання гомеостазу інсулін виступає як один з основних антагоністів всіх ліполітичних гормонів (адреналін, глюкагон, соматотропний гормон, глюкокортикоїди) та позитивно впливає на активність ліпопротеїнової ліпази та інгібує основний ліполітичний фермент адипоцитів – гормонзалежну ліпазу [32, 33].

Найбільш значний вплив інсулін має на вуглеводний обмін і саме його порушення, в першу чергу, визначають клінічну картину, тяжкість перебігу та процес розвитку ускладнень ЦД 2 типу [34]. Відомо, що у здорових людей після прийому їжі інсулін, що виділяється β -клітинами підшлункової залози, сприяє анаболізму та пригнічує катаболічні процеси вуглеводного обміну. Під час метаболізму глюкози інсулін стимулює деякі тканини, що споживають глюкозу, в першу чергу, такі як скелетні м'язи та жирова тканина, поглинати глюкозу, а також сприяє синтезу глікогену та ліпідів у печінці, скелетних м'язах та жировій тканині [35, 36]. Крім того, інсулін інгібує продукцію глюкози печінкою шляхом пригнічення експресії глюконеогенних генів і ліполізу в жировій тканині [37].

У хворих на ЦД 2 типу спостерігається порушення інсулін-залежного процесу регуляції синтезу глікогену в печінці, а індукція глюконеогенезу у печінці визначається як основна причина розвитку гіперглікемії натще при ЦД 2 типу. Дефектне пригнічення глюконеогенезу в печінці при ІР значною мірою пов'язане з дефектами ліполізу в жировій тканині та супресією активності експресії фактора транскрипції FOXO1 у печінці [38]

Таким чином, за відсутності належної терапії у пацієнтів з ЦД 2 типу визначається значне підвищення рівня глюкози в крові – гіперглікемія [39]. Клінічно даний стан, в першу чергу через підвищення осмолярності крові,

може проявлятися відчуттям спраги, загальної слабкості, частим сечовипусканням та періодичною нудотою. Окрім цього, хронічна гіперглікемія призводить до порушення загоєння ран, підвищення частоти розвитку інфекційних захворювань, пародонтиту, трофічних змін шкіри (папілярно-пігментна дистрофія шкіри). [40, 41].

Окрім вищевказаного тривала гіперглікемія призводить до розвитку ангіо- та нейропатій [42, 43]. Це пов'язано з тим, що стійке підвищення рівня глюкози крові призводить до посилення продукції ферменту протеїнкінази С, яка у нормі відповідає за регуляцію судинної проникності, проліферативних процесів, активність тканинних факторів росту, катаболічні процеси у базальній мембрані судин. Порушення регуляції вищевказаних процесів призводить до дисфункції судин різного калібру, що призводить до формування мікро- та макроангіопатій [44]. Серед мікроангіопатій в першу чергу виділяють: діабетичну нефропатію, ретинопатію та мікроангіопатію судин нижніх кінцівок [45]. Діабетична макроангіопатія головним чином призводить до пришвидшення прогресування атеросклеродичних процесів у судинах серця та нижніх кінцівок [46].

Вищевказані зміни характерні також для ендоневральних судин, що підтверджується наявністю кореляційного зв'язку між товщиною даних капілярів та показником щільності нервових волокон у структурі периферичного нерву [47]. У свою чергу це призводить до формування діабетичної полінейропатії, що проявляється відчуттям оніміння, печіння, поколювання шкіри, короткочасними судомами м'язів, а також розвитком больового синдрому, в першу чергу, в дистальних відділах верхніх та нижніх кінцівок [48].

Внутрішньоклітинні ефекти впливу інсуліну реалізуються через запуск молекулярного каскаду, що базується на фосфорилуванні сигнальних білків, ініціюється взаємодією інсуліну з IRTK [49]. Порушення процесу даної взаємодії, або внутрішньоклітинного сигнального каскаду є молекулярною основою формування ІР.

ІР є основним компонентом патогенезу багатьох метаболічних захворювань, включаючи ЦД 2 типу, і визначається як стан зниженої чутливості тканин, що здатні сприймати вплив інсуліну, на фізіологічні його рівні [50]. Патогенез ІР та повний обсяг молекулярних механізмів розвитку даного стану наразі залишаються невідомі, однак було запропоновано та доведено декілька надійних теорій [51].

Наприклад доведено, що підвищення концентрації жирних кислот через порушення регуляції циклу Рендла призводило до розвитку ІР та зниження концентрації глюкозо-6-фосфату в м'язах [52]. Окрім цього, гіперактивність шляхів метаболізму гексозаміну та сорбіту призводило до розвитку резистентності до інсуліну, порушенню секреції інсуліну шляхом індукції надмірного утворення активних форм кисню та формування стану оксидативного стресу [53].

Одним з основних факторів ризику розвитку ЦД 2 типу є ожиріння [54]. При вивченні молекулярних та гуморальних перебудов у пацієнтів з надмірною вагою було виявлено, що надмірна експресія ліпопротеїнліпази у печінці або м'язах викликала периферичну резистентність до інсуліну та ектопічне накопичення ліпідів, а штучна делеція або супресія гену, відповідного за синтез даного ферменту призводили до посилення впливу інсуліну на метаболізм глюкози [55, 56]. Аналогічні данні було отримано при вивченні ролі ліпідних транспортних білків, таких як CD36 або FATP-1 [57,58].

Ще один механізм, що призводить до розвитку ІР, базується на ER-стресі. Ключову роль при цьому відіграють протеїнкіназа РНК-подібної кінази ендоплазматичного ретикулуму, інозитол-потребуючий фермент 1 α та активуючий фактор транскрипції β . Розвиток ER-стрес-асоційованої ІР є характерним для жирової тканини, скелетних м'язів та печінки [59].

Багатьма дослідженнями було показано, що м'язово-специфічна резистентність до інсуліну лабораторно реалізувалась через м'язово-специфічну делецію IRTK або GLUT4 [60]. Окрім цього, багато досліджень

патофізіології феномену ІР показали, що стимульоване інсуліном поглинання глюкози м'язами дуже чутливе до фактору порушення транслокації гену GLUT4 [61, 62].

Також одним з провідних етіологічних факторів розвитку ІР є ліпотоксичність, що визначається як тип клітинного стресу, спричиненого накопиченням проміжних ліпідів: діацилгліцеролів, церамідів та тригліцеридів, які у свою чергу сприяють розвитку резистентності до інсуліну в м'язах, печінці та жировій тканині [63].

У пацієнтів з ожирінням ще одним фактором, що спричиняє ІР, є підвищення внутрішньоклітинного синтезу АТФ клітинами, чутливими до дії інсуліну. У зв'язку зі збільшенням концентрації субстрату для мітохондріального окиснення у клітинах пацієнтів з ожирінням спостерігається посилений синтез та накопичення АТФ. Також це називають «мітохондріальний перегрів». Надмірне утворення АТФ призводить до інгібування АМПК, індукції синтезу mTOR, гіперінсулінемії, гіперглюкагонемії та мітохондріальної дисфункції, що стимулює розвиток системної ІР [64, 65].

Всі вищевказані механізми призводять до того, що при нормальному рівні інсуліну крові визначається нестача його функції у інсулін-залежних клітинах. Першочергово це не призводить до значних функціональних порушень за рахунок можливостей β -клітин підшлункової залози до компенсації даного стану та розвитку гіперінсулінемії. Однак, коли відбувається виснаження резервів даних клітин, спостерігається декомпенсація нестачі ефекту інсуліну, що призводить до розвитку та прогресування ЦД 2 типу [66].

1.2 Гіперурикемія, як патофізіологічна основа розвитку ПА та її вплив на розвиток ІР у хворих з коморбідною патологією.

СК – кінцевий продукт метоболізму пуринів в організмі людини. Може перебувати у двох формах: вільній (більше 75%) та зв'язаній з білками (решта), а також утворювати кислі та середні солі – урати. Близько 70% від

загальної кількості СК синтезується в організмі з ендогенних речовин, а решта утворюється внаслідок метаболізму екзогенних пуринів, що потрапляють разом із їжею. В організмі здорової людини дві третини СК виводиться нирками, решта кишечником [67, 68].

В нормі рівень СК має бути нижче 360 мкмоль/л (6 мг/дл). Перевищення даної межі називається гіперурикемією [69]. Існує велика кількість причин даного стану, які можна розподілити на дві основні групи: надмірна продукція та недостатня екскреція [70, 71].

Посилене утворення СК може бути викликане генетично детермінованим дефіцитом гіпоксантин гуанінфосфорибозилтрансферази (абсолютний дефіцит – синдром Леша-Найхана, частковий – синдром Келі-Зигмільдера), підвищеною активністю фосфорибозилпірофосфатсинтетази, підвищення метаболізму нуклеїнових кислот (може спостерігатись при гемолітичній анемії), синдромом лізису пухлини, глікогенози III, V і VII [72]. Однак найбільш розповсюджена причина гіперурикемії внаслідок посиленого утворення СК є порушення дієти, тобто потрапляння надмірної кількості їжі, багатой на пурини [73, 74]. Окрім цього, надмірна продукція СК може бути ідіопатичною.

Недостатнє виведення СК з організму також може мати багато причин: спадкова ювенільна подагрична нефропатія, прийом певних лікарських засобів (гідрохлортіазид, етамбутол, нікотинова кислота, піразинамід, циклоспорин), метаболічний синдром, гіпотиреоз, хронічна інтоксикація свинцем, саркоїдоз. Також зниження екскреції СК може бути ідіопатичним [75].

Однак найчастішою причиною недостатнього виведення даного метаболіту є ниркова недостатність. Зазвичай рівень СК без впливу інших факторів залишається в межах норми поки зберігається кліренс креатиніну вище 20 мл/хв. Це можна пояснити компенсаторними механізмами – зниження продукції та збільшення вісцеральної екскреції. Однак, при

подальшому зниженні екскреторної функції нирок спостерігається порушення виведення СК, що призводить до вторинної гіперурикемії [76].

У більшості випадків в клінічній практиці гіперурикемія виникає як результат комбінації декількох факторів. Тривале підвищення СК в організмі людини може викликати такий патологічний стан, як ПА [77].

ПА – мультифакторне захворювання, що характеризується наявністю больового синдрому високої інтенсивності, симптомами активного запалення та набряком суглобів. Розвиток ПА асоціюється з хронічною гіперурикемією. ПА вважається найпоширенішим запальним артритом [78]. Останні звіти щодо поширеності подагри значно відрізняються залежно від досліджуваної популяції та застосованих методів, але коливаються від <1% до 6,8% [79]. Дана патологія, головним чином, спостерігається у чоловіків старше 40 років і особливо у тих, хто має супутні захворювання (ожиріння, гіпертонія, ІХС, діабет або інші метаболічні розлади) [80].

Патогенез ПА є дуже складним процесом, ініціальною точкою якого визначається стійка гіперурикемія, що призводить до відкладення кристалів урату натрію у хрящовій тканині суглобів [81, 82]. Наразі з'являється все більше доказів про аутозапальну природу подагри. Подібно до інших аутозапальних захворювань, при розвитку ПА визначається порушення у функціонуванні імунної системи. Було доведено, що наявності ізольованої стійкої гіперурикемії недостатньо для індукції розвитку ПА. Даний факт переконливо свідчить про наявність інших запальних та генетично детермінованих елементів, що на тлі хронічного підвищення концентрації СК в крові сприяють розвитку захворювання [83].

Концепція аутозапалення виникла в результаті визнання моногенних захворювань із, здавалося б, неспровокованим запаленням і без високого титру аутоантитіл або антиген-специфічних Т-клітин, які спостерігаються при класичних аутоімунних захворюваннях [84].

У подагричному аутозапальному процесі беруть участь ряд медіаторів, що мають різний вплив на ініціацію, посилення, ослаблення та згасання

гострих спалахів. Основною пусковою ланкою патогенезу при подагричному запаленні залишається активація лейкоцитів кристалами урату натрію. У контексті ПА наразі було запропоновано декілька ендогенних сполук, які можуть проявляти роль первинних сигнальних молекул, включаючи білок комплементу C5a, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор GM-CSF і ліганди рецептора TLR4 S100A8/A9 [85]. Також виділяють і екзогенні активатори, до яких відносять довголанцюгові насичені жирні кислоти, такі як пальмітат. Вищевказані молекули взаємодіючи з Toll-подібними поверхневими клітинними рецепторами хондроцитів ініціюють молекулярний каскад, що призводить до активації NLRP3, великого мультибілкового комплексу, який бере участь у переробці попередників IL-1 β та IL-18 у їхні активні форми, що надалі провокує розвиток локального запального процесу [86].

Надалі спостерігається міграція нейтрофілів у вогнище запалення за рахунок підвищення локальної концентрації хемокинів, таких як MCP-1 і CXCL8/IL-8, і вивільнених цитокінів, таких як IL-1, IL-6 і TNF- α , а також інших медіаторів, таких як металопротеїнази матриці, простагландини, лейкотрієни [87].

В останні роки активно вивчається роль мікроРНК, коротких некодуючих молекул РНК, які відповідають за регуляцію експресії генів [88]. Відмічається, що кристали урату натрію призводять до підвищення концентрації мікроРНК у вогнищі запалення. Наразі відомо декілька варіацій мікроРНК, які відіграють роль у активації аутозапалення при ПА. Повідомляється, що miR-122-5p посилює експресію білка BRCC, активуючи інфламмасому NLRP3 [89]. Підвищена активність miR-328-3p, miR-375-5p і miR 299a сприяє процесу апоптозу клітин за допомогою сигнального шляху p53. Крім того, miR-203a, miR-3085 і miR-19b-2-5p регулюють сигнальний шлях MAPK, чим опосередковано посилюють запальний процес при ПА [90].

Окрім запальних процесів у суглобах гіперурикемія може викликати й ряд інших патологічних процесів, одним з яких є прогресування ХХН з

розвитком подагричної нефропатії [91]. До цього призводять запальні та структурні зміни паренхіми нирок у результаті накопичення у ній уратів натрію [92]. Також потрібно відмітити, що прогресування ХХН на тлі подагричної нефропатії призводить до додаткового зниження екскреції СК, що надалі посилює гіперурикемію та сприяє подальшому прогресуванню захворювання [93].

Ряд епідеміологічних досліджень показали позитивну кореляцію між рівнем СК сироватки крові із розвитком серцево-судинних захворювань, включаючи гіпертонічну хворобу, атеросклероз, фібриляцію передсердь і серцеву недостатність [94, 95]. Гіперурикемія сприяє виникненню та розвитку серцево-судинних захворювань шляхом ремоделювання регулювання молекулярних сигналів, що безпосередньо впливають на кардіоміоцити, таких як аутозапалення, окислювальний стрес, ІР, ЕР-стрес та ендотеліальна дисфункція. Незважаючи на численні дослідження, основні молекулярні механізми залишаються невідомими. Також було показано, що використання алопуринолу, інгібітору ксантиноксидази, покращує серцево-судинні наслідки у пацієнтів із серцевою недостатністю, ІХС, ЦД 2 типу і гіпертрофією лівого шлуночка [96].

Іншим проявом гіперурикемії є посилення ІР периферичних інсулін-залежних клітин [97]. Було проілюстровано, що високі концентрації СК знижують інсулін-індукований синтез NO в ендотеліальних клітинах, перешкоджаючи передачі сигналів інсуліну на рецепторному або пострецепторному рівнях (тобто на проксимальному та дистальному етапах). На проксимальному пострецепторному рівні СК порушує функцію субстрату рецептора інсуліну і фосфатидилінозитол-3-кінази/протеїнкінази В у сигнальному шляху інсуліну. На дистальному рівні високі концентрації СК порушують систему ендотеліальної NO-синтази шляхом зниження її експресії та метаболічної активності, а також шляхом прямої інактивації NO. Клінічно, спричинена СК ендотеліальна ІР, перетворюється на порушення ендотеліальної функції, порушення NO-залежної вазодилатації по всьому

організму та, як наслідок, розвиток системної ІР [98]. Препарати, що знижують СК, можуть покращити функцію ендотелію у пацієнтів з гіперурикемією, що є додатковим аргументом до того, що гіперурикемія може викликати та посилювати ІР [99].

У іншому дослідженні була проілюстрована асоціація між індексами ІР та гіперурикемією у пацієнтів з гіпертонією. Згідно отриманих даних у групі пацієнтів з гіперурикемією були вищі частки чоловіків, які вживають алкоголь, курять, мають ЦД і вживають антигіпертензивні препарати, старший вік, вищий діастолічний артеріальний тиск, ІМТ, рівні гомоцистеїну, загального холестерину, тригліцеридів, ЛПНЩ, сечовини, креатиніну, АсАТ, АлАТ, загального білку, альбуміну, загальний білірубін, прямого білірубіну та метаболічних індексів (METS-IR, TyG, TyG-BMI, TyG-WC, TG/HDL-C і LAP), а також нижчі рівні систолічного артеріального тиску та ЛПВЩ, у порівнянні з групою з рівнем СК в межах референтної норми ($p < 0,05$) [100].

Аналогічні дані було отримано й в інших дослідженнях взаємозв'язку гіперурикемії та ІР [101]. Результати одного із них підкреслюють прямий зв'язок між ІР жирової тканини з гіперурикемією та метаболізмом СК. Було виявлено, що Adipo-IR мав сильний прямий кореляційний зв'язок з рівнем сироваткової СК незалежно від класифікації за показником ІМТ. У чоловіків з нормальним ІМТ Adipo-IR, на відміну від показнику HOMA-IR, був тісно пов'язаний з гіперурикемією [102].

1.3 Роль АРМК, як регулятора енергетичного балансу в клітині та його роль у процесі формування ІР.

АРМК – гетеротримерна протеїнкіназа, що відіграє важливу роль у підтриманні внутрішньоклітинного гомеостазу, забезпечує підтримку рівня АТФ у ситуаціях енергетичного стресу, таких як фізичні вправи, голодування, гіпоксія або швидкий ріст клітин [103]. Він належить до висококонсервативної родини еукаріотичних білків, представленої його ортологами, наприклад: SNF1 у дріжджів та SnRK1 у рослин [104]. Він експресується в ряді тканин, включаючи печінку, мозок і скелетні м'язи.

Активация АМРК приводит до стимуляции окисления жирных кислот у печени, кетогенезу, окисления жирных кислот у скелетных м'язів і збільшення поглинання глюкози, пригнічення синтезу холестерину, ліпогенезу та синтезу тригліцеридів і модуляція секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози [105].

АМРК має у своїй структурі три субодиниці: α – каталітична, β – каркасна і γ – регуляторна, що разом утворюють функціонально активний ензим [106]. На сьогоднішній день описано дві α -субодиниці, дві β -субодиниці і три γ -субодиниці. β -субодиниця є найменшою серед трьох і служить каркасом для закріплення α - та γ -субодиниць, а також містить модуль зв'язування вуглеводів. Каталітичний домен α -субодиниці є гнучким регуляторним сегментом, що викликає конформаційні зміни протеїнкінази при її активації. γ -субодиниці містять чотири тандемні домени цистатіонін- β -синтази, які відомі як домени Бейтмана, що відповідають за зв'язування АМФ, АДФ, або АТФ [107].

Існує декілька чітко визначених механізми активації АМРК. Одним з них є зв'язування АМФ та/або АДФ із сайтами зв'язування нуклеотидів на С-кінцевих модулях γ -субодиниць, що викликає конформаційні зміни для захисту АМФК від дефосфорилування або інактивації фосфатазами, що свідчить про те, що АМРК реагує на співвідношення АМФ/АТФ або АДФ/АТФ, а його рівень може ілюструвати ступінь енергетичного забезпечення клітини [108]. Деякі речовини, такі як метформін, берберин та ресвератрол, діючи як мітохондріальні отрути, можуть збільшувати співвідношення АМФ/АТФ, чим опосередковано підвищують активність АМРК. Даний механізм лежить в основі терапевтичного потенціалу вищевказаних речовин при ЦД 2 типу [109, 110].

Іншим механізмом активації АМРК є активація через γ -субодиницю АМРК. Ряд речовин, наприклад АІСАР, перетворюються на аналоги АМФ після клітинного поглинання внутрішньоклітинними ферментами. Після проникнення в клітину АІСАР фосфорилується, та проявляє себе як міметик

АМФ. Іншою такою речовиною є С13, яка генерує ізоксазол, потужний активатор і захисник α -ізоформ АМРК від дефосфорилювання [111].

Також можливе пряме зв'язування активаторів АМРК. Прикладами сполук з таким механізмом дії є тієнопіридон, саліцилат і С911 [112].

Задля збереження енергетичного гомеостазу, після активації АМРК фосфорилується й призводить до стимуляції метаболічних шляхів, пов'язаних з продукцією АТФ: транспорт глюкози в м'язах, окислення жирних кислот, аутофагія [113]. Паралельно з цим АМРК пригнічує процеси, що знижують рівень АТФ в клітині: синтез жирних кислот, холестеролу та білків [114]. Окрім термінової регуляції внутрішньоклітинного метаболізму, АМРК бере участь у довгострокових адаптивних змінах до нестачі енергії через регуляцію коактиваторів і факторів транскрипції. АМРК також відіграє вирішальну роль у регуляції мітохондріального гомеостазу, контролюючи основні етапи мітохондріального біогенезу та деградації [115].

Вищевказане доводить, що АМРК є важливим регулятором багатьох видів обміну, в тому числі й вуглеводного [116]. Було доведено, що АМРК збільшує поглинання глюкози шляхом сприяння експресії та транслокації гена GLUT4. АМРК стимулює гліколіз шляхом активації фосфофруктокінази-2. АМРК пригнічує синтез глікогену шляхом пригнічення глікогенсинтаз. АМРК регулює глюконеогенез шляхом інгібування активаторів багатьох глюконеогенних генів, таких як, наприклад, ген, кодуєчий фермент фосфоенолпіруваткарбоксікіназу [117].

Молекулярні шляхи TRPC6–АМРК та Sirt1–АМРК беруть участь у інсулінозалежному поглинанні глюкози [118, 119]. Таким чином, функціональні зміни АМРК призводять до розвитку та стимуляції ІР [120]. Це було проілюстровано багатьма дослідженнями [121, 122]. Наприклад, присутність АІСАР (одного з активаторів АМРК) призводило до збільшення поглинання глюкози через збільшення транслокації везикул GLUT4 до плазматичної мембрани, швидкість чого можна порівняти з ефектом, отриманим при стимуляції клітин інсуліном. Кілька досліджень показали, що

індукована AICAR активація AMPK призводить до підвищення чутливості до інсуліну в м'язових клітинах. Окрім цього, тривала інкубація подоцитів у середовищах з високою концентрацією глюкози знижувала активність AMPK із супутнім скасуванням стимулюючої дії інсуліну на захоплення глюкози. Іншим дослідженням, що підтверджує роль AMPK у формуванні IP, було дослідження гомозиготних AMPK $\alpha 1$ - і $\alpha 2$ -нокаутних мишей із встановленою резистентністю до інсуліну [123].

1.4 Фізіологічні та молекулярні аспекти метаболізму прозапального адипокіну хемерину та його вплив на індукцію розвитку IP.

Хемерин є багатофункціональним адипокіном, який відіграє роль у запаленні, адипогенезі та гомеостазі глюкози [124,125]. Наразі, також з'являється все більше доказів, що свідчать про важливу функцію хемерину при розвитку онкологічних захворювань [126].

Серед тканин людського організму найбільш високий рівень експресії хемерину визначається у жировій тканині. Таким чином, при станах, що супроводжуються ожирінням та розвитком дисфункції адипоцитів спостерігається підвищення активності синтезу хемерину [127,128]. Інкретується він у вигляді неактивної форми – прохемерину, яка під дією серинових протеаз перетворюється на біологічно активну форму. Основні клітинні рецептори до хемерину експресуються у більшості тканин організму людини. До них відносяться: CMKLR1, GPR1 та CCRL2 [129]. Серед вказаних рецепторів лише CMKLR1 демонструє звичайну передачу сигналів через молекулярний каскад за участю G-білка, тоді як GPR1 рекрутує лише арестин у відповідь на стимуляцію лігандом. На сьогоднішній день не було описано жодних сигнальних механізмів, опосередкованих CCRL2 [130].

Недавні дослідження показали, що хемерин відіграє важливу роль у модулюванні фізіологічних, а також патофізіологічних процесів [131,132]. Наприклад, хемерин стимулює дозрівання та диференціацію преадипоцитів, діє як хемоаттрактант і сприяє розвитку вродженого та набутого імунітету [133].

Крім того, хемерин бере участь у розвитку процесу гострого запалення на ранніх його стадіях. Це доводить й той факт, що при різних запальних захворюваннях сироватковий хемерин значно підвищується. Наразі було доведено, що даний адипокін має подвійну дію на запалення [134]. Він відіграє важливу роль у міграції лейкоцитів до осередку запалення. У той же час він може пригнічувати синтез прозапальних медіаторів, таким чином виконуючи протизапальну роль. Ці два протилежні ефекти хемерину виражені на різних стадіях запальної відповіді, а також пов'язані з внутрішнім і зовнішнім середовищем організму, а також особливостями загального стану організму, як, наприклад, розвиток того чи іншого захворювання чи післяопераційний неускладнений період [135].

На ранніх стадіях запалення хемерин сприяє його розвитку [136]. Поліморфоядерні клітини із самого початку свого залучення до вогнища запалення вивільняють еластазу та катепсин G, які індукують перетворення хемерину на його біологічно активні ізомери: хемерин-157 або хемерин-156. Біологічно активний хемерин спочатку викликає дисфункцію ендотелію судин і стимулює неоангіогенез. Судинна реакція є найбільш раннім проявом запалення, а руйнування базальної мембрани судин додаткового знижує бар'єрну функцію судинної стінки, чим посилює ступінь запалення. Під впливом інших прозапальних факторів хемерин в ендотеліальних клітинах сприяє утворенню нових кровоносних судин різними шляхами клітинної диференціації, такими як MAPK, Akt і за рахунок активації ендотеліальних желатиназ. Тим часом вищезгадані активні ізомери хемерину також сприяють додатковому залученню антигенпрезентуючих клітин і, ймовірно, також нейтрофілів, сприяючи загостренню запального процесу. Крім того, антигенпрезентуючі клітини, такі як дендритні клітини та макрофаги, рекрутуються у відповідь на активацію хемерином. Це пов'язано з тим, що основний рецептор хемерину, пов'язаний з розвитком запального процесу (CMKLR1) експресується у дендритних клітинах. Хоча, потрібно зазначити, що його наявність залежить від ступеню дозрівання дендритної клітини.

Хемерин також сприяє міграції дендритних клітин із судинного русла до лімфатичних вузлів, залучених у запальному процесі. Повністю зрілі дендритні клітини набувають антигенпрезентуючого клітинного фенотипу та посилюють активацію коstimулюючих молекул Т-клітин, які сприяють активації CD4⁺ і CD8⁺ Т-клітин. Однак, потрібно зауважити, що на цьому моменті дендритні клітини втрачають можливість до експресії CMKLR1 на свою поверхню. Таким чином, хемерин відіграє центральну роль не лише в регулюванні рекрутингу дендритних клітин у запальних ділянках, але також у запуску вродженого імунітету [137, 138].

Також, було доведено, що хемерин відіграє вадливу роль у процесі канцерогенезу та вважається важливим біомаркером доброякісних і злоякісних пухлин. Це пояснюється тим, що CMKLR1 експресується як в імунних клітинах, так і в клітинах злоякісних пухлин. Як і очікувалося, нещодавні дослідження підтвердили уявлення про те, що функції хемерину при раку залежать від контексту. У клітинах деяких типів пухлин (наприклад, гліобластома, мезотеліома, нейробластома, плоскоклітинна карцинома стравоходу) експресія хемерину підвищується. Однак у більшості випадків онкологічних захворювань (наприклад, гострий мієлоїдний лейкоз, адренкортикальна карцинома, рак молочної залози, саркома Юінга, гепатоцелюлярна карцинома, меланома, недрібноклітинний рак легені, рак передміхурової залози та плоскоклітинний рак шкіри) внутрішньоклітинний рівень хемерину знижується. Також потрібно зазначити, що кінцевий вплив на ріст пухлини також залежить від контексту. Як пригнічення розвитку пухлини, так і прискорений ріст спостерігалися в результаті змінених рівнів експресії хемерина [139]. Також є кілька досліджень, що свідчать про ключову роль хемерину в залученні вродженого імунного захисту в осередках запалення через градієнт його концентрації. За результатом ряду інших досліджень, вчені ідентифікують хемерин як цитокін, що пригнічує канцерогенез [140].

Окрім всього вищевказаного, хемерин має й іншу функцію – він приймає участь в ендокринній та паракринній регуляції. В тому числі даний адипокін впливає й на вуглеводний обмін, в першу чергу через регуляцію чутливості рецепторів до інсуліну [141].

Дослідження взаємозв'язку між хемерином та розвитком ІР продемонструвало, що додактове введення хемерину призводило до послаблення стимулюючого впливу інсуліну на процес поглинання глюкози шляхом зменшення активності фосфорилування субстрату рецептора інсуліну, фосфорилування протеїнкінази В і мембранної транслокації GLUT-4. Також було показано, що ці ефекти можуть бути скасовані РНК-опосередкованим нокдауном *SMKLR1*, що доводить важливу роль молекулярного шляху *SMKLR1*-хемерин у формуванні ІР [142, 143].

1.5 Сучасні погляди на діагностику ЦД 2 типу та використання прогностичних факторів щодо розвитку порушення вуглеводного обміну

Як вже було сказано, ЦД 2 типу є розповсюдженою патологією у світі. Дане захворювання обумовлює значну кількість випадків інвалідизації та смертності серед населення, в першу чергу, за рахунок розвитку ускладнень [144]. Попередити цьому допомагає своєчасна діагностика ЦД 2 типу серед пацієнтів з груп ризику та чіткий прогноз активності розвитку патологічного процесу.

За сучасними рекомендаціями діагноз ЦД 2 типу у невагітних жінок може бути встановлений за такими критеріями:

1. Виявлення рівня $HbA1c \geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль).
2. Виявлення рівня глюкози у венозній крові натщесерце (визначається як відсутність споживання калорій щонайменше протягом останніх 8 годин) ≥ 7.0 ммоль/л (126 мг/дл).
3. Виявлення рівня глюкози у венозній крові через 2 години після навантаження при глюкозотолерантному тесті, виконаному за стандартами $VOO3 \geq 11.1$ ммоль/л (200 мг/дл).

4. Випадкове виявлення рівня глюкози у венозній крові у людини з класичними симптомами гіперглікемії або гіперглікемічного кризу ≥ 11.1 ммоль/л (200 мг/дл). Випадковим, у даному контексті, вважається будь-який момент доби, без урахування тривалості часу, який пройшов після попереднього прийому їжі.

При цьому потрібно зазначити, що серед вищевказаних критеріїв, для діагностики ЦД 2 типу може бути достатнім наявність лише одного четвертого критерію, без додаткової верифікації. Інші три критерії можуть бути достатньою підставою для встановлення ЦД 2 типу лише у випадку наявності двох із них (наприклад підвищення рівнів HbA1c та глюкози натщесерце), або одно із них, виявленого в два різні моменти часу [145].

Окрім цього, існують аналогічні критерії для діагностики проміжного стану між нормальною, фізіологічною регуляцією вуглеводного обміну та ЦД 2 типу – предіабету [146]:

1. Виявлення рівня HbA1c у проміжку 5,7-6,4 % (39-47 ммоль/моль).
2. Виявлення рівня глюкози у венозній крові натщесерце у проміжку 5,6-6,9 ммоль/л (100-125 мг/дл).
3. Виявлення рівня глюкози у венозній крові через 2 години після навантаження при глюкозотолерантному тесті у проміжку 7,8-11,0 ммоль/л (140-199 мг/дл).

Діагноз предіабету може бути встановлено при наявності лише одного з вищевказаних критеріїв. Таким чином, такі тести, як визначення рівня HbA1c, глюкози натщесерце та глюкозотолерантний тест є основою діагностики порушень вуглеводного обміну.

HbA1c може відображати відсоток гемоглобіну, що був необоротно зв'язаний з молекулами глюкози. Утворюється HbA1c при реакції меланоїдиноутворення (реакція Маяра). Підвищення концентрації субстрату підвищує швидкість проходження даної реакції, таким чином тривала гіперглікемія сприяє збільшенню відсоткового вмісту глікозильованого гемоглобіну в крові, а отже, даний показник свідчити про рівень глікемії за

тривалий період часу (до трьох місяців) до моменту вимірювання показнику, що пов'язано з тривалістю розпаду даної сполуки [147,148].

За рекомендаціями ВООЗ глюкозотолерантний тест має проводитись за певним чітким алгоритмом. Для початку проводиться вимірювання рівня глікемії натщесерце. Надалі, впродовж 5 хвилин пацієнту потрібно випити стакан теплої води, у якій заздалегідь було розчинено 75 г глюкози (1,75 г/кг маси тіла для дітей). Надалі через 1 та 2 години проводяться контрольні виміри рівня глікемії.

Також потрібно враховувати наступні особливості проведення тесту: пацієнт протягом попередніх 3 днів потрібен дотримуватись звичного для них режиму харчування та обсягу фізичних навантажень; дослідження повинно проводитись зранку, після голодування протягом щонайменше 10 годин, також у цей час повинно бути виключене паління; під час проведення тесту пацієнт повинен спокійно лежати, або сидіти, потрібно виключити фактор фізичного навантаження та можливість переохолодження; тест не рекомендується проводити після та під час стресових впливів, виснажливих захворювань, після операцій та пологів, при запальних процесах, алкогольному цирозі печінки, гепатитах, під час менструації, при захворюваннях шлунково-кишкового тракту з порушенням всмоктування глюкози; а також перед проведенням тесту необхідно виключити ятрогенні фактори, що можуть сприяти розвитку гіперглікемії (прийом адреналіну, глюкокортикоїдів, контрацептивів, кофеїну, сечогінних тіазидного ряду, психотропних засобів та антидепресантів). Потрібно зауважити, що хибнопозитивні результати можуть спостерігатись при гіпокаліємії, дисфункції печінки та інших ендокринопатіях [149,150].

Вищевказані методи є основою для діагностики ЦД 2 типу, однак дослідження основної молекулярно-метаболічної особливості даної патології – ІР, потребує використання інших тестів. Враховуючи недостатність ефекту інсуліну при розвитку ІР спостерігається компенсаторне підвищення рівня даного гормону в крові, що може бути визначено лабораторно.

Однак не завжди, особливо на ранніх етапах розвитку патологічного процесу IP проявляється гіперінсулінемією [151]. У таких випадках більш доцільним є дослідження індексу HOMA-IR, який є розрахунковим показником та визначається як добуток рівнів інсуліну крові натще у мкОд/мл та глюкози натще у ммоль/л, поділений на 22,5. Граничне значення індексу HOMA-IR, визначається як 70-75 перцентилі його кумулятивного популяційного розподілу. Таким чином референтні значення даного показнику є варіабельними та можуть визначатись як рівень індексу $<2,5-3$ [152, 153].

Окрім індексу HOMA-IR наразі активно починають використовуватись інші показники для дослідження IP. Дуже перспективною групою таких параметрів є TyG, та пов'язані з ним параметри: TyG-WC, TyG-WHtR та TyG-BMI [154]. Наразі вищевказані показники визначається як корисний інструментом для ідентифікації IP та груп населення з високим ризиком розвитку діабету, в першу чергу, в майбутньому. Однак, для цього необхідні додаткові дослідження для стандартизації оптимальних граничних значень у різних етнічних групах і популяціях [155].

Існують й інші індекси, що можуть використовуватись у дослідженні IP. До найбільш досліджених із них можна віднести кількісний індекс перевірки чутливості до інсуліну, індекс Мацуда та індекс чутливості до секреції інсуліну-2 [156, 157, 158]. Однак, значення цих індексів, встановлених для IP, відрізняються для різних вікових груп, статі, населення та етнічних груп. Таким чином, для таких груп повинні бути визначені відповідні референтні значення непрямих індексів, а коли це неможливо, слід застосовувати дані опублікованих досліджень, проведених на найбільш етнічно-, соціально-економічно- та віково-відповідних групах населення [159].

Ризик розвитку ЦД 2 типу та його ускладнень є важливим питанням для сучасної медицини, так як коректний прогноз у даному питанні допомагає класифікувати пацієнтів за потребою у регулярному контролі

глікемії та рівню HbA1c. Це дає додаткові можливості у попередженні розвитку патології та її ускладнень та раціоналізації використання ресурсів системою охорони здоров'я в країні.

Клінічний розвиток ЦД 2 типу корелює з рівнем ІР. Таким чином, важливим прогностичним маркером є вищевказані індекси ІР, що було неодноразово експериментально підтверджено. Наприклад, проспективне дослідження майже 40000 людей з невстановленим ЦД 2 типу на момент початку дослідження продемонструвало сильний позитивний кореляційний зв'язок між підвищенням рівня ТyG та ризиком розвитку ЦД 2 типу [160].

Окрім цього, було продемонстровано, що дослідження ІР у пацієнтів без ЦД 2 типу також має важливе прогностичне значення. Ретроспективне дослідження 1899 дорослих і артеріальною гіпертензією та без ЦД 2 типу показало, що ІР, яка досліджувалась за допомогою індексу НОМА-ІR, мала статистично достовірний взаємозв'язок з частотою розвитку серцево-судинних ускладнень [161].

Таким чином, у результаті аналізу літератури виявлено такі проблеми, як взаємозв'язок між гіперурикемією та показником ІР у пацієнтів із коморбідною патологією. Такі сполуки, як АМРК та хемерин мають прямий вплив на розвиток ІР, а їх рівень може ілюструвати рівень порушення вуглеводного обміну. Таким чином, потрібні подальші дослідження для з'ясування ролі АМРК та хемерину у процесі формування ІР на тлі гіперурикемії. Враховуючи вищевказане, даний напрям досліджень є перспективним і актуальним, а розробка нових прогностичних моделей при поєднаному перебігу ЦД-2 та ПА має велике практичне значення.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ ТА МЕТОДИ

2.1 Дизайн дослідження

До дослідження були залучені чоловіки та жінки, що перебували на лікуванні у ревматологічному та ендокринологічному відділеннях КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», що є клінічними базами кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології ХНМУ. Основні групи склали хворі на ЦД 2 типу у поєднанні з ПА та хворі із моноперевігом ПА. Після госпіталізації до профільних відділень було проведено ретельне обстеження всіх пацієнтів із аналізом критеріїв включення та виключення з дослідження.

Критеріями включення були: хворі віком від 45 до 65 років, ЦД 2 типу (в основній групі), наявність подагри (в основній групі, і групі порівняння); наявність підпису пацієнта в інформованій згоді на проведення дослідження.

Критеріями виключення були: діти, вагітні, пацієнти, що відмовились давати підпис в інформованій згоді на проведення дослідження; хворі з ЦД 1 типу, хворі із вторинною гіперурикемією (на тлі захворювань крові, спадкових порушень пуринового обміну), хворі із ХХН 4-5 стадії, хворі на гострі та хронічні запальні процеси, онкологічні захворювання, пацієнти із зловживанням алкоголем в анамнезі, інші стани, які могли би вплинути на стан клініко-лабораторних показників, що досліджувалися.

Для проведення дослідження було відібрано 100 чоловіків та жінок, які були розподілені на дві групи. 1-у групу склали пацієнти із ЦД 2 типу та ПА (70 осіб), 2-у групу – пацієнти із моноперевігом ПА (30 осіб). КГ була представлена практично здоровими жінками та чоловіками відповідного віку (20 осіб).

Усім пацієнтам було проведено збір скарг, анамнезу захворювання, анамнезу життя, виконане фізикальне обстеження з визначенням антропометричних показників та оцінки вітальних функцій.

Діагноз ЦД 2 типу у всіх обстежених пацієнтів встановлювали на підставі клініко-лабораторних даних, а саме визначення показників вуглеводного обміну – глюкоза венозної крові натще, глікемічний профіль, глікозильований гемоглобін, визначення інсуліну, індексу IP НОМА-IR (homeostasis model assessment) математичним розрахунком. Верифікацію діагнозу було проведено відповідно до загальноприйнятих критеріїв у клінічній практиці та наказу МОЗ України №1118 від 21.12.2012 року [162].

Діагноз ПА було встановлено хворим згідно затвердженого наказом МОЗ України «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із подагрю» №676 від 12.10.2006р. [163]. Згідно вищезазначеному протоколу за стандартною методикою були проведені наступні дослідження: клініко-лабораторні: загальний аналіз крові із визначенням ШОЕ, біохімічний аналіз крові із визначенням рівню креатиніну, сечової кислоти, С-реактивний протеїн сироватки крові; інструментальні: рентгенографія дрібних суглобів стоп; заповнені опитувальники: візуальна аналогова шкала (ВАШ), опитувальник HAQ-DI.

Усі тематичні хворі отримували базисне лікування основних захворювань згідно затверджених наказів МОЗ України. Оцінка лабораторних результатів проводилась до та після лікування протягом 14-ти діб.

Матеріал дослідження. Для визначення концентрації інсуліну, АМРК та хемерину у досліджуваних хворих стандартною голкою для виконання внутрішньовенних ін'єкцій забирали 5 мл цільної крові з кубітальної вени в одну стерильну пробірку. Загальна кількість біологічного матеріалу (крові) складала не більше 5 мл (разом для усіх зазначених показників).

2.2 Методи дослідження

Для встановлення діагнозу ЦД 2 типу та ПА усім тематичним хворим були проведені наступні обстеження: анкетування, антропометричні

дослідження, загальні клінічні, біохімічні, інструментальні (рентгенологічні) та статистичні методи.

Антропометричні методи. Проводилося вимірювання зросту та ваги тіла серед досліджуваних пацієнтів та КГ. На підставі отриманих даних було проведено розрахування ІМТ Кетле за допомогою формули:

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{Вага, кг}}{\text{Зріст, м}^2}$$

Для оцінки ступеня ожиріння були застосовані рекомендації ВОЗ (1997 р.), згідно яких:

ІМТ	Класифікація
Менше 18,5	Недостатня вага
18,5 – 24,9	Нормальна вага
25,0 – 29,9	Надлишкова вага
30,0 – 34,9	Ожиріння I ступеню
35,0 – 39,9	Ожиріння II ступеню
Більше 40,0	Ожиріння III ступеню

Фізикальне обстеження. Систолічний та діастолічний артеріальний тиск вимірювали механічним тонометром GAMMA 700 K (Україна) на плечовій артерії правої та лівої верхньої кінцівки: САТ – під час систоли, ДАТ – в момент діастоли.

Обстеження суглобів включало візуальну оцінку суглобу із визначенням локальної температури, пальпацію із визначенням болю в спокою та при активних рухах, інтенсивність больового синдрому з оцінкою за шкалою ВАШ, ступінь функціональних порушень оцінювався за допомогою опитувальника HAQ-DI.

Лабораторні методи дослідження.

Діагноз ЦД 2 типу був верифікований на підставі оцінки показників вуглеводного обміну: рівня глюкози крові натще, глікемічного профілю

(06:00, 09:00, 12:00), глікозильованого гемоглобіну, визначення інсуліну сироватки крові.

Визначення глюкози в сироватці крові проводили глюкозооксидазним методом за допомогою набору реактивів «Felisit» (Україна) на базі біохімічної лабораторії КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня». Оцінка отриманих результатів проводилась з використанням референтних показників глікемії - 4,1 - 5,9 ммоль/л.

Визначення глікованого гемоглобіну проводилось за допомогою прямої фотометричної методики за допомогою набору допомогою набору «DAS-Spectro Med» (Молдова). За допомогою конкурентного зв'язування загального гемоглобіну та глікованого гемоглобіну зі специфічними частинками зважаючи на їх концентрацію, були використані мічені антитіла та антигени для прямого виявлення відсотка глікованого гемоглобіну у цільній крові. Референтним значенням вважався результат до 6%.

Визначення рівня інсуліну у сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «DRG» (Німеччина) згідно інструкції, яка надається до набору. У відповідні лунки спеціального планшета, який входить до складу набору додавали по 25 мкл калібрувальних розчинів, контрольної сироватки та дослідних зразків. У кожен лунку додавали по 100 мкл ензимного кон'югату. Планшет закривали плівкою та інкубували 30 хвилин при кімнатній температурі. Після цього лунки промивали три рази спеціальним буфером для промивання і у кожен лунку додавали по 50 мкл ензимного комплексу. Планшет знову інкубували 30 хвилин при кімнатній температурі, після цього лунки знову промивали 3 рази буфером для промивання. Потім до кожної лунки додавали по 50 мкл субстратного розчину ТМВ. Планшет залишали на 15 хвилин в темряві при кімнатній температурі. Реакцію зупиняли, додаючи у кожен лунку по 50 мкл стоп-реагента. Через 10 хвилин вимірювали оптичну щільність усіх проб при довжині хвилі 450 нм (референт-фільтр 630 нм). Кількість інсуліну

розраховували за калібрувальним графіком, який будували паралельно з пробами, використовуючи калібрувальні розчини, які додаються до набору. Вміст інсуліну визначали в мікроодиницях у мілілітрі сироватки (мкОД/мл).

Показники ліпідного профілю були досліджені за стандартною біохімічною методикою з визначенням загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), (ферментативно-фотометричним методом з холестерин оксидазою/пероксидазою за допомогою набору «DAC-Spectro Med», Молдова), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) (математичним розрахунком за формулою Фрідвальда), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ).

Коефіцієнт атерогенності був обчислений за формулою:

$$КА = \frac{(ЗХ - ЛПВЩ)}{ЛПВЩ}$$

Референтні значення, що були використані для аналізу отриманих даних: ЗХ - до 5,2 ммоль/л, ТГ - до 1,7 ммоль/л, ЛПВЩ: пацієнти з високим ризиком - до 1,04 ммоль/л, пацієнти із низьким ризиком - від 1,5 ммоль/л; ЛПНЩ - до 3,4 ммоль/л, ЛПДНЩ - до 0,77 ммоль/л; коефіцієнт атерогенності - до 3.

Аналіз рівня С-реактивного протеїну та креатиніну проводився згідно даних медичної документації стаціонарних хворих. Референтні значення для показнику С-реактивного протеїну, що були використані у дослідженні – до 6 мг/л. За результатами дослідження рівню креатиніну було розраховано ШКФ, використовуючи формулу СКD-EPI:

$$\begin{aligned} \text{ШКФ} = & 141 \times \min\left(\frac{\text{Scr}}{k}, 1\right)^\alpha \times \max\left(\frac{\text{Scr}}{k}, 1\right)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Вік}} \\ & \times 1,018(\text{у жінок}) \times 1,159(\text{у чорношкірих}) \end{aligned}$$

Рівень сечової кислоти визначався на базі лабораторії КНПХ ХОР «Обласна клінічна лікарня» колориметричним методом за допомогою набору

реактивів «СпайнЛаб, UricasePOD» (Україна). Референтні значення, що були проаналізовані серед тематичних хворих: 149-405 мкмоль/л.

Визначення рівню Хемерину (Human CHEM (Chemerin)) у сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Elabscience» (Китай) згідно інструкції, яка надається до набору. У відповідні лунки спеціального планшета, який входить до складу набору додавали по 100 мкл калібрувальних розчинів і дослідних зразків. Планшет закривали плівкою та інкубували 90 хвилин при $T = 37^{\circ}\text{C}$ на шейкері. Після цього з лунок видаляли рідину і у кожену додавали по 100 мкл робочого розчину біотилізованих антитіл та інкубували ще 1 годину при $T = 37^{\circ}\text{C}$ на шейкері. Потім планшет промивали три рази спеціальним буфером для промивання і у кожену лунку додавали по 100 мкл робочого розчину HRP кон'югата. Планшет інкубували 30 хвилин при $T = 37^{\circ}\text{C}$ на шейкері, після цього лунки знову промивали 5 разів буфером для промивання і додавали до кожної по 90 мкл субстратного розчину ТМВ. Планшет залишали на 15 хвилин в темряві при $T = 37^{\circ}\text{C}$. Реакцію зупиняли, додаючи у кожену лунку по 50 мкл стоп-реагента. Через 5 хвилин вимірювали оптичну щільність усіх проб при довжині хвилі 450 нм (референт-фільтр 630 нм). Кількість Хемерину розраховували за калібрувальним графіком, який будували паралельно з пробами, використовуючи калібрувальні розчини, які додаються до набору. Вміст Хемерину визначали в нанограмах у мілілітрі сироватки (нг/мл).

Визначення рівню аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (Human AMPK (Phosphorylated Adenosine Monophosphate Activated Protein Kinase) у сироватці крові пацієнтів проводили імуноферментним методом на аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Elabscience» (Китай) згідно інструкції, яка надається до набору. У відповідні лунки спеціального планшета, який входить до складу набору додавали по 100 мкл калібрувальних розчинів і дослідних зразків.

Планшет закривали плівкою та інкубували 90 хвилин при $T = 37^{\circ}\text{C}$ на шейкері. Після цього з лунок видаляли рідину і у кожную додавали по 100 мкл робочого розчину біотилізованих антитіл та інкубували ще 1 годину при $T = 37^{\circ}\text{C}$ на шейкері. Потім планшет промивали три рази спеціальним буфером для промивання і у кожную лунку додавали по 100 мкл робочого розчину HRP кон'югата. Планшет інкубували 30 хвилин при $T = 37^{\circ}\text{C}$ на шейкері, після цього лунки знову промивали 5 разів буфером для промивання і додавали до кожної по 90 мкл субстратного розчину ТМВ. Планшет залишали на 15 хвилин в темряві при $T = 37^{\circ}\text{C}$. Реакцію зупиняли, додаючи у кожную лунку по 50 мкл стоп-реагента. Через 5 хвилин вимірювали оптичну щільність усіх проб при довжині хвилі 450 нм (референт-фільтр 630 нм). Кількість аденозин монофосфат-активованої протеїнкінази розраховували за калібрувальним графіком, який будували паралельно з пробами, використовуючи калібрувальні розчини, які додаються до набору. Вміст аденозин монофосфат-активованої протеїнкінази визначали в нанограмах у мілілітрі сироватки (нг/мл).

Інструментальні методи дослідження.

Всім тематичним хворим було проведено рентгенологічне дослідження дрібних суглобів стоп із використанням рентгенологічного обладнання КРД-50 Індіаком-02 та РУМ-20-2П2. Рентгенологічні стадії ПА оцінювали згідно наступних критеріїв:

Рентгенологічна стадія	Опис
I стадія	<ul style="list-style-type: none"> - великі кісти (тофуси, симптом «пробійника») в субхондральній кістці і більш глибоких шарах; - звуження суглобової щілини; - ущільнення м'яких тканин.
II стадія	<ul style="list-style-type: none"> - великі кісти поблизу суглобової поверхні з незначним (<1/3 суглобової поверхні)

	<p>ерозуванням суглобового хряща;</p> <ul style="list-style-type: none"> - ущільнення навколосуглобових м'яких тканин, іноді з кальцифікатами;
III стадія	<ul style="list-style-type: none"> - великі ерозії не менше ніж 1/3 суглобової поверхні; - остеоліз епіфізу; - значне ущільнення м'яких тканин з вапнуванням

Статистичний метод.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета програм обробки статистичних даних версії 8.0 STATISTICA (StatSoft Inc).

Взаємозв'язок між отриманими характеристиками було визначено за допомогою коефіцієнту рангової кореляції r Спірмена (Spearman rank correlation R). Якщо r знаходився у межах від 0 до -1,0 кореляцію вважали зворотною; якщо від 0 до 1,0 – прямою. r коефіцієнти від 0 до 0,3 (від 0 до -0,3) констатували наявність слабого зв'язку між досліджуваними ознаками; від 0,4 до 0,7 (від -0,4 до -0,7) – помірної сили та від 0,7 до 1,0 (від -0,7 до -1,0) – високої сили. Результат представляли у вигляді значення r коефіцієнту та відповідного рівня достовірності p .

Для характеристики центральної тенденції та мінливості кількісних змінних (безперервної чи інтервальної) визначали середнє значення (M) і стандартне відхилення (SD). Результати були представлені як $M \pm SD$. Для оцінки відмінностей між середніми величинами показників в незалежних групах було використано дисперсійний аналіз ANOVA.

Якісні (біноміальні, порядкові, номінальні) показники описуються в абсолютних і відносних (відсотках) величинах. Результат був представлений у форматі ABS. (%). Порівняння двох груп проводилося на якісній основі за

допомогою таблиць із чотирма полями або випадкових таблиць і використання критерію χ^2 Пірсона (Pearson's chi-squared test).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З ЦД 2 ТИПУ У ПОЄДНАННІ З ПА ТА МОНОПЕРЕБІГОМ ПА

ЦД 2 типу та ПА є, наразі, достатньо вивченими патологіями. За рахунок цього більшість пацієнтів на тлі коректної терапії залишаються клінічно компенсованими. Однак, не дивлячись на це, метаболічні зміни при вищезгаданих станах призводять до розвитку ряду патофізіологічних процесів, які, у свою чергу, можуть призводити до таких коморбідностей як ожиріння, гіпертонічна хвороба, до порушень різних ланок обміну речовин, або порушення функції різних систем органів (серцево-судинна, видільна). Враховуючи тісний взаємозв'язок між захворюваністю на ЦД 2 типу, ПА та іншими коморбідностями і проявами порушення метаболізму, є актуальним вивчення зв'язку між вищезгаданими патологічними процесами.

3.1 Частота та ступінь розвитку ожиріння та гіпертонічної хвороби у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу з ПА та моноперехідом ПА

Середній рівень ІМТ серед усіх досліджуваних пацієнтів склав $31,32 \pm 5,72$ кг/м². Враховуючі даний показник учасників дослідження було розподілено за ступенем ожиріння. Таким чином, нормальну масу тіла було виявлено у 40% випадків (n=48). Ожиріння 1 ступеню було зафіксовано також у 40% випадків (n=48). Серед інших учасників дослідження 12,5% (n=15) характеризувались наявністю ожиріння 2 ступеню та 7,5% (n=9) – ожиріння 3 ступеню. Даний частотний розподіл за ступенем ожиріння було проілюстровано на рисунку 3.1.1.



Рисунок 3.1.1. Частотний розподіл усіх пацієнтів за ступенем ожиріння

Такий розподіл можна пояснити нерівним співвідношенням пацієнтів з метаболічними порушеннями та без них. Для того щоб перевірити це, та виявити фактори, що найбільше впливають на розвиток ожиріння було проведено більш детальний аналіз показнику ІМТ у досліджуваних групах.

Враховуючи те, що ожиріння вважається одним з основних факторів ризику розвитку метаболічних порушень, серед пацієнтів з комбінацією ЦД 2 типу та ПА, а також у групі хворих з моноперебігом ПА, закономірно було виявлено підвищення показнику ІМТ: $32,6 \pm 4,93$ кг/м² серед пацієнтів 1-ї групи та $31,4 \pm 4,69$ кг/м² для представників 2-ї групи. Також потрібно відмітити, що не дивлячись на різний профіль метаболічних порушень у експериментальних групах, значення ІМТ у них були співставні ($p=0,572$).

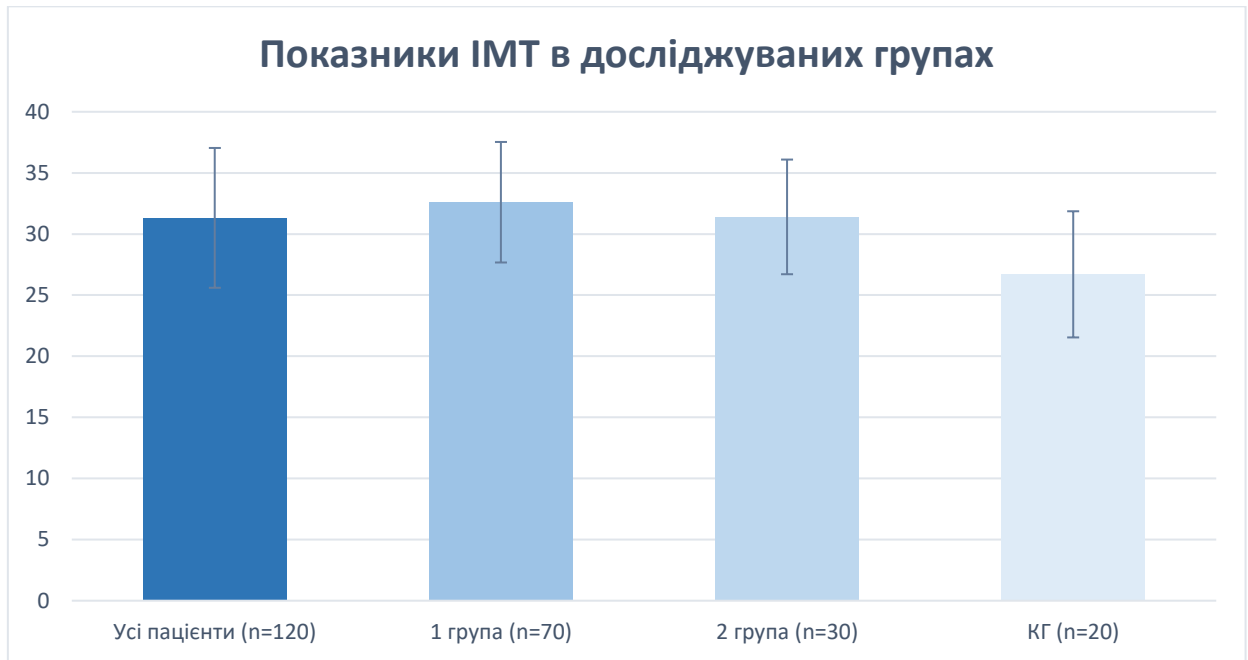


Рисунок 3.1.2. Показники ІМТ в досліджуваних групах.

Рисунок 3.1.2 також ілюструє, що представники КГ, які не мали патології вуглеводного та пуринового видів обміну, мали нижчий показник ІМТ ($26,7 \pm 5,16$ кг/м²), ніж у хворих на ПА та коморбідний перебіг ЦД 2 типу та ПА ($p < 0,001$).

Достовірності до рисунка 3.1.2 Показники ІМТ в досліджуваних групах.

Показники	1 та 2	1 та КГ	2 та КГ
ІМТ	0,572	< 0,001	< 0,001

Також, потрібно зазначити, що було виявлено статистично достовірну різницю розподілу представників експериментальних груп та КГ за значенням ІМТ за ступенем ожиріння ($\chi^2 = 14,7$, $p = 0,023$), що можна побачити у таблиці 3.1.1.

Таблиця 3.1.1

Частотний розподіл за ступенем ожиріння в досліджуваних групах, абс. (%):

Показники	1 група (n=70)	2 група (n=30)	КГ (n=20)	χ^2	p
Нормальна маса тіла	22 (31,4)	11 (36,7)	15 (75,0)	14.7	0,023
Ожиріння 1 ступеню	30 (42,9)	14 (46,7)	4 (20,0)		
Ожиріння 2 ступеню	10 (14,3)	4 (13,3)	1 (5,0)		
Ожиріння 3 ступеню	8 (11,4)	1 (3,3)	0 (0,0)		

Нормальна маса тіла була зафіксована у 31,4% хворих з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА, 36,7% хворих з моноперебігом ПА та 15% представників КГ. Було виявлено, що серед учасників 1-ї групи 42,9% мали ожиріння 1 ступеню, 14,3% – ожиріння 2 ступеню та 8% – ожиріння 3 ступеню. У 46,7 % пацієнтів 2-ї групи та 20% представників КГ було зафіксовано ожиріння 1 ступеню. Значення ІМТ > 40,0 кг/м² було отримано лише у 1 пацієнта з моноперебігом ПА (3,3%). Також, у жодного представника КГ не було виявлено ожиріння 3 ступеню.

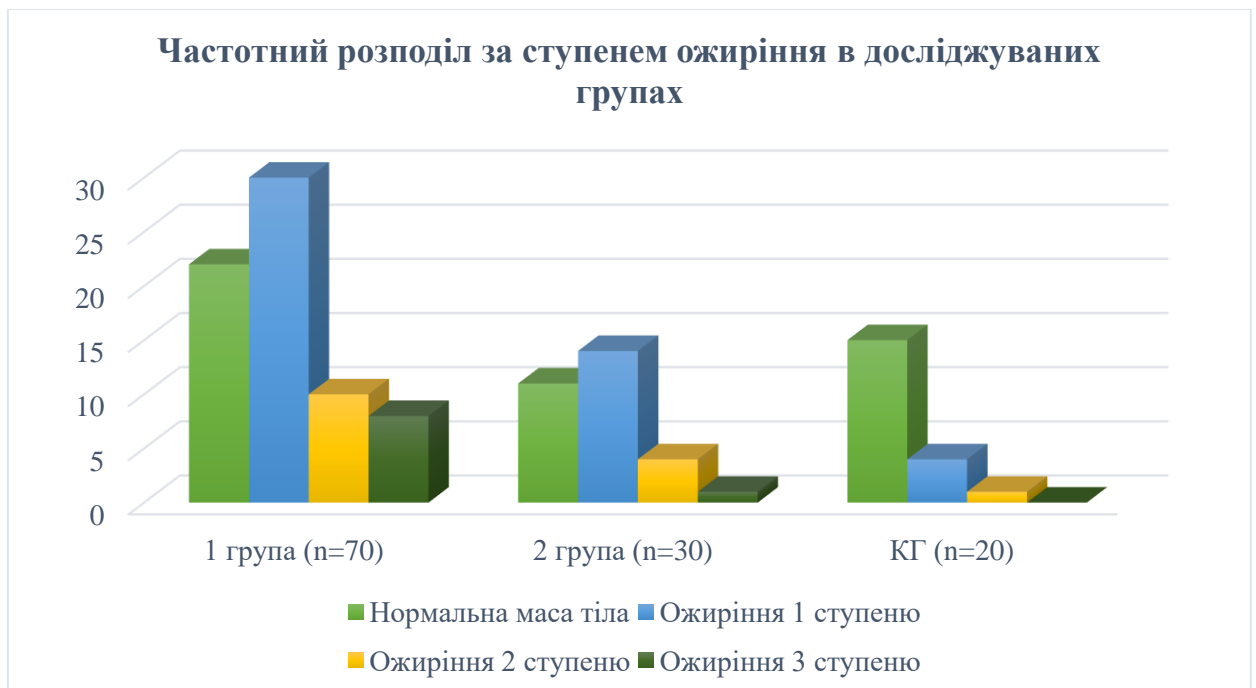


Рисунок 3.1.3. Частотний розподіл за ступенем ожиріння в досліджуваних групах

Частотний розподіл за ступенем ожиріння в досліджуваних групах також було проілюстровано на рисунку 3.1.3, з якого видно, що лише в КГ переважали учасники дослідження з нормальною масою тіла, у той час як в експериментальних групах у більшості було зафіксовано ожиріння 1 ступеню. Це може свідчити про наявність впливу порушення обміну речовин на розвиток ожиріння, що не критично залежить від типу метаболічної патології.

Надалі було оцінено вплив наявності коморбідної патології ЦД 2 типу у хворих на ПА на розвиток ГХ. Для цього було виявлено розповсюдженість ГХ серед усіх учасників дослідження, що проілюстровано на рисунку 3.1.4.

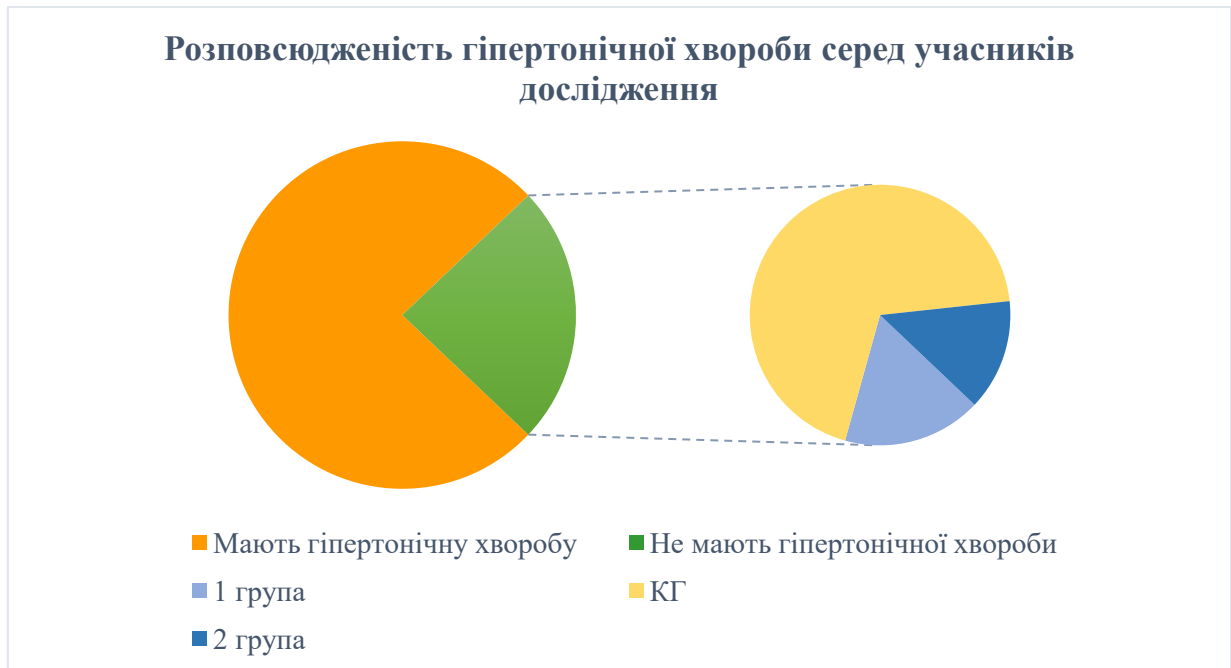


Рисунок 3.1.4. Розповсюдженість ГХ серед учасників дослідження.

Було виявлено, що менше чверті досліджуваних (24%) не мали ГХ, однак 17% з них були представниками КГ. Таким чином, серед усіх учасників дослідження у 91 пацієнта з комбінованою патологією ЦД 2 типу з ПА та моноперебігом ПА було виявлено регулярне підвищення АТ.

Серед усіх пацієнтів з ГХ лише у 1 (1,1%) було встановлено I стадію захворювання, у той час як у решти (98,9%) – II стадія. За ступенем ГХ

хворих було розподілено таким чином: 1 ступінь – 11 (12,1%) пацієнтів, 2 ступінь – 61 (67%) пацієнт, 3 ступінь – 19 (20,9%) пацієнтів. Розподіл хворих експериментальних груп за ступенями ГХ представлено на рисунку 3.1.5.

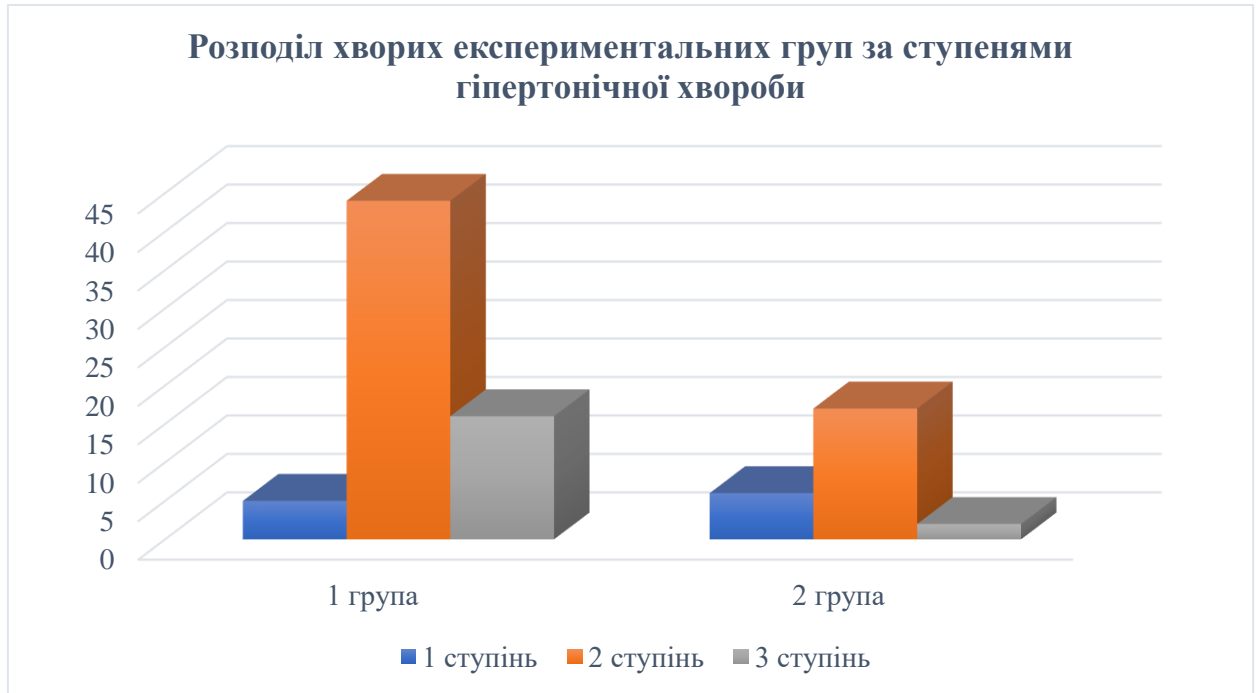


Рисунок 3.1.5. Розподіл хворих експериментальних груп за ступенями гіпертонічної хвороби.

Таблиця 3.1.2

Частотний розподіл за ступенем гіпертонічної хвороби в експериментальних групах, абс. (%):

Показники	1 група (n=65)	2 група (n=26)	χ^2	p
Гіпертонічна хвороба 1 ступеню	5 (7,7)	6 (23,1)	5.172	0.076
Гіпертонічна хвороба 2 ступеню	44 (67,7)	17 (65,4)		
Гіпертонічна хвороба 3 ступеню	16 (24,6)	3 (11,5)		

Таблиця 3.1.2 ілюструє, що серед хворих з комбінованою патологією ЦД 2 типу та ПА, а також пацієнтів з моноперевігом ПА, більшість мали ГХ 2 ступеню – 67,7% та 65,4% відповідно. Однак, не було виявлено статистично достовірного впливу наявності коморбідності ЦД 2 типу у хворих з ПА та ГХ на ступінь підвищення АТ ($\chi^2=5.172$, $p=0.076$).

3.2 Лабораторна характеристика вуглеводного та ліпідного видів обміну серед хворих з комбінацією ЦД 2 типу з ПА та моноперевігом ПА.

Різні ланки метаболізму, наприклад, вуглеводний, ліпідний, пуриновий види обміну тісно взаємопов'язані між собою як на молекулярному, так і на органному рівнях, отже при таких патологіях, як ЦД 2 типу та ПА можуть спостерігатись різні метаболічні зміни, що можна дослідити, базуючись на характерних лабораторних показниках. Для оцінки вуглеводного метаболізму було обрано інсулін, індекс НОМА-IR, глюкоза натще, Hb1Ac та результати дослідження глікемічного профілю (6:00, 12:00 та 18:00). Отримані результати наведені у таблиці 3.2.1.

Таблиця 3.2.1

Показники вуглеводного обміну, M \pm SD

Показники	Усі пацієнти (n=120)	1 група (n=70)	2 група (n=30)	КГ (n=20)
Інсулін, мкОд/мл	47,63 \pm 24,38	40,26 \pm 21,29	22,72 \pm 8,05	10,25 \pm 2,95
Індекс НОМА-IR	10,97 \pm 6,92	11,04 \pm 6,23	5,28 \pm 1,95	3,49 \pm 1,28
Глюкоза натще, ммоль/л	6,84 \pm 1,94	7,49 \pm 1,84	6,16 \pm 1,01	5,94 \pm 1,26

Нb1Ac, %	6,06±0,78	6,75±0,71	5,13±0,45	5,02±0,51
Глюкоза 6 год., ммоль/л	5,94±1,87	6,78±1,03	4,81±0,55	4,68±0,68
Глюкоза 12 год., ммоль/л	6,79±1,92	7,63±1,3	5,59±0,55	5,52±0,62
Глюкоза 18 год., ммоль/л	6,73±2,21	7,8±1,57	5,29±0,58	5,12±0,71

Достовірності до табл. 3.2.1 Показники вуглеводного обміну

Показники	1 та 2	1 та КГ	2 та КГ
Інсулін	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Індекс НОМА-IR	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Глюкоза натще	< 0,001	< 0,001	0,536
Нb1Ac	< 0,001	< 0,001	0,587
Глюкоза 6 год	< 0,001	< 0,001	0,426
Глюкоза 12 год	< 0,001	< 0,001	0,478
Глюкоза 18 год	< 0,001	< 0,001	0,392

Табл. 3.2.1 ілюструє, що рівні глюкози крові натще, Нb1Ac та показників глікемічного профілю (о 6:00, 12:00 та 18:00) були статистично достовірно вище у 1-й групі, у порівнянні з даними показниками у групі пацієнтів з моноперемігом ПА та КГ ($p < 0,001$).

Також показники, які характеризують ступінь ІР, а саме рівень інсуліну крові та індекс НОМА-IR, були найвищими серед пацієнтів 1 групи – $40,26 \pm 21,29$ мкОд/мл та $11,04 \pm 6,23$ відповідно ($p < 0,001$). Це закономірно та пояснюється наявністю ЦД 2 типу у даних пацієнтів. Окрім цього було виявлено статистично достовірне підвищення рівнів даних показників у 2-й групі ($22,72 \pm 8,05$ мкОд/мл та $5,28 \pm 1,95$, $p < 0,001$) у порівнянні з КГ ($10,25 \pm 2,95$ мкОд/мл та $3,49 \pm 1,28$, $p < 0,001$).

При цьому, показники глікемії, такі як рівень глюкози натще ($p=0,536$), Нb1Ac ($p=0,587$), так і показники глікемічного профілю о 6:00, 12:00 та 18:00 ($p=0,426$, $p=0,478$, $p=0,392$ відповідно) були співставні в 2 групі та КГ. Це говорить про наявність взаємозв'язку між порушенням пуринового обміну та розвитком ІР.

Для оцінки ліпідного обміну було використано наступні лабораторні показники: ЗХ, Тг, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, КА. Отримані значення представлені у таблиці 3.2.2.

Таблиця 3.2.2

Показники ліпідного обміну, $M \pm SD$

Показники	Усі пацієнти (n=120)	1 група (n=70)	2 група (n=30)	КГ (n=20)
ЗХ, ммоль/л	5,8±0,88	5,92±0,89	5,51±0,83	5,12±0,94
Тг, ммоль/л	2,09±0,93	2,21±0,86	1,8±0,86	1,49±0,9
ЛПВЩ, ммоль/л	1,41±0,19	1,4±0,2	1,43±0,16	1,38±0,21
ЛПНЩ, ммоль/л	3,31±0,82	3,34±0,89	3,23±0,64	2,78±0,57
ЛПДНЩ, ммоль/л	1,04±0,14	1,11±0,04	0,96±0,04	0,88±0,03
КА	3,11±0,67	3,23±0,54	2,85±0,42	2,71±0,46

Достовірності до табл. 3.2.2 Показники ліпідного обміну

Показники	1 та 2	1 та КГ	2 та КГ
ЗХ	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Тг	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ЛПВЩ	0,622	0,574	0,532

ЛПНЩ	0,611	< 0,001	< 0,001
ЛПДНЩ	< 0,01	< 0,01	0,388
КА	< 0,001	< 0,001	0,416

Базуючись на даних таблиці 3.2.2 було зроблено висновок, що для пацієнтів з комбінацією ЦД 2 типу та ПА характерні найбільші рівні ЗХ та Тг серед усіх груп – $5,92 \pm 0,89$ ммоль/л та $2,21 \pm 0,86$ ммоль/л відповідно ($p < 0,001$). У той же час, статистично достовірно найнижчі рівні даних показників ліпідного обміну було виявлено серед представників КГ ($p < 0,001$).

Для показників різних груп ліпопротеїдів було виявлено різні статистичні закономірності. Таким чином, рівні ЛПВЩ були співставні в усіх трьох групах ($p_{1та2} = 0,622$, $p_{1таКГ} = 0,574$, $p_{2таКГ} = 0,532$). Серед представників КГ статистично достовірно найнижчим був рівень ЛПНЩ – $2,78 \pm 0,57$ ($p < 0,001$), у той час як група хворих на ЦД 2 типу та ПА характеризувалась найвищим рівнем ЛПДНЩ – $1,11 \pm 0,04$ ($p < 0,01$). КА у представників 1-ї групи ($3,23 \pm 0,54$) був статистично вищим за референтні значення ($< 3,0$) та рівні даного показнику серед 2-ї групи ($2,85 \pm 0,42$, $p < 0,001$) та КГ ($2,71 \pm 0,46$, $p < 0,001$).

Іншими маркерами порушення метаболізму, що були обрані для детального аналізу у даному дослідженні, є АМРК та хемерин. Значення даних лабораторних представників наведені у таблиці 3.2.3.

Таблиця 3.2.3

Рівні АМРК та хемерину, $M \pm SD$

Показники	Усі пацієнти (n=120)	1 група (n=70)	2 група (n=30)	КГ (n=20)
АМРК, нг/мл	$14,87 \pm 8,77$	$8,56 \pm 4,01$	$21,93 \pm 4,87$	$26,37 \pm 5,56$

Хемерин, нг/дл	10,33±5,6	12,51±3,92	9,86±2,66	3,41±1,42
----------------	-----------	------------	-----------	-----------

Таблиця 3.2.3 ілюструє, що найнижчий рівень АМРК було зафіксовано у групі з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА – 8,56±4,01 нг/мл, $p < 0,0001$. Серед пацієнтів з 2-ї групи та КГ цей показник склав 21,93±4,87 нг/мл та 26,37±5,56 нг/мл відповідно, $p < 0,0001$.

З показниками хемерину було отримано протилежний розподіл. Найнижчий рівень біло виявлено у КГ – 3,41±1,42 нг/мл, $p < 0,0001$. Тим часом, серед пацієнтів 1-ї та 2-ї групи рівні хемерину склали 12,51±3,92 нг/мл та 9,86±2,66 нг/мл відповідно, $p < 0,0012$.

Таким чином, порівняння показників ліпідного обміну серед пацієнтів з монопербігом ПА та коморбідним поєднанням ЦД 2 типу та ПА ілюструють, що існує патофізіологічний взаємозв'язок між різними видами метаболізму, в першу чергу вуглеводного та ліпідного.

3.3 Лабораторно-клінічні та інструментальні зміни стану пацієнтів на тлі монопербігу ПА та при його коморбідному поєднанні з ЦД 2 типу.

ПА, як і інші види запальних артритів, призводять до ряду клініко-лабораторних змін з боку різних органів та систем. Для дослідження активності процесу у повсякденній практиці використовуються такі показники, як СРБ та ШОЕ. Результати визначення рівнів даних лабораторних показників представлено у таблиці 3.3.1.

Таблиця 3.3.1

Показники лабораторної активності запального процесу, $M \pm SD$

Показники	Усі пацієнти (n=120)	1 група (n=70)	2 група (n=30)	КГ (n=20)
-----------	-------------------------	-------------------	-------------------	--------------

ШОЕ, мм/год	22,3±0,9	25,1±9,1	25,3±7,1	7,7±3,8
СРБ, мг/дл	15,4±10,6	19,2±10,1	14,9±6,3	2,8±1,3

Отриманні рівні показників лабораторної активності запального процесу (ШОЕ та СРБ) були статистично достовірно вищі у хворих з коморбідним сполученням ЦД 2 типу з ПА та моноперебігом ПА у порівнянні з КГ ($p < 0,001$). При порівнянні рівня СРБ у експериментальних групах не було виявлено статистично достовірної залежності, а показники ШОЕ у 1-й та 2-й групах були співставні ($p = 0,566$)

Достовірності до табл. 3.3.1 Показники лабораторної активності запального процесу

Показники	1 та 2	1 та КГ	2 та КГ
ШОЕ	0,566	$< 0,001$	$< 0,001$
СРБ	0,198	$< 0,001$	$< 0,001$

Для оцінки видільної функції нирок серед пацієнтів досліджуваних груп використовувались показники рівня креатиніну та оцінка ШКФ за допомогою індекса СКД-ЕРІ.

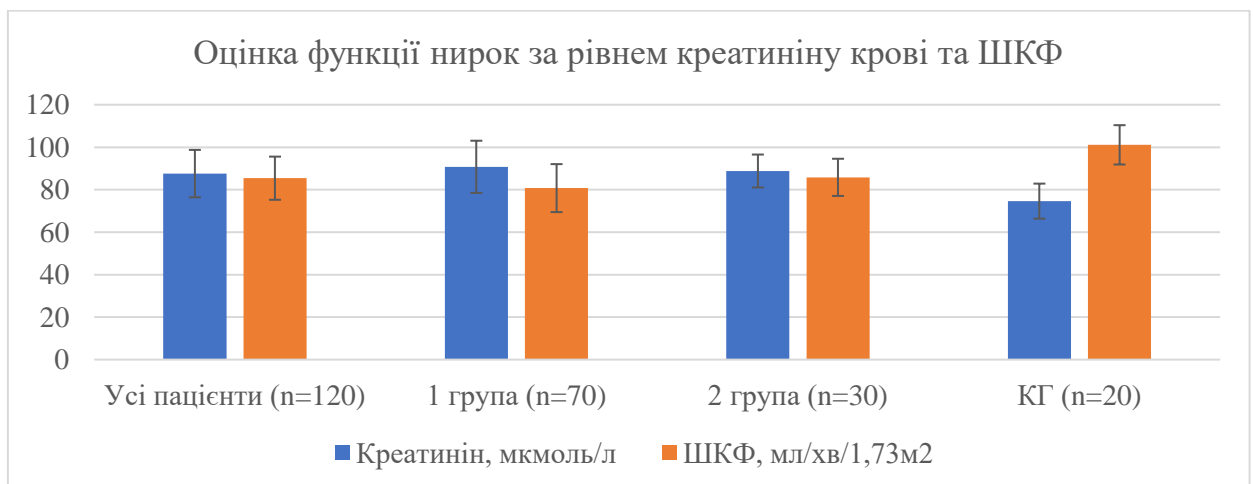


Рисунок 3.3.1. Оцінка функції нирок за рівнем креатиніну крові та ШКФ

Достовірності до рисунку 3.3.1 Оцінка функції нирок за рівнем креатиніну крові та ШКФ

Показники	1 та 2	1 та КГ	2 та КГ
Креатинін	0,634	< 0,001	< 0,001
ШКФ	0,427	< 0,001	< 0,001

Було виявлено, що обрані показники, що характеризують екскреторну функцію, були співставні у пацієнтів з моноперебігом ПА та коморбідною патологією. Рівні креатиніну крові склали $90,76 \pm 12,38$ мкмоль/л у 1-й групі та $88,8 \pm 7,72$ мкмоль/л у 2-й групі ($p=0,634$), а значення ШКФ становило $80,74 \pm 11,34$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ та $85,82 \pm 8,77$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ відповідно ($p=0,427$).

Однак, при порівняльному аналізі даних показників у експериментальних групах та КГ було отримано статистично достовірні розбіжності. Так, у КГ було виявлено найвищий показник ШКФ – $101,12 \pm 9,26$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ ($p < 0,001$) та найнижчий рівень креатиніну – $74,6 \pm 8,31$ мкмоль/мл ($p < 0,001$).

За рівнем ШКФ усіх пацієнтів з ПА було розподілено на групи за стадіями ХХН для визначення тяжкості подагричної нефропатії. До розрахунку не брались представники КГ, так як у них відсутній ризик розвитку подагричної нефропатії та у 100% значення ШКФ було вище за 90 мл/хв/ $1,73\text{м}^2$.

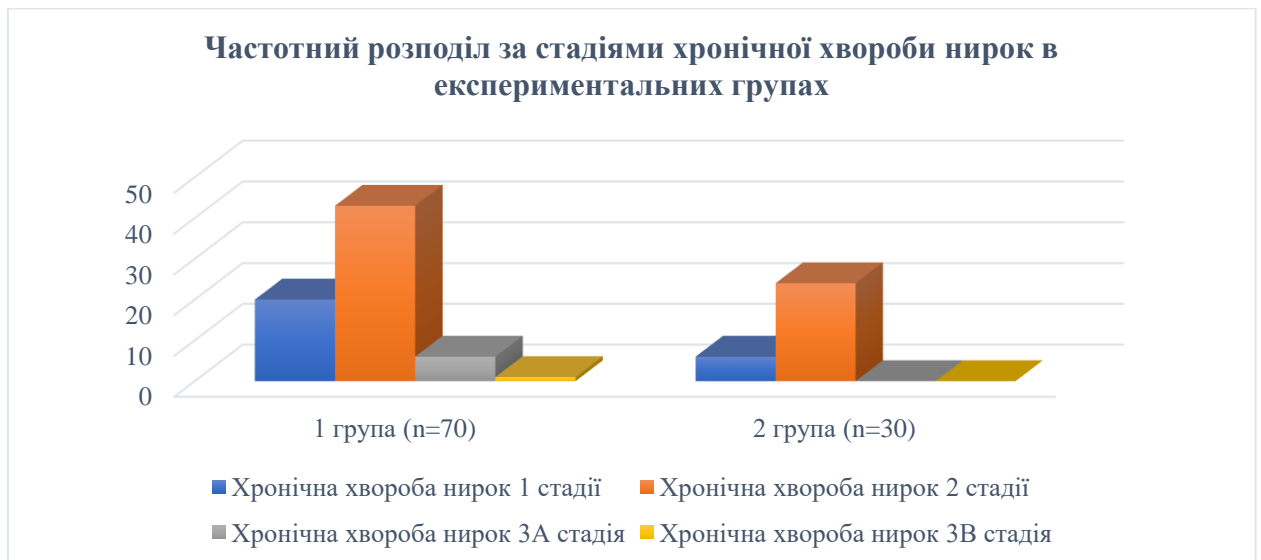


Рисунок 3.3.2. Частотний розподіл за стадіями хронічної хвороби нирок в експериментальних групах

Рисунок 3.3.2 ілюструє, що незалежно від наявності коморбідної патології, здебільшого хворі на ПА мали значення ШКФ 60-90 мл/хв/1,73м², що відповідає ХХН 2 стадії.

Серед пацієнтів з коморбідним сполученням ЦД 2 типу та ПА більш ніж у половини хворих (61,4%) було виявлено ХХН 2 стадії. У 28,6% випадків серед хворих даної групи значення ШКФ було вище за 90 мл/хв/1,73м². Лише у 8,6% пацієнтів 1 групи було зафіксовано ХХН 3а стадії, а у 1 учасника дослідження було виявлено ХХН 3в стадії (1,4%). Більшість представників 2 групи (80%) характеризувались наявністю ХХН 2 стадії, а у решти значення ШКФ було вище за 90 мл/хв/1,73м².

Таблиця 3.3.2

Частотний розподіл за стадіями хронічної хвороби нирок в експериментальних групах, абс. (%):

Показники	1 група (n=70)	2 група (n=30)	χ^2	p

Хронічна хвороба нирок 1 стадії	20 (28,6)	6 (20,0)	4.674	0,198
Хронічна хвороба нирок 2 стадії	43 (61,4)	24 (80,0)		
Хронічна хвороба нирок 3А стадія	6 (8,6)	0 (0,0)		
Хронічна хвороба нирок 3В стадія	1 (1,4)	0 (0,0)		

Базуючись на даних, що наведені в таблиці 3.3.2, було зроблено висновок, що відсутній статистично достовірний вплив наявності коморбідної патології (ЦД 2 типу) у процесі розвитку подагричної нефропатії у хворих на ПА ($\chi^2=4.674$, $p=0,198$).

Нефропатія, як і ряд інших патологічних змін з боку різних органів та систем, є характерною для ПА та може залежати від різних особливостей розвитку даного захворювання (активність, тривалість захворювання).

Окрім цього, основним проявом ПА є ураження суглобів, що можуть проявлятися як клінічно (розвиток функціональних порушень), так і інструментально (рентгенологічні зміни).

Для визначення впливу тривалості ПА на формування різних об'єктивних проявів патології усіх пацієнтів з експериментальних груп було класифіковано на 4 групи: тривалість ПА < 6 років ($n=26$), 6-10 років ($n=33$), 11-15 років ($n=23$) та > 15 років ($n=18$). Отриманий розподіл представлений на рисунку 3.3.3.



Рисунок 3.3.3. Розподіл пацієнтів з ПА за тривалістю патології.

Першим параметром, що був проаналізований з точки зору тривалості ПА, були виявлені рентгенологічні зміни при рентгенографії стопи, за якими визначалась рентгенологічна стадія ПА. Більшість з досліджених пацієнтів (36%) не мали жодних рентгенологічних змін при рентгенографії стопи, характерних для ПА. Також, цікаво зауважити, що найменш розповсюдженою стала рентгенологічна стадія 1 (15%), тоді як рентгенологічна стадія 2 та 3 були представлені більшою кількістю пацієнтів: 28% та 21% відповідно.

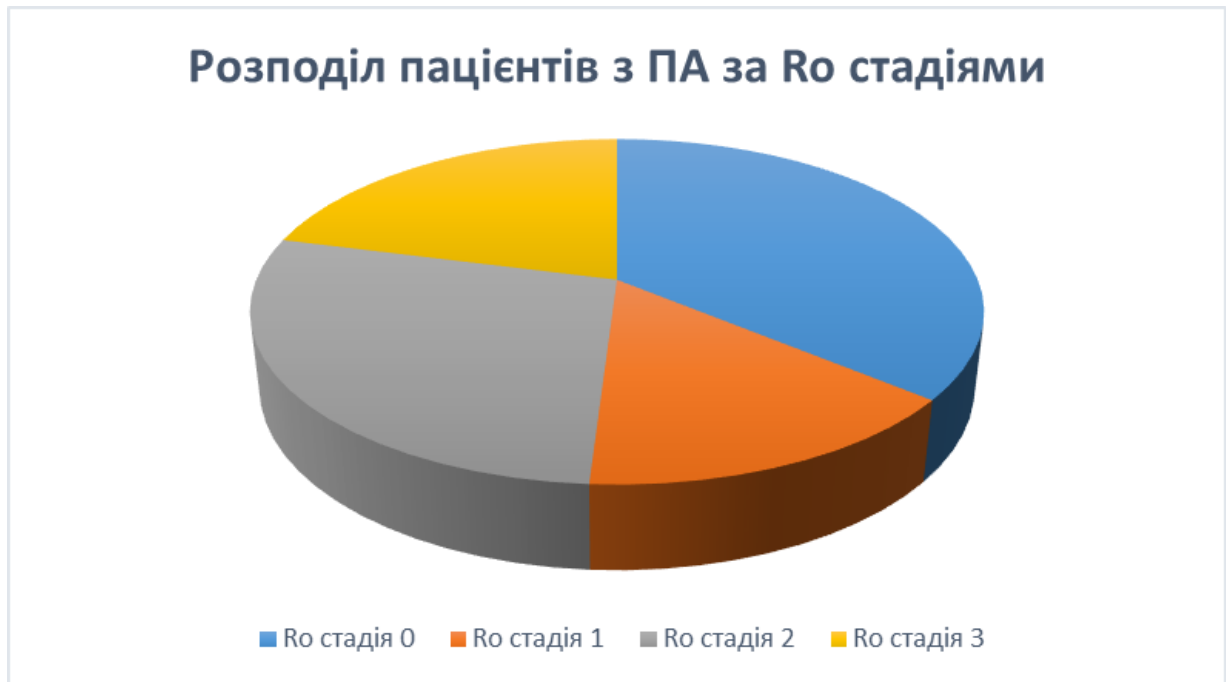


Рисунок 3.3.4 Розподіл пацієнтів з ПА за Ro стадіями.

Зіставивши розподіли пацієнтів за тривалістю ПА та за рентгенологічними стадіями патології було сформовано таблицю 3.3.3.

Таблиця 3.3.3

Частотний розподіл за Ro стадіями ПА в залежності від тривалості захворювання в експериментальних групах, абс. (%):

Показники	< 6 років	6-10 років	11-15 років	> 15 років	χ^2	p
Ro стадія 0	14 (53,8)	14 (42,4)	4 (17,4)	4 (22,2)	30.094	<0.001
Ro стадія 1	2 (7,7)	6 (18,2)	6 (26,1)	1 (5,6)		
Ro стадія 2	10 (38,5)	4 (12,1)	10 (43,5)	4 (22,2)		
Ro стадія 3	0 (0,0)	9(27,3)	3 (13,0)	9 (50)		

У жодного пацієнта з тривалістю ПА < 6 років не було виявлено Ro стадію 3. Потрібно зауважити, що серед пацієнтів, у яких при рентгенографії стопи було виявлено рентгенологічну стадію 1 однакова кількість хворих (по 38,9%) мали тривалість ПА < 6 років та 6-10 років. Серед учасників

дослідження з тривалістю ПА > 15 років у половини було виявлено рентгенологічну стадію 3 при рентгенографії стопи, тоді як рентгенологічну стадію 0 та R0 стадію 1 було визначено у 22,2% та 5,6% пацієнтів відповідно. Також таблиця 3.3.3 ілюструє, що було виявлено статистично достовірну залежність між тривалістю ПА та розвитком рентгенологічних змін при рентгенографії стопи ($\chi^2=30.094$, $p<0.001$).

Наступним етапом було дослідження впливу різних факторів на ПФС у хворих на ПА. Лише у 6% хворих не було виявлено функціональних порушень, у той час як більше половини учасників дослідження з ПА характеризувались наявністю ПФС I ст. Даний розподіл проілюстрований на рисунку 3.3.5.

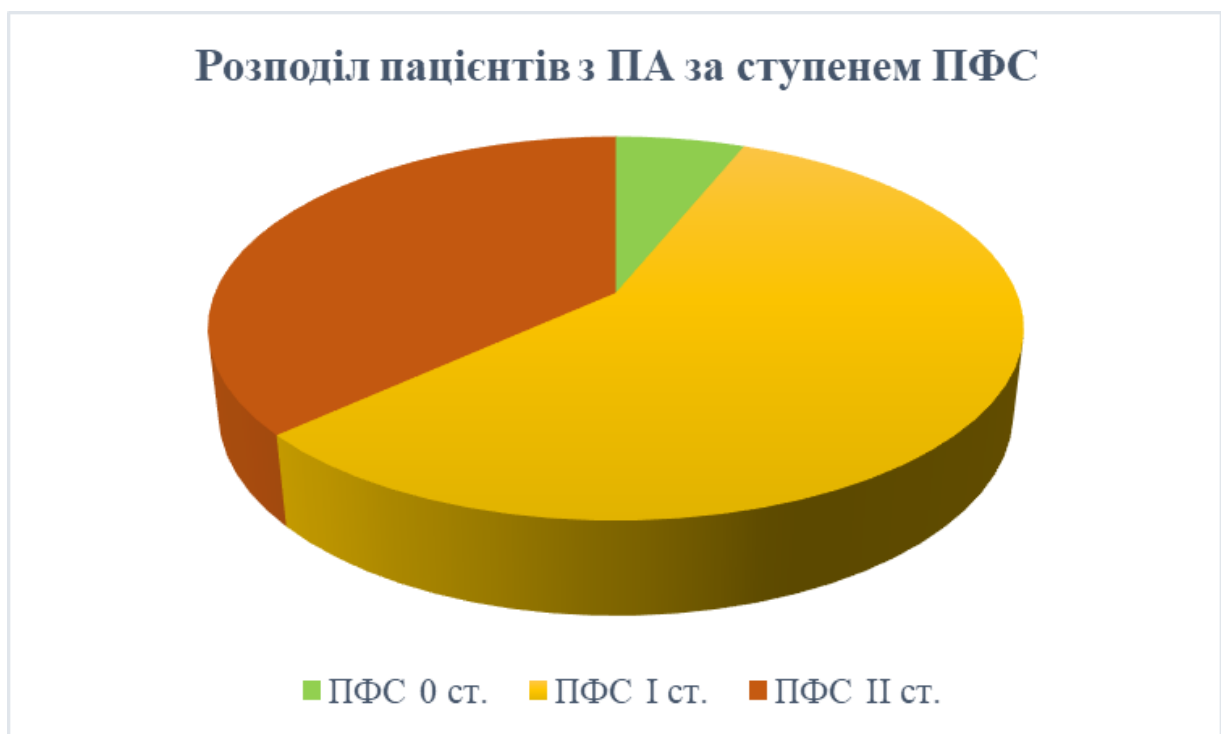


Рисунок 3.3.5. Розподіл пацієнтів з ПА за ступенем ПФС

Надалі було досліджено наявність статистично достовірного взаємозв'язку між ступенем ПФС та тривалістю ПА. Отримані данні представлені у таблиці 3.3.4.

Таблиця 3.3.4.

Частотний розподіл за ступенями ПФС в залежності від тривалості захворювання в експериментальних групах, абс. (%):

Показники	< 6 років	6-10 років	11-15 років	> 15 років	χ^2	p
ПФС 0 ст.	3 (11,5)	3 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	23.163	<0.001
ПФС I ст.	19 (73,1)	22 (66,7)	13 (56,5)	4 (22,2)		
ПФС II ст.	4 (15,4)	8 (24,2)	10 (43,5)	14 (77,8)		

Було виявлено статистично достовірний зв'язок між ступенем ПФС та тривалості захворювання на ПА ($\chi^2=27.103$, $p<0.001$). Усі пацієнти, у яких не було виявлено функціональних порушень суглобів, хворіли на ПА менше 10 років, а більшість (77,8%) учасників дослідження, з тривалістю захворювання на ПА > 15 років, мали ПФС II ст.

Таблиця 3.3.5.

Частотний розподіл за ступенями ПФС в залежності від Ro стадії ПА при рентгенографії стоп в експериментальних групах, абс. (%):

Показники	Ro стадія 0	Ro стадія 1	Ro стадія 2	Ro стадія 3	χ^2	p
ПФС 0 ст.	2 (5,6)	3 (20,0)	1 (3,6)	0 (0,0)	16.885	<0.01
ПФС I ст.	25 (69,4)	8 (53,3)	18 (64,3)	7 (33,3)		
ПФС II ст.	9 (25,0)	4 (26,7)	9 (32,1)	14 (66,7)		

Таблиця 3.3.5 ілюструє, що більшість пацієнтів (43,1%), що мали функціональні порушення I ступеню характеризувались відсутністю рентгенологічних змін при рентгенографії стоп, характерних для ПА. Також було виявлено, що більшість хворих з ПФС II ступеню (43,1%) мали

рентгенологічну стадію 3. В той же час 66,7% пацієнтів, у яких було виявлено узурації при рентгенографії стоп характеризувались наявністю функціональних порушень суглобів II ступеню. Аналіз отриманих даних підтвердив наявність статистично значущого зв'язку між рентгенологічними змінами, характерними для ПА при рентгенографії стопи та ступенем ПФС ($\chi^2=16.885$, $p<0.01$).

Наступним етапом було порівняння сприйняття інтенсивності больового синдрому у стані спокою та при рухах, оціненого за ВАШ, хворими на ПА в залежності від наявності коморбідної патології, тривалості захворювання, рентгенологічної стадії та ПФС. Було виявлено, що серед 100 досліджуваних пацієнтів з ПА середні бали за ВАШ у спокої та при рухах склали $4,5\pm 0,86$ та $5,59\pm 0,99$ відповідно.

Таблиця 3.3.6

Інтенсивність больового синдрому при спокої та рухах серед пацієнтів експериментальних груп, $M \pm SD$

Показники	Усі пацієнти з ПА (n=100)	1 група (n=70)	2 група (n=30)	$p_{1та2}$
ВАШ (спокій)	$4,5\pm 0,86$	$4,64\pm 0,78$	$4,17\pm 0,88$	0,396
ВАШ (при рухах)	$5,59\pm 0,99$	$5,76\pm 0,94$	$5,2\pm 1,16$	0,419

За даними, представленими в таблиці 3.3.6 було зазначено, що пацієнти з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА вище оцінювали інтенсивність больового синдрому за ВАШ у спокої та при рухах ($4,64\pm 0,78$ та $5,76\pm 0,94$ відповідно) у порівнянні з хворими з моноперебігом ПА ($4,17\pm 0,88$ та $5,2\pm 1,16$ відповідно). Однак дана теза не була підтверджена статистично ($p=0,396$ для оцінки за ВАШ у спокої та $p=0,419$ для оцінки за ВАШ при

рухах), а отже не були виявлено статистично достовірно впливу наявності коморбідної патології на інтенсивність больового синдрому у хворих на ПА.

Таблиця 3.3.7

Інтенсивність больового синдрому при спокої та рухах серед пацієнтів з різним ступенем ПФС, $M \pm SD$

Показники	ПФС 0 ст.	ПФС I ст.	ПФС II ст.
ВАШ (спокій)	3,33±0,42	4,28±0,86	5,06±0,77
ВАШ (при рухах)	4,33±0,53	5,26±0,91	6,33±0,87

Наступним параметром для виявлення впливу на інтенсивність больового синдрому у хворих на ПА стало ПФС. Закономірно, що найвищі оцінки за ВАШ як при спокої, так і при рухах, відмічали пацієнти з ПФС II ступеню – 5,06±0,77 та 6,33±0,87, відповідно. Найнижчу інтенсивність болю відмічали пацієнти з ПФС 0 ст., а саме 3,33±0,42 за ВАШ у спокою та 4,33±0,53 за ВАШ при рухах.

Достовірності до табл. 3.3.7. Інтенсивність больового синдрому при спокої та рухах серед пацієнтів з різним ступенем ПФС

Показники	ПФС 0 ст. та	ПФС 0 ст. та	ПФС I ст. та
	ПФС I ст.	ПФС II ст.	ПФС II ст.
ВАШ (спокій)	0,465	< 0,01	0,217
ВАШ (при рухах)	0,398	< 0,01	< 0,01

За результатами статистичного аналізу було виявлено достовірну різницю між рівнем інтенсивності больового синдрому за ВАШ у спокої та при рухах лише при порівнянні даних показників у хворих без значних функціональних порушень та з ПФС II ст. ($p < 0,01$). Оцінки болю пацієнтами

з ПА з ПФС 0 ступеню та ПФС I ступеню не мали статистично достовірної різниці ($p_{\text{спокій}}=0,465$ та $p_{\text{рухи}}=0,398$). Оцінка за ВАШ учасників дослідження з ПФС II ступеню була статистично вища ніж у хворих на ПА з ПФС I ступеню лише при порівнянні параметру при рухах ($p<0,01$).

Таблиця 3.3.8

Інтенсивність больового синдрому при спокої та рухах серед пацієнтів з різними Ro стадіями ПА, $M \pm SD$

Показники	Ro стадія 0	Ro стадія 1	Ro стадія 2	Ro стадія 3
ВАШ (спокої)	4,31±0,65	4,08±0,73	4,7±0,85	4,95±0,79
ВАШ (при рухах)	5,25±0,72	5,23±0,81	5,65±0,96	6,25±0,89

Таблиця 3.3.8 ілюструє, що найменшу інтенсивність больового синдрому відмічали пацієнти з рентгенологічною стадією 1 за ПА при рентгенографії стопи, як у спокої, так і при рухах – 4,08±0,73 та 5,23±0,81, відповідно. Однак, дана різниця була статистично достовірною лише при порівнянні цих параметрів з оцінками за ВАШ у хворих з рентгенологічною стадією 2 у спокої та учасників дослідження з рентгенологічною стадією 3 як у спокої та при рухах (усі $p<0,01$).

Також було доведено, що оцінка за ВАШ при рухах була вища у хворих на ПА з рентгенологічною стадією 3 ніж у хворих з рентгенологічною стадіями 0 та 2. Інші порівняння інтенсивності больового синдрому між хворими з різними рентгенологічними стадіями за ПА при рентгенографії стоп не дали статистично достовірної різниці.

Достовірності до табл. 3.3.8. Інтенсивність больового синдрому при спокої та рухах серед пацієнтів з різними Ro стадіями ПА

Показники	Ro ст. 0	Ro ст. 0	Ro ст. 0	Ro ст. 1	Ro ст. 1	Ro ст. 2
	та 1	та 2	та 3	та 2	та 3	та 3
ВАШ (спокій)	0,414	0,278	0,094	< 0,01	< 0,01	0,311
ВАШ (при рухах)	0,818	0,348	< 0,01	0,275	< 0,01	< 0,01

Таблиця 3.3.9

Інтенсивність больового синдрому при спокої та рухах серед пацієнтів з різною тривалістю ПА, $M \pm SD$

Показники	< 6 років	6-10 років	11-15 років	> 15 років
ВАШ (спокій)	3,84±0,58	4,32±0,75	4,63±0,72	5,44±0,93
ВАШ (при рухах)	4,74±0,69	5,36±0,84	5,53±0,91	6,75±1,12

При порівнянні інтенсивності болю за ВАШ серед хворих з різною тривалістю захворювання на ПА було виявлено, що пацієнти, що хворіють на ПА < 6 років відмічали менший біль як у спокої, так і при рухах у порівнянні з хворими з тривалістю захворювання 11-15 років (обидва $p < 0,01$) та >15 років (обидва $p < 0,001$). Пацієнти з анамнезом захворювання >15 років мали статистично достовірно вищі оцінки за ВАШ у порівнянні з учасниками дослідження, що хворіють на ПА 6-10 років як у спокої, так і при рухах ($p < 0,01$), а також з групою пацієнтів з тривалістю ПА 11-15 років лише при оцінці больового синдрому при рухах ($p < 0,01$).

Достовірності до табл. 3.3.9. Інтенсивність больового синдрому при спокої та рухах серед пацієнтів з різними Ro стадіями ПА

Показники	< 6 та	< 6 та	< 6 та >	6-10 та	6-10 та	11-15
	6-10	11-15	15	11-15	> 15	та > 15
	років	років	років	років	років	років
ВАШ (спокій)	0,371	< 0,01	< 0,001	0,482	< 0,01	0,117

ВАШ (при рухах)	0,462	< 0,01	< 0,001	0,551	< 0,01	< 0,01
-----------------	-------	--------	---------	-------	--------	--------

Порівняння інтенсивності больового синдрому пацієнтів з анамнезом захворювання 6-10 років з групами, що хворіли на ПА < 6 років та 11-15 років не дали статистично достовірних результатів.

Основою розвитку усіх патологічних змін при ПА є ГУ, тому оцінка рівня СК крові була однією з основних у ході даного дослідження. Було виявлено стійку ГУ в обох експериментальних групах – показник СК склав $515,7 \pm 91,59$ мкмоль/л у групі пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА та $496,4 \pm 77,61$ мкмоль/л серед хворих з моноперемігом ПА. Учасники дослідження з КГ характеризувались нормоурікемією – $299,0 \pm 29,21$ мкмоль/л.

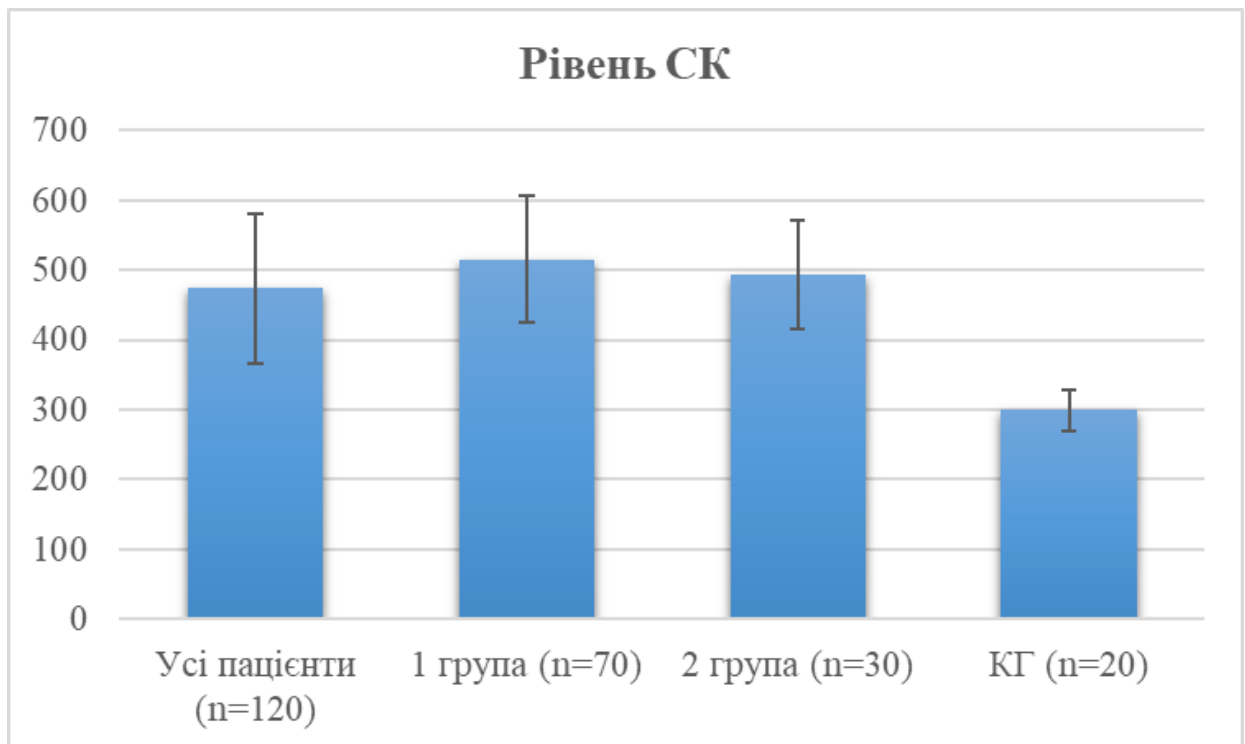


Рисунок 3.3.6. Рівні СК учасників дослідження

Закономірно, що рівні СК були вищі у 1 та 2 групах у порівнянні з даним показником серед представників КГ ($p < 0,001$). Також потрібно

зазначити, що не було виявлено статистично достовірного впливу наявності коморбідної патології на рівень урикемії у пацієнтів з ПА.

Достовірності до рисунку 3.3.6. Рівні СК учасників дослідження

Показники	1 та 2	1 та КГ	2 та КГ
СК	0,617	< 0,001	< 0,001

Висновки до розділу 3:

1. Статистично підтверджено вплив наявності метаболічно-асоційованої патології, як ЦД 2 типу або ПА, на розвиток та ступінь ожиріння ($p=0,023$). При цьому, значної відмінності між експериментальними групами виявлено не було, отже у процесі розвитку ожиріння метаболічного генезу ключову роль відіграє факт порушення обміну речовин, а не його вид чи наявність коморбідності. Аналогічного статистично достовірного підтвердження щодо розвитку ГХ виявлено не було.
2. Виявлено закономірне підвищення рівнів показників вуглеводного обміну на тлі коморбідної патології ЦД 2 типу у порівнянні з пацієнтами 2-ї групи та КГ ($p<0,001$). Також було констатовано статистично достовірно ($p<0,001$) вищий рівень показників, що характеризують формування ІР (інсулін, індекс НОМА-ІР) серед пацієнтів з моноперебігом ПА, у порівнянні з КГ при співставних рівнях глікемії та Hb1Ac, що говорить про вплив стійкої гіперурикемії на розвиток ІР.
3. Констатовано достовірну різницю між рівнями показників ліпидограми (окрім ЛПВЩ) при порівнянні хворих на комбіновану патологію ЦД 2 типу та ПА, з моноперебігом ПА та представників КГ ($p<0,001$). Представники 1-ї групи характеризувались найвищими значеннями ЗХ, Тг, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та КА, а найменші рівні даних лабораторних показників було отримано у представників КГ.
4. Статистично доведено, що рівні АМРК та хемерину залежать від наявності та виду метаболічних порушень. Найнижчі значення АМРК було відзначено серед хворих з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА ($p<0,0001$), а найнижчими показниками хемерину характеризувалась КГ ($p<0,0001$).
5. Констатовано значуще підвищення рівнів показників, що характеризують лабораторну активність патологічного процесу (ШОЕ, СРБ) серед пацієнтів з ПА в незалежності від наявності коморбідної патології у порівнянні з контрольною групою ($p<0,001$).

6. Статистично підтверджено наявність порушення функції нирок, що оцінювалось на значеннях креатиніну та ШКФ, у пацієнтів з ПА у порівнянні з КГ ($p < 0,001$). Достовірної різниці між тяжкістю нефропатії на тлі коморбідної патології ЦД 2 типу та серед хворих з моноперебігом ПА виявлено не було.
7. Виявлено статистично достовірні зв'язки між об'єктивними (тривалість захворювання, ПФС, Ro стадія за ПА при рентгенографії стоп) та суб'єктивними (оцінка болю за ВАШ у спокої та при рухах) проявами ПА.
8. Було відзначено відсутність впливу наявності коморбідної патології ЦД 2 типу на тлі ПА на ступінь гіперурикемії ($p = 0,617$) та доведено закономірне стійке підвищення рівнів СК у хворих з ПА у порівнянні з КГ ($p < 0,001$).

РОЗДІЛ 4

ВИЯВЛЕННЯ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ЗВ'ЯЗКІВ МІЖ ДОСЛІДЖУВАНИМИ ЛАБОРАТОРНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ З ІНШИМИ ПРОЯВАМИ ЦД 2 ТИПУ ТА ПА

Наступним етапом дослідження було виявлення кореляційних зв'язків між основними досліджуваними параметрами (АМРК, хемерин) з показниками вуглеводного, ліпідного, пуринового обмінів, об'єктивними та суб'єктивними характеристиками ПА.

4.1 Кореляційні зв'язки рівня АМРК з показниками вуглеводного та ліпідного видів обміну у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу з ПА та моноперебігом ПА.

Враховуючи важливу роль АМРК у вуглеводному обміні було проведено кореляційний аналіз значень даного параметра з такими показниками даного виду метаболізму: глюкоза натще, глікований гемоглобін, індекс НОМА-ІR, інсулін. Отримані взаємозв'язки між вищевказаними параметрами представлені на рисунку 4.1.1.

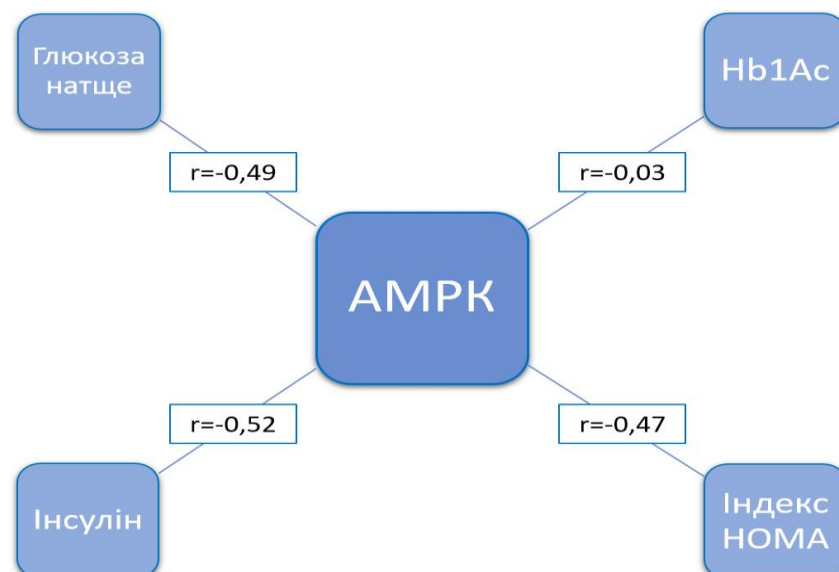


Рисунок 4.1.1. Кореляційні зв'язки між рівнями АМРК та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА.

Таблиця 4.1.1.

Кореляційні зв'язки між рівнями АМРК та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА

Показники		АМРК	Глюкоза натще	Hb1Ac	Інсулін	Індекс НОМА-IR
АМРК	r	1,0	-0,49	-0,03	-0,52	-0,47
	p	–	<0,005	0,748	<0,005	<0,0001
Глюкоза натще	r	-0,49	1,0	0,4	0,43	0,72
	p	<0,005	–	0,009	0,007	<0,0001
Hb1Ac	r	-0,03	0,4	1,0	0,32	0,25
	p	0,748	0,009	–	0,017	0,098
Інсулін	r	-0,52	0,43	0,32	1,0	0,93
	p	<0,005	0,007	0,017	–	<0,0001
Індекс НОМА-IR	r	-0,47	0,72	0,25	0,93	1,0
	p	<0,0001	<0,0001	0,098	<0,0001	–

При дослідженні результатів кореляційного аналізу рівня АМРК з показниками вуглеводного обміну у представників 1-ї групи було виявлено наявність зворотного кореляційного взаємозв'язку середньої сили АМРК з рівнем глікемії натще ($r = -0,49$, $p < 0,005$) та основними лабораторними індикаторами IP: рівнем інсуліну ($r = -0,52$, $p < 0,005$), індексом НОМА-IR ($r = -0,47$, $p < 0,0001$). Статистично достовірного взаємозв'язку між рівнями АМРК та Hb1Ac виявлено не було ($r = -0,03$, $p = 0,748$).

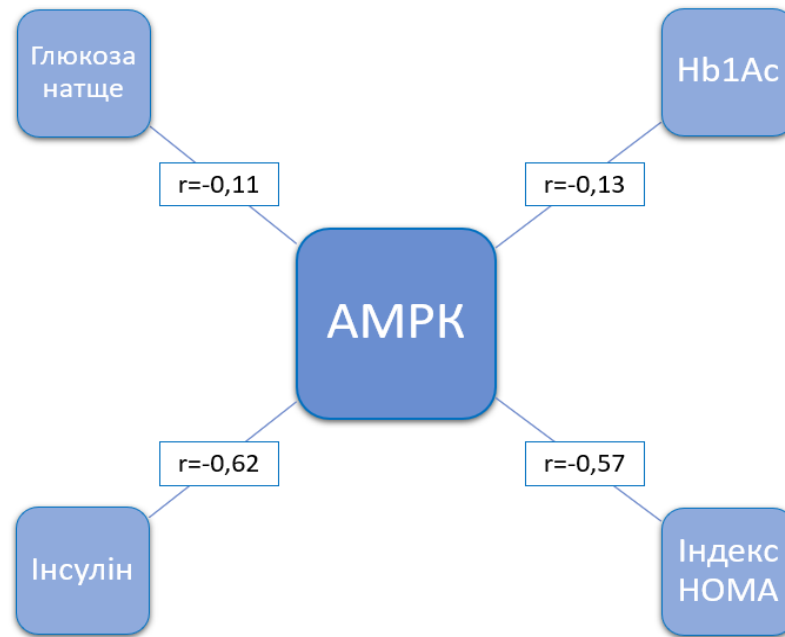


Рисунок 4.1.2. Кореляційні зв'язки між рівнями АМРК та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з моноперевігом ПА.

Таблиця 4.1.2.

Кореляційні зв'язки між рівнями АМРК та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з моноперевігом ПА

Показники		АМРК	Глюкоза натще	Нb1Ac	Інсулін	Індекс НОМА-IR
АМРК	r	1,0	-0,11	-0,13	-0,62	-0,57
	p	–	0,702	0,683	<0,05	<0,05
Глюкоза натще	r	-0,11	1,0	0,16	0,23	0,74
	p	0,702	–	0,617	0,484	<0,001
Нb1Ac	r	-0,13	0,16	1,0	-0,15	0,03
	p	0,683	0,617	–	0,726	0,783
Інсулін	r	-0,62	0,23	-0,15	1,0	0,8
	p	<0,05	0,484	0,726	–	<0,0001
Індекс	r	-0,57	0,74	0,03	0,8	1,0

НОМА-IR	p	<0,05	<0,001	0,783	<0,0001	–
---------	---	-------	--------	-------	---------	---

Виходячи з даних, представлених у таблиці 4.1.2 було встановлено наявність зворотнього кореляційного взаємозв'язку середньої сили між рівнем АМПК та значеннями інсуліну ($r = -0,62$, $p < 0,05$) та індексу НОМА-IR ($r = -0,57$, $p < 0,05$) у пацієнтів з моноперебігом ПА. Показники глікемії натще та Hb1Ac серед представників 2 групи не мали статистичного значимої кореляції з рівнями АМПК ($r = -0,11$, $p = 0,732$ та $r = -0,13$, $p = 0,683$ відповідно).

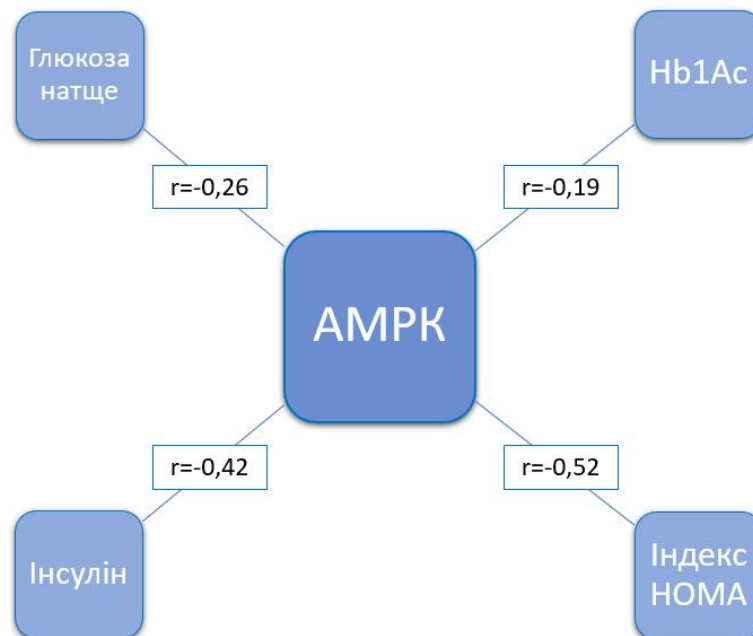


Рисунок 4.1.3. Кореляційні зв'язки між рівнями АМПК та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів КГ.

Таблиця 4.1.3.

Кореляційні зв'язки між рівнями АМПК та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів КГ

Показники	АМПК	Глюкоза натще	Hb1Ac	Інсулін	Індекс НОМА-IR
-----------	------	---------------	-------	---------	----------------

АМРК	r	1,0	-0,26	-0,19	-0,42	-0,52
	p	–	0,702	0,683	<0,05	<0,05
Глюкоза натще	r	-0,26	1,0	0,21	0,29	0,78
	p	0,702	–	0,516	0,216	<0,001
Hb1Ac	r	-0,19	0,21	1,0	-0,11	0,17
	p	0,683	0,516	–	0,751	0,672
Інсулін	r	-0,42	0,29	-0,11	1,0	0,71
	p	<0,05	0,216	0,751	–	<0,001
Індекс НОМА-IR	r	-0,52	0,78	0,17	0,71	1,0
	p	<0,05	<0,001	0,672	<0,001	–

Дослідження кореляційних зв'язків між рівнем АМРК та показниками вуглеводного обміну у представників КГ показало аналогічні результати, як і в групі пацієнтів з моноперобігом ПА. Було виявлено наявність зворотних кореляційних взаємозв'язків середньої сили між значеннями АМРК та рівнями інсуліну ($r = -0,42$, $p < 0,05$) та індексу НОМА-IR ($r = -0,52$, $p < 0,05$).

Вищенаведені дані щодо кореляційних взаємозв'язків між рівнями АМРК та показниками вуглеводного обміну серед представників різних груп представлено на рисунку 4.1.4.

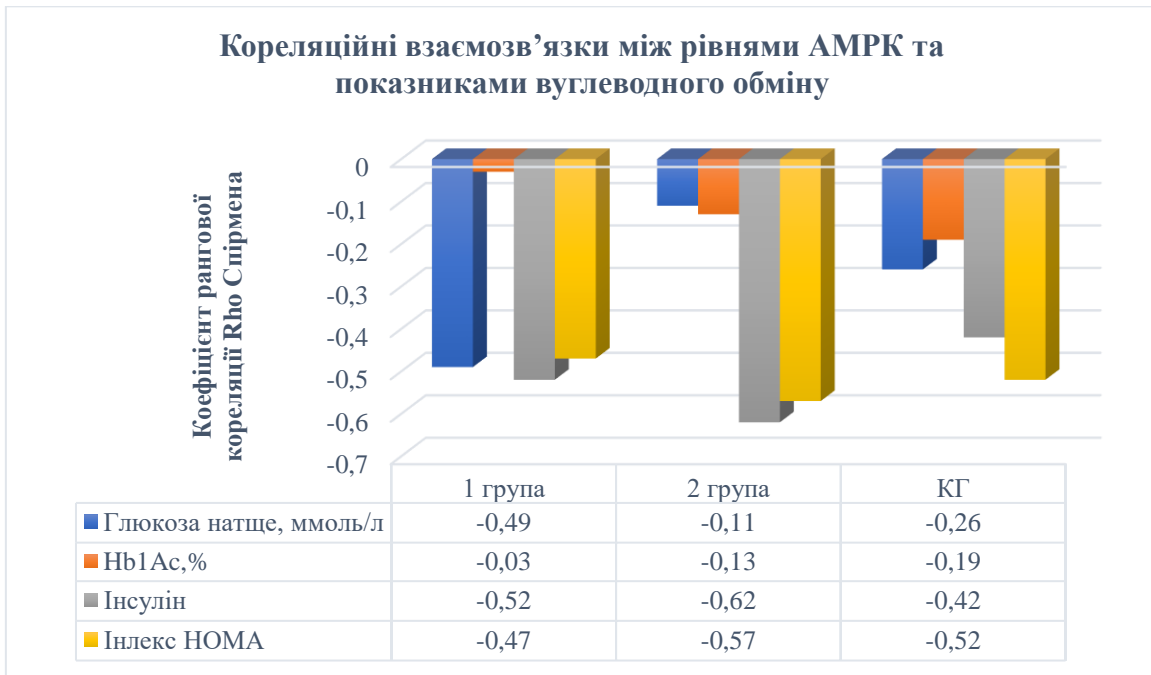


Рисунок 4.1.4. Кореляційні взаємозв'язки між рівнями АМРК та показниками вуглеводного обміну.

Надалі було проведено кореляційний аналіз між показниками ліпідного обміну та рівнем АМРК. Для цього було відібрано наступні параметри: ЗХ, Тг, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, КА.

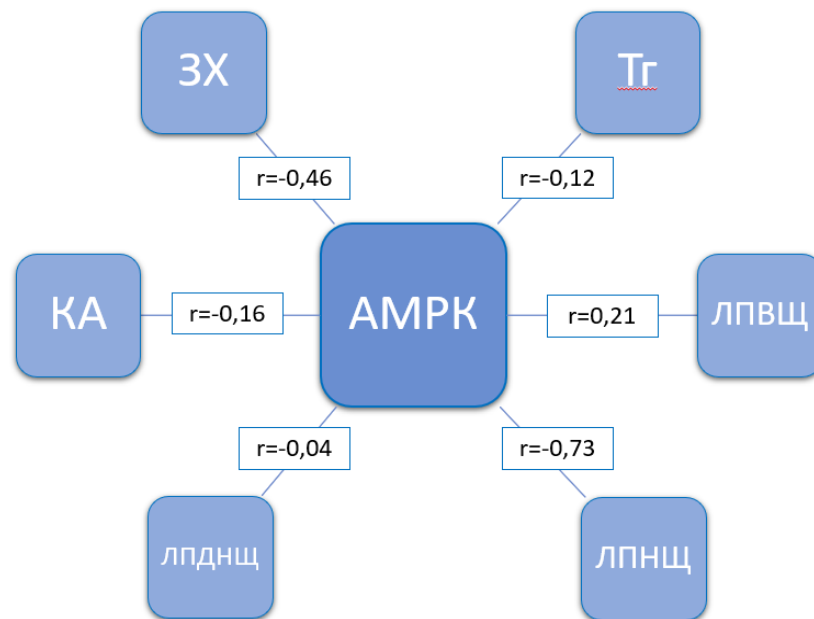


Рисунок 4.1.5. Кореляційні зв'язки між рівнями АМРК та показниками ліпідного обміну у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА.

Таблиця 4.1.4.

Кореляційні зв'язки між рівнями АМРК та показниками ліпідного обміну у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА

Показники		АМРК	ЗХ	ТГ	ЛПВЩ	ЛПНЩ	ЛПДНЩ	КА
АМРК	r	1,0	-0,46	-0,12	0,21	-0,73	-0,04	-0,16
	p	–	0,008	0,587	0,043	<0,001	0,743	0,544
ЗХ	r	-0,46	1,0	0,17	-0,14	0,32	0,22	0,39
	p	0,008	–	0,522	0,456	0,152	0,372	0,109
ТГ	r	-0,12	0,17	1,0	-0,81	0,18	0,31	0,65
	p	0,587	0,522	–	<0,001	0,498	0,217	<0,001
ЛПВЩ	r	0,21	-0,14	-0,81	1,0	0,08	0,11	0,43
	p	0,043	0,456	<0,001	–	0,781	0,662	0,038
ЛПНЩ	r	-0,73	0,32	0,18	0,08	1,0	0,52	0,49
	p	<0,001	0,152	0,498	0,781	–	0,025	0,027
ЛПДНЩ	r	-0,04	0,22	0,31	0,11	0,52	1,0	0,6
	p	0,743	0,372	0,217	0,662	0,025	–	<0,001
КА	r	-0,16	0,39	0,65	0,43	0,49	0,6	1,0
	p	0,544	0,109	<0,001	0,038	0,027	<0,005	–

Згідно даних, наведених у таблиці 4.1.4 було виявлено наявність сильного зворотного кореляційного зв'язку між рівнем АМРК та значення ЛПНЩ ($r = -0,73$, $p < 0,001$), а також взаємозв'язку середньої сили між АМРК та ЗХ ($r = -0,46$, $p = 0,008$). За результатами проведеного аналізу не було знайдено статистично достовірних кореляційних зв'язків між рівнем АМРК та такими показниками ліпідного обміну такими, як ТГ ($r = -0,12$, $p = 0,587$),

ЛПВЩ ($r = 0,21$, $p = 0,043$), ЛПДНЩ ($r = -0,04$, $p = 0,743$) та КА ($r = -0,16$, $p = 0,544$).

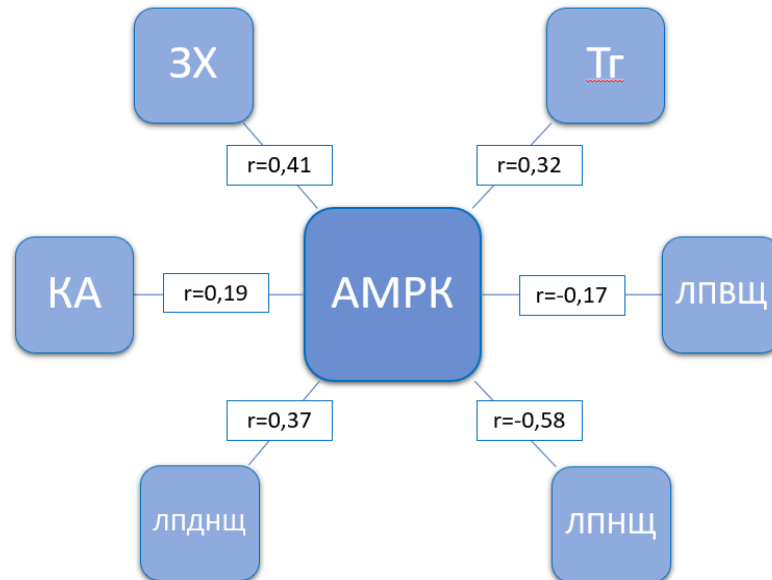


Рисунок 4.1.6. Кореляційні зв'язки між рівнями АМРК та показниками ліпідного обміну у пацієнтів з моноперемігом ПА.

Таблиця 4.1.5.

Кореляційні зв'язки між рівнями АМРК та показниками ліпідного обміну у пацієнтів з моноперемігом ПА

Показники		АМРК	ЗХ	ТГ	ЛПВЩ	ЛПНЩ	ЛПДНЩ	КА
АМРК	r	1,0	0,41	0,32	-0,17	-0,58	0,37	0,19
	p	–	0,009	0,047	0,462	0,006	0,035	0,513
ЗХ	r	0,41	1,0	0,14	-0,18	0,26	0,2	0,42
	p	0,009	–	0,553	0,428	0,251	0,303	0,018
ТГ	r	0,32	0,14	1,0	-0,72	0,23	0,28	0,69
	p	0,047	0,553	–	<0,001	0,417	0,296	<0,001
ЛПВЩ	r	-0,17	-0,18	-0,72	1,0	0,05	0,17	0,47

	p	0,462	0,428	<0,001	–	0,811	0,603	0,035
ЛПНЦ	r	-0,58	0,26	0,23	0,05	1,0	0,49	0,44
	p	0,006	0,251	0,417	0,811	–	0,023	0,024
ЛПДНЦ	r	0,37	0,2	0,28	0,17	0,49	1,0	0,64
	p	0,035	0,303	0,296	0,603	0,023	–	<0,005
КА	r	0,19	0,42	0,69	0,47	0,44	0,64	1,0
	p	0,513	0,018	<0,001	0,035	0,024	<0,005	–

На відміну від аналізу взаємозв'язків АМРК із показниками вуглеводного обміну, кореляційний аналіз АМРК та показників ліпідного метаболізму проілюстрували більшу різницю між 1-ю та 2-ю експериментальними групами. За даними, представленими у таблиці 4.1.5, мають місце прямі кореляційні зв'язки середньої з рівнем АМРК показники ЗХ ($r = 0,41$, $p = 0,009$), ТГ ($r = 0,32$, $p = 0,087$) та ЛПДНЦ ($r = 0,37$, $p = 0,035$). Також було отримано зворотній взаємозв'язок середньої сили з показником ЛПНЦ ($r = -0,58$, $p = 0,006$).

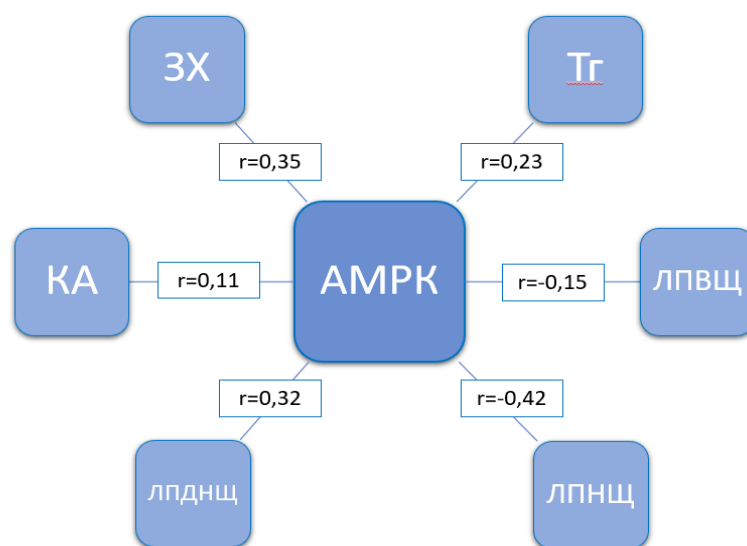


Рисунок 4.1.7. Кореляційні зв'язки між рівнями АМРК та показниками ліпідного обміну у представників КГ.

Таблиця 4.1.6.

Кореляційні зв'язки між рівнями АМРК та показниками ліпідного обміну у представників КГ

Показники		АМРК	ЗХ	ТГ	ЛПВЩ	ЛПНЩ	ЛПДНЩ	КА
АМРК	r	1,0	0,35	0,23	-0,15	-0,42	0,32	0,11
	p	–	0,012	0,098	0,542	0,037	0,044	0,591
ЗХ	r	0,35	1,0	0,15	-0,24	0,24	0,27	0,49
	p	0,012	–	0,528	0,397	0,278	0,252	0,022
ТГ	r	0,23	0,15	1,0	-0,77	0,19	0,23	0,66
	p	0,098	0,528	–	<0,001	0,466	0,218	<0,005
ЛПВЩ	r	-0,15	-0,24	-0,77	1,0	0,09	0,15	0,52
	p	0,542	0,397	<0,001	–	0,779	0,655	0,024
ЛПНЩ	r	-0,42	0,24	0,19	0,09	1,0	0,57	0,47
	p	0,037	0,278	0,466	0,779	–	0,016	0,021
ЛПДНЩ	r	0,32	0,27	0,23	0,15	0,57	1,0	0,62
	p	0,044	0,252	0,218	0,655	0,016	–	<0,005
КА	r	0,11	0,022	0,66	0,52	0,47	0,62	1,0
	p	0,591	0,69	<0,005	0,024	0,021	<0,005	–

Таблиця 4.1.6 ілюструє, що кореляційні зв'язки між рівнем АМРК у КГ майже аналогічні таким у 2-й групі. Так, мають місце прямі взаємозв'язки середньої сили між рівнями АМРК та ЗХ ($r = 0,35$, $p = 0,012$), та ЛПДНЩ ($r = 0,32$, $p = 0,044$) та зворотній зв'язок середньої сили з рівнем ЛПНЩ ($r = -0,42$, $p = 0,037$). Кореляції високої або середньої сили між показниками АМРК та ТГ серед представників КГ виявлено не було.

На рисунку 4.1.8 узагальнено дані щодо кореляції рівня АМРК з показниками ліпідного обміну у різних групах.

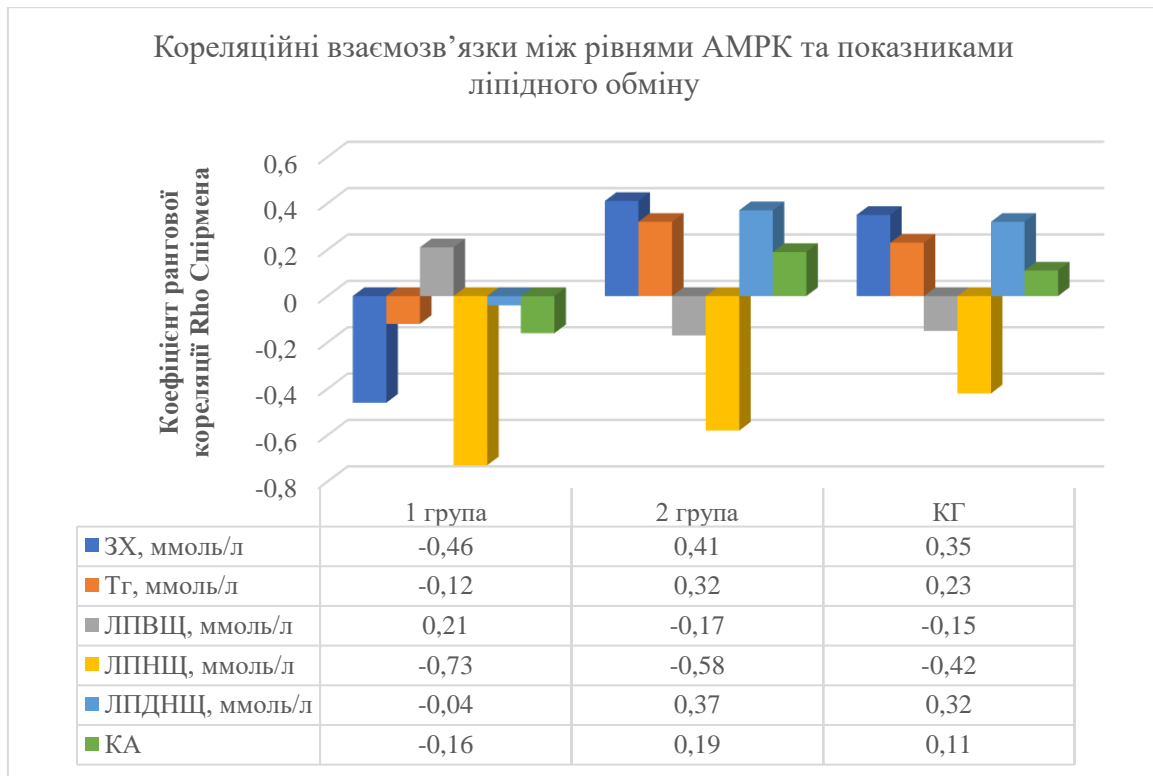


Рисунок 4.1.8. Кореляційні взаємозв'язки між рівнями АМРК та показниками ліпідного обміну

4.2 Кореляційні зв'язки рівня хемерину з показниками вуглеводного та ліпідного видів обміну у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу з ПА та моноперебігом ПА.

Аналогічний до дослідження рівнів АМРК аналіз був проведений щодо виявлення кореляційних зв'язків між показниками вуглеводного та ліпідного обміну з іншим досліджуваним маркером метаболічних порушень – хемерином. На рисунку 4.2.1 проілюстровано взаємозв'язки даного параметру із показниками вуглеводного обміну у пацієнтів із коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА.

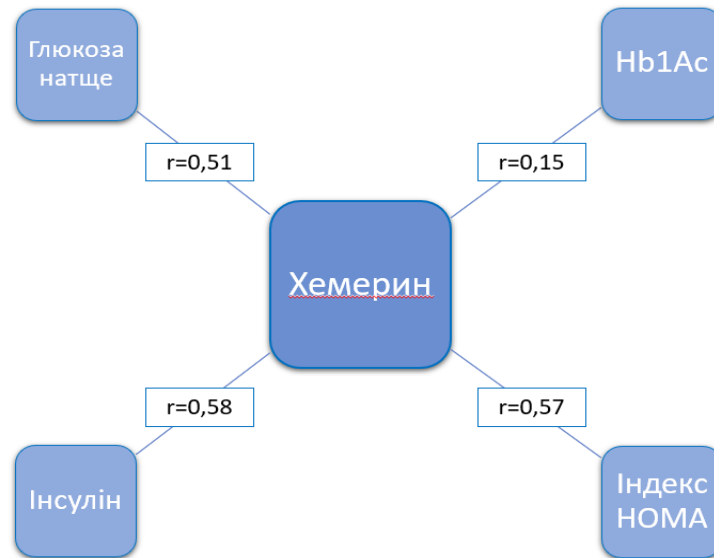


Рисунок 4.2.1. Кореляційні зв'язки між рівнями хемерину та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА.

Таблиця 4.2.1.

Кореляційні зв'язки між рівнями хемерину та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА

Показники		Хемерин	Глюкоза натще	Hb1Ac	Інсулін	Індекс НОМА-IR
Хемерин	r	1,0	0,51	0,15	0,48	0,57
	p	–	<0,05	0,748	<0,05	<0,05
Глюкоза натще	r	0,51	1,0	0,4	0,43	0,72
	p	<0,05	–	0,009	0,007	<0,0001
Hb1Ac	r	0,15	0,4	1,0	0,32	0,25
	p	0,748	0,009	–	0,017	0,098
Інсулін	r	0,48	0,43	0,32	1,0	0,93
	p	<0,05	0,007	0,017	–	<0,0001

Індекс	r	0,57	0,72	0,25	0,93	1,0
НОМА-IR	p	<0,05	<0,0001	0,098	<0,0001	–

У ході кореляційного аналізу у представників 1-ї групи було визначено наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили між значеннями хемерину та рівнями інсуліну ($r = 0,58$, $p < 0,05$), індексу НОМА-IR ($r = 0,57$, $p < 0,05$), глюкози натще ($r = 0,51$, $p < 0,05$). Вірогідного взаємозв'язку між показниками хемерину та Hb1Ac у пацієнтів 1-ї групи виявлено не було.

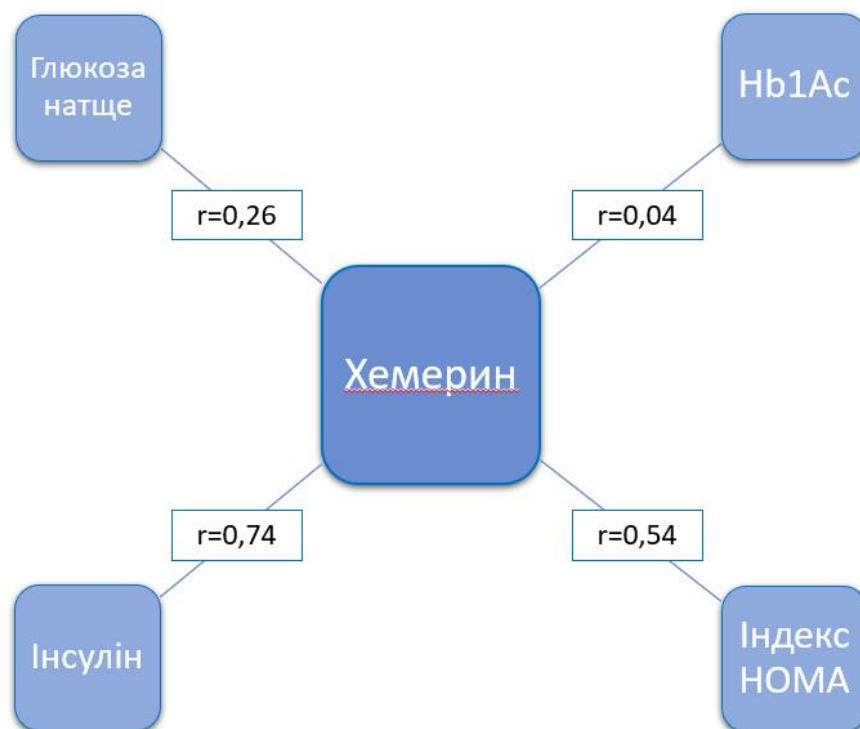


Рисунок 4.2.2. Кореляційні зв'язки між рівнями хемерину та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з моноперемігом ПА.

Таблиця 4.2.2.

Кореляційні зв'язки між рівнями хемерину та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з моноперемігом ПА

Показники	Хемерин	Глюкоза	Hb1Ac	Інсулін	Індекс
-----------	---------	---------	-------	---------	--------

			натще			НОМА-IR
Хемерин	r	1,0	0,26	0,04	0,74	0,54
	p	–	0,417	0,852	<0,05	<0,05
Глюкоза натще	r	0,26	1,0	0,16	0,23	0,74
	p	0,417	–	0,617	0,484	<0,001
Hb1Ac	r	0,04	0,16	1,0	-0,15	0,03
	p	0,852	0,617	–	0,726	0,783
Інсулін	r	0,74	0,23	-0,15	1,0	0,8
	p	<0,05	0,484	0,726	–	<0,0001
Індекс НОМА-IR	r	0,54	0,74	0,03	0,8	1,0
	p	<0,05	<0,001	0,783	<0,0001	–

Серед лабораторних показників хворих з моноперевігом ПА має місце сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнями хемерину та інсуліну ($r = 0,74$, $p < 0,05$). Також у ході статистичного аналізу було відзначено наявність прямого вірогідного взаємозв'язку між значеннями хемерину та індексом НОМА-IR у представників 2-ї групи ($r = 0,54$, $p < 0,05$). Статистично достовірного взаємозв'язку між рівнями хемерину та показниками глікемії натще та Hb1Ac виявлено не було.



Рисунок 4.2.3. Кореляційні зв'язки між рівнями хемерину та показниками вуглеводного обміну у представників КГ.

Таблиця 4.2.3.

Кореляційні зв'язки між рівнями хемерину та показниками вуглеводного обміну у представників КГ

Показники		Хемерин	Глюкоза натще	Hb1Ac	Інсулін	Індекс НОМА-IR
Хемерин	r	1,0	0,22	0,09	0,47	0,42
	p	–	0,478	0,763	<0,05	<0,05
Глюкоза натще	r	0,22	1,0	0,21	0,29	0,78
	p	0,478	–	0,516	0,216	<0,001
Hb1Ac	r	0,09	0,21	1,0	-0,11	0,17
	p	0,763	0,516	–	0,751	0,672
Інсулін	r	0,47	0,29	-0,11	1,0	0,71
	p	<0,05	0,216	0,751	–	<0,001
Індекс НОМА-IR	r	0,42	0,78	0,17	0,71	1,0
	p	<0,05	<0,001	0,672	<0,001	–

Кореляційний аналіз показників учасників дослідження з КГ виявив наявність прямих кореляційних зв'язків між рівнями хемерину та показників ІР: інсуліном ($r = 0,47$, $p < 0,05$) та індексом НОМА-IR ($r = 0,42$, $p < 0,05$). Як і при дослідженні 2-ї групи, показники глікемії натще та Hb1Ac не мали вірогідного взаємозв'язку із значеннями хемерину у представників КГ.

Коефіцієнти кореляції між рівнями хемерину та показниками вуглеводного метаболізму представлено у порівняльній гістограмі між різними досліджуваними групами на рисунку 4.2.4.

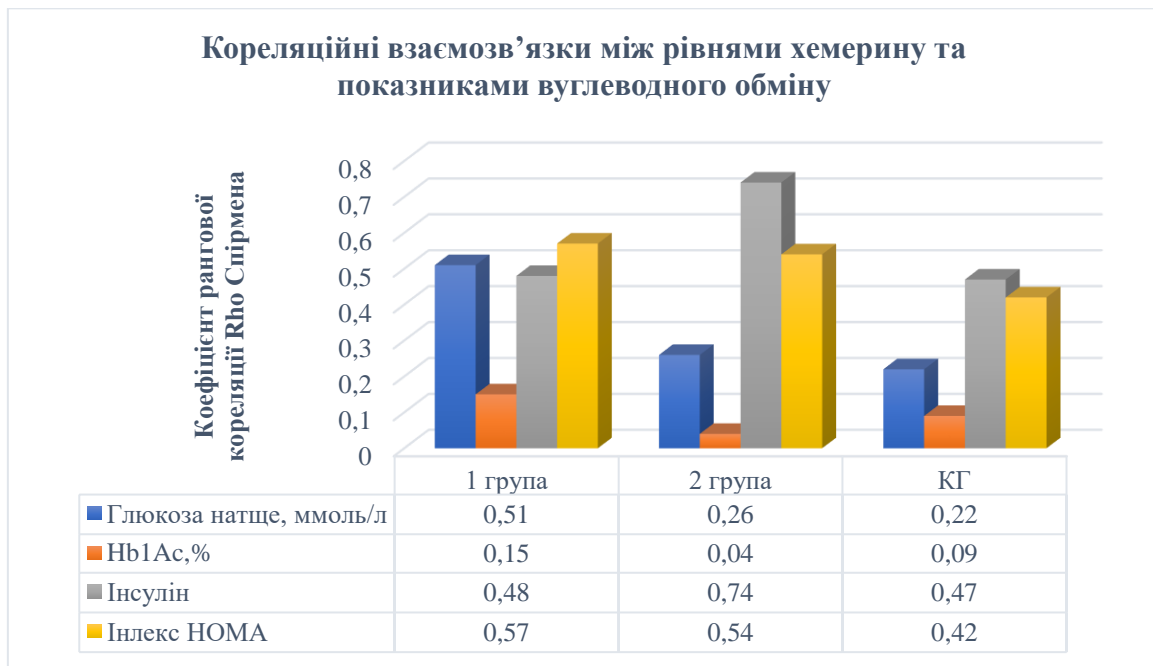


Рисунок 4.2.4. Кореляційні взаємозв'язки між рівнями хемерину та показниками вуглеводного обміну.

Наступним етапом було проведено кореляційний аналіз між рівнями хемерину та показників ліпідного обміну.

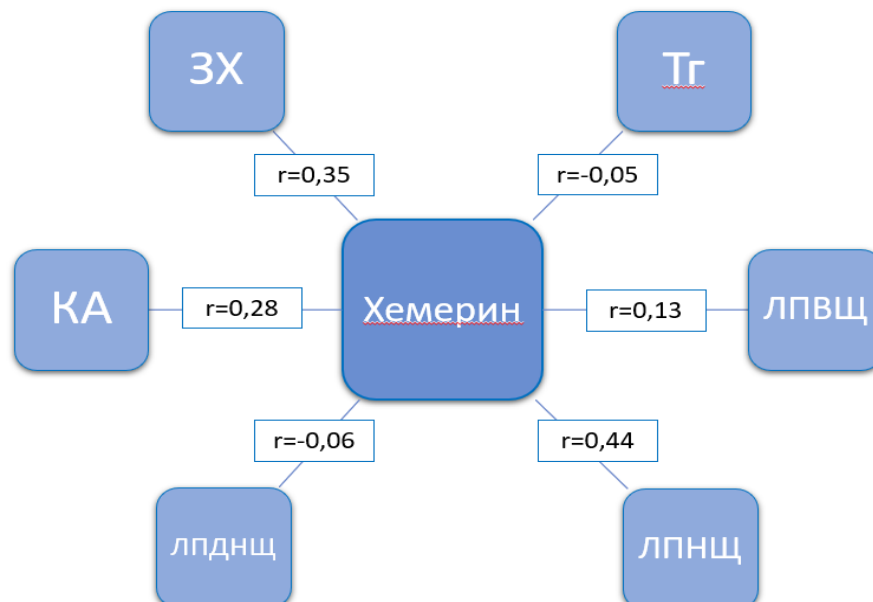


Рисунок 4.2.5. Кореляційні зв'язки між рівнями хемерину та показниками ліпідного обміну у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА.

Таблиця 4.2.4.

Кореляційні зв'язки між рівнями хемерину та показниками ліпідного обміну у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА

Показники		Хемерин	ЗХ	ТГ	ЛПВЩ	ЛПНЩ	ЛПДНЩ	КА
Хемерин	r	1,0	0,35	-0,05	0,13	0,44	-0,06	0,28
	p	–	0,038	0,785	0,627	<0,05	0,771	0,544
ЗХ	r	0,35	1,0	0,17	-0,14	0,32	0,22	0,39
	p	0,038	–	0,522	0,456	0,152	0,372	0,109
ТГ	r	-0,05	0,17	1,0	-0,81	0,18	0,31	0,65
	p	0,785	0,522	–	<0,001	0,498	0,217	<0,001
ЛПВЩ	r	0,13	-0,14	-0,81	1,0	0,08	0,11	0,43
	p	0,627	0,456	<0,001	–	0,781	0,662	0,038
ЛПНЩ	r	0,44	0,32	0,18	0,08	1,0	0,52	0,49
	p	<0,05	0,152	0,498	0,781	–	0,025	0,027
ЛПДНЩ	r	-0,06	0,22	0,31	0,11	0,52	1,0	0,6
	p	0,771	0,372	0,217	0,662	0,025	–	<0,005
КА	r	0,28	0,39	0,65	0,43	0,49	0,6	1,0
	p	0,544	0,109	<0,001	0,038	0,027	<0,005	–

Згідно даних, представлених у таблиці 4.2.4 має місце прямий кореляційний зв'язок середньої сили між значеннями хемерину та рівнями ЗХ ($r = 0,35$, $p=0,038$) та ЛПНЩ ($r = 0,44$, $p < 0,05$) у пацієнтів 1-ї групи. Між іншими показниками ліпідного обміну та хемерину серед хворих з комбінованою патологією ЦД 2 типу та ПА не було відмічено вірогідних взаємозв'язків.

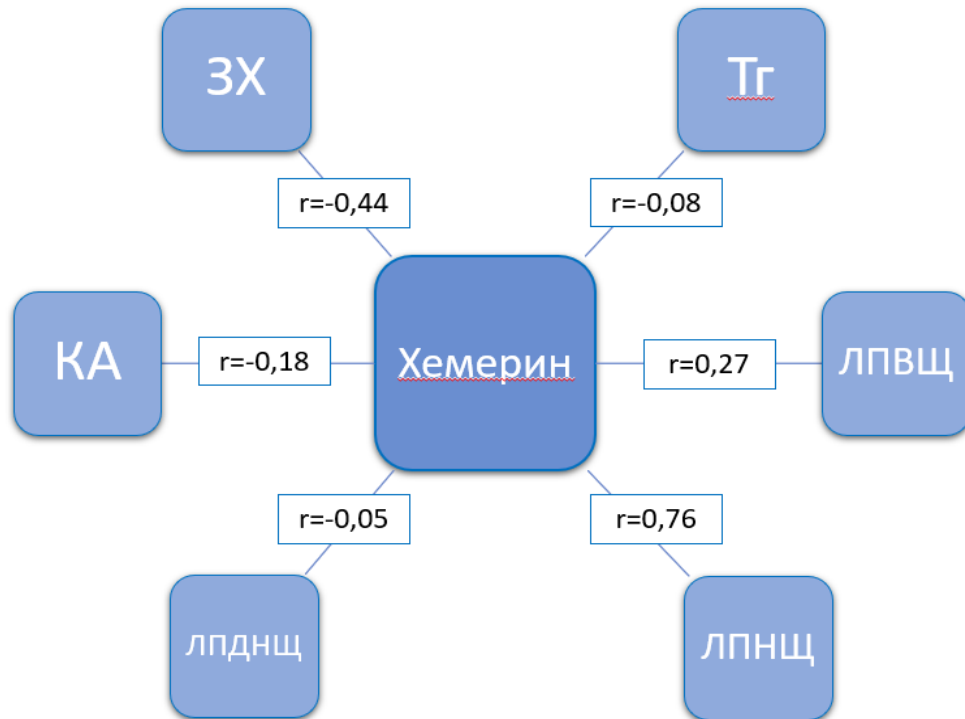


Рисунок 4.2.6. Кореляційні зв'язки між рівнями хемерину та показниками ліпідного обміну у пацієнтів з моноперемігом ПА.

Таблиця 4.2.5.

Кореляційні зв'язки між рівнями хемерину та показниками ліпідного обміну у пацієнтів з моноперемігом ПА

Показники	Хемерин	ЗХ	ТГ	ЛПВЩ	ЛПНЩ	ЛПДНЩ	КА	
Хемерин	r	1,0	-0,44	-0,08	0,27	0,76	-0,05	-0,18
	p	–	0,008	0,726	0,232	<0,001	0,787	0,176
ЗХ	r	-0,44	1,0	0,17	-0,14	0,32	0,22	0,39
	p	0,008	–	0,522	0,456	0,152	0,372	0,109
ТГ	r	-0,08	0,17	1,0	-0,81	0,18	0,31	0,65
	p	0,726	0,522	–	<0,001	0,498	0,217	<0,001
ЛПВЩ	r	0,27	-0,14	-0,81	1,0	0,08	0,11	0,43

	p	0,232	0,456	<0,001	–	0,781	0,662	0,038
ЛПНЦ	r	0,76	0,32	0,18	0,08	1,0	0,52	0,49
	p	<0,001	0,152	0,498	0,781	–	0,025	0,027
ЛПДНЦ	r	-0,05	0,22	0,31	0,11	0,52	1,0	0,6
	p	0,787	0,372	0,217	0,662	0,025	–	<0,005
КА	r	-0,18	0,39	0,65	0,43	0,49	0,6	1,0
	p	0,176	0,109	<0,001	0,038	0,027	<0,005	–

У хворих з моноперемігом подагри при кореляційному аналізі показників ліпідного обміну зі значеннями хемерину відмічено наявність сильного прямого взаємозв'язку із рівнем ЛПНЦ ($r = 0,76$, $p < 0,001$), а також виявлено вірогідний зворотний зв'язок між хемерином та ЗХ ($r = -0,44$, $p = 0,008$). Статистичне порівняння інших показників із рівнем хемерину не виявило сильних кореляцій та взаємозв'язків середньої сили.

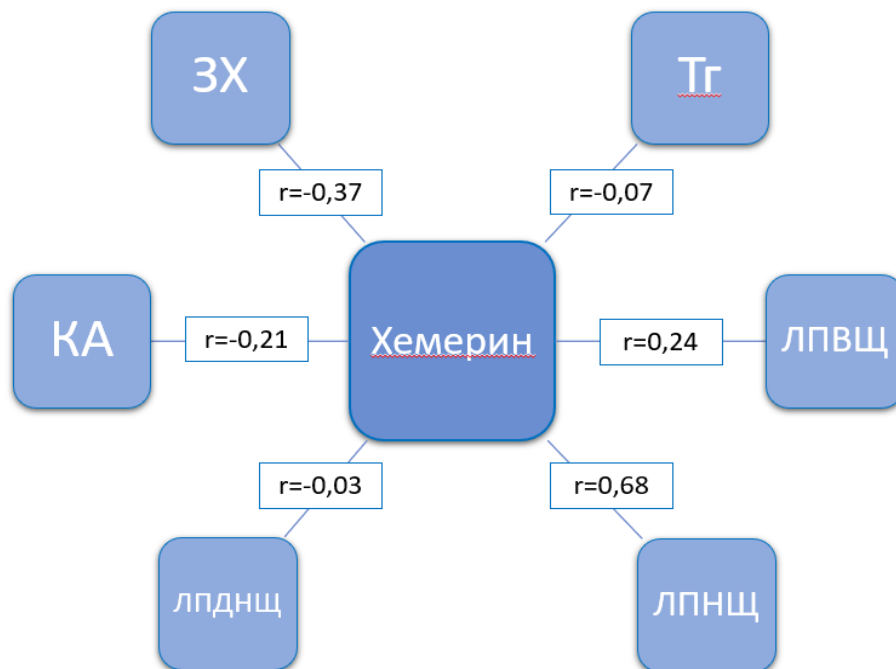


Рисунок 4.2.7. Кореляційні зв'язки між рівнями хемерину та показниками ліпідного обміну у представників КГ.

Таблиця 4.2.6.

Кореляційні зв'язки між рівнями хемерину та показниками ліпідного обміну у представників КГ

Показники		Хемерин	ЗХ	ТГ	ЛПВЩ	ЛПНЩ	ЛПДНЩ	КА
Хемерин	r	1,0	-0,37	-0,07	0,24	0,68	-0,03	-0,21
	p	–	0,027	0,732	0,279	<0,005	0,824	0,311
ЗХ	r	-0,37	1,0	0,15	-0,24	0,24	0,27	0,49
	p	0,027	–	0,528	0,397	0,278	0,252	0,022
ТГ	r	-0,07	0,15	1,0	-0,77	0,19	0,23	0,66
	p	0,732	0,528	–	<0,001	0,466	0,218	<0,005
ЛПВЩ	r	0,24	-0,24	-0,77	1,0	0,09	0,15	0,52
	p	0,279	0,397	<0,001	–	0,779	0,655	0,024
ЛПНЩ	r	0,68	0,24	0,19	0,09	1,0	0,57	0,47
	p	<0,005	0,278	0,466	0,779	–	0,016	0,021
ЛПДНЩ	r	-0,03	0,27	0,23	0,15	0,57	1,0	0,62
	p	0,824	0,252	0,218	0,655	0,016	–	<0,005
КА	r	-0,21	0,022	0,66	0,52	0,47	0,62	1,0
	p	0,311	0,69	<0,005	0,024	0,021	<0,005	–

Відповідно до результатів, представлених у таблиці 4.2.6, кореляційні зв'язки рівня хемерину з показниками ліпідного обміну у КГ за напрямком та силою зв'язків аналогічні таким у 2-й групі за виключенням взаємозв'язку

між значеннями хемерину та ЛПНЩ, між якими було визначено пряму кореляцію середньої сили ($r = 0,68$, $p < 0,005$).

Порівняння отриманих даних щодо кореляційних взаємозв'язків між рівнем хемерину та показниками ліпідного обміну представлено на рисунку 4.2.8.

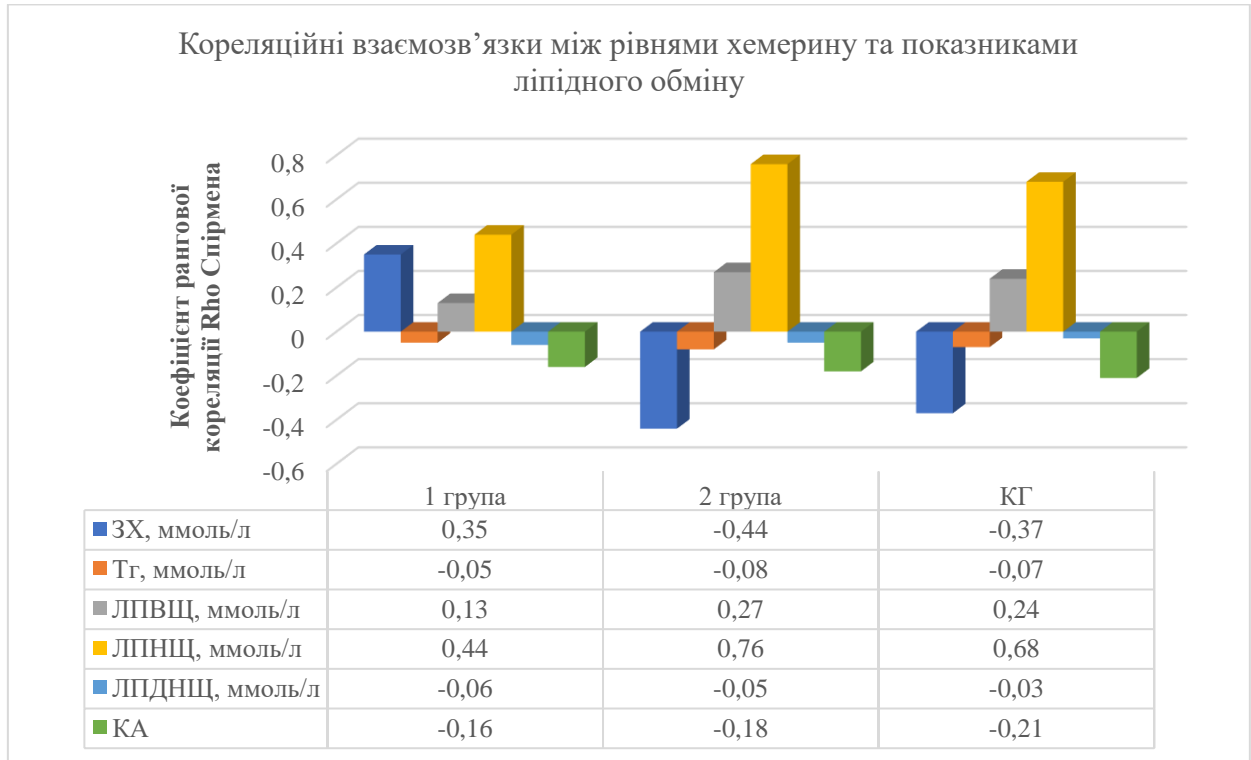


Рисунок 4.2.8. Кореляційні взаємозв'язки між рівнями хемерину та показниками ліпідного обміну

4.3 Кореляційні зв'язки рівня СК з показниками вуглеводного та ліпідного видів обміну у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу з ПА та моноперобігом ПА.

Надалі, задля виявлення впливу СК на розвиток ІР та порушення різних видів обміну було проаналізовано кореляційні зв'язки між показниками урикемії та вуглеводного обміну.

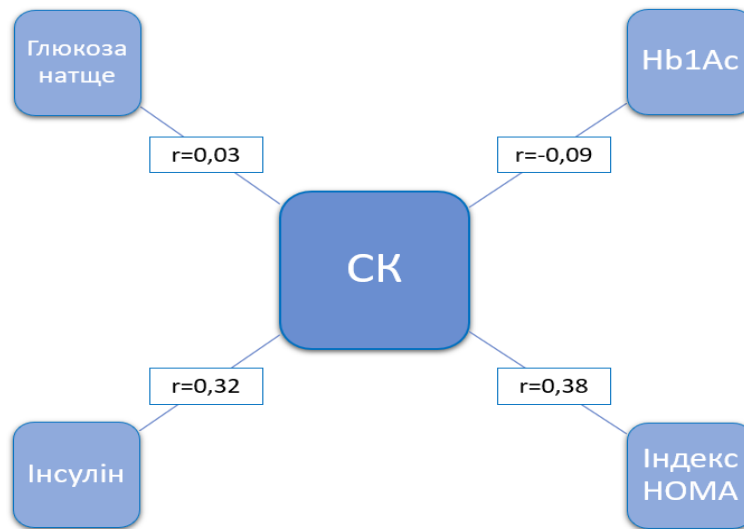


Рисунок 4.3.1. Кореляційні зв'язки між рівнями СК та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА.

Таблиця 4.3.1.

Кореляційні зв'язки між рівнями СК та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА

Показники		СК	Глюкоза натще	Hb1Ac	Інсулін,	Індекс НОМА-IR
СК	r	1,0	0,03	-0,09	0,32	0,38
	p	–	0,82	0,739	0,043	0,034
Глюкоза натще	r	0,03	1,0	0,4	0,43	0,72
	p	0,82	–	0,009	0,007	<0,0001
Hb1Ac	r	-0,09	0,4	1,0	0,32	0,25
	p	0,739	0,009	–	0,017	0,098
Інсулін	r	0,32	0,43	0,32	1,0	0,93
	p	0,043	0,007	0,017	–	<0,0001
Індекс НОМА-IR	r	0,38	0,72	0,25	0,93	1,0
	p	0,034	<0,0001	0,098	<0,0001	–

Як було зазначено, стійка гіперурикемія є одним із факторів розвитку ІР, отже, закономірно, що при кореляційному аналізі рівнів СК та лабораторних показників ІР було виявлено прямий взаємозв'язок середньої сили зі значеннями інсуліну ($r = 0,32$, $p = 0,043$) та індексу НОМА-ІР ($r = 0,38$, $p = 0,034$).

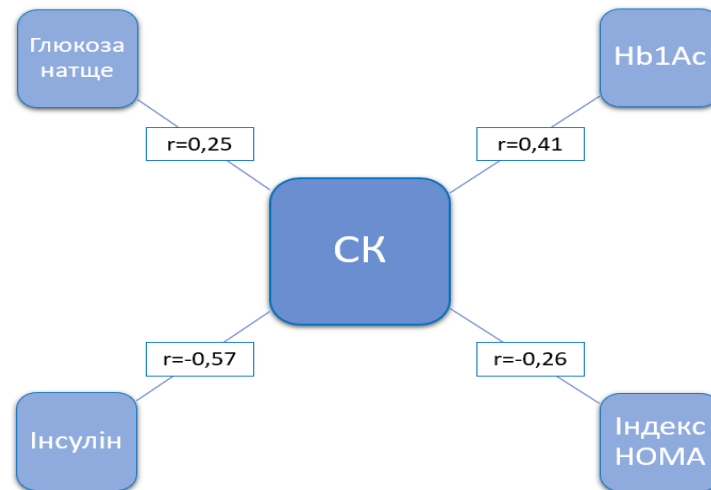


Рисунок 4.3.2. Кореляційні зв'язки між рівнями СК та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з моноперемігом ПА.

Таблиця 4.3.2.

Кореляційні зв'язки між рівнями СК та показниками вуглеводного обміну у пацієнтів з моноперемігом ПА

Показники		СК	Глюкоза натще	Нb1Ac	Інсулін	Індекс НОМА-ІР
СК	r	1,0	0,25	0,41	-0,57	-0,26
	p	–	0,422	0,036	<0,05	0,312
Глюкоза натще	r	0,25	1,0	0,16	0,23	0,74
	p	0,422	–	0,617	0,484	<0,001
Нb1Ac	r	0,41	0,16	1,0	-0,15	0,03
	p	0,036	0,617	–	0,726	0,783

Інсулін	r	-0,57	0,23	-0,15	1,0	0,8
	p	<0,05	0,484	0,726	–	<0,0001
Індекс НОМА-IR	r	-0,26	0,74	0,03	0,8	1,0
	p	0,312	<0,001	0,783	<0,0001	–

Базуючись на даних з таблиці 4.3.2 щодо лабораторних показників пацієнтів з моноперемігом ПА було виявлено відмінні дані від аналогічного аналізу хворих з комбінованою патологією ЦД 2 типу. Таким чином, визначено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем урикемії та значенням Hb1Ac ($r = 0,41$, $p=0,036$), а також вірогідний зворотний взаємозв'язок із рівнем інсуліну ($r = -0,57$, $p<0,05$).

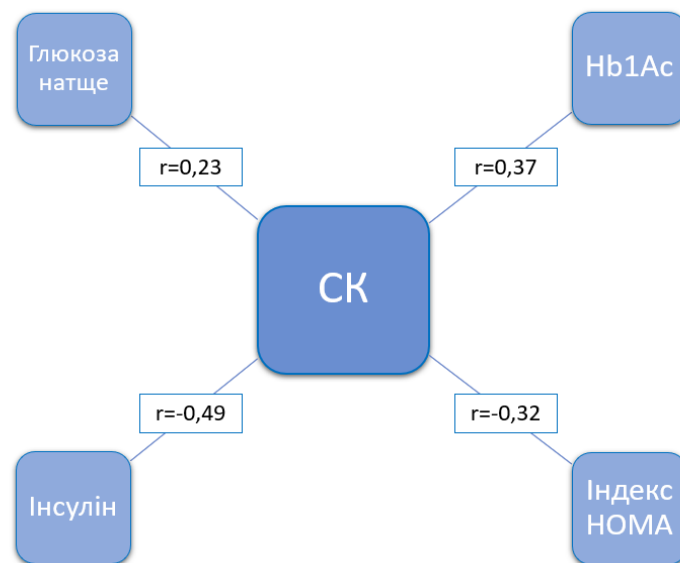


Рисунок 4.3.3. Кореляційні зв'язки між рівнями СК та показниками вуглеводного обміну у представників КГ.

Таблиця 4.3.3.

Кореляційні зв'язки між рівнями СК та показниками вуглеводного обміну у представників КГ

Показники	СК	Глюкоза	Hb1Ac	Інсулін	Індекс
-----------	----	---------	-------	---------	--------

			натще			НОМА-IR
СК	r	1,0	0,23	0,37	-0,49	-0,32
	p	–	0,201	0,042	0,029	0,046
Глюкоза натще	r	0,23	1,0	0,21	0,29	0,78
	p	0,201	–	0,516	0,216	<0,001
Hb1Ac	r	0,37	0,21	1,0	-0,11	0,17
	p	0,042	0,516	–	0,751	0,672
Інсулін	r	-0,49	0,29	-0,11	1,0	0,71
	p	0,029	0,216	0,751	–	<0,001
Індекс НОМА-IR	r	-0,32	0,78	0,17	0,71	1,0
	p	0,046	<0,001	0,672	<0,001	–

При кореляційному аналізі показників урикемії та вуглеводного обміну в КГ було отримано було виявлено вірогідний зворотній взаємозв'язок із лабораторними показниками ІР: інсуліном ($r = -0,49$, $p=0,029$) та індексом НОМА-IR ($r = -0,32$, $p=0,046$). Також, як і серед хворих з моноперемігом ПА було відмічено наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили між значеннями СК та Hb1Ac ($r = -0,32$, $p=0,042$).

Було виявлено розбіжності щодо кореляційних зв'язків між значеннями СК та показниками вуглеводного обміну у різних досліджуваних групах, що проілюстровано на рисунку 4.3.4.



Рисунок 4.3.4. Кореляційні взаємозв'язки між рівнями СК та показниками вуглеводного обміну.

Аналіз кореляційних зв'язків між значеннями урикемії та показниками ліпідного обміну не виявив жодних вірогідних взаємозв'язків між рівнями СК та ЗХ, Тг, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, КА. Отриманні данні представлено на рисунку 4.3.5.

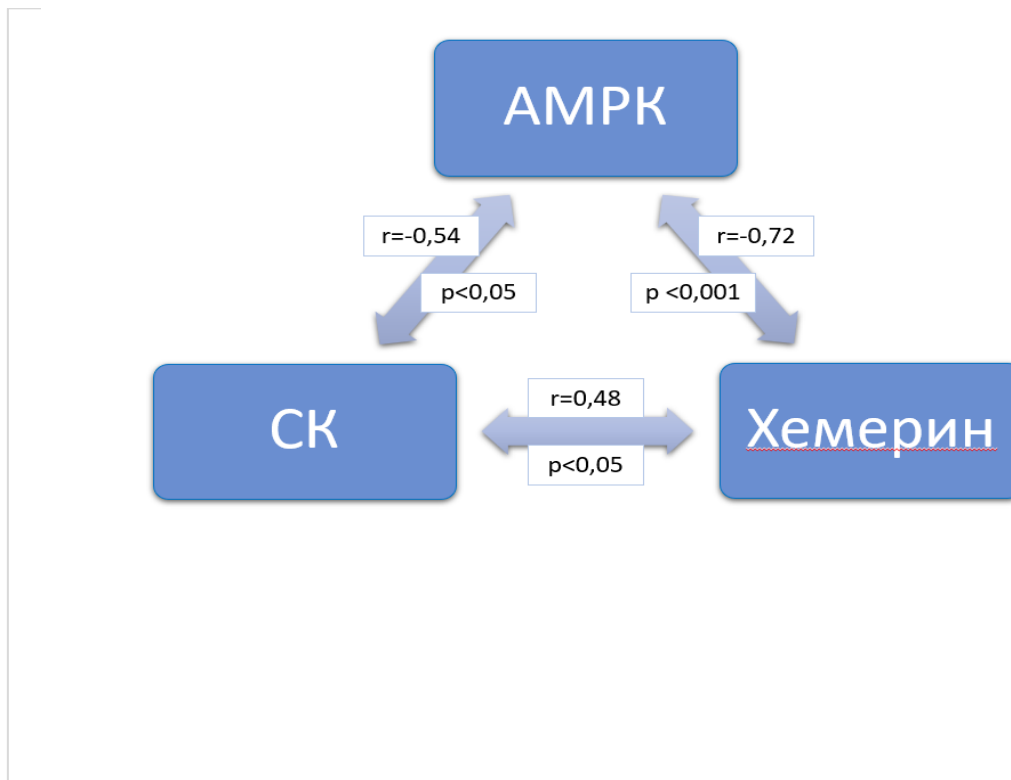


Рисунок 4.3.5. Кореляційні взаємозв'язки між рівнями СК та показниками ліпідного обміну

4.4 Дослідження кореляційних зв'язків між рівнями АМРК, хемерину та СК серед пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу з ПА та моноперемігом ПА.

Враховуючи наявність ряду кореляційних зв'язків між значеннями досліджуваних маркерів та рівнем урикемії з показниками вуглеводного й ліпідного видів метаболізму, надалі було вирішено перевірити ступінь кореляційного зв'язку між АМРК, хемерином та СК. Отримані результати проілюстровані на рисунку 4.4.1.

Рисунок 4.4.1. Кореляційні зв'язки між рівнями АМРК, хемерину та СК у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА.

Виходячи з даних, проілюстрованих на рисунку 4.4.1, було зроблено висновок, між усіма досліджуваними параметрами існують достовірні кореляційні зв'язки, при цьому між значеннями АМРК та хемерину було відмічено зворотній сильний взаємозв'язок ($r = -0,72$, $p < 0,001$), між рівнями АМРК та СК – вірогідний зворотний кореляційний зв'язок ($r = -0,54$, $p < 0,05$), а показники СК та хемерину характеризувались наявністю прямої кореляції середньої сили ($r = 0,48$, $p < 0,05$).

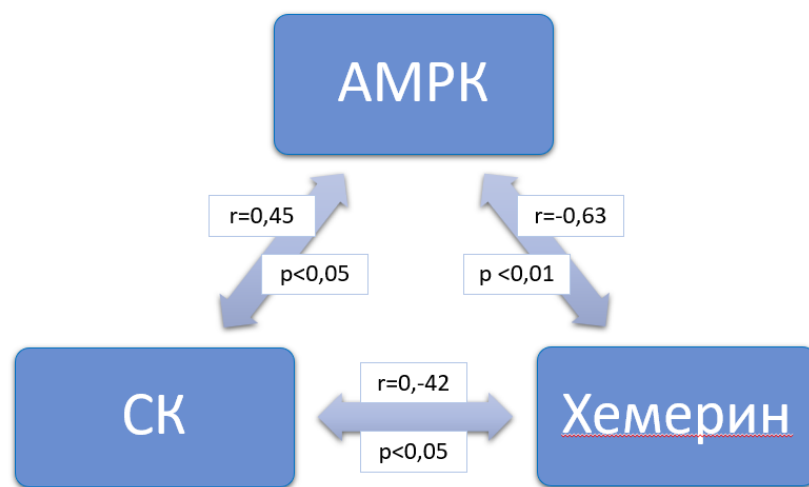


Рисунок 4.4.2. Кореляційні зв'язки між рівнями АМРК, хемерину та СК у пацієнтів з моноперебігом ПА.

Кореляційний аналіз досліджуваних параметрів АМРК та хемерину продемонстрував наявність зворотного взаємозв'язку середньої сили у 2-й групі ($r = -0,63$, $p < 0,01$). Окрім цього, порівняння даних показників із рівнями урикемії виявило вірогідний прямий зв'язок між рівнями СК та АМРК ($r = 0,452$, $p < 0,05$) та зворотну кореляцію середньої сили між значеннями урикемії та хемерину ($r = -0,42$, $p < 0,05$).

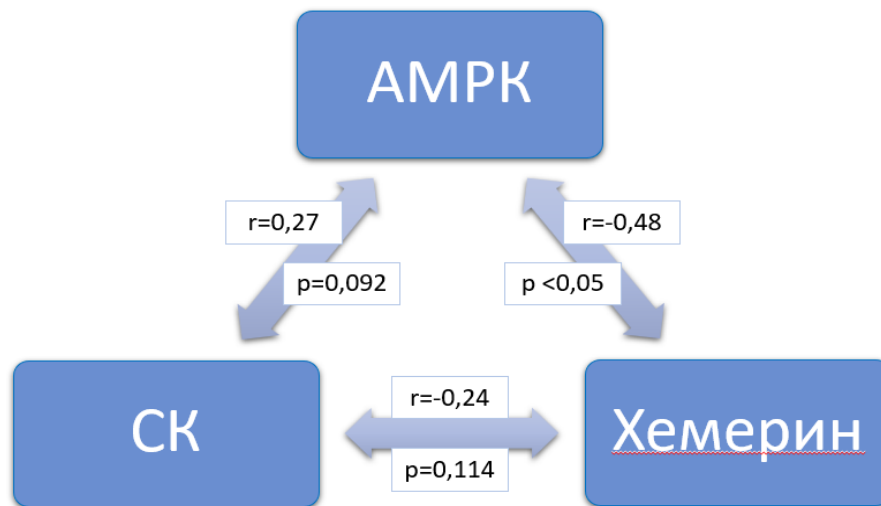


Рисунок 4.4.3. Кореляційні зв'язки між рівнями АМРК, хемерину та СК у представників КГ.

Виходячи з даних, наведених на рисунку 4.4.3, серед представників КГ, що характеризувались стійкою нормоурикемією не було виявлено достовірних кореляційних зв'язів між СК та рівнями АМРК ($r = 0,27$, $p=0,092$), хемерину ($r = -0,24$, $p=0,114$). Однак, як при дослідженні експериментальних груп, аналіз показників у КГ виявив статистично достовірний зворотний взаємозв'язок між значеннями АМРК та хемерину ($r = -0,48$, $p<0,05$).

Результати кореляційного аналізу між значеннями АМРК, хемерину та СК між представниками різних груп представлений на рисунку 4.4.4.

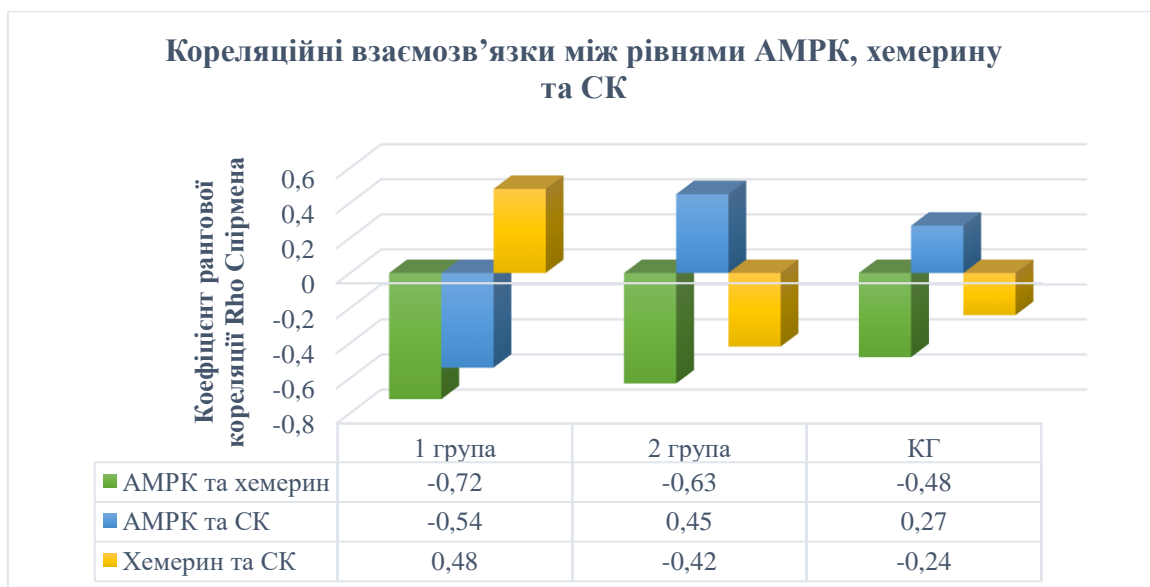


Рисунок 4.4.4. Кореляційні взаємозв'язки між рівнями АМРК, хемерину та СК.

4.5 Дослідження кореляційних зв'язків між рівнями АМРК, хемерину та СК з розвитком коморбідностей серед пацієнтів з комбінацією ЦД 2 типу з ПА та моноперебігом ПА.

Надалі було вирішено перевірити наявність кореляційних зв'язків між даними лабораторними показниками (АМРК, хемерин та СК), що змінюють свій рівень при різних метаболічних порушеннях, з іншими показниками, які характеризують метаболічний синдром. Враховуючи те, що ожиріння часто супроводжує як ЦД 2 типу, так і ПА, першим параметром для порівняння було обрано ІМТ.

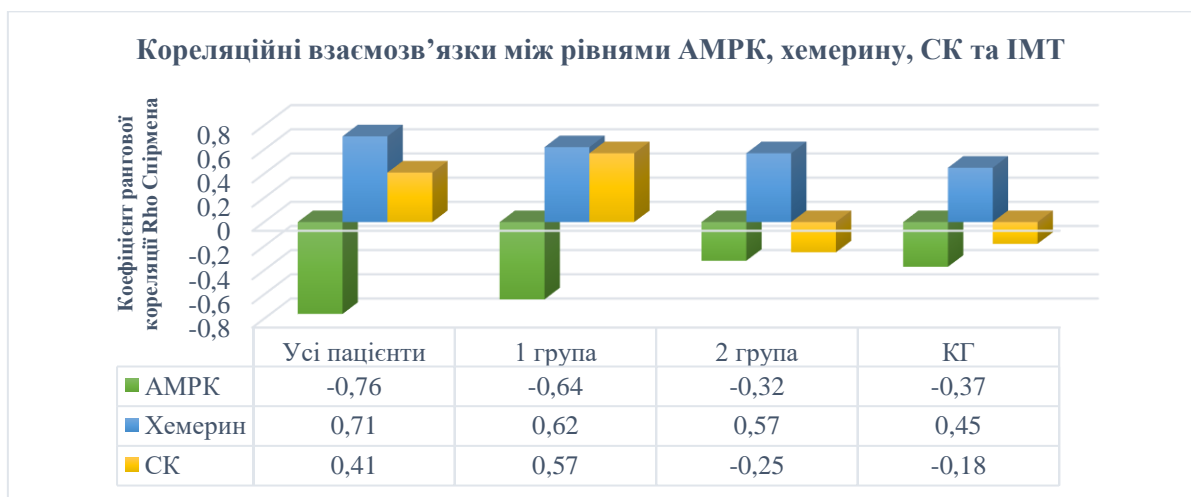


Рисунок 4.5.1. Кореляційні взаємозв'язки між рівнями АМРК, хемерину, СК та ІМТ.

Виходячи з даних, зображених на рисунку 4.5.1 відзначається наявність зворотної кореляції середньої сили між рівнем АМРК та ІМТ у 1-й, 2-й групах та КГ ($r = -0,64$, $r = -0,32$, $r = -0,37$ відповідно, усі $p < 0,05$). Тим часом, рівень хемерину мав пряму кореляцію з показником ІМТ в усіх досліджуваних групах: ($r = 0,62$, $r = 0,57$, $r = 0,45$ відповідно, усі $p < 0,05$). Також потрібно зазначити, що при аналізі взаємозв'язку рівнів даних метаболічних маркерів зі значенням ІМТ серед усіх пацієнтів, було виявлено

сильні кореляційні зв'язки: зворотній для АМРК ($r = -0,76$, $p < 0,001$) та прямий для хемерину ($r = 0,71$, $p < 0,001$).

Достовірності до рисунку 4.5.1. Кореляційні взаємозв'язки між рівнями АМРК, хемерину, СК та ІМТ.

Показники, порівнювані з ІМТ	Усі пацієнти (n=120)	1 група (n=70)	2 група (n=30)	КГ (n=20)
АМРК	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Хемерин	$p < 0,001$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
СК	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p = 0,145$	$p = 0,352$

На відміну від АМРК та хемерину, показник СК мав вірогідну пряму кореляцію зі значеннями ІМТ тільки при аналізі усіх пацієнтів ($r = 0,42$, $p < 0,05$) та групи хворих з комбінованих перебігом ЦД 2 типу та ПА ($r = 0,57$, $p < 0,05$). У представників 2-ї групи та КГ не біло виявлено статистично достовірного взаємозв'язку між рівнями СК та ІМТ.

Наступним етапом було вирішено порівняти значення досліджуваних показників із значеннями систолічного АТ. Отримані результати проілюстровано на рисунку 4.5.2.

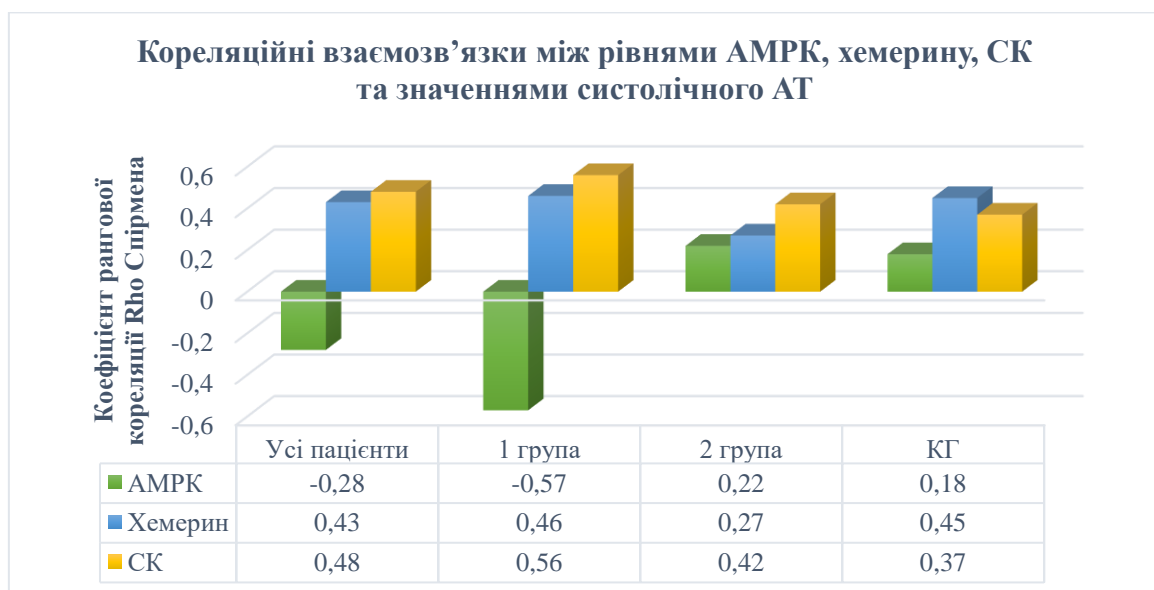


Рисунок 4.5.2. Кореляційні взаємозв'язки між рівнями АМРК, хемерину, СК та значеннями систолічного АТ.

Згідно отриманих результатів кореляційного аналізу статистично достовірний взаємозв'язок (зворотній) між рівнями систолічного АТ та АМРК був виявлений лише у групі пацієнтів з комбінованою патологією ЦД 2 типу та ПА ($r = -0,57$, $p < 0,05$). Порівняння ступеню гіпертонії з рівнями хемерину проілюструвало наявність прямого кореляційного зв'язку у 1-й групі хворих ($r = 0,46$, $p < 0,05$), КГ ($r = 0,45$, $p < 0,05$) та серед усіх досліджуваних пацієнтів ($r = -0,43$, $p < 0,05$).

Достовірності до рисунку 4.5.2. Кореляційні взаємозв'язки між рівнями АМРК, хемерину, СК та значеннями систолічного АТ.

Показники, порівнювані з систолічним АТ	Усі пацієнти (n=120)	1 група (n=70)	2 група (n=30)	КГ (n=20)
АМРК	$p=0,097$	$p < 0,05$	$p=0,124$	$p=0,285$
Хемерин	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p=0,102$	$p < 0,05$
СК	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Серед досліджуваних показників, єдиним, що мав вірогідний прямий кореляційний зв'язок із ступенем підвищення АТ в усіх досліджуваних групах та при аналізі лабораторних показників усіх пацієнтів виявився рівень СК (усі $p < 0,05$).

Наступним етапом стала перевірка наявності кореляцій між рівнями АМРК, СК та хемерину з показниками функції нирок: креатиніном та ШКФ.

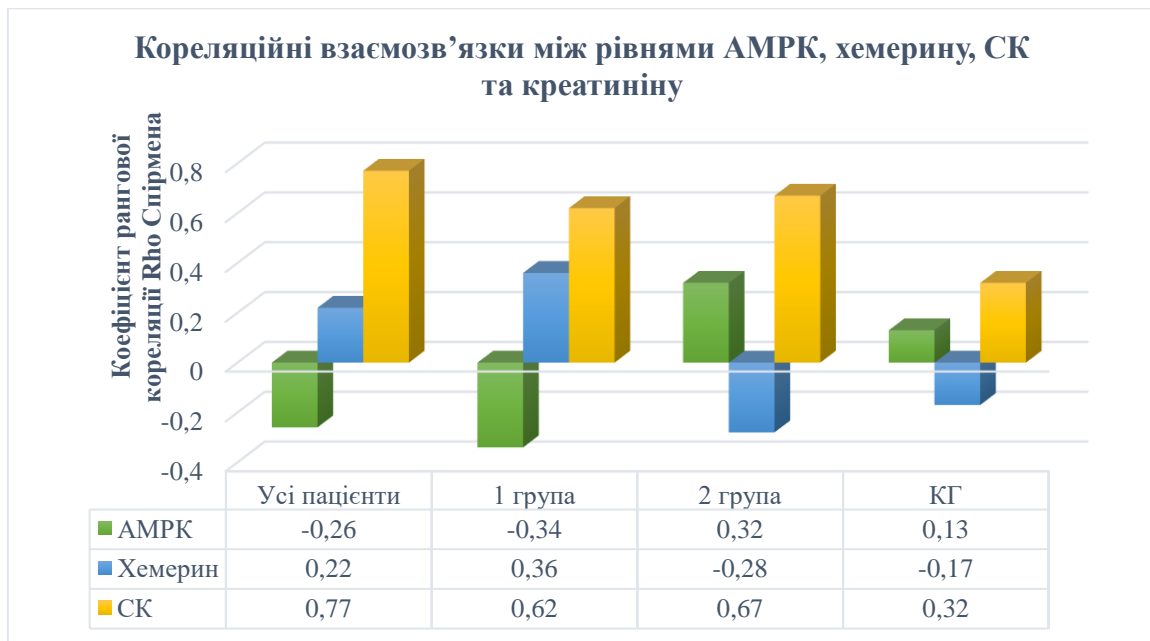


Рисунок 4.5.3. Кореляційні взаємозв'язки між рівнями АМРК, хемерину, СК та креатиніну.

При кореляційному аналізі було виявлено прямий взаємозв'язок середньої сили між рівнями креатиніну та значеннями хемерину у 1-й групі та показниками АМРК у 2-й групі ($r = 0,36$ та $r = 0,32$ відповідно, обидва $p < 0,05$). Також було виявлено зворотну помірну кореляцію між АМРК та креатиніном серед хворих з комбінованою патологією ЦД 2 типу та ПА ($r = -0,34$, $p < 0,05$).

Порушення функції нирок у досліджуваних пацієнтів пояснювався наявністю подагричної нефропатії, тому, закономірно, було виявлено прямий кореляційний взаємозв'язок між значеннями СК та креатиніну в усіх досліджуваних групах (усі $p < 0,05$) та пряму сильну кореляцію при аналізі даних лабораторних показників усіх пацієнтів ($r = 0,77$, $p < 0,001$).

Достовірності до рисунку 4.5.3. Кореляційні взаємозв'язки між рівнями АМРК, хемерину, СК та креатиніну.

Показники, порівнювані з	Усі пацієнти (n=120)	1 група (n=70)	2 група (n=30)	КГ (n=20)
-----------------------------	-------------------------	-------------------	-------------------	--------------

рівнем креатиніну				
АМРК	p=0,081	p<0,05	p<0,05	p=0,517
Хемерин	p=0,214	p<0,05	p=0,097	p=0,439
СК	p<0,001	p<0,01	p<0,01	p<0,05

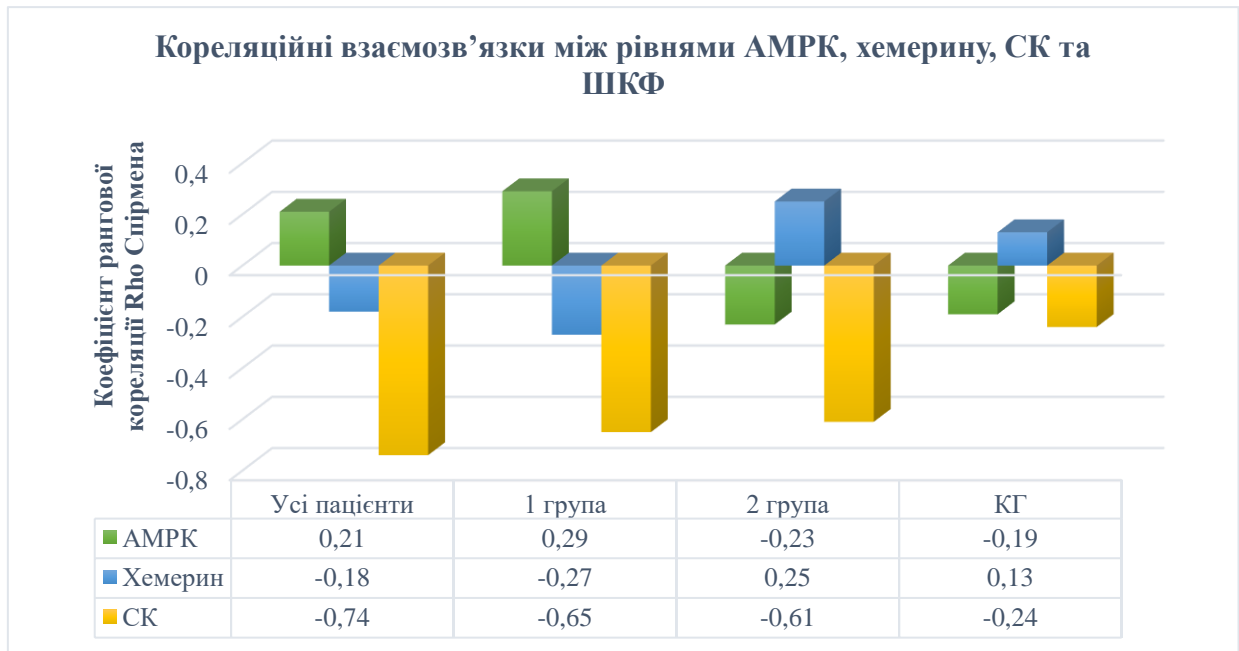


Рисунок 4.5.4. Кореляційні взаємозв'язки між рівнями АМРК, хемерину, СК та ШКФ.

Базуючись на даних, вказаних на рисунку 4.5.4, між значеннями СК та ШКФ було виявлено зворотній кореляційний зв'язок середньої сили у 1-й та 2-й групах ($r = -0,65$ та $r = -0,61$ відповідно, обидва $p < 0,01$) та сильну кореляцію при аналізі лабораторних показників серед усіх учасників дослідження ($r = -0,74$, $p < 0,001$).

Результати кореляційного аналізу рівнів АМРК та хемерину з показниками ШКФ не виявили статистично достовірних взаємозв'язків у жодній з досліджуваних груп.

Достовірності до рисунку 4.5.4. Кореляційні взаємозв'язки між рівнями АМРК, хемерину, СК та ШКФ.

Показники,	Усі пацієнти	1 група	2 група	КГ
------------	--------------	---------	---------	----

порівнювані з рівнем ШКФ	(n=120)	(n=70)	(n=30)	(n=20)
АМРК	p=0,231	p=0,063	p=0,164	p=0,417
Хемерин	p=0,372	p=0,099	p=0,122	p=0,592
СК	p<0,001	p<0,01	p<0,01	p=0,162

Висновки до розділу 4:

1. Констатовано наявність зворотних кореляційних зв'язків середньої сили рівня АМРК зі значеннями глюкози натще, інсуліну та індексом НОМА-IR у пацієнтів з комбінованою патологією ЦД 2 типу з ПА (усі $p < 0,05$), а також виявлено вірогідні зворотні кореляції показників АМРК та маркерів ІР (інсулін та індекс НОМА-IR) у представників 2-ї групи та КГ (усі $p < 0,05$).
2. Виявлено, що серед показників ліпідограми, в усіх групах було виявлено зворотну кореляцію значення АМРК з рівнем ЛПНЩ (сильний для пацієнтів 1-ї групи та середньої сили у представників 2-ї групи та КГ). Іншим показником, з яким статистично достовірно корелювали рівні АМРК в усіх групах, був ЗХ. Дані показники мали зворотній кореляційний зв'язок у хворих з комбінацією ЦД 2 типу та ПА та пряму кореляцію в інших групах (усі $p < 0,05$).
3. Визначено, що серед показників вуглеводного обміну рівень глікемії корелював з показником хемерину лише в 1-й групі ($p < 0,05$). При цьому, значення інсуліну та індексу НОМА-IR характеризувались наявністю достовірної прямої кореляції зі значенням хемерину в усіх досліджуваних групах (усі $p < 0,05$).
4. Між рівнями ЛПНЩ та хемерину констатовано наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили у 1-й групі та КГ, а також прямий сильний зв'язок у 2-й групі. Також виявлено прямий кореляційний зв'язок рівнів ЗХ з хемерином у пацієнтів з комбінацією ЦД 2 типу з ПА та зворотну кореляцію між цими параметрами у інших групах (усі $p < 0,05$).
5. Серед показників вуглеводного обміну було виявлено вірогідні прямі кореляційні зв'язки із рівнем СК для показників Hb1Ac у 2-й групі та КГ, а також для значень інсуліну та індексу НОМА-IR у 1-й групі. Вірогідні зворотні кореляції із показниками урикемії відзначено для рівнів інсуліну серед хворих з моноперемігом ПА та у КГ, а також для індексу НОМА-IR у представників КГ.

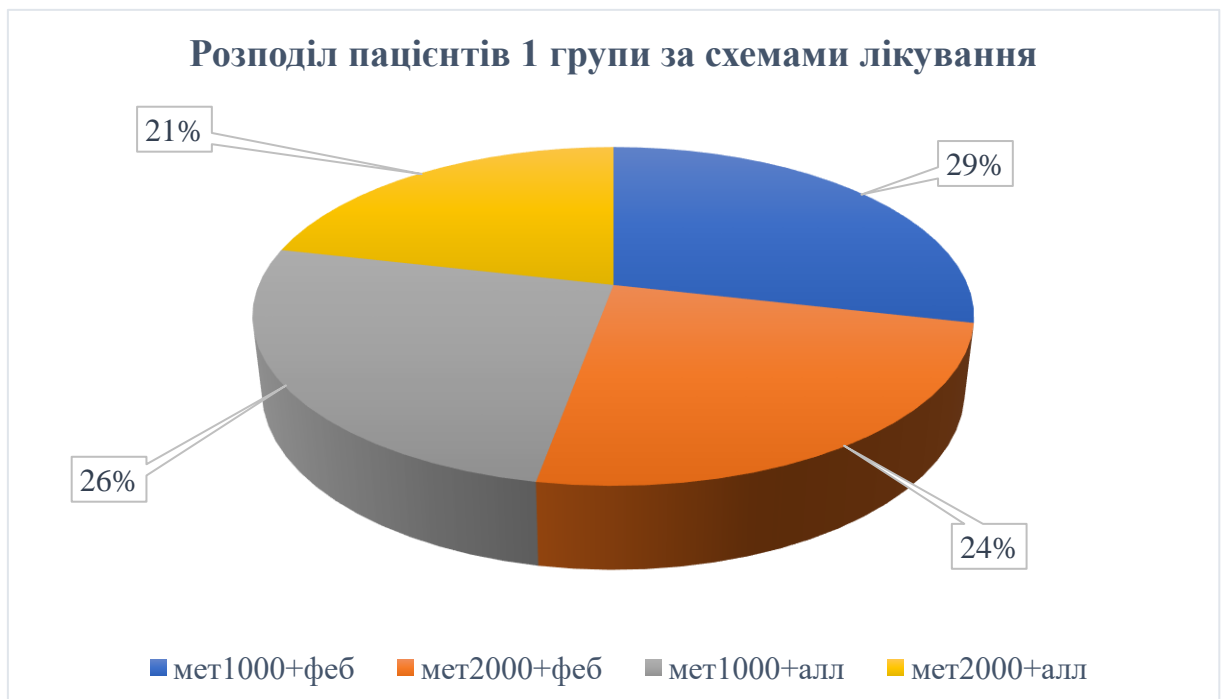
6. Статистично достовірних кореляційних зв'язків між значеннями СК та показниками ліпідограми виявлено не було.
7. Кореляційний аналіз рівнів АМРК, хемерину та СК продемонстрував зворотній зв'язок між значеннями АРМК та хемерину в усіх досліджуваних групах (усі $p < 0,05$). Згідно отриманих результатів рівні урикемії характеризувались наявністю вірогідної зворотної кореляції із значенням АМРК у 1-й групі та із хемерином у 2-й групі. Прямий взаємозв'язок із рівнем СК було виявлено для хемерину у хворих з комбінацією ЦД 2 типу з ПА та дл044F АРМК серед пацієнтів з моноперебігом ПА (усі $p < 0,05$).
8. Кореляційний аналіз усіх учасників дослідження продемонстрував наявність сильного зворотного кореляційного зв'язку між ІМТ та рівнем АМРК, а також сильної прямої кореляції між ІМТ та хемерином (обидва $p < 0,001$). Для рівню урикемії було визначено наявність вірогідного прямого взаємозв'язку із показником ІМТ серед досліджуваних груп лише для хворих з комбінованою патологією ЦД 2 типу та ПА ($p < 0,05$).
9. Серед досліджуваних груп наявність вірогідного зворотного зв'язку із ступенем підвищення АТ було констатовано лише для показнику АМРК у 1-й групі ($r = -0,57$, $p < 0,05$). Показник хемерину характеризувався наявністю прямої кореляції середньої сили із ступенем гіпертонії для хворих з коморбідною патологією ЦД 2 типу з ПА ($r = 0,46$, $p < 0,05$) та КГ ($r = 0,45$, $p < 0,05$). Згідно отриманих даних значення СК корелювало зі ступенем підвищення АТ в усіх досліджуваних групах.
10. Констатовано прямий сильний кореляційний зв'язок між значеннями креатиніну та СК ($r = 0,77$, $p < 0,001$) та зворотній статистично достовірний взаємозв'язок між рівнем урикемії та показником ШКФ ($r = -0,74$, $p < 0,001$). Було відзначено наявність вірогідних прямих кореляцій між АМРК та креатиніном у 2-й групі, а також між хемерином та креатиніном у 1-й групі (обидва $p < 0,05$). Також серед хворих з комбінованою патологією ЦД 2 типу та ПА було відмічено вірогідний прямий взаємозв'язок рівня креатиніну зі

значенням хемерину ($p < 0,05$). Статистично достовірних кореляційних зв'язків між рівнями АМРК та хемерину зі ШКФ виявлено не було.

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ДИНАМІКИ ДОСЛІДЖУВАНИХ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ОБРАНОЇ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ ТА ГІПОУРИКЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Заключним етапом дослідження було виявлення змін рівнів АМРК, хемерину, інсуліну та СК на тлі проводимої терапії. Для пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА використовувались наступні схеми лікування: метформін 1000 мг/добу + фебуксостат 40 мг/добу (мет1000+феб), метформін 2000 мг/добу + фебуксостат 40 мг/добу (мет2000+феб), метформін 1000 мг/добу + алопуринол 100 мг/добу (мет1000+ал), метформін 2000 мг/добу + алопуринол 100 мг/добу (мет2000+ал). Натомість, пацієнти з моноперемігом ПА отримували або фебуксостат 40 мг/добу, або алопуринол 100 мг/добу. Кількісний розподіл хворих за схемами терапії проілюстровані на рисунках 5.1 та 5.2.



Розподіл пацієнтів 1 групи за схемами лікування. Рисунок 5.1.



Розподіл пацієнтів 2 групи за схемами лікування. Рисунок 5.2.

Для визначення ступеню ефективності тієї чи іншої схеми лікування було розраховано максимальні статистично достовірні ($\alpha=0,01$) ступені змін лабораторних показників у відсотках у кожній із груп в залежності від використаної терапії.

5.1 Динаміка досліджуваних показників в залежності від обраної терапії серед пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА.

Таблиця 5.1.1

Динаміка рівню АМРК у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА

Схема лікування	До терапії, нг/мл	Після терапії, нг/мл	p	Ступінь зміни показнику, %
Мет1000+феб	8,78±3,78	14,46±4,02	<0,001	61,4
Мет2000+феб	8,21±3,53	15,21±4,17	<0,001	73,2
Мет1000+ал	8,67±3,71	14,11±3,94	<0,001	57,9

Мет2000+ал	8,34±3,38	14,92±4,63	<0,001	71,6
------------	-----------	------------	--------	------

Згідно даних таблиці було виявлено статистично достовірне підвищення рівня АМРК на тлі терапії в незалежності від схеми лікування (обидва $p < 0,001$). Потрібно зауважити, що застосування метформіну 2000 мг/добу (73,2% та 71,6%) призводило до більшого зростання показнику ніж використання метформіну 1000 мг/добу (61,4% та 57,9%). А також, у пацієнтів що приймали фебуксостат, у порівнянні з тими, що отримували алопуринол рівень АМРК також підвищувався у динаміці сильніше (61,4% та 73,2% проти 57,9% та 71,6%).

Таблиця 5.1.2

**Динаміка рівню хемерину у пацієнтів з коморбідною патологією
ЦД 2 типу та ПА**

Схема лікування	До терапії, нг/мл	Після терапії, нг/мл	p	Ступінь зміни показнику, %
Мет1000+феб	12,37±4,02	6,81±4,02	<0,001	42,1
Мет2000+феб	12,85±3,99	6,44±4,17	<0,001	48,5
Мет1000+ал	12,29±3,71	7,06±3,94	<0,001	34,5
Мет2000+ал	12,81±3,97	6,72±4,63	<0,001	43,2

Найбільше статистично достовірне зниження рівню хемерину спостерігалось серед пацієнтів, що отримували комбінацію мет2000+феб (на 48,5%). Однак, на відміну від динаміки АМРК, такі схеми лікування, як Мет1000+феб та Мет2000+ал показали приблизно однакову ефективність, знижуючи рівень хемерину на 42,1% та 43,2% відповідно. Також потрібно зауважити, що на тлі усіх схем терапії спостерігалось статистично достовірне зниження рівня хемерину (обидва $p < 0,001$).

Таблиця 5.1.3

**Динаміка рівню інсуліну у пацієнтів з коморбідною патологією
ЦД 2 типу та ПА**

Схема лікування	До терапії, мкОд/мл	Після терапії, мкОд/мл	p	Ступінь зміни показнику, %
Мет1000+феб	37,03±17,26	26,94±14,53	<0,001	32,4
Мет2000+феб	44,72±21,46	26,12±13,22	<0,001	39,3
Мет1000+ал	39,24±22,15	27,33±13,91	<0,001	32,7
Мет2000+ал	41,94±19,64	25,85±13,49	<0,001	38,5

Таблиця 5.1.3 ілюструє, що використання будь-якої із запропонованих схем лікування призводило до ефективного зниження рівня інсуліну крові у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА (обидва $p < 0,001$). Однак, спостерігається різниця у ступеню зниження показнику серед хворих, що приймали метформін 2000 мг/добу (38,5% та 39,3%), у порівнянні з тими, які отримували 1000 мг/добу (32,4% та 32,7%). Значної різниці між динамікою рівня інсуліну на тлі терапії фебуксостатом та алопуринолом виявлено не було.

Таблиця 5.1.4

**Динаміка рівню СК у пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу та
ПА**

Схема лікування	До терапії, мкмоль/л	Після терапії, мкмоль/л	p	Ступінь зміни показнику, %
Мет1000+феб	521,12±94,21	400,91±69,18	<0,001	15,7
Мет2000+феб	516,88±87,16	394,83±71,74	<0,001	15,9
Мет1000+ал	510,26±89,81	406,12±74,52	<0,001	13,9
Мет2000+ал	513,82±92,78	407,41±78,36	<0,001	14,0

Згідно даних, представлених у таблиці 5.1.4, незалежно від обраної схеми терапії, спостерігалось статистично достовірне зниження рівня СК (обидва $p < 0,001$). Значної різниці в ефективності при використанні різних доз метформіну з боку динаміки показників урикемії виявлено не було, однак, схеми лікування, що включали у себе фебуксостат 40 мг/добу знижували рівень СК сильніш (15,7% та 15,9%) у порівнянні зі схемами, при яких призначався алопуринол 100 мг/добу (13,9% та 14%).

Ступені зміни досліджуваних показників при використанні різних схем терапії представлено на рисунку 5.1.1:

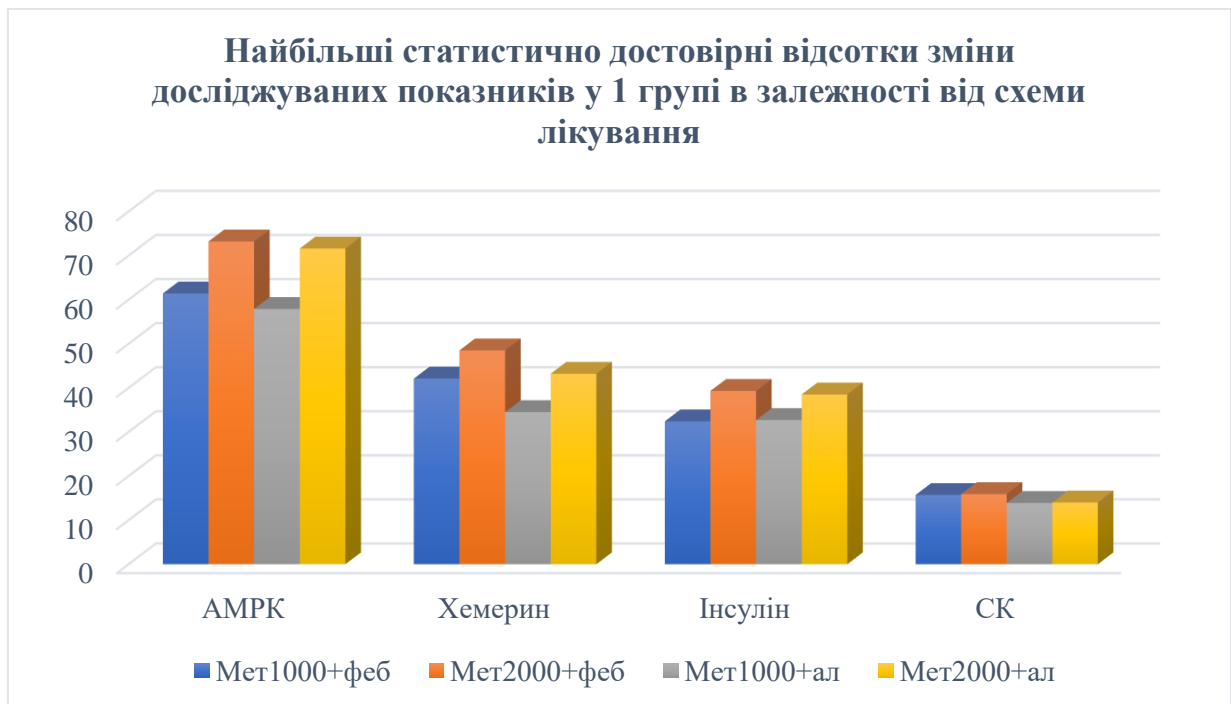


Рисунок 5.1.1. Найбільші статистично достовірні відсотки зміни досліджуваних показників у 1 групі в залежності від схеми лікування.

Дана гістограма ілюструє, що більший вплив на ступінь зміни рівнів АМРК та інсуліну мало дозування метформіну. Даний показник щодо рівня хемерину залежав як від дози гіпоглікемічного препарату, так і від виду гіпоурикемічної терапії. Ступінь зниження СК при використанні

фебуксостату 40 мг/добу виявився вищим, у порівнянні з алопуринолом 100 мг/добу.

5.2 Динаміка досліджуваних показників в залежності від обраної терапії серед пацієнтів з моноперемігом ПА.

Надалі було порівняно динаміку обраних лабораторних показників і для пацієнтів з моноперемігом ПА.

Таблиця 5.2.1

Динаміка рівню АМРК серед пацієнтів з моноперемігом ПА

Схема лікування	До терапії, нг/мл	Після терапії, нг/мл	p	Ступінь зміни показнику, %
Фебуксостат 40 мг/добу	22,46±4,78	30,51±5,95	<0,001	24,2
Алопуринол 100 мг/добу	21,27±4,91	25,64±5,41	<0,001	13,6

Данні, представлені у таблиці 5.2.1 ілюструють наявність статистично достовірного підвищення рівня АМРК у хворих з моноперемігом ПА при використанні обох із запропонованих схем лікування (обидва $p < 0,001$), однак, спостерігається значна різниця між ступенем зміни показнику. Було виявлено, що більша динаміка рівня АМРК виявляється на тлі терапії фебуксостатом 40 мг/добу (24,2%) у порівнянні із застосуванням алопуринолу 100 мг/добу (13,6%).

Таблиця 5.2.2

Динаміка рівню хемерину серед пацієнтів з моноперемігом ПА

Схема лікування	До терапії, нг/мл	Після терапії, нг/мл	p	Ступінь зміни показнику, %
Фебуксостат 40 мг/добу	9,79±2,74	4,28±1,56	<0,001	41,3
Алопуринол 100 мг/добу	9,94±2,68	5,41±1,84	<0,001	33,6

Обидві обрані схеми лікування призводили до зниження рівня хемерину (обидва $p < 0,001$). Потрібно зазначити, що як і при аналізі змін показників АМРК, дослідження найбільшого статистично достовірного ступеню зміни рівня хемерину виявило більш інтенсивну динаміку на тлі застосування фебуксостату 40 мг/добу.

Таблиця 5.2.3

Динаміка рівню інсуліну серед пацієнтів з моноперевігом ПА

Схема лікування	До терапії, мкОд/мл	Після терапії, мкОд/мл	p	Ступінь зміни показнику, %
Фебуксостат 40 мг/добу	21,67±8,06	18,28±7,59	0,098	–
Алопуринол 100 мг/добу	20,91±7,89	19,46±7,81	0,162	–

На тлі терапії фебуксостатом 40 мг/добу та алопуринолом 100 мг/добу не було виявлено статистично достовірної зміни рівня інсуліну серед хворих з моноперевігом ПА ($p = 0,098$ та $p = 0,162$ відповідно).

Таблиця 5.2.4

Динаміка рівню СК серед пацієнтів з моноперевігом ПА

Схема	До терапії,	Після терапії,	p	Ступінь зміни
-------	-------------	----------------	---	---------------

лікування	мкмоль/л	мкмоль/л		показнику, %
Фебуксостат 40 мг/добу	509,13±77,04	402,05±68,51	<0,001	16,8
Алопуринол 100 мг/добу	485,74±79,22	411,58±71,9	<0,001	13,7

Згідно даних, представлених у таблиці 5.2.4, як лікування фебуксостатом 40 мг/добу, так і використання алопуринолу 100 мг/добу призводило до статистично достовірного зниження рівні урикемії (обидва $p < 0,001$), однак ступінь зміни СК у пацієнтів з моноперемігом ПА, як і серед представників 1-ї групи виявився вищий при застосуванні саме фебуксостату: 16,8% проти 13,7% при лікуванні алопуринолом.

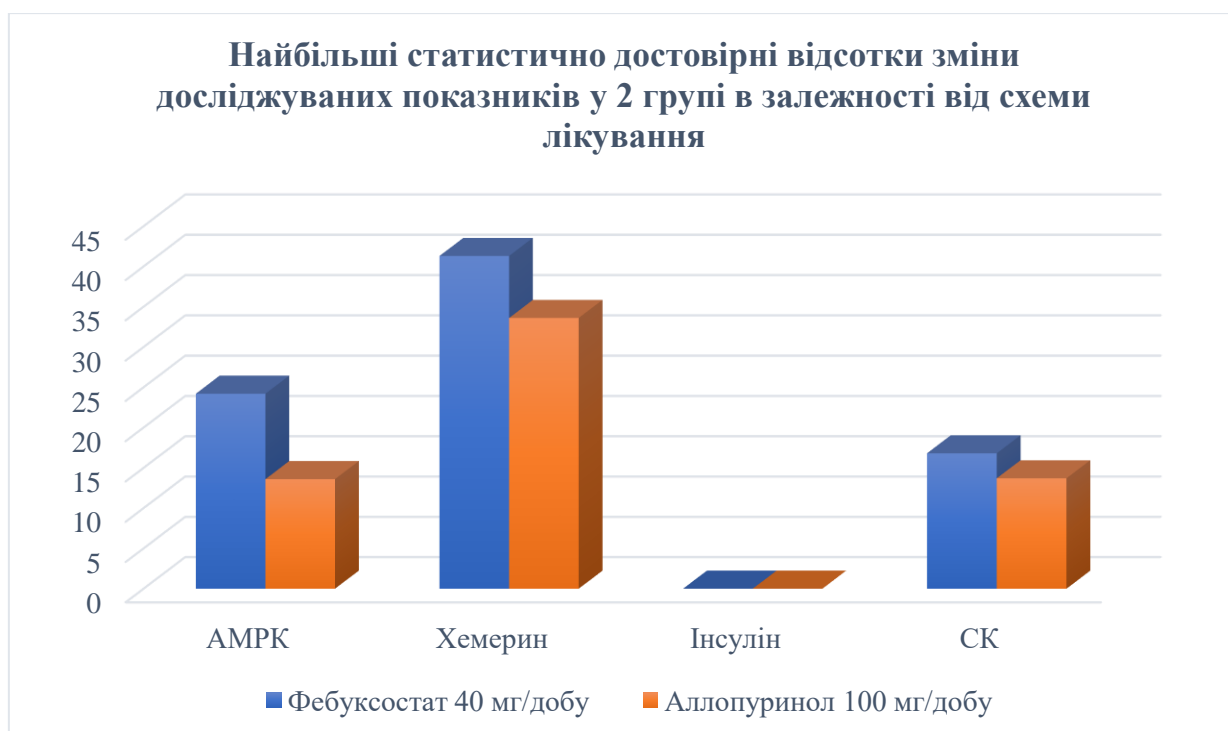


Рисунок 5.2.2. Найбільші статистично достовірні відсотки зміни досліджуваних показників у 2 групі в залежності від схеми лікування.

Рисунок 5.2.2 ілюструє, що максимальний статистично достовірний ступінь зміни рівнів АМПК, хемерину та СК у пацієнтів 2-ї групи був вищим

при використанні фебуксостату 40 мг/добу, у порівнянні із застосуванням алопуринолу 100 мг/добу. Окрім цього, не було виявлено достовірної зміни рівня інсуліну на тлі гіпоурикемічної терапії.

Висновки до розділу 5:

1. Було виявлено статистично достовірне ($p < 0,001$) зниження рівнів хемерину, інсуліну та СК, а також підвищення показників АМРК на тлі використання усіх обраних схем терапії для хворих з комбінованою патологією ЦД 2 типу з ПА: мет1000+феб, мет2000+феб, мет1000+ал, мет2000+ал.
2. Серед пацієнтів з моноперехідом ПА було констатовано статистично достовірне ($p < 0,001$) зниження рівнів хемерину та СК, а також підвищення АМРК на тлі гіпоурикемічної терапії, як на тлі терапії фебуксостатом 40 мг/добу, так і при використанні алопуринолу 100 мг/добу.
3. Доведено, що серед хворих на комбіновану патологію ЦД 2 типу з ПА використання більш високої дози метформіну призводило до більшого підвищення рівню АМРК, у порівнянні з іншими обраними схемами терапії. Також було виявлено помірне підвищення відсотку зміни даного показнику на тлі прийому фебуксостату, у порівнянні з алопуринолом.
4. Більш значний вплив вибір гіпоурикемічної терапії мав на рівень хемерину. Згідно отриманих результатів, ступінь зниження даного показнику був співставним на фоні лікування схемами мет2000+ал та мет1000+феб.
5. Констатовано, що на ступінь зниження рівнів інсуліну вибір гіпоурикемічного препарату не мав значного впливу, у той час як збільшення дозування метформіну призводило до більш значного зменшення інсулінемії. Однак, на ступінь зниження СК дозування метформіну, на відміну від виду гіпоурикемічного препарату, не впливало. Було виявлено, що на тлі лікування фебуксостатом рівні урикемії знижувались сильніше, у порівнянні з використанням алопуринолу.
6. Аналіз результатів лабораторних досліджень пацієнтів з моноперехідом ПА проілюстрував, що на тлі терапії фебуксостатом 40 мг/добу ступінь

зміни АМРК, хемерину та індексу НОМА-ІR були вище, у порівнянні з випадками використання алопуринолу 100 мг/добу.

7. Статистично достовірного зниження рівня інсуліну на тлі використання гіпоурикемічної терапії у хворих з моноперемігом ПА не було виявлено як при використанні фебуксостату 40 мг/добу, так і на тлі терапії алопуринолом 100 мг/добу.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Завдяки розвитку сучасної науки, фізіологічні та молекулярні аспекти вуглеводного обміну, а також особливості патофізіологічних процесів, що відбуваються на різних рівнях організації організму при ЦД 2 типу є достатньо (хоча і не досконало) вивченими. Однак, не дивлячись на це, захворюваність на дану нозологію наразі тільки зростає.

Сьогодні, ЦД 2 типу глобально визнаний значним тягарем для громадського здоров'я у більшості країн світу. Навіть на тлі використання сучасної гіпоглікемічної терапії у хворих відмічаються випадки розвитку ускладнень та декомпенсації даної патології. Основною причиною цього є недостатній контроль глікемії та визначення потенціалу подальшого розвитку ЦД 2 типу, що доводить важливість вивчення та впровадження у використання різних лабораторних досліджень, які можуть бути застосовані у якості прогностичного фактору цього захворювання.

Інша патологія, пов'язана з порушеннями метаболічних процесів на різних етапах обміну речовин є ПА. Дана патологія вважається найбільш розповсюдженою запальною артропатією. Вважаючи на це, дисметаболічне підґрунтя й частий розвиток ПА, як складової метаболічного синдрому, наразі має достатньо високу коморбідність із ЦД 2 типу.

Патофізіологічно, процеси порушення вуглеводного та пуринового видів обміну пов'язані із розвитком ІР. Хронічна гіперурикемія призводить до формування ІР, що є основною ланкою в патогенезі ЦД 2 типу. Таким чином, прогностична оцінка стану хворих на комбіновану патологію ЦД 2 типу з ПА має базуватись на дослідженні лабораторних показників, що ілюструють не тільки зміни у вуглеводному чи пуриновому видах обміну, а й розвиток ІР.

Наразі широко використовуються такі маркери IP, як визначення рівнів інсуліну та індексу HOMA-IR. Порушення вуглеводного обміну, в першу чергу, характеризуються змінами рівнів глікемії та Hb1Ac, а метаболізму пуринів – підвищенням рівня СК. Однак, достовірного комплексного маркеру прогностичної оцінки усіх метаболічних складових патогенезу вищевказаної коморбідності наразі не визначено.

Тому вивчення рівнів таких сполук, як хемерин та АМРК, що пов'язані з усіма згаданими ланками метаболізму, у пацієнтів з комбінованою патологією ЦД 2 типу на тлі ПА є актуальною науковою задачею. Також зазначимо, що дослідження динаміки даних показників на тлі використання гіпоглікемічних та гіпоурикемічних препаратів може дозволити їх використання не лише як прогностичних маркерів при коморбідному захворюванні, але й для оцінки ефективності лікування та підбору схем терапії для таких хворих.

Метою даного дослідження стала оптимізація діагностики, прогнозування перебігу та лікування хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ПА шляхом вивчення клінічного значення АМРК та хемерину. Дисертаційна робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету на базі КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», м.Харків, в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології ХНМУ «Оптимізація діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології» (№ держреєстрації: 0118U000950 КПКВК 2301020 – прикладна, 2018-2024 рр.) та «Удосконалення ефективності діагностики та лікування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології» (№ держреєстрації: 0120U102569 КПКВК 2301020 – прикладна, 2020–2023 рр.). Дослідження схвалено комісією з етики та біоетики ХНМУ (протоколи №8 від 03.10.2020 р. та №2 від 03.04.2024 р.) та виконувалось згідно етичних стандартів «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю

людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), принципів належної клінічної практики (ICH GCP, 1996р.) та чинного національного законодавства (наказ МОЗ України №281 від 01.11.2008р.). Усім пацієнтам була надана інформація про мету, завдання та методики дослідження. Усі учасники дослідження добровільно власноручно підписали інформовану згоду на участь, а анонімність залучених хворих була забезпечена в повній мірі.

У дослідженні прийняли участь 120 пацієнтів, яких було розподілено на дві експериментальні групи та КГ. До 1-ї групи (n=70) були залучені пацієнти з коморбідним перебігом ЦД 2-го типу та ПА, (чоловіки – 71,4%, жінки – 28,6%), середній вік хворих у даній групі склав $55,9 \pm 5,89$ років. До 2-ї групи (n=30) були залучені пацієнти із моноперебігом ПА (чоловіки – 96,6%, жінки – 3,4%), середній вік – $55,3 \pm 6,29$ років. КГ склали 20 відносно здорових чоловіків та жінок відповідного віку (чоловіки – 50%, жінки – 50%).

Діагноз ЦД 2 типу у всіх обстежених пацієнтів встановлювали на підставі клініко-лабораторних даних, а саме визначення показників вуглеводного обміну – глюкоза венозної крові натще, глікемічний профіль, глікозильований гемоглобін, визначення інсуліну, індексу IP НОМА-IR (homeostasis model assessment) математичним розрахунком. Верифікацію діагнозу було проведено відповідно до загальноприйнятих критеріїв у клінічній практиці та наказу МОЗ України №1118 від 21.12.2012 року.

Діагноз ПА було встановлено хворим згідно затвердженого наказом МОЗ України «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із подагрою» №676 від 12.10.2006р. Згідно вищезазначеному протоколу за стандартною методикою були проведені наступні дослідження: клініко-лабораторні: загальний аналіз крові із визначенням ШОЕ, біохімічний аналіз крові із визначенням рівню креатиніну, сечової кислоти, С-реактивний протеїн сироватки крові; інструментальні: рентгенографія дрібних суглобів стоп; заповнені опитувальники: візуальна аналогова шкала (ВАШ), опитувальник HAQ-DI.

Також, в проведеному дослідженні було визначено рівні обраних маркерів порушення обміну речовин у пацієнтів усіх досліджуваних груп. Найнижчі значення АМРК були виявлені у представників 1-ї групи – $8,56 \pm 4,01$ нг/мл, $p < 0,0001$. У хворих з моноперемією ПА та представників КГ даний показник склав $21,93 \pm 4,87$ нг/мл та $26,37 \pm 5,56$ нг/мл відповідно, $p < 0,0001$. Таким чином було виявлено значне зниження рівня АМРК у хворих на ЦД 2 типу.

Найнижчий рівень іншого обраного маркера метаболічних порушень, хемерину, навпаки був визначений у КГ – $3,41 \pm 1,42$ нг/мл, $p < 0,0001$. Однак, також біло отримано статистично достовірну різницю між значеннями даного показнику у хворих з моноперемією ПА та пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА – $9,86 \pm 2,66$ нг/мл та $12,51 \pm 3,92$ нг/мл відповідно, $p < 0,0012$. Це говорить про наявність значного впливу на рівень хемерину порушення як вуглеводного, так і пуринового обміну.

Також, в усіх учасників дослідження було проаналізовано рівень СК у досліджуваних групах. Закономірно було виявлено значущо вищий рівень урикемії у пацієнтів експериментальних груп у порівнянні з даним показником у КГ – $299,0 \pm 29,21$ мкмоль/л, $p < 0,001$. Показники СК серед хворих 1-ї та 2-ї груп виявились статистично співставними – $515,7 \pm 91,59$ мкмоль/л та $496,4 \pm 77,61$ мкмоль/л відповідно, $p = 0,617$.

Окрім лабораторних маркерів, дані групи було порівняно й за наявними коморбідностями, а також об'єктивними та суб'єктивними патологічними змінами. Так, серед досліджуваних пацієнтів лише менше половини (40%) мали нормальну масу тіла, а у 60% було зафіксовано ожиріння різного ступеню.

Більш детальний аналіз показав, що середній рівень ІМТ серед представників 1 та 2 груп склав $32,6 \pm 4,93$ кг/м² та $31,4 \pm 4,69$ кг/м² відповідно. Однак статистично достовірної різниці між даними показниками не було виявлено ($p = 0,572$). Враховуючи, що представники КГ мали статистично достовірно нижчі рівні ІМТ, у порівнянні з пацієнтами експериментальних

груп ($26,7 \pm 5,16$ кг/м², $p < 0,001$), це говорить про ключову роль наявності порушень обміну речовин, а не дисфункції тієї, чи іншої конкретної ланки метаболізму у розвитку ожиріння у пацієнтів з дисметаболічною коморбідністю.

Також було зафіксовано статистично достовірну залежність між профілем порушення обміну речовин та стадійністю ожиріння ($\chi^2=14,7$, $p=0,023$). Таким чином, більшість представників обох експериментальних груп характеризувались наявністю ожиріння 1 ступеню, однак більший відсоток хворих з ІМТ >40 кг/м² було зафіксовано саме серед пацієнтів з комбінованою патологією ЦД 2 типу та ПА.

Іншою досліджуваною коморбідністю, що часто зустрічається на тлі метаболічного синдрому була ГХ. Серед 91 пацієнта, що мали ГХ, лише в одного було зафіксовано I стадію. Інші 98,9% хворих характеризувались наявністю II стадії ГХ. Що стосується ступеню підвищення АТ серед представників різних досліджуваних груп, в обох було виявлено, що найбільший відсоток хворих мали 2 ступінь ГХ – 67,7% у 1-й групі та 65,4% у 2-й групі. При подальшому аналізі не було отримано статистично достовірного взаємозв'язку між наявністю коморбідної патології ЦД 2 типу на тлі ПА та ступенем підвищення АТ ($\chi^2=5.172$, $p=0,076$).

Оцінка стану вуглеводного обміну проводилась за допомогою визначення рівнів інсуліну, індексу НОМА-IR, глюкози натще, Hb1Ac та результатів дослідження глікемічного профілю (6:00, 12:00 та 18:00). Було констатовано статистично достовірне підвищення рівнів усіх зазначених показників при порівнянні хворих із коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА з представниками 2-ї групи та КГ (усі $p < 0,001$).

Також було відзначено достовірне підвищення рівнів інсуліну та індексу НОМА-IR у пацієнтів з моноперемігом ПА, у порівнянні з КГ. Аналогічного зв'язку для інших досліджуваних показників вуглеводного обміну виявлено не було. Це ілюструє вплив хронічної гіперурикемії на

розвиток IP, що може призводити до підвищення ризику ЦД 2 типу та зміні рівнів лабораторних маркерів метаболічних порушень.

Для визначення впливу коморбідності ЦД 2 типу з ПА на метаболізм ліпідів було обрано класичні показники ліпидограми: ЗХ, Тг, ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, КА. Їх порівняння між досліджуваними групами продемонструвало відсутність впливу наявності ЦД 2 типу та ПА на значення ЛПВЩ. У ході дослідження було виявлено статистично достовірні відмінності між значеннями ЗХ та Тг між представниками усіх досліджуваних груп ($p < 0,001$). Значення ЛПНЩ виявились співставними серед хворих 1-ї та 2-ї групи ($p = 0,611$) та достовірно вищі у порівнянні з КГ ($p < 0,001$). Рівні ЛПДНЩ та КА статистично відрізнялись лише у хворих з комбінованої патологією ЦД 2 типу та ПА, а серед пацієнтів 2-ї групи та КГ виявились співставними.

Таким чином, було зроблено висновок, що при аналізі ліпидограми є важливим врахування профілю метаболічних порушень, так як зміни у обміні як пуринів, так і вуглеводів можуть по-різному впливати на значення показників ліпідного обміну.

Окрім показників різних ланок метаболізму було порівняно й лабораторно-інструментальні прояви ПА при моноперебігу захворювання, а також у комбінації з ЦД 2 типу. У якості маркерів лабораторної активності процесу було обрано СРБ та ШОЕ.

Значення ШОЕ у пацієнтів 1-ї та 2-ї групи виявились співставними – $25,1 \pm 9,1$ мм/год та $25,3 \pm 7,1$ мм/год відповідно, $p = 0,566$. Середній рівень СРБ серед хворих на коморбідну патологію ЦД 2 типу з ПА виявився вищим ніж у групі пацієнтів з моноперебігом ПА – $19,2 \pm 10,1$ мг/л та $14,9 \pm 6,3$ мг/л відповідно. Однак, подальший аналіз виявив, що значення даних показників у досліджуваних групах є статистично співставним ($p = 0,198$).

Також було констатовано закономірно нижчий у порівнянні з хворими на ПА, рівень як СРБ, так і ШОЕ у представників КГ – $2,8 \pm 1,3$ мг/л та $7,7 \pm 3,8$ мм/год відповідно, $p < 0,001$. Таким чином коморбідна патологія ЦД 2 типу не

статистично достовірно не впливає на лабораторну активність патологічного процесу при ПА.

Надалі у дослідженні була проведена лабораторна оцінка функції нирок у представників досліджуваних груп базуючись на рівнях креатиніну та ШКФ. Рівні креатиніну крові склали $90,76 \pm 12,38$ мкмоль/мл у 1-й групі та $88,8 \pm 7,72$ мкмоль/мл у 2-й групі, а значення ШКФ становило $80,74 \pm 11,34$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ та $85,82 \pm 8,77$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ відповідно. Обидва показники при порівнянні між двома експериментальними групами виявились співставними – $p=0,634$ для значення креатиніну та $p=0,427$ для показників ШКФ.

Рівень креатиніну серед представників КГ був статистично достовірно нижчий у порівнянні з пацієнтами 1-ї та 2-ї групи – $74,6 \pm 8,31$ мкмоль/мл ($p < 0,001$). Закономірно, що значення ШКФ даних учасників дослідження було вищим у порівнянні з аналогічним показником у експериментальних групах – $101,12 \pm 9,26$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ ($p < 0,001$). Це можна пояснити розвитком подагричної нефропатії у хворих з ПА.

Також зазначимо, що на відміну від пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, усі представники КГ мали значення ШКФ вище за 90 мл/хв/ $1,73\text{м}^2$. Враховуючи це, та відсутність інших проявів ХХН, подальший аналіз розподілу хворих на стадії ХХН в залежності від наявності коморбідної патології проводився лише серед хворих 1-ї та 2-ї груп.

Серед пацієнтів з моноперебігом ПА, 80% мали ХХН 2 ст., а у решти було зафіксовано ХХН 1 ст. Більшість хворих (61,4%), що представляли 1-шу групу також характеризувались наявністю ХХН 2 ст. Однак, у даній групі також було виявлено 8,6% пацієнтів з ХХН 3А ст., а також 1 представник з ХХН 3В ст.

Статистичний аналіз даного розподілу не виявив достовірного впливу наявності коморбідної патології ЦД 2 типу на стадію розвитку ХХН на тлі подагричної нефропатії у пацієнтів з ПА ($\chi^2=4.674$, $p=0,198$).

Надалі у дослідженні було проаналізовано такі характеристики ПА, як тривалість захворювання, рентгенологічні зміни за ПА при рентгенографії

стоп, функціональні порушення у суглобах та рівень суб'єктивної оцінки інтенсивності больового синдрому за ВАШ у спокої та при рухах.

За показником тривалості захворювання пацієнтів було розподілено на групи: < 6 років (n=26), 6-10 років (n=33), 11-15 років (n=23) та > 15 років (n=18). Спочатку даний показник було проаналізовано разом із розподілом пацієнтів за рентгенологічними стадіями ПА. Серед усіх пацієнтів з ПА, найменш розповсюдженою виявилась рентгенологічна стадія 1, її було виявлено лише у 15% хворих. Рентгенологічна стадія 2 та 3 були представлені більшою кількістю учасників дослідження: 28% та 21% відповідно.

Було констатовано наявність статистично достовірного впливу тривалості ПА на стадійність змін при рентгенографії стоп ($\chi^2=30.094$, $p<0.001$). При цьому потрібно зазначити, що у жодного з хворих із тривалістю захворювання < 6 років не встигли сформуватись рентгенологічні зміни, що відповідали би рентгенологічній стадії 3 за ПА. Однак, такі зміни було визначено у половини пацієнтів із тривалістю ПА > 15 років.

Іншим показником, що порівнювався з вищевказаними були функціональні порушення у суглобах. Згідно отриманих даних лише у 6% хворих не було виявлено обмеження обсягу рухів. Також, серед учасників дослідження не було жодного пацієнта з ПФС III ступеню.

Серед пацієнтів із тривалістю ПА > 10 років у жодного учасника дослідження не було виявлено ПФС 0 ступеню. Серед хворих, що за показником тривалості ПА були розподілені на групи < 6 років, 6-10 років, 11-15 років, у більшості відзначалась наявність ПФС I ступеню – 73,1%, 66,7% та 56,5% відповідно. Однак більш ніж 3/4 пацієнтів (77,8%) з тривалістю захворювання > 15 років характеризувались наявністю ПФС II ступеню.

Статистичний аналіз отриманого розподілу підтвердив наявність взаємозв'язку між тривалістю ПА та ступенем функціональних порушень у суглобах ($\chi^2=23.163$, $p<0.001$).

Враховуючи вищенаведені результати, співставлення розподілів хворих з ПА за рентгенологічними стадіями ПА та ступенями функціональних порушень у суглобах, закономірно виявило достовірний взаємозв'язок між даними двома показниками ($\chi^2=16.885$, $p<0.01$). Однак, зазначимо, що у даному випадку критичний рівень достовірності отриманих даних був вищим, що, ймовірно, може говорити про більш значущий вплив саме тривалості ПА на формування рентгенологічної стадійності захворювання та ступінь функціональних порушень у суглобах у порівнянні зі взаємозв'язок цих двох параметрів.

Аналіз рівнів сприйняття болю за ВАШ у спокою показав відсутність статистично достовірних відмінностей між значеннями даного показнику при порівнянні хворих на комбіновано патологію ЦД 2 типу з ПА та з моноперебігом ПА – $4,64\pm 0,78$ та $4,17\pm 0,88$ відповідно, $p=0,396$.

Порівняння суб'єктивних оцінок інтенсивності больового синдрому за ВАШ при рухах у 1-й та 2-й групах також виявило статистично співставні значення – $5,76\pm 0,94$ та $5,2\pm 1,16$ відповідно, $p=0.419$. Таким чином, достовірного впливу наявності коморбідної патології ЦД 2 типу на інтенсивність болю у суглобах при ПА виявлено не було.

Таким чином, було вирішено проаналізувати вплив досліджених об'єктивних характеристик ПА на інтенсивність больового синдрому у суглобах при ПА. Співставлення ступенів функціональних порушень з оцінками болю за ВАШ у спокої виявило статистично розбіжності лише між хворими з ПФС 0 ступеню та ПФС II ступеню ($p< 0,01$). Інтенсивність больового синдрому при рухах виявилась достовірно вищою серед пацієнтів з ПФС II ступеню у порівнянні з іншими хворими ($p< 0,01$).

Констатовано статистично достовірну різницю між інтенсивністю больового синдрому у спокої при порівнянні пацієнтів з рентгенологічною стадією 1 з хворими із рентгенологічно стадіями 2 та 3 ($p< 0,01$). Також було виявлено достовірно вищі оцінки за ВАШ болю при рухах у пацієнтів з

рентгенологічною стадією 3 у порівнянні з хворими, що характеризувались іншими рентгенологічними стадіями за ПА при рентгенографії стоп ($p < 0,01$).

Також відзначимо, що згідно отриманих результатів, пацієнти, що хворіють на ПА < 6 років відмічали біль нижчої інтенсивності як у спокої, так і при рухах у порівнянні з учасниками дослідження з анамнезом ПА > 15 років (обидва $p < 0,001$) та 11-15 років (обидва $p < 0,01$). Хворі з тривалістю ПА > 15 років характеризувались достовірно вищими оцінками за ВАШ ніж пацієнти, що хворіли на ПА протягом 6-10 років як у спокої, так і при рухах (обидва $p < 0,01$), а також з групою пацієнтів з анамнезом захворювання 11-15 років лише при оцінці інтенсивності болю при рухах ($p < 0,01$).

Таким чином було зроблено висновки, що інтенсивність больового синдрому залежить від об'єктивних характеристик ПА, таких як тривалість захворювання, ступінь функціональних порушень та стадійність змін при рентгенографії стоп. Однак, здебільшого, статистично достовірна різниця між оцінками болю відмічалась лише при співставленні крайніх проявів з тією чи іншою з обраних характеристик.

Наступним етапом було проаналізовано кореляційні зв'язки між досліджуваними параметрами та показниками вуглеводного та ліпідного обмінів. Так, було виявлено вірогідну зворотну кореляцію рівня АМРК з показниками глюкози натще, інсуліном та індексом НОМА-ІР ($p < 0,005$, $p < 0,005$ та $p < 0,0001$ відповідно).

Кореляційний аналіз лабораторних показників серед пацієнтів з монопербігом ПА виявив зворотний кореляційний взаємозв'язок середньої сили між значеннями АМРК та показниками ІР (інсуліном, індексом НОМА-ІР), обидва $p < 0,05$.

Аналогічні результати, як і у 2-й групі, було виявлено при дослідженні представників КГ. Такі результати підтверджують взаємозв'язок між рівнем АМРК та розвитком ІР як у пацієнтів з ЦД 2 типу, так і у пацієнтів без встановленої патології вуглеводного обміну.

Також за допомогою кореляційного аналізу було порівняно рівні АМРК з показниками ліпідограми. За його результатами було відзначено наявність сильної зворотної кореляції АМРК зі значенням ЛПНЩ ($r = -0,73$, $p < 0,001$) та зворотного зв'язку із ЗХ ($r = -0,46$, $p = 0,008$) серед пацієнтів з коморбідним поєднанням ЦД 2 типу з ПА.

Серед хворих з моноперебігом ПА було виявлено вірогідний прямий кореляційний зв'язок показнику АМРК із ЗХ ($r = 0,41$, $p = 0,009$), ТГ ($r = 0,32$, $p = 0,087$) та ЛПДНЩ ($r = 0,37$, $p = 0,035$). Окрім цього, у 2-й групі було виявлено зворотній зв'язок між значеннями АМРК та ЛПНЩ. Згідно отриманих даних у КГ мають місце прямі взаємозв'язки середньої сили рівня АМРК із ЗХ ($r = 0,35$, $p = 0,012$), та ЛПДНЩ ($r = 0,32$, $p = 0,044$), а також вірогідна зворотна кореляція між значеннями АМРК та ЛПНЩ ($r = -0,42$, $p = 0,037$).

Таким чином, було констатовано, що рівні АМРК корелюють із такими показниками ліпідограми, як ЗХ та ЛПНЩ, при чому в незалежності від наявної патології зв'язок між АМРК та ЛПНЩ залишається зворотнім, а от значення ЗХ має зворотну кореляцію із рівнями АМРК у хворих на ЦД 2 типу, на відміну від пацієнтів з моноперебігом ПА та представниками КГ.

Кореляційний аналіз рівнів хемерину у пацієнтів з коморбідним поєднанням ЦД 2 типу з ПА виявив наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили з рівнями інсуліну ($r = 0,58$, $p < 0,05$), індексу НОМА-IR ($r = 0,57$, $p < 0,05$) та глюкози натще ($r = 0,51$, $p < 0,05$). Як і у випадку з АМРК, аналогічне дослідження кореляційних зв'язків з показниками вуглеводного обміну виявило статистично достовірні кореляції у 2-й групі та КГ лише з інсуліном ($r = 0,74$ та $r = 0,47$ відповідно, $p < 0,05$) та індексом НОМА-IR ($r = 0,54$ та $r = 0,42$ відповідно, $p < 0,05$).

Серед показників ліпідограми, статистично достовірні кореляції зі значеннями хемерину, як і з рівнями АМРК було відзначено лише для показників ЗХ та ЛПНЩ. Так, рівень ЗХ характеризувався наявністю вірогідного прямого кореляційного зв'язку з хемериним у 1-й групі ($r = 0,35$,

$p < 0,05$) та зворотною кореляцією у 2-й групі та КГ ($r = -0,44$ та $r = -0,37$ відповідно, $p < 0,05$). ЛПНЩ в усіх досліджуваних групах характеризувались наявністю прямої кореляції (середньої сили у 1-й групі та КГ, сильної у 2-й групі).

Серед показників вуглеводного обміну було визначено вірогідні прямі кореляційні зв'язки із рівнем СК для показників Hb1Ac у 2-й групі та КГ, а також для значень інсуліну та індексу НОМА-IR у 1-й групі. Також для урикемії було виявлено зворотні кореляції середньої сили із показниками інсуліну серед хворих з моноперебігом ПА та у КГ, а також для індексу НОМА-IR лише у представників КГ.

Досліджувані маркери порушення метаболізму та рівень урикемії виявили значну кількість вірогідних кореляційних зв'язків із різними показниками вуглеводного та ліпідного обмінів. Тож надалі було вирішено провести кореляційний аналіз між даними трьома показниками.

У групі пацієнтів з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА між значеннями АМРК та хемерину було відмічено зворотній сильний взаємозв'язок ($r = -0,72$, $p < 0,001$), між рівнями АМРК та СК – вірогідний зворотній кореляційний зв'язок ($r = -0,54$, $p < 0,05$). Окрім цього, показники урикемії та хемерину характеризувались наявністю прямої кореляції середньої сили ($r = 0,48$, $p < 0,05$).

Кореляційний аналіз зазначених показників у групі хворих з моноперебігом ПА виявив прямі кореляційні зв'язки рівню хемерину зі значеннями СК ($r = -0,42$, $p < 0,05$) та АМРК ($r = -0,63$, $p < 0,01$). Також, було відзначено наявність вірогідної кореляції між рівнями урикемії та АМРК ($r = 0,45$, $p < 0,05$).

Відповідний аналіз результатів лабораторних досліджень представників КГ виявив статистично достовірну зворотню кореляцію середньої сили лише між значеннями АМРК та хемерину ($r = -0,48$, $p < 0,05$). Імовірно, через стан нормоурикемії, вірогідних взаємозв'язків між показниками СК та рівнями АМРК ($r = 0,27$, $p = 0,092$) і хемерину ($r = -0,24$, $p = 0,114$) виявлено не було.

Таким чином, показники АМРК та хемерину характеризувались наявністю зворотної кореляції в усіх досліджуваних групах. Між значеннями АМРК та СК у 1-й групі відмічено зворотній взаємозв'язок середньої сили, а у 2-й групі – прямий. Рівень урикемії вірогідно корелював зі значенням хемерину в усіх групах, однак для хворих з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА було відзначено пряму кореляцію, на відміну від інших груп. Отже, було констатовано стійкий зворотній зв'язок рівнів АМРК та хемерину, а також більш стабільну кореляцію показнику урикемії з рівнями хемерину, ніж із значеннями АМРК.

Кореляційний аналіз лабораторних показників усіх учасників дослідження виявив наявність сильного зворотного кореляційного зв'язку між значенням ІМТ та рівнем АМРК, а також сильної прямої кореляції між ІМТ та хемерином (обидва $p < 0,001$). Також зазначимо, що серед досліджуваних груп лише для хворих з комбінованою патологією ЦД 2 типу та ПА було визначено наявність вірогідного прямого взаємозв'язку між ІМТ та урикемією ($p < 0,05$).

Серед досліджуваних показників пацієнтів 1-ї групи для ступеню підвищення АТ було відмічено пряму кореляцію середньої сили зі значенням хемерину ($r = 0,46$, $p < 0,05$) та вірогідний зворотній зв'язок з рівнем АМРК ($r = -0,57$, $p < 0,05$). Також для представників КГ було виявлено вірогідну пряму кореляцію зі значенням хемерину ($r = 0,45$, $p < 0,05$). Базуючись на отриманих даних, було зроблено висновок про наявність вірогідних кореляцій між рівнями урикемії та ступенем підвищення АТ в усіх досліджуваних групах.

Також було констатовано наявність прямого кореляційного зв'язку між значеннями СК та креатиніну в усіх досліджуваних групах (усі $p < 0,05$) та прямої сильної кореляції при аналізі даних лабораторних показників усіх пацієнтів ($r = 0,77$, $p < 0,001$). Враховуючи такі результати, закономірно, що між значеннями СК та ШКФ було виявлено зворотній кореляційний зв'язок середньої сили у 1-й та 2-й групах ($r = -0,65$ та $r = -0,61$ відповідно, обидва

$p < 0,01$) та сильну кореляцію при аналізі лабораторних показників серед усіх учасників дослідження ($r = -0,74$, $p < 0,001$).

Таким чином, ступінь вираженості нефропатії прямо корелював із рівнями урикемії. Такі результати пояснюються наявністю подагричної нефропатії у пацієнтів з ПА та в незалежності від присутності коморбідної патології ЦД 2 типу. Також даний тезис підтверджує відсутність статистично достовірних кореляційних зв'язків між значеннями СК та рівнем ШКФ.

Заключним етапом дослідження було виявлення змін рівнів АМРК, хемерину, інсуліну та СК на тлі використання гіпоглікемічної та гіпоурикемічної терапії. У пацієнтів з комбінованою патологією ЦД 2 типу та ПА було відзначено статистично достовірне ($p < 0,001$) підвищення рівню АМРК та зниження показників хемерину, інсуліну та індексу НОМА-IR на тлі використання кожної зі схем терапії, використаних у дослідженні. Також достовірні зміни було відмічено у 2 групі для усіх досліджуваних показників, окрім інсуліну. Однак, на кожен з вказаних маркерів вибір проводимої терапії впливав з різною силою.

Ступінь підвищення рівню АМРК серед пацієнтів 1 групи на тлі лікування був вищим при використанні більшої дози метформіну (2000 мг/добу у порівнянні з 1000 мг/добу). Помірний ефект на додаткове зростання АМРК мав також вибір гіпоурикемічної терапії. Так, у пацієнтів що приймали фебуксостат, у порівнянні з тими, що отримували алопуринол рівень АМРК також підвищувався у динаміці сильніше (61,4% та 73,2% проти 57,9% та 71,6%).

У групі пацієнтів з моноперемігом ПА виявлено більш значущу різницю між ступенем максимальної достовірної зміни АМРК в залежності від обраного препарату. Таким чином, більша динаміка рівня АМРК виявляється на тлі терапії фебуксостатом 40 мг/добу (24,2%) у порівнянні із застосуванням алопуринолу 100 мг/добу (13,6%).

Аналіз рівню хемерину в динаміці у пацієнтів з комбінованою патологією ЦД 2 типу з ПА виявив, що даний показник в однаковій мірі

залежав як від дози метформіну, так і від обраного гіпоурикемічного препарату. Найбільш значне достовірне зниження рівню хемерину було виявлено при використанні комбінації метформін 2000 мг/добу + фебуксостат 40 мг/добу. При цьому, застосування схем Мет1000+феб та Мет2000+ал показали приблизно однакову ефективність, знижуючи рівень хемерину на 42,1% та 43,2% відповідно.

Враховуючи дані результати, закономірним було виявлення більш значущого зниження рівня хемерину серед пацієнтів з моноперебігом ПА на тлі лікування фебуксостатом (41,3%) у порівнянні з використанням алопуринолу (33,6%).

У ході дослідження було констатовано, що динаміка показнику інсуліну не залежала від вибору гіпоурикемічного препарату. Натомість, двократне збільшення дозування метформіну призводило до підвищення максимального статистично достовірного ступеню зниження рівня інсуліну (38,5% та 39,3% проти 32,4% та 32,7%).

Ступінь зміни показників урикемії навпаки, не залежав від дозування метформіну. Однак, вибір на користь фебуксостату значно підвищував максимальний значущий ступінь зниження СК як для хворих з комбінованою патологією ЦД 2 типу та ПА (15,7% та 15,9% проти 13,9% та 14%), так і у групі пацієнтів з моноперебігом ПА (16,8% проти 13,7%).

Отже, проведений аналіз динаміки досліджуваних маркерів метаболізму в залежності від обраних гіпоглікемічних та гіпоурикемічних препаратів виявив, що використання метформіну у дозуванні 2000 мг/добу призводило до більш значного статистично достовірного зниження рівнів інсуліну та індексу НОМА-IR, а також підвищення значення АМРК у порівнянні з терапією метформіном у дозі 1000 мг/добу.

Серед досліджених гіпоурикемічних препаратів, саме використання фебуксостату 40 мг/добу призводило до збільшення максимального статистично достовірного ступеню зниження показників хемерину та СК, а

також підвищення АМРК у порівнянні з терапією алопуринолом у дозуванні 100 мг/добу.

Усі отриманні у ході дослідження результати продемонстрували стійкий взаємозв'язок між рівнями обраних метаболічних маркерів (АМРК та хемерин) як з лабораторно-інструментальними проявами ЦД 2 типу та ПА, так і з суб'єктивними та об'єктивними змінами при даних патологіях. Таким чином, значення АМРК статистично достовірно знижувалось на тлі порушення обміну вуглеводів, а хемерин навпаки, стабільно зростав у пацієнтів з порушенням як вуглеводної ланки метаболізму, так і на фоні хронічної гіперурикемії. Окрім цього, за результатами проведеного дослідження обрані маркери продемонстрували стійкі зміни на тлі проводимого лікування, що дає підстави для подальшого використання їх не тільки у якості прогностичного фактору щодо розвитку тих чи інших метаболічних порушень, а і як маркери ефективності терапії пацієнтів з ЦД 2 типу та ПА.

ВИСНОВКИ

1. У роботі представлено теоретичне узагальнення та обґрунтовано науково-практичне вирішення актуального завдання – оптимізація діагностики, прогнозування перебігу та лікування хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з ПА шляхом вивчення клінічного значення АМРК та хемерину. Також проведено порівняння різних схем лікування ЦД 2 типу та ПА, щодо ефективності їх використання за результатами визначення ряду лабораторних показників: АМРК, хемерин, інсулін, СК.
2. Визначено рівні обраних маркерів метаболічних порушень – АМРК та хемерину. Згідно отриманих даних, найнижчий рівень АМРК було зафіксовано у групі з коморбідною патологією ЦД 2 типу та ПА – $8,56 \pm 4,01$ нг/мл, $p < 0,0001$. Найменше значення хемерину, навпаки, було виявлено у КГ, однак між показниками, отриманими серед представників 1-ї та 2-ї груп, також було відзначено статистично достовірну відмінність: $12,51 \pm 3,92$ нг/мл та $9,86 \pm 2,66$ нг/мл відповідно, $p < 0,0012$.
3. Констатовано наявність порушення вуглеводного та ліпідного метаболізму у хворих з коморбідною патологією ЦД 2 типу з ПА та у пацієнтів з моноперебігом ПА. Було доведено, що у пацієнтів на тлі хронічної урикемії визначається розвиток ІР, що лабораторно проявляється гіперінсулінемією та підвищенням індексу НОМА-ІР. Також, не було відзначено статистично значущої різниці між значеннями урикемії при порівнянні пацієнтів з моноперебігом ПА та з коморбідністю ЦД 2 типу.
4. У ході проведеного дослідження було проілюстровано наявність статистично значущих зв'язків між рядом об'єктивних та суб'єктивних параметрів: тривалість захворювання на ПА, Ро стадія ПА за

результатами рентгенографії стоп, ступінь функціональних порушень у суглобах, оцінка пацієнтом інтенсивності больового синдрому за ВАШ у стані спокою та при рухах.

5. Було констатовано ряд стійких кореляційних зв'язків між значеннями АМРК, хемерину та СК один з одним, та з лабораторними показниками вуглеводного та ліпідного обміну. Відмічено наявність вірогідних взаємозв'язків рівня СК з інсуліном та індексом НОМА-IR. Серед показників ліпідограми стійку кореляцію із обраними маркерами метаболічних порушень було відмічено для рівнів ЗХ та ЛПНЩ.
6. Кореляційний аналіз рівнів АМРК, хемерину та СК виявив достовірний зворотній зв'язок між значеннями АРМК та хемерину в усіх досліджуваних групах (усі $p < 0,05$). За результатами проведеного дослідження рівні СК характеризувались наявністю вірогідної зворотної кореляції із значеннями АМРК у 1-й групі та із хемерином у 2-й групі. Прямий взаємозв'язок із показниками урикемії було виявлено для хемерину серед хворих з коморбідною патологією ЦД 2 типу з ПА та значенням АРМК серед пацієнтів з моноперебігом ПА (усі $p < 0,05$).
7. Результати проведеного дослідження свідчать, про наявність статистично достовірно зв'язку між рівнем урикемії та функцією нирок за результатами лабораторно дослідження креатиніну та розрахункового значення ШКФ. Також відмічено ряд вірогідних кореляційних зв'язків між рівнями АМРК та хемерину зі значеннями креатиніну, показнику ІМТ та ступенем підвищення АТ.
8. Було констатовано, що на максимально статистично достовірний ступінь зниження рівнів інсуліну вибір гіпоурикемічного препарату не мав значного впливу, у той час як збільшення дозування метформіну призводило до більш значного зменшення інсулінемії. Також, двократне збільшення дозування метформіну призводило до збільшення ступеню підвищення рівня АМРК. На ступінь зниження СК

збільшення дозування метформіну, на відміну від виду гіпоурикемічного препарату, не впливало.

9. Також значний вплив вибір гіпоурикемічної терапії мав на рівень хемерину. Згідно отриманих результатів, ступінь зниження даного показнику був співставним на фоні використання метформіну 2000 мг/добу + алопуринол 100 мг/добу та метформіну 1000 мг/добу + фебуксостат 40 мг/добу.
10. У ході проведеного дослідження було доведено, що на тлі терапії фебуксостатом 40 мг/добу максимальний значущі ступені зміни показників АМРК, хемерину та індексу НОМА-IR були вище, у порівнянні з випадками використання алопуринолу 100 мг/добу.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Практичне значення отриманих результатів полягає у науковому обґрунтуванні використання визначення рівнів АРМК та хемерину з метою детального дослідження метаболічного статусу пацієнта та прогностичній оцінці порушення обміну речовин, а також удосконалення методики вибору комбінації препаратів для лікування хворих з моноперевігом ПА та при його коморбідній комбінації з ЦД 2 типу:

1. Рекомендовано проводити детальне дослідження метаболічного статусу пацієнтів, хворих на ЦД 2 типу в незалежності від наявної коморбідної патології, що включає вивчення показників вуглеводного та ліпідного видів обміну, оцінку ступеню розвитку ІР за допомогою визначення рівню інсуліну та розрахунку індексу НОМА-ІР та аналіз рівня АМРК сироватки крові, що може ілюструвати ступінь порушення енергетичного обміну та регуляції вуглеводної ланки метаболізму.
2. Пацієнти з моноперевігом ПА та при його коморбідній комбінації з ЦД 2 типу потребують ретельного вивчення лабораторних показників метаболічного статусу, рентгенологічних та функціональних змін у суглобах, детального збору анамнезу захворювання та виявлення коморбідної патології. Також для таких хворих рекомендується визначення рівня хемерину сироватки крові та співставлення його рівнів з іншими отриманими показниками для отримання повноцінної картини щодо порушення метаболізму вуглеводів та пуринів у кожного пацієнта індивідуально.
3. Динамічний контроль рівнів лабораторних маркерів метаболічних порушень дозволяє проводити своєчасну оцінку та регулювати вибір гіпоглікемічної та гіпоурикемічної терапії у хворих з моноперевігом ПА та при його коморбідній комбінації з ЦД 2 типу. До таких досліджуваних у динаміці метаболічних маркерів рекомендовано

включати визначення рівнів АМРК та хемерину, що ілюструють зміни у процесі регуляції метаболічного гомеостазу на тлі проводимого лікування.

4. Рекомендовано індивідуальний підхід та своєчасна корекція дозування гіпоглікемічних препаратів у хворих на ЦД 2 типу у незалежності від наявності коморбідної патології, з метою своєчасної нормалізації рівнів глікемії, запобігання розвитку подальших ускладнень захворювання на мінімізації побічної дії обраних препаратів на організм.
5. У хворих з комбінацією ЦД 2 типу та ПА з метою зменшення метаболічних проявів ІР у якості гіпоурикемічної терапії рекомендовано застосовувати фебуксостат, як більш доцільну для пацієнтів з даною коморбідною патологією альтернативу алопуринолу. Для пацієнтів з моноперебігом ПА з метою зниження рівня СК сироватки крові використання як фебуксостату, так і алопуринолу є високоефективними методами, однак, у разі значної гіперурикемії має місце надання переваги саме фебуксостату, враховуючи вищий достовірно максимальний ступінь зниження СК у порівнянні з алопуринолом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Tinajero MG, Malik VS. An Update on the Epidemiology of Type 2 Diabetes: A Global Perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021 Sep;50(3):337-355.
2. Yun JS, Ko SH. Current trends in epidemiology of cardiovascular disease and cardiovascular risk management in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2021 Oct;123:154838.
3. Felix HC, Andersen JA, Willis DE, Malhis JR, Selig JP, McElfish PA. Control of type 2 diabetes mellitus during the COVID-19 pandemic. *Prim Care Diabetes.* 2021 Oct;15(5):786-792.
4. Teck J. Diabetes-Associated Comorbidities. *Prim Care.* 2022 Jun;49(2):275-286. doi: 10.1016/j.pop.2021.11.004. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35595482.
5. Nowakowska M, Zghebi SS, Ashcroft DM, Buchan I, Chew-Graham C. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Medicine.* 2019;17: 145.
6. Tao H, Mo Y, Liu W, Wang H. A review on gout: Looking back and looking ahead. *Int Immunopharmacol.* 2023 Apr;117:109977.
7. Liu W, Peng J, Wu Y, Ye Z, Zong Z, Wu R, Li H. Immune and inflammatory mechanisms and therapeutic targets of gout: An update. *Int Immunopharmacol.* 2023 Aug;121:110466.
8. Trefts E, Shaw RJ. AMPK: restoring metabolic homeostasis over space and time. *Mol Cell.* 2021 Sep 16;81(18):3677-3690.
9. Steinberg GR, Hardie DG. New insights into activation and function of the AMPK. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2023 Apr;24(4):255-272.
10. Ren Q, Wang H, Zeng Y, Fang X, Wang M, Li D, Huang W, Xu Y. Circulating chemerin levels in metabolic-associated fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2022 Mar 2;21(1):27.

11. Tan L, Lu X, Danser AHJ, Verdonk K. The Role of Chemerin in Metabolic and Cardiovascular Disease: A Literature Review of Its Physiology and Pathology from a Nutritional Perspective. *Nutrients*. 2023 Jun 25;15(13):2878.
12. Mohammed Ali DM, Al-Fadhel SZ, Al-Ghuraibawi NHA, Al-Hakeim HK. Serum chemerin and visfatin levels and their ratio as possible diagnostic parameters of rheumatoid arthritis. *Reumatologia*. 2020;58(2):67-75.
13. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov;157:107843.
14. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98.
15. Ahmad E, Lim S, Lamptey R, Webb DR, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2022 Nov 19;400(10365):1803-1820.
16. Lovic D, Piperidou A, Zografou I, Grassos H, Pittaras A, Manolis A. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):104-109.
17. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2019 Mar 4;21(4):21.
18. Ling C, Bacos K, Rönn T. Epigenetics of type 2 diabetes mellitus and weight change - a tool for precision medicine? *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Jul;18(7):433-448.
19. Xue A, Wu Y, Zhu Z, Zhang F, Kemper KE, Zheng Z, Yengo L, Lloyd-Jones LR, Sidorenko J, Wu Y; eQTLGen Consortium; McRae AF, Visscher PM, Zeng J, Yang J. Genome-wide association analyses identify 143 risk variants and putative regulatory mechanisms for type 2 diabetes. *Nat Commun*. 2018 Jul 27;9(1):2941.

20. Che X, Zhao R, Xu H, Liu X, Zhao S, Ma H. Differently Expressed Genes (DEGs) Relevant to Type 2 Diabetes Mellitus Identification and Pathway Analysis via Integrated Bioinformatics Analysis. *Med Sci Monit.* 2019 Dec 4;25:9237-9244.
21. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Jul;16(7):377-390.
22. Meigs JB. The Genetic Epidemiology of Type 2 Diabetes: Opportunities for Health Translation. *Curr Diab Rep.* 2019 Jul 22;19(8):62.
23. Yan Y, Wu T, Zhang M, Li C, Liu Q, Li F. Prevalence, awareness and control of type 2 diabetes mellitus and risk factors in Chinese elderly population. *BMC Public Health.* 2022 Jul 19;22(1):1382.
24. Agrawal A 4th, Dave A, Jaiswal A. Type 2 Diabetes Mellitus in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus.* 2023 Oct 11;15(10):e46859.
25. Demir S, Nawroth PP, Herzig S, Ekim Üstünel B. Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Adv Sci (Weinh).* 2021 Sep;8(18):e2100275.
26. Al-Sulaiti H, Diboun I, Agha MV, Mohamed FFS, Atkin S, Dömling AS, Elrayess MA, Mazloum NA. Metabolic signature of obesity-associated insulin resistance and type 2 diabetes. *J Transl Med.* 2019 Oct 22;17(1):348.
27. Valaiyapathi B, Gower B, Ashraf AP. Pathophysiology of Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(3):220-229.
28. Norton L, Shannon C, Gastaldelli A, DeFronzo RA. Insulin: The master regulator of glucose metabolism. *Metabolism.* 2022 Apr;129:155142.
29. Saltiel AR. Insulin signaling in health and disease. *J Clin Invest.* 2021 Jan 4;131(1):e142241.
30. Rubio-Almanza M, Cámara-Gómez R, Merino-Torres JF. Obesity and type 2 diabetes: Also linked in therapeutic options. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2019 Mar;66(3):140-149. English, Spanish.
31. Antza C, Kostopoulos G, Mostafa S, Nirantharakumar K, Tahrani A. The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol.* 2021 Dec 13;252(2):125-141.

32. Ortiz-Huidobro RI, Velasco M, Larqué C, Escalona R, Hiriart M. Molecular Insulin Actions Are Sexually Dimorphic in Lipid Metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jun 18;12:690484.
33. Handzlik MK, Gengatharan JM, Frizzi KE, McGregor GH, Martino C, Rahman G, Gonzalez A, Moreno AM, Green CR, Guernsey LS, Lin T, Tseng P, Ideguchi Y, Fallon RJ, Chaix A, Panda S, Mali P, Wallace M, Knight R, Gantner ML, Calcutt NA, Metallo CM. Insulin-regulated serine and lipid metabolism drive peripheral neuropathy. *Nature*. 2023 Feb;614(7946):118-124.
34. Halim M, Halim A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). *Diabetes Metab Syndr*. 2019 Mar-Apr;13(2):1165-1172.
35. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J*. 2022 Jan;46(1):15-37.
36. Eizirik DL, Pasquali L, Cnop M. Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Jul;16(7):349-362.
37. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*. 2018;98:2133–223.
38. Lewis GF, Carpentier AC, Pereira S, Hahn M, Giacca A. Direct and indirect control of hepatic glucose production by insulin. *Cell Metab*. 2021;33:709–20.
39. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 29;55(9):546.
40. Punzi L., Scanu A., Galozzi P., Luisetto R., Spinella P., Scirè C.A., Oliviero F. One year in review 2020: Gout. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2020;38:807–821.
41. Lima JEBF, Moreira NCS, Sakamoto-Hojo ET. Mechanisms underlying the pathophysiology of type 2 diabetes: From risk factors to oxidative stress, metabolic dysfunction, and hyperglycemia. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2022 Feb-Mar;874-875:503437.

42. Li Y, Liu Y, Liu S, Gao M, Wang W, Chen K, Huang L, Liu Y. Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Apr 10;8(1):152..
43. Bönhof GJ, Sipola G, Strom A, Herder C, Strassburger K, Knebel B, Reule C, Wollmann JC, Icks A, Al-Hasani H, Roden M, Kuss O, Ziegler D. BOND study: a randomised double-blind, placebo-controlled trial over 12 months to assess the effects of benfotiamine on morphometric, neurophysiological and clinical measures in patients with type 2 diabetes with symptomatic polyneuropathy. *BMJ Open*. 2022 Feb 3;12(2):e057142.
44. Kreider KE, Gabrielski AA, Hammonds FB. Hyperglycemia Syndromes. *Nurs Clin North Am*. 2018 Sep;53(3):303-317.
45. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):117-124.
46. Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, Koutsampasopoulos K, Alliksoo S, Titma T. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):110-116.
47. Poitras TM, Munchrath E, Zochodne DW. Neurobiological Opportunities in Diabetic Polyneuropathy. *Neurotherapeutics*. 2021 Oct;18(4):2303-2323.
48. Ziegler D, Tesfaye S, Spallone V, Gurieva I, Al Kaabi J, Mankovsky B, Martinka E, Radulian G, Nguyen KT, Stirban AO, Tankova T, Varkonyi T, Freeman R, Kempler P, Boulton AJ. Screening, diagnosis and management of diabetic sensorimotor polyneuropathy in clinical practice: International expert consensus recommendations. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Apr;186:109063.
49. Najjar SM, Perdomo G. Hepatic Insulin Clearance: Mechanism and Physiology. *Physiology (Bethesda)*. 2019 May 1;34(3):198-215.
50. Park SY, Gautier JF, Chon S. Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. *Diabetes Metab J*. 2021 Sep;45(5):641-654.

51. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *J Cell Physiol.* 2019 Jun;234(6):8152-8161.
52. Camastra S, Ferrannini E. Role of anatomical location, cellular phenotype and perfusion of adipose tissue in intermediary metabolism: A narrative review. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022 Feb;23(1):43-50.
53. Papachristoforou E, Lambadiari V, Maratou E, Makrilakis K. Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications. *J Diabetes Res.* 2020 Oct 12;2020:7489795.
54. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R, Yin X, Xu Q. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Apr 21;14:1161521.
55. Arlien-Søborg MC, Madsen MA, Dal J, Krusenstjerna-Hafstrøm T, Ringgaard S, Skou N, Høgild M, Jørgensen JOL. Ectopic lipid deposition and insulin resistance in patients with GH disorders before and after treatment. *Eur J Endocrinol.* 2023 Jan 10;188(1):lvac014.
56. Samovski D, Jacome-Sosa M, Abumrad NA. Fatty Acid Transport and Signaling: Mechanisms and Physiological Implications. *Annu Rev Physiol.* 2023 Feb 10;85:317-337.
57. Maréchal L, Laviolette M, Rodrigue-Way A, Sow B, Brochu M, Caron V, Tremblay A. The CD36-PPAR γ Pathway in Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci.* 2018 May 21;19(5):1529.
58. Cifarelli V, Appak-Baskoy S, Peche VS, Kluzak A, Shew T, Narendran R, Pietka KM, Cella M, Walls CW, Czepielewski R, Ivanov S, Randolph GJ, Augustin HG, Abumrad NA. Visceral obesity and insulin resistance associate with CD36 deletion in lymphatic endothelial cells. *Nat Commun.* 2021 Jun 7;12(1):3350.

59. Villalobos-Labra R, Subiabre M, Toledo F, Pardo F, Sobrevia L. Endoplasmic reticulum stress and development of insulin resistance in adipose, skeletal, liver, and foetoplacental tissue in diabetes. *Mol Aspects Med.* 2019 Apr;66:49-61.
60. Chen Y, Lin D, Shi C, Guo L, Liu L, Chen L, Li T, Liu Y, Zheng C, Chi X, Meng C, Xue Y. MiR-3138 deteriorates the insulin resistance of HUVECs via KSR2/AMPK/GLUT4 signaling pathway. *Cell Cycle.* 2021 Feb;20(4):353-368.
61. Luiken JJFP, Nabben M, Neumann D, Glatz JFC. Understanding the distinct subcellular trafficking of CD36 and GLUT4 during the development of myocardial insulin resistance. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Jul 1;1866(7):165775.
62. Sharma M, Dey CS. AKT ISOFORMS-AS160-GLUT4: The defining axis of insulin resistance. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021 Dec;22(4):973-986.
63. Da Silva Rosa SC, Nayak N, Caymo AM, Gordon JW. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. *Physiol Rep.* 2020 Oct;8(19):e14607.
64. Ye J. Mechanism of insulin resistance in obesity: a role of ATP. *Front Med.* 2021 Jun;15(3):372-382.
65. Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Oct 1;1866(10):165838.
66. Batista TM, Haider N, Kahn CR. Defining the underlying defect in insulin action in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2021 May;64(5):994-1006.
67. Xu X, Yan Y, Huang J, Zhang Z, Wang Z, Wu M, Liang H. Regulation of uric acid and glyoxylate metabolism by UgmR protein in *Pseudomonas aeruginosa*. *Environ Microbiol.* 2022 Jul;24(7):3242-3255.
68. Wu J, Wei Z, Cheng P, Qian C, Xu F, Yang Y, Wang A, Chen W, Sun Z, Lu Y. Rhein modulates host purine metabolism in intestine through gut microbiota and ameliorates experimental colitis. *Theranostics.* 2020 Aug 29;10(23):10665-10679.

69. Zhang S, Wang Y, Cheng J, Huangfu N, Zhao R, Xu Z, Zhang F, Zheng W, Zhang D. Hyperuricemia and Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des.* 2019;25(6):700-709.
70. Teramura S, Yamagishi K, Umesawa M, Hayama-Terada M, Muraki I, Maruyama K, Tanaka M, Kishida R, Kihara T, Takada M, Ohira T, Imano H, Shimizu Y, Sankai T, Okada T, Kitamura A, Kiyama M, Iso H. Risk Factors for Hyperuricemia or Gout in Men and Women: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atheroscler Thromb.* 2023 Oct 1;30(10):1483-1491.
71. Benn CL, Dua P, Gurrell R, Loudon P, Pike A, Storer RI, Vangjeli C. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments. *Front Med (Lausanne).* 2018 May 31;5:160.
72. Calvo Villas JM. Tumour lysis syndrome. *Med Clin (Barc).* 2019 May 17;152(10):397-404. English, Spanish.
73. Park JH, Jo YI, Lee JH. Renal effects of uric acid: hyperuricemia and hypouricemia. *Korean J Intern Med.* 2020 Nov;35(6):1291-1304.
74. Zhang Y, Chen S, Yuan M, Xu Y, Xu H. Gout and Diet: A Comprehensive Review of Mechanisms and Management. *Nutrients.* 2022 Aug 26;14(17):3525.
75. Wang C, Wang J, Liu S, Liang X, Song Y, Feng L, Zhong L, Guo X. Idiopathic renal hypouricemia: A case report and literature review. *Mol Med Rep.* 2019 Dec;20(6):5118-5124.
76. Ejaz AA, Nakagawa T, Kanbay M, Kuwabara M, Kumar A, Garcia Arroyo FE, Roncal-Jimenez C, Sasai F, Kang DH, Jensen T, Hernando AA, Rodriguez-Iturbe B, Garcia G, Tolan DR, Sanchez-Lozada LG, Lanaspa MA, Johnson RJ. Hyperuricemia in Kidney Disease: A Major Risk Factor for Cardiovascular Events, Vascular Calcification, and Renal Damage. *Semin Nephrol.* 2020 Nov;40(6):574-585.
77. Yin H, Liu N, Chen J. The Role of the Intestine in the Development of Hyperuricemia. *Front Immunol.* 2022 Feb 24;13:845684.
78. Keller SF, Mandell BF. Management and Cure of Gouty Arthritis. *Med Clin North Am.* 2021 Mar;105(2):297-310.

79. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Jul;16(7):380-390.
80. Sulicka-Grodzicka J, Surdacki A, Surmiak M, Sanak M, Wizner B, Sydor W, Bociąga-Jasik M, Strach M, Korkosz M, Skladany L, Grgurevic I, Podrug K, Kukla M. Chemerin as a Potential Marker of Resolution of Inflammation in COVID-19 Infection. *Biomedicines.* 2022 Oct 1;10(10):2462.
81. Parisa N, Kamaluddin MT, Saleh MI, Sinaga E. The inflammation process of gout arthritis and its treatment. *J Adv Pharm Technol Res.* 2023 Jul-Sep;14(3):166-170.
82. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, Katsuyama H. Molecular Biological and Clinical Understanding of the Pathophysiology and Treatments of Hyperuricemia and Its Association with Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 26;22(17):9221.
83. Dalbeth N., Phipps-Green A., Frampton C., Neogi T., Taylor W.J., Merriman T.R. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: An individual participant data analysis. *Ann. Rheum. Dis.* 2018;77:1048–1052.
84. Kastner D.L. Autoinflammation: Past, Present, and Future. In: Hashkes P.J., Laxer R.M., Simon A., editors. *Textbook of Autoinflammation. Volume 1.* Springer International Publishing; New York City, NY, USA: 2019. pp. 3–1.
85. Terkeltaub R. What makes gouty inflammation so variable? *BMC Med.* 2017;15:158.
- 86 So A.K., Martinon F. Inflammation in gout: Mechanisms and therapeutic targets. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2017;13:639–647.
87. Szekanecz Z., Szamosi S., Kovács G.E., Kocsis E., Benkő S. The NLRP3 inflammasome—Interleukin 1 pathway as a therapeutic target in gout. *Arch. Biochem. Biophys.* 2019;670:82–93.

88. Luo Z, Yang F, Hong S, Wang J, Chen B, Li L, Yang J, Yao Y, Yang C, Hu Y, Wang S, Xu T, Wu J. Role of microRNA alternation in the pathogenesis of gouty arthritis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug 11;13:967769.
89. Hu J., Wu H., Wang D., Yang Z., Dong J. LncRNA ANRIL promotes NLRP3 inflammasome activation in uric acid nephropathy through miR-122-5p/BRCC3 axis. *Biochimie*. 2019;157:102–110.
90. Xu Y.T., Leng Y.R., Liu M.M., Dong R.F., Bian J., Yuan L.L., Zhang J.G., Xia Y.Z., Kong L.Y. MicroRNA and long noncoding RNA involvement in gout and prospects for treatment. *Int. Immunopharmacol*. 2020;87:106842.
91. Waheed Y, Yang F, Sun D. Role of asymptomatic hyperuricemia in the progression of chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Korean J Intern Med*. 2021 Nov;36(6):1281-1293.
92. Su HY, Yang C, Liang D, Liu HF. Research Advances in the Mechanisms of Hyperuricemia-Induced Renal Injury. *Biomed Res Int*. 2020 Jun 26;2020:5817348.
93. Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Jun;50(3S):S11-S16.
94. Saito Y, Tanaka A, Node K, Kobayashi Y. Uric acid and cardiovascular disease: A clinical review. *J Cardiol*. 2021 Jul;78(1):51-57.
95. Wei X, Zhang M, Huang S, Lan X, Zheng J, Luo H, He Y, Lei W. Hyperuricemia: A key contributor to endothelial dysfunction in cardiovascular diseases. *FASEB J*. 2023 Jul;37(7):e23012.
96. Yu W, Cheng JD. Uric Acid and Cardiovascular Disease: An Update From Molecular Mechanism to Clinical Perspective. *Front Pharmacol*. 2020 Nov 16;11:582680.
97. McCormick N, O'Connor MJ, Yokose C, Merriman TR, Mount DB, Leong A, Choi HK. Assessing the Causal Relationships Between Insulin Resistance and Hyperuricemia and Gout Using Bidirectional Mendelian Randomization. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Nov;73(11):2096-2104.

98. Bahadoran Z, Mirmiran P, Kashfi K, Ghasemi A. Hyperuricemia-induced endothelial insulin resistance: the nitric oxide connection. *Pflügers Arch*. 2022 Jan;474(1):83-98.
99. Han Y, Zhou Z, Zhang Y, Zhao G, Xu B. The Association of Surrogates of Insulin Resistance with Hyperuricemia among Middle-Aged and Older Individuals: A Population-Based Nationwide Cohort Study. *Nutrients*. 2023 Jul 14;15(14):3139.
100. Xiong F, Yu C, Zhu LJ, Wang T, Zhou W, Bao HH, Cheng XS. Associations Between Insulin Resistance Indexes and Hyperuricemia in Hypertensive Population. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2023 Jun;45(3):390-398.
101. Liu XZ, Xu X, Zhu JQ, Zhao DB. Association between three non-insulin-based indexes of insulin resistance and hyperuricemia. *Clin Rheumatol*. 2019 Nov;38(11):3227-3233.
102. Sun H, Chang X, Bian N, An Y, Liu J, Leng S, Wang G. Adipose Tissue Insulin Resistance Is Positively Associated With Serum Uric Acid Levels and Hyperuricemia in Northern Chinese Adults. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Jun 10;13:835154.
103. Liu F, Wang Q, Qian Y, Zhang Y, Zhang B, Li H, Zou W. Research progress of Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase in the regulation of glycolipid metabolism. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*. 2019 Jun 25;35(6):1021-1028.
104. Yang C, Li X, Zhou J, Gao C. Autophagy contributes to positive feedback regulation of SnRK1 signaling in plants. *Autophagy*. 2023 Dec;19(12):3248-3250.
105. Aslam M, Ladilov Y. Emerging Role of cAMP/AMPK Signaling. *Cells*. 2022 Jan 17;11(2):308.
106. Yan Y, Zhou XE, Xu HE, Melcher K. Structure and Physiological Regulation of AMPK. *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 9;19(11):3534.
107. Hao J, Yang Z, Li J, Han L, Zhang Y, Wang T. Discovery of natural adenosine monophosphate-activated protein kinase activators through virtual screening and activity verification studies. *Mol Med Rep*. 2021 Mar;23(3):203.

108. Marín-Aguilar F, Pavillard LE, Giampieri F, Bullón P, Cordero MD. Adenosine Monophosphate (AMP)-Activated Protein Kinase: A New Target for Nutraceutical Compounds. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 29;18(2):288.
109. Wu S, Zou MH. AMPK, Mitochondrial Function, and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 15;21(14):4987.
110. Wei J, Wei Y, Huang M, Wang P, Jia S. Is metformin a possible treatment for diabetic neuropathy? *J Diabetes*. 2022 Oct;14(10):658-669.
111. Yang Y, Han L, Yu Q, Gao Y, Song R. Study of the AMP-Activated Protein Kinase Role in Energy Metabolism Changes during the Postmortem Aging of Yak *Longissimus dorsal*. *Animals (Basel)*. 2020 Mar 4;10(3):427.
112. Banskota S, Wang H, Kwon YH, Gautam J, Gurung P, Haq S, Hassan FMN, Bowdish DM, Kim JA, Carling D, Fullerton MD, Steinberg GR, Khan WI. Salicylates Ameliorate Intestinal Inflammation by Activating Macrophage AMPK. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 May 17;27(6):914-926.
113. Loh K, Tam S, Murray-Segal L, Huynh K, Meikle PJ, Scott JW, van Denderen B, Chen Z, Steel R, LeBlond ND, Burkovsky LA, O'Dwyer C, Nunes JRC, Steinberg GR, Fullerton MD, Galic S, Kemp BE. Inhibition of Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase-3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Signaling Leads to Hypercholesterolemia and Promotes Hepatic Steatosis and Insulin Resistance. *Hepatol Commun*. 2018 Nov 12;3(1):84-98.
114. Townsend LK, Steinberg GR. AMPK and the Endocrine Control of Metabolism. *Endocr Rev*. 2023 Sep 15;44(5):910-933.
115. Malik N, Ferreira BI, Hollstein PE, Curtis SD, Trefts E, Weiser Novak S, Yu J, Gilson R, Hellberg K, Fang L, Sheridan A, Hah N, Shadel GS, Manor U, Shaw RJ. Induction of lysosomal and mitochondrial biogenesis by AMPK phosphorylation of FNIP1. *Science*. 2023 Apr 21;380(6642):eabj5559.
116. Steinberg GR, Carling D. AMP-activated protein kinase: the current landscape for drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2019; 18:527–551.
117. Zhu N, Han M. Roles of adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) in the kidney. *Chin Med J (Engl)*. 2022 Jan 4;135(4):488-490.

118. Rachubik P, Szrejder M, Rogacka D, Audzeyenka I, Rychłowski M, Angielski S, et al.. The TRPC6-AMPK pathway is involved in insulin-dependent cytoskeleton reorganization and glucose uptake in cultured rat podocytes. *Cell Physiol Biochem* 2018; 51:393–410.
119. Rogacka D, Audzeyenka I, Rychlowski M, Rachubik P, Szrejder M, Angielski S. et al. Metformin overcomes high glucose-induced insulin resistance of podocytes by pleiotropic effects on SIRT1 and AMPK. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(1):115–25.
- 120 Behl T, Gupta A, Sehgal A, Sharma S, Singh S, Sharma N, Diaconu CC, Rahdar A, Hafeez A, Bhatia S, Al-Harrasi A, Bungau S. A spotlight on underlying the mechanism of AMPK in diabetes complications. *Inflamm Res.* 2021 Sep;70(9):939-957.
121. Jung TW, Park HS, Choi GH, Kim D, Lee T. β -aminoisobutyric acid attenuates LPS-induced inflammation and insulin resistance in adipocytes through AMPK-mediated pathway. *J Biomed Sci.* 2018 Mar 28;25(1):27
122. Entezari M, Hashemi D, Taheriazam A, Zabolian A, Mohammadi S, Fakhri F, Hashemi M, Hushmandi K, Ashrafizadeh M, Zarrabi A, Ertas YN, Mirzaei S, Samarghandian S. AMPK signaling in diabetes mellitus, insulin resistance and diabetic complications: A pre-clinical and clinical investigation. *Biomed Pharmacother.* 2022 Feb;146:112563.
123. Rogacka D. Insulin resistance in glomerular podocytes: Potential mechanisms of induction. *Arch Biochem Biophys.* 2021 Oct 15;710:109005.
124. Léniz A, González M, Besné I, Carr-Ugarte H, Gómez-García I, Portillo MP. Role of chemerin in the control of glucose homeostasis. *Mol Cell Endocrinol.* 2022 Feb 5;541:111504.
125. Jacenik D, Fichna J. Chemerin in immune response and gastrointestinal pathophysiology. *Clin Chim Acta.* 2020 May;504:146-153.
126. Treeck O, Buechler C, Ortmann O. Chemerin and Cancer. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 31;20(15):3750.

127. Buechler C, Feder S, Haberl EM, Aslanidis C. Chemerin Isoforms and Activity in Obesity. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 5;20(5):1128.
128. Yu M, Yang Y, Huang C, Ge L, Xue L, Xiao Z, Xiao T, Zhao H, Ren P, Zhang JV. Chemerin: A Functional Adipokine in Reproductive Health and Diseases. *Biomedicines.* 2022 Aug 7;10(8):1910.
129. Ben Dhaou C, Mandi K, Frye M, Acheampong A, Radi A, De Becker B, Antoine M, Baeyens N, Wittamer V, Parmentier M. Chemerin regulates normal angiogenesis and hypoxia-driven neovascularization. *Angiogenesis.* 2022 May;25(2):159-179.
130. Fischer TF, Beck-Sickinger AG. Chemerin - exploring a versatile adipokine. *Biol Chem.* 2022 Jan 18;403(7):625-642.
131. Zdanowicz K, Bobrus-Chociej A, Lebensztejn DM. Chemerin as Potential Biomarker in Pediatric Diseases: A PRISMA-Compliant Study. *Biomedicines.* 2022 Mar 3;10(3):591.
132. Pankiewicz K, Issat T. Understanding the Role of Chemerin in the Pathophysiology of Pre-Eclampsia. *Antioxidants (Basel).* 2023 Mar 29;12(4):830.
133. Su X, Cheng Y, Zhang G, Wang B. Chemerin in inflammatory diseases. *Clin Chim Acta.* 2021 Jun;517:41-47.
134. Lavis P, Bondue B, Cardozo AK. The Dual Role of Chemerin in Lung Diseases. *Cells.* 2024 Jan 16;13(2):171.
135. Laranjeira S., Regan-Komito D., Iqbal A. J., Greaves D. R., Payne S. J., Orlowski P. A model for the optimization of anti-inflammatory treatment with chemerin. *Interface Focus.* 2018;8(1):p. 20170007.
136. Sulicka-Grodzicka J, Surdacki A, Surmiak M, Sanak M, Wizner B, Sydor W, Bociąga-Jasik M, Strach M, Korkosz M, Składany L, Grgurevic I, Podrug K, Kukla M. Chemerin as a Potential Marker of Resolution of Inflammation in COVID-19 Infection. *Biomedicines.* 2022 Oct 1;10(10):2462.
137. Li J, Lu Y, Li N, Li P, Wang Z, Ting W, Liu X, Wu W. Chemerin: A Potential Regulator of Inflammation and Metabolism for Chronic Obstructive

Pulmonary Disease and Pulmonary Rehabilitation. *Biomed Res Int.* 2020 Apr 6;2020:4574509.

138. Shang J, Wang L, Zhang Y, Zhang S, Ning L, Zhao J, Cheng G, Liu D, Xiao J, Zhao Z. Chemerin/ChemR23 axis promotes inflammation of glomerular endothelial cells in diabetic nephropathy. *J Cell Mol Med.* 2019 May;23(5):3417-3428.

139. Shin WJ, Zabel BA, Pachynski RK. Mechanisms and Functions of Chemerin in Cancer: Potential Roles in Therapeutic Intervention. *Front Immunol.* 2018 Nov 30;9:2772.

140. Shin WJ, Pachynski RK. Chemerin modulation of tumor growth: potential clinical applications in cancer. *Discov Med.* 2018 Aug;26(141):31-37..

141. Yue G, An Q, Xu X, Jin Z, Ding J, Hu Y, Du Q, Xu J, Xie R. The role of Chemerin in human diseases. *Cytokine.* 2023 Feb;162:156089.

142. Li X, Zhu Q, Wang W, Qi J, He Y, Wang Y, Lu Y, Wu H, Ding Y, Sun Y. Elevated chemerin induces insulin resistance in human granulosa-lutein cells from polycystic ovary syndrome patients. *FASEB J.* 2019 Oct;33(10):11303-11313.

143. Zhang R, Liu S, Guo B, Chang L, Li Y. Chemerin induces insulin resistance in rat cardiomyocytes in part through the ERK1/2 signaling pathway. *Pharmacology.* 2014;94(5-6):259-64.

144. Koren D, Levitsky LL. Type 2 Diabetes Mellitus in Childhood and Adolescence. *Pediatr Rev.* 2021 Apr;42(4):167-179.

145. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024 *Diabetes Care* 2024;47(Suppl. 1): S20–S42.

146. Echouffo-Tcheugui JB, Perreault L, Ji L, Dagogo-Jack S. Diagnosis and Management of Prediabetes: A Review. *JAMA.* 2023 Apr 11;329(14):1206-1216.

147. Mandali PK, Prabakaran A, Annadurai K, Krishnan UM. Trends in Quantification of HbA1c Using Electrochemical and Point-of-Care Analyzers. *Sensors (Basel).* 2023 Feb 8;23(4):1901.

148. Heinemann L, Kaiser P, Freckmann G, Grote-Koska D, Kerner W, Landgraf R, Merker L, Müller UA, Müller-Wieland D, Roth J, Spannagl M, Wallaschofski

H, Nauck M. Higher HbA1c Measurement Quality Standards are Needed for Follow-Up and Diagnosis: Experience and Analyses from Germany. *Horm Metab Res.* 2018 Oct;50(10):728-734.

149. Mohr Sasson A, Shats M, Goichberg Z, Mazaki-Tovi S, Morag I, Hendler I. Oral glucose tolerance test for suspected late onset gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Dec;34(23):3928-3932.

150. Poon SW, Wong WH, Tsang AM, Poon GW, Tung JY. Who should return for an oral glucose tolerance test? A proposed clinical pathway based on retrospective analysis of 332 children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021 Apr 19;34(7):877-884.

151. Polidori N, Mainieri F, Chiarelli F, Mohn A, Giannini C. Early Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, and Treatment Options in Childhood. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(2):149-166.

152. Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther.* 2015 Dec;9(6):380-5.

153. Matli B, Schulz A, Koeck T, Falter T, Lotz J, Rossmann H, Pfeiffer N, Beutel M, Münzel T, Strauch K, Wild PS, Lackner KJ. Distribution of HOMA-IR-IR in a population-based cohort and proposal for reference intervals. *Clin Chem Lab Med.* 2021 Aug 11;59(11):1844-1851.

154. Xue Y, Xu J, Li M, Gao Y. Potential screening indicators for early diagnosis of NAFLD/MAFLD and liver fibrosis: Triglyceride glucose index-related parameters. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Sep 2;13:951689.

155. Ramdas Nayak VK, Satheesh P, Shenoy MT, Kalra S. Triglyceride Glucose (TyG) Index: A surrogate biomarker of insulin resistance. *J Pak Med Assoc.* 2022 May;72(5):986-988.

156. Sendur SN, Işgin Atıcı K, Turan Demirci B, Lay I, Buyuktuncer Z, Erbas T. The Triglycerides-Glucose Index Shows a Stronger Correlation with Serum Adiponectin Levels than Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance and

Quantitative Insulin Sensitivity Check Index. *Metab Syndr Relat Disord*. 2023 Sep;21(7):410-414.

157. Lechner K, Lechner B, Crispin A, Schwarz PEH, von Bibra H. Waist-to-height ratio and metabolic phenotype compared to the Matsuda index for the prediction of insulin resistance. *Sci Rep*. 2021 Apr 15;11(1):8224.

158. Płaczkowska S, Pawlik-Sobecka L, Kokot I, Piwowar A. Estimation of reference intervals of insulin resistance (HOMA-IR), insulin sensitivity (Matsuda), and insulin secretion sensitivity indices (ISSI-2) in Polish young people. *Ann Agric Environ Med*. 2020 Jun 19;27(2):248-254.

159. Placzkowska S, Pawlik-Sobecka L, Kokot I, Piwowar A. Indirect insulin resistance detection: Current clinical trends and laboratory limitations. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2019 Sep;163(3):187-199.

160. Kim HS, Lee J, Cho YK, Kim EH, Lee MJ, Kim HK, Park JY, Lee WJ, Jung CH. Prognostic Value of Triglyceride and Glucose Index for Incident Type 2 Diabetes beyond Metabolic Health and Obesity. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Oct;36(5):1042-1054.

161. Garcia-Carretero R, Vazquez-Gomez O, Gil-Prieto R, Gil-de-Miguel A. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in hypertensive adults without type 2 diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr*. 2024 Feb;136(3-4):101-109.

162. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги Цукровий діабет у молодих людей та дорослих [Інтернет]. 2014. Доступ: http://mtddecgovua/images/dodatki/2014_1021_CD1_dor/2014_1021_nakaz_CD1_dor.pdf.

163. Наказ 12.10.2006 МОЗ України №676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Ревматологія"». Доступ: https://zakononline.com.ua/documents/show/38240___485323.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ НДР

1. Zhuravlyova L., Stoianova Yu.. Role of adenosinemonophosphate-activated protein kinase as a regulator of cell energy balance in patients with metabolic disorders. Literature review Український терапевтичний журнал. – 2021, No 2. P. 42 -46.
2. Стоянова Ю.Д., Журавльова Л.В. Визначення рівнів аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази та хемерину у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та подагричним артритом як прогностичних маркерів порушення вуглеводного обміну. Проблеми ендокринної патології. 2023; 80(4), С. 24-30. (*Scopus*).
3. Стоянова Ю.Д. Роль сечової кислоти у формуванні інсулінорезистентності у хворих із подагричним артритом // Тези науково-практичної конференції «Всеукраїнський ревматологічний форум – 2023 з міжнародною участю», - 2023. - С.14.
4. Стоянова Ю. Д. Аденозинмонофосфат-активована протеїнкіназа та хемерин як прогностичні маркери порушення вуглеводного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу та подагричний артрит // Ukrainian scientific medical youth journal. – 2023. – Supplement 4 (143). – P. 65.
5. Стоянова Ю.Д. Визначення впливу гіперурикемії на розвиток інсулінорезистентності у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та подагричним артритом // Український ревматологічний журнал. - 95(1), 2024. – С. 62-66.
6. Stoianova Y. Features of lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus and gout // ScienceRise: Medical Science. - 2(59), 2024; doi: 10.15587/2519-4798.2024.306215.
7. Стоянова Ю.Д. Прогностичні маркери інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з подагричним артритом. Медицина третього тисячоліття : фестиваль молодіжної науки: матеріали міжвузівської конференція молодих вчених та студентів

(онлайн), м. Харків, 15–17 січня 2024 року. – Харків : ХНМУ, 2024. – С. 376.