

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

На правах рукопису

Сухолотюк Анастасія Леонідівна

УДК 616-002.78-005-008.3:616.379-008.64

**СУДИННО-ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ У ХВОРИХ НА
ПОДАГРУВ ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2**

**Магістерська робота
на здобуття освітньо-кваліфікаційного
рівня «Магістра медицини»
зі спеціальності «Внутрішні хвороби»**

**Науковий керівник:
Федів Олександр Іванович
доктор медичних наук, професор**

Чернівці, 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ.....	3
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ПОДАГРА В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2, ЯК МЕДИКО – СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА (огляд літератури).....	11
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Загальна характеристика хворих.....	27
2.2. Методи дослідження.....	30
2.3. Методи статистичної обробки матеріалу.....	32
2.4. Забезпечення вимог біоетики.....	32
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	34
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	46
ВИСНОВКИ.....	55
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	56
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	57

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА ТЕРМІНІВ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АКТГ	– адрено-кортикотропний гормон
АП	– активатор плазміногену/плазмін
АТ	– артеріальний тиск
АТ II	– ангіотензин II
АТ III	– антитромбін III
ВАШ	– візуальна аналогова шкала
ВВЕС	– відносна в'язкість еритроцитарної суспензії
ГВ	– глутатіон відновний
ГІ	– гіперінсулінемія
ГП	– глутатіонпероксидаза
ГТ	– глутатіон – S - трансфераза
ГАГ	– гіпертригліцеридимія
ДЕК	– десквамовані ендотеліальні клітини
ДЛП	– дисліпопротеїнемія
ЕФР	– епідермальний фактор росту
ЗПСО	– загальний периферичний судинний опір
ЗХС	– загальний холестерин
ІДЕ	– індекс деформабельності еритроцитів
ІЛ	– інтерлейкін
ІМТ	– індекс маси тіла
ІР	– інсулінрезистентність
ІХС	– ішемічна хвороба серця
КА	– коефіцієнт атерогенності
МА ер.	– малоновий альдегід в еритроцитах крові
МА пл.	– малоновий альдегід в плазмі крові
ММП	– матрична металопротеаза
МРТ	– магнітно-резонансна томографія

МС	– метаболічний синдром
НФА	– неферментативна фібринолітична активність
NOS	– NO – синтаза
ОА	– остеоартрит
ПА	– протеолітична активність
ПЖК	– підшкірна жирова клітковина
ПТГ	– порушення толерантності до глюкози
ПОЛ	– пероксидне окислення ліпідів
РААС	– ренін – ангіотензин – альдостеронова система
РСР	– рентгенологічна суглобова щілина
СНС	– симпатична нервова система
СК	– сечова кислота
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
СРБ	– С-реактивний білок
СФА	– сумарна фібринолітична активність
ТГ	– тригліцериди
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФА	– фібринолітична активність
ФНП	– фактор некрозу пухлин
ФФА	– ферментативна фібринолітична активність
ХС	– холестерин
ЦД	– цукровий діабет
ШОЄ	– швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Актуальність теми. На подагру хворіє 2% дорослого населення. У віці до 70 років чоловіки страждають в 20 разів частіше, ніж жінки. В Україні станом на 2013 рік поширеність подагри становить 167,6 випадків на 100 тис. населення, захворюваність – 22,6 на 100 тис. населення. Актуальність проблеми полягає в зростанні показників поширеності та захворюваності, більш частому розвитку подагри в молодому віці.

Останнім часом на велику увагу заслуговує питання ко- і мультиморбідності, що часто є причиною інвалідизації та скорочення тривалості життя хворих на подагру. На сьогодні існує велика кількість спостережень про наявність взаємозв'язків між порушенням чутливості до інсуліну, обміну вуглеводів та ліпідів і розвитком подагри, атеросклерозу.[44,33,72]. Особливої уваги заслуговують дані про взаємозв'язок функції ендотелію судин та метаболічного синдрому, оскільки останній є частим супутником подагри - у 90 % хворих на подагру може розвиватися метаболічний синдром. Окрім гіперурикемії, у 89 % випадків він проявляється гіперліпідемією, у 83 % — надлишковою масою тіла, у 62 % — артеріальною гіпертензією, у 51 % — гіперінсулінемією, у 22 % — цукровим діабетом типу 2; може поєднуватись із розвитком периферичних тофусів та остеокістозу. [18]. На інтегральний стан функції ендотелію судин при подагрі впливає як наявність метаболічного синдрому, так і його складових параметрів – рівень глікемії, інсулінемії, артеріальної гіпертензії. Показники глікемії чинять вплив на вміст кінцевих метаболітів системи NO, а інсулінемії – на концентрацію TNF і простагліцину. Також відомо, що від ступеню інсулінорезистентності НОМА (Homeostatic Model Assessment) прямо залежить рівень ендотеліну-1 та тромбоксану A₂. [54].

У кількох довгострокових епідеміологічних дослідженнях показано, що гіперурикемія є незалежним істотним фактором ризику серцево-судинних захворювань і смертності у пацієнтів середнього віку з цукровим діабетом типу

2. На стадії розвинутого ЦД спостерігається порушення фільтраційних властивостей нирок, що призводить до зміни екскреції різних речовин. Зокрема, в багатьох працях показана наявність гіперурикурії у хворих на ЦД 2, що призводить до гіпоурикемії, незважаючи на посилене утворення СК в організмі. У свою чергу, ураження нирок, що розвивається при ЦД, відіграє важливу роль в порушенні екскреції уратів. При ЦД 2 спостерігається гіперсекреція СК та гіпоурикемія, що може обумовлюватися низкою причин. Так, показано, що гіперглікемія *per se* справляє урикозуричний ефект. В той же час, ожиріння підвищує ризик маніфестації подагри у осіб, хворих на ЦД 2, з наявністю порушень пуринового обміну, характерних для подагри. Більше 50% хворих на ЦД 2 з порушеннями пуринового обміну, характерними для подагри, мають ризик розвитку подагричної нирки незалежно від маси тіла. [17,25]. Отже, метаболічні порушення при подагрі можуть вказувати на участь їх в розвитку і прогресування захворювання.

Останні дані про питання, що вивчається:

Останнім часом увагу вчених привертає проблема поєднання різних захворювань суглобів у хворих з метаболічними порушеннями. У пацієнтів з подагрою у поєднанні з цукровим діабетом були встановлені значні порушення ліпідного обміну, зростання активності оксидативного стресу, що призвело до деградації сполучнотканинних структур організму.

У хворих на подагру є підвищений ризик розвитку кардіоваскулярної патології, який підвищується під час лікування нестероїдними протизапальними препаратами при наявності інших факторів – вікових змін, ожиріння та артеріальної гіпертензії. Також у хворих були виявлені порушення стану ендотелію та його функцій – зниження антитромбогенної активності судинної стінки, підвищення пружності артерій, вираженість яких збільшується зі збільшенням тривалості захворювання. За результатами досліджень американських вчених подагра є однією із основних проблем системи охорони здоров'я, перш за все через її зв'язок з серцево-судинними захворюваннями, які стають однією із причин смерті пацієнтів. На сьогоднішній день існує багато

доказів, що подагра не просто захворювання, яке пов'язане з порушеннями морфофункціонального стану суглобів, а порушення обміну речовин, при якому розвиваються метаболічні розлади, які сприяють виникненню та прогресуванню системного патологічного процесу.

Хто і де розробляє аналогічну тему:

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. Н.І. Ситенка АМН України», Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, Харківська медична академія післядипломної освіти, Національний медичний університет ім. А.А. Богомольця.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дослідження виконано відповідно до плану науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету 0112U003546 «Генетичні, метаболічні аспекти, запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів», термін виконання січень 2012 - грудень 2016 рр.

Автором виконаний фрагмент роботи «Судинно-ендотеліальна дисфункція у хворих на подагру у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу».

Мета дослідження:

Встановити клінічно-патогенетичні особливості перебігу подагри на тлі цукрового діабету типу 2 шляхом дослідження функціонального стану ендотелію, протеїназо-інгібіторної системи крові.

Завдання дослідження:

1. Встановити клінічні особливості перебігу подагри у поєднанні з цукровим діабетом типу 2, залежно від віку та статі хворих.
2. Дослідити стан оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та протеїназо-інгібіторної системи крові при подагрі на тлі цукрового діабету типу 2 у хворих різного віку.
3. З'ясувати роль порушень функціонального стану ендотелію у патогенезі подагри, поєднаної з цукровим діабетом типу 2.

Об'єкт дослідження: вплив цукрового діабету типу 2 на клінічні прояви подагри, показники ендотелійзалежної та ендотелійнезалежної вазодилатації.

Предмет дослідження: судинно-ендотеліальна дисфункція, стан оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та протеїназо-інгібіторної системи крові.

Методи дослідження: клінічні, функціональні, лабораторні, рентгенологічні, УЗД, доплерографія, статистичні.

Судинно-ендотеліальну дисфункцію досліджували за допомогою визначення чутливості плечової артерії до напруження зсуву на ендотелії. За допомогою ультразвуку високого розрішення (7МГц) – кольорова доплерографія судин верхньої кінцівки, були виміряні діаметр плечової артерії та швидкість кровотоку у спокої та при реактивній гіперемії. Для оцінки ендотелійзалежної вазодилатації розраховували зміну напруження зсуву та діаметра плечової артерії при реактивній гіперемії та чутливість артерії до напруження зсуву. Ендотелійнезалежну вазодилатацію для контролю перевіряли за допомогою прийому обстежуваним таблетки нітрогліцерину та виміру тих самих показників. Плечову артерію локували в поздовжньому перетині на 2-10 см вище ліктьового згину, Діаметр плечової артерії (d) вимірювали на фіксованій відстані.

За допомогою набору для визначення ендотеліну-1-21 (Biomedica, Австрія) на імуноферментному аналізаторі (ІФА) було визначено рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1). Концентрацію метаболітів NO в сироватці крові визначали за допомогою реактиву Гріса на спектрофотометрі СФ-46.

Антиоксидантну систему оцінювали за допомогою вмісту у крові глутатіону відновленого, глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази, вмісту малонового альдегіду в плазмі крові та еритроцитах.

Стан необмеженого протеолізу оцінювали за лізисом азоальбуміну (розпад низькомолекулярних білків), азоказеїну (деградація високомолекулярних білків) та азоколу (лізис колагену).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS Statistics 17 Multilanguage. При цьому використовувався персональний комп'ютер HP IntelCore i7.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше вивчено нові механізми прогресування подагри на фоні цукрового діабету типу 2, які проявляються змінами пероксидного окислення ліпідів, фібринолітичної та протеолітичної активностей та виникненням ендотеліальної дисфункції.

Практичне значення одержаних результатів. Виявлені зміни показників протеолітичної та фібринолітичної активностей, пероксидного окислення ліпідів, можуть бути використані як діагностичні і прогностичні критерії подагри у поєднанні з цукровим діабетом типу 2, враховані при виборі ефективного лікування і прогнозу захворювання. Результати досліджень допоможуть встановити особливості порушень вазорегулюючої функції ендотелію у хворих на подагру залежно від віку та статі.

Особистий внесок магістранта. Дослідження є реалізованою самостійною роботою. Автор особисто здійснила розробку основних теоретичних та практичних положень роботи, провела аналіз джерел літератури. Самостійно виконала набір та обробку фактичного матеріалу, написала всі розділи дослідження, сформулювала висновки та практичні рекомендації.

Особисто провела дослідження, проаналізувала та систематизувала отримані результати. Планування, організація досліджень, аналіз отриманих результатів та їх впровадження в практику здійснювалися за участі наукового керівника.

Апробація матеріалів дослідження

Результати роботи доповідались нанауково-практичній конференції лікарів-інтернів Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 2016 р.); науково-практичній конференції лікарів-інтернів Вищого державного навчального

закладу України «Буковинський державний медичний університет» (Чернівці, 2017 р.).

Публікації. За матеріалами дослідження опубліковано 5 наукових праць: 1 стаття, 3 тези, 1 стендова доповідь.

Обсяг і структура роботи. Дослідження викладене на 70 сторінці друкованого тексту і складається зі вступу, розділу огляду літератури та розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (125 найменувань, серед яких 60 - кирилицею та 65 - латиницею). Робота ілюстрована 8 таблицями та 2 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ПОДАГРА В ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТИПУ 2, ЯК МЕДИКО – СОЦІАЛЬНА ПРОБЛЕМА

(огляд літератури)

Подагра – гетерогенне за походженням захворювання, яке характеризується порушенням пуринового обміну та відкладенням у різних тканинах кристалів уратів у формі моноурату натрію чи сечової кислоти (СК). Це мультифакторна хвороба, розвиток якої пов'язаний з генетичними чинниками та дією зовнішніх(насамперед, спосіб життя) факторів. Ризик подагри зростає з віком пацієнта та вмістом СК у крові. Розвитку подагри сприяють надмірне та нераціональне харчування (надлишок мяса, риби, бобових), вживання алкогольних напоїв (у т.ч. пива, сухого вина) та гіподинамія. Фази патогенезу подагри: 1) гіперурикемія та накопичення уратів в організмі; 2) відкладення уратів у тканинах; 3) гостре подагричне запалення; 4) хронічне подагричне запалення. Їм відповідають клінічні стадії хвороби. Важливими є клінічні асоціації гіперурикемії та подагри із артеріальною гіпертензією, атеросклерозом, ожирінням, порушенням толерантності до глюкози, цукровим діабетом, нефро- та холелітіазом тощо.

СК – кінцевий продукт обміну пуринів. В організмі людини немає ферменту урикази, під впливом якого СК могла б перетворитись на добре розчинний алантоїн, що сприяє відкладенню мікрокристалів уратів у тканинах. Джерелом пуринів для утворення СК є харчові продукти та обмін нуклеотидів в організмі. Запаси СК в організмі становлять 900-1600 мг (при подагрі – до 70 г, що корелює з тривалістю хвороби), щодня замінюється близько 60 % її. Кінцевим ензимом обміну рибози є ксантинооксидаза, що перетворює гіпоксантин на ксантин, а останній – на СК. СК знаходиться в крові переважно у формі уратів натрію. Нормальним є вміст СК у крові 0,12 – 0,24 ммоль/л, допускається 0,42 ммоль/л у чоловіків та 0,36 ммоль/л у жінок. Нормальний кліренс СК – 9 мл/хв. Урати повиністю фільтруються в ниркових клубочках та

реаборбуються у проксимальних каналцях, потім майже 50% їх секретується в дистальних відділах (при чому каналцева секреція уратів корелює з рівнем урикемії) і лише 10% виділяється з сечею.

Вроджені дефекти ферментів метаболізму уратів, що призводять до гіперурикемії: 1) підвищення активності фосфорибозил-пірофосфатсинтетази (ФРПФ); 2) частковий дефіцит гіпоксантин-гуаніл-фосфорибозил-трансферази (ГГФРТ) (синдром Kelly-Seegmiller). Вони успадковуються як зв'язані з Х-хромосомою рецесивні ознаки, при чому подагра виникає у віці до 30 років, часто на тлі уратного нефролітіазу.

Як гіперурикемія, так і подагра може бути первинною та вторинною, а кожна з цих форм може бути метаболічною, нирковою та змішаною.

Вторинні форми подагри є проявами певних інших хвороб, патологічних станів, небажаними ефектами фармако-, радіо- та хіміотерапії.

Найбільш частими причинами вторинної редуційної гіперурикемії та подагри є хронічні хвороби нирок, ускладнені ХНН, - хронічний гломерулонефрит та пієлонефрит, полікістоз, амілоїдоз нирок, медикаментозна, в тому числі НПЗЗ-нефропатія, первинно зморщена нирка на тлі гіпертонічної хвороби, свинцева нефропатія тощо.

Вторинна продукційна гіперурикемія спостерігається в разі посиленого обміну нуклеотидів при есенціальній поліцитемії, еритроцитозі на тлі вроджених вад серця, при мієло- та лімфопроліферативних захворюваннях, дисемінованих пухлинах, псоріазі, саркоїдозі, хронічній гемолітичній та перніціозній анемії, гемоглобінопатіях, при гіпотиреозі та гіперпаратиреозі, акромегалії, гестозах, ожирінні та зловживанні багатими на пурини продукти, алкоголізмі, застійній СН, захворюваннях печінки та променевої хвороби, ексикозі.

Гальмування каналцевої реаборбції уратів відбувається при кето- та лактоацидозі.

Ниркова гіперурикемія зустрічається майже у 90% хворих на первинну подагру, зазвичай є помірною та не завжди призводить до клінічних проявів. І навпаки, подагра може розвинутиися при нормальному вмісті СК у крові. Невідповідність пояснюють порушеним співвідношенням СК / урати – останні є менш розчинними, і при їх переважанні в тканинах утворюються перенасичені розчини, що слабо кристалізуються, тому клінічних проявів може і не бути. Кристалізація уратів посилюється при зниженні температури та закисленні середовища. При переважанні вільної СК кристалізація відбувається легше, відповідно і картина подагри є яскравішою.

Тривала гіперурикемія є великим навантаженням на функцію нирок, що певний час компенсується посиленням каналцевої секреції. Проте в подальшому виникає ниркова декомпенсація, і ще більше зростає вміст СК в організмі. Гостре подагричне запалення розвивається внаслідок взаємодії мікрокристалів уратів спочатку з синовіоцитами, потім – із фагоцитами синовіальної рідини. Фагоцитоз кристалів зумовлює вивільнення клітинами різних прозапальних речовин (колагенази, глюкуронідази, нейтральної протеази), синтез цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, TNF α), P γ , кінінів і токсичних радикалів кисню, активує фактор Хагемана та систему комплементу, що призводить до збільшення судинної проникності, міграції нейтрофілів, розвитку неспецифічного гострого синовіту (бурситу тощо). Доведений сильний кореляційний зв'язок між рівнем урикемії та вмістом ІЛ, TNF α , TGF β , PAF. При хронічному артриті переважають явища проліферації та лімфоїдної інфільтрації синовії. Гульчасті кристали сечокислого натрію накопичуються у хрящі та синовіальних оболонках, потім потрапляють до субхондральної кістки. Утворення тофусів у кістці зумовлює появу вогнищ остеолізу, які рентгенологічно визначаються як «пробійники».

Клінічна класифікація подагри була затверджена на об'єднаному Пленумі ревматологів та ортопедів-травматологів України в 2003 р.

- 1) Клінічні стадії: а) гострий подагричний артрит; б) міжприступна (інтервальна) подагра; в) хронічний подагричний артрит (загострення, ремісія); г) хронічний тофусний артрит.
- 2) Рентгенологічні стадії ураження суглобів: I – великі кісти (тофуси) в субхондральній кістці та більш глибоких шарах, інколи ущільнення м'яких тканин; II – великі кісти поблизу суглоба та дрібні ерозії суглобових поверхонь, постійне ущільнення навколосуглобових м'яких тканин, інколи з кальцифікатами; III – великі ерозії (принаймні 1/3 суглобової поверхні), остеоліз епіфізів, значне ущільнення м'яких тканин із кальцієвими депозитами.
- 3) Ступінь функціональної недостатності: 0 – збережена, I – збережена професійна здатність, II – професійна здатність втрачена, III – втрачена здатність до самообслуговування.
- 4) Нефролітіаз; подагрична нефропатія.

При легкому перебігу подагри протягом року виникає не більше 1-2 нападів артриту, залучаються не більше 2 суглобів, немає рентгенологічних ознак суглобової деструкції, а тофуси є поодинокими. Середньоважкому перебігу притаманні 4-5 нападів на рік, ураження 2-4 суглобів, помірна кістково-суглобова деструкція, множинні тофуси та нефролітіаз. У разі важкого перебігу виникає щонайменше 5 атак артриту протягом року, характерними є поліартрит з вираженою кістково-суглобовою деструкцією, численні великі тофуси та виражена нефропатія.

Подагра і метаболічний синдром

Останнім часом на велику увагу заслуговує питання ко- і мультиморбідності, що часто є причиною інвалідизації та скорочення тривалості життя хворих на подагру. На сьогодні існує велика кількість спостережень про наявність взаємозв'язків між порушенням чутливості до інсуліну, обміну вуглеводів та ліпідів і розвитком подагри, атеросклерозу.[3]. Особливої уваги заслуговують дані про взаємозв'язок функції ендотелію судин

та метаболічного синдрому, оскільки останній є частим супутником подагри - у 90 % хворих на подагру може розвиватися метаболічний синдром. Окрім гіперурикемії, у 89 % випадків він проявляється гіперліпідемією, у 83 % — надлишковою масою тіла, у 62 % — артеріальною гіпертензією, у 51 % — гіперінсулінемією, у 22 % — цукровим діабетом типу 2; може поєднуватись із розвитком периферичних тофусів та остеокістозу. [85]. На інтегральний стан функції ендотелію судин при подагрі впливає як наявність метаболічного синдрому, так і його складових параметрів – рівень глікемії, інсулінемії, артеріальної гіпертензії. Показники глікемії чинять вплив на вміст кінцевих метаболітів системи NO, а інсулінемії – на концентрацію TNF і простагліцину. Також відомо, що від ступеню інсулінорезистентності НОМА (Homeostatic Model Assessment) прямо залежить рівень ендотеліну-1 та тромбоксану А2. [54].

ГІ відіграє істотну роль в атерогенезі. Хронічна ГІ у відповідь на систематично надлишкове харчування приводить до переповнення ліпідами (тригліцеридами) жирової тканини і зниження числа рецепторів інсуліну захисної реакції клітини, внаслідок чого виникає ІР, гіпер- і дисліпопротеїнемія і гіперглікемія з відкладанням ліпідів у стінці артерій [39].

Поява в стінці артерій аномальних ліпідних відкладень викликає розвиток реакцій імунологічного захисту в самій судинній стінці. Цим може пояснюватися формування пінистих клітин і морфологічна подібність процесу атероматозу з картиною асептичного запалення. Формується «вадне коло», що має своїм наслідком розвиток атеросклерозу [27]. Підвищений ЗПОС призводить до зниження ниркового кровотоку, що спричиняє активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і формування АГ. Інсулін є прямим вазодилатуючим агентом, тому ІР сама по собі сприяє підвищенню ЗПОС [5] та активності внутрішньоклітинних транспортерів глюкози GLUT-4 в м'язовій тканині [11]. Інсулініндукуюча вазодилатація є повністю NO-залежна [11]. NO-радикали регулюють тонус судин, пригнічують адгезію гранулоцитів, агрегацію тромбоцитів і проліферацію лімфоцитів, впливають на транспорт

глюкози в міокарді, здійснюють протипухлинну і мутагенну дію.

Певний внесок у генез і становлення АГ при МС вносить дисфункція ендотелію судин. Одним із основних біохімічних маркерів дисфункції ендотелію є дефіцит оксиду азоту - NO (або недостатня його продукція, або його інактивація) [29]. В організмі NO синтезується з амінокислоти L-аргініну [30]. Процес є комплексною окисною реакцією, що каталізується ферментом NO-синтазою (NOS), яка приєдну молекулярний кисень до кінцевого атому азоту в гуанідиновій групі L-аргініну [28]. Будучи ліпофільною молекулою, NO легко дифундує через клітинні мембрани та проникає до сусідніх клітин (наприклад, з ендотеліальних до міоцитів судин), де цГМФ, що утворюється, знижує рівень вільного кальцію та активує кіназу легкого ланцюга міозину, викликаючи тим самим дилатацію судини [77]. Оксид азоту також може активувати натрій-калієвий насос зовнішньої клітинної мембрани, що призводить до її гіперполяризації [80]. Саме даний механізм призводить до дилатації судини за збільшення току крові та напруження судинної стінки [82].

При АГ до дефіциту NO може привести утворення надмірної кількості вільних радикалів і деградація брадикініну [82]. Оскільки біохімічні зміни, що лежать в основі дефіциту NO і дисфункції ендотелію, ведуть до атеротромбозу, їх також можна віднести до метаболічних порушень [86]. Ранній пік секреції інсуліну обмежує постпрандіальну глікемію та готує інсулінозалежні тканини до метаболізму глюкози [92]. IP — це зниження чутливості інсулінозалежних тканин до дії інсуліну. Цей стан характеризується недостатньою біологічною відповіддю клітин та тканин на інсулін при його достатній концентрації у крові. На чутливість тканин до інсуліну впливають різні фактори: вік, надлишкова маса тіла, особливо абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, куріння, ішемічна хвороба серця та сімейний анамнез [79]. Причини IP можуть бути такі: дефект рецептора — зменшення кількості рецепторів до інсуліну на поверхні клітини та зміна структури й функції окремих частин рецептора (тирозинкінази) та пострецепторні дефекти — зміна активності білків-переносників глюкози, зміна

активності цАМФ [52]. Існує печінкова та периферична ІР. Причиною виникнення периферичної ІР є зменшення поглинання глюкози м'язами та жировою тканиною, а також зменшення синтезу в них глікогену. Механізми підвищення артеріального тиску при ІР до кінця не відомі, але можливою ланкою впливу на артеріальний тиск є дія інсуліну на канали, що регулюють надходження натрію та кальцію всередину клітини. Внутрішньоклітинний кальцій є одним із факторів, що визначає напруженість та скоротливість ЗПОС [56]. При ІР придушення інсуліном глюкозо-стимульованої експресії гена АТ у клітинах проксимальних каналців нирок не відбувається [122]. Мабуть, саме цей механізм лежить в основі виявленого збільшення продукції АТ-II в нирках під впливом гіперглікемії. Ренальна гіперсимпатикотонія, будучи характерною особливістю інсулініндукованої АГ, виникає, як наслідок ГІ стимуляції центральних механізмів і як результат збільшення виділення НА в симпатичних синапсах нирок внаслідок активізації ниркової тканинної ренін-ангіотензинової системи (РАС) в умовах ІР [120]. Гіперсимпатикотонія посилює секрецію реніну в нирках. Підвищення реніну активізує РААС. Збільшення концентрації АТ-II впливає на рецептори резистивних судин і на АТ-I рецептори в нейром'язових синапсах скелетної мускулатури. В результаті виникає підйом артеріального тиску, що призводить до погіршення кровотоку скелетних м'язів і зниження транспорту глюкози в м'язах, до подальшого наростання показників ІР та компенсаторної ГІ [32]. В умовах ГІ відбувається блокування трансмембранних іонообмінних механізмів (знижується активність трансмембранного ферменту Na^+/K^+ і Ca^{2+} - залежної АТФази), тим самим підвищується вміст Na^+ і Ca^{2++} і зменшується вміст до Mg^{2+} . Це призводить до збільшення чутливості судинної стінки до пресорних впливів катехоламінів, АТ-II і підвищенню артеріального тиску [62]. ГІ призводить до порушення фібринолітичної активності крові, тому що сприяє відкладенню жирової тканини і обумовлює підвищений синтез в адипоцитах вісцерального жиру інгібітора активатора тканинного плазміногену. Він пригнічує тканинний активатор плазміногену, що зменшує генерацію плазміну з плазміногену і тим самим уповільнює швидкість

розщеплення фібрину, знижуючи фібриноліз, збільшуючи вміст фібриногену і сприяючи агрегації [6]. Зміни з боку функціональної активності тромбоцитів крові у хворих на МС полягає, насамперед, у підвищенні їх адгезивної та агрегаційної здатності. Серед факторів, що виділяються активованими тромбоцитами, найбільш істотними є тромбоксан-А-2. і тромбоцитарний фактор росту. Більшість дослідників вважають, що саме тромбоцити є основним фактором, що визначає схильність до тромбоутворення при синдромі ІР [40].

Цікавим є також поєднання гіперурикемії та ЦД. Глюкоза й інсулін є важливими факторами в гомеостазі СК, оскільки забезпечують процеси секреції і реабсорбції СК. Дисбаланс деяких показників призводить або до гіпоурикемії або до гіперурикемії. Так, гіперглікемія сприяє урикозурії, і, таким чином, рівень СК в крові хворих некомпенсованим ЦД будь якого типу може знижуватися. Ефекти інсуліну на екскрецію СК прямопротилежні ефектам глюкози. Гіперінсулінемія, яка спостерігається при інсулінорезистентності і ЦД типу 2, сприяє зниженню екскреції СК. Це було доведено на хворих на АГ і здорових волонтерах, в яких гостра глікемічна гіперінсулінемія призвела до транзиторної гіперурикемії в результаті підвищення реабсорбції натрію і СК. Зворотня кореляція чутливості тканини до інсуліну і рівня СК за даними глікемічного тесту виявлялася у пацієнтів з клінічними ознаками метаболічного синдрому без діабету. [60,64,70]. «Золотим» стандартом виявлення ІР є еуглікемічна клемп-методика з використанням біостатора. Суть її полягає в тому, що пацієнту у вену одночасно вводять розчини глюкози й інсуліну. Кількість уведеної глюкози змінюється для того, щоб підтримувати нормальний рівень глюкози в крові, тоді як кількість інсуліну лишається сталою.

Значення глюкози, що вводиться, оцінюють у динаміці. Швидкість уведення глюкози відображає біологічну ефективність інсуліну. Визначення ІР за допомогою цього методу можливе за наявності відповідного устаткування [96].

Непрямими показниками ІР можна вважати:

- 1) рівень базальної інсулінемії;
- 2) індекс Саго –відношення глюкози (ммоль/л) до рівня інсуліну натще (мОд/мл) у нормі перевищує 0,33;
- 3) Критерій Нота (інсулін натще (мОд/мл) глюкоза натще (ммоль/л) / 22,5) у нормі і не перевищує 2,77.

Інсулінорезистентність спостерігається у 25-60% хворих на подагру. Значення цього синдрому для хворих на дану патологію полягає не тільки в простому збільшенні факторів ризику, які призводять до серцево-судинних захворювань, але і впливу гіперінсулінемії та інсулінорезистентності на перебіг подагри, яка характеризується високою гіперурикемією і тенденцією до хронічного перебігу суглобового синдрому [19,97,98,105].

Виходячи з вищезазначеного, можна припустити, що поєднання впливу багатьох факторів, які беруть участь у патогенезі інсулінорезистентності, а також вплив гіперурикемії і гіперінсулінемії на судинне русло нирок у хворих на подагру призводить до значно більш вираженого порушення функції нирок, ніж вплив кожного з них окремо [36].

На теперішній час відомі механізми взаємодії СК і глюкози. Достатня кількість робіт свідчить про більш низьку концентрацію цієї кислоти у пацієнтів з діабетом. Зазначений факт пояснюють зниженою здатністю нирок до канальцевої реабсорбції уратів в умовах гіперглікемії і глюкозурії. Інші дослідження демонструють високу частоту гіперурикемії і подагри при діабеті.

У кількох довгострокових епідеміологічних дослідженнях показано, що гіперурикемія є незалежним істотним фактором ризику серцево-судинних захворювань і смертності у пацієнтів середнього віку з цукровим діабету типу 2. На стадії розвинутого ЦД спостерігається порушення фільтраційних властивостей нирок, що призводить до зміни екскреції різних речовин. Зокрема, в багатьох працях показана наявність гіперурикемії у хворих на ЦД 2, що призводить до гіпоурикемії, незважаючи на посилене утворення СК в організмі.

У свою чергу, ураження нирок, що розвивається при ЦД, відіграє важливу роль в порушенні екскреції уратів. При ЦД 2 спостерігається гіперсекреція СК та гіпоурикемія, що може обумовлюватися низкою причин. Так, показано, що гіперглікемія *per se* справляє урикозуричний ефект. В той же час, ожиріння підвищує ризик маніфестації подагри у осіб, хворих на ЦД 2, з наявністю порушень пуринового обміну, характерних для подагри. Більше 50% хворих на ЦД 2 з порушеннями пуринового обміну, характерними для подагри, мають ризик розвитку подагричної нирки незалежно від маси тіла. [48]. Отже, метаболічні порушення при подагрі можуть вказувати на участь їх в розвитку і прогресування захворювання.

Подагра у поєднанні з МС, а також окремими його компонентами супроводжується патологічними змінами судинного ендотелію та системи гемостазу, що обумовлює високу частоту судинних катастроф різних локалізацій, нерідко з летальним результатом. Ендотелій - внутрішня вистилка судин, яка бере активну участь у регуляції судинного тонуусу, виробляючи різні біологічно активні речовини [2]. За класичним визначенням, ендотелій - це одношаровий пласт спеціалізованих клітин, котрі вистилають внутрішню стінку кровоносних і лімфатичних судин, порожнину серця [10].

Ендотелій судин є складним паракринним органом, який контролює всю систему кровообігу, бере участь у регуляції судинного тонуусу, гемостазу, імунної відповіді, міграції клітин крові в судинну стінку, синтезі факторів запалення та їх інгібіторів, здійснює бар'єрні функції. Здоровий неушкоджений ендотелій унеможлиблює тромбоутворення на своїй поверхні [3].

Ендотелій виробляє велику кількість біологічно активних речовин, які регулюють функцію серця і судин. Всі речовини, котрі синтезуються ендотеліоцитами, можна поділити на чотири групи:

1. Чинники, що впливають на тонуус гладеньких м'язів судин.

- Констриктори: ендотелін, ангіотензин II, тромбоксан A2.

- Дилататори: оксид азоту (NO), простациклін (PGI₂), ендотеліальний фактор деполяризації (EDHF).

2. Чинники гемостазу (протромбогенні, антитромбогенні):

- протромбогенні – тромбоцитарний фактор росту (PDGF), інгібітор активатора плазміногена, фактор Віллебранда, ангіотензин IV, ендотелін-1;
- антитромбогенні – оксид азоту (NO), тканинний активатор плазміногена, простациклін (PGI₂).

3. Чинники, що впливають на ріст і проліферацію:

- стимулятори – ендотелін-1, ангіотензин II, супероксидні радикали;
- інгібітори – оксид азоту (NO), простациклін (PGI₂), С-натрійуретичний пептид.

4. Чинники, що впливають на запалення:

- стимулятори – фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α), супероксидні радикали;
- інгібітори – оксид азоту (NO), С-натрійуретичний пептид [5].

Утворення вазоактивних речовин в ендотелії регулюється переважно двома основними механізмами: дією біологічно активних речовин (БАР) і напругою зсуву.

БАР, які діють на ендотелій, виробляються тромбоцитами, лейкоцитами, тучними клітинами або активуються в плазмі крові. Частина речовин синтезується в самому ендотелії і діє на ендотеліоцити, або після виведення їх в кровоносне русло, або паракринно. Дія на ендотеліоцити БАР пов'язано з наявністю на ендотеліоцитах специфічних рецепторів, стимуляція яких викликає вазодилатацію або вазокострикцію. Вплив на рецептори призводить до утворення вторинних медіаторів, які безпосередньо впливають на

гладком'язові клітини судин.

Основними причинами порушення ендотеліальної функції при гіперхолестеринемії вважають не лише порушення локального синтезу NO, але й утворення надлишкової кількості ендотелійзалежного супероксиду, який інактивує синтезовані молекули NO, стимулює окислення ЛПНЩ і сприяє пошкодженню мембран ендотеліоцитів пероксинітритом та гідроксильними радикалами. За цих умов підвищується проникність інтими судин, що у свою чергу веде до інфільтрації субендотеліального шару клітинами крові (лімфоцитами та макрофагами), білками плазми (С-реактивний протеїн, сироватковий амілоїд А тощо), що неминуче призводить до зміни його функціональних властивостей. Ендотелій починає виробляти медіатори подальшого ушкодження судинної стінки, які ініціюють підвищення проникності інтими та клітинну інфільтрацію судинної стінки з подальшим формуванням у ній атеросклеротичної бляшки [1]. Провідну роль у судинно-ендотеліальній дисфункції при захворюваннях ревматологічної групи у поєднанні з МС, належить ендотеліальним клітинам. Чутливість артерій до швидкості кровотоку пояснюють здатністю ендотеліальних клітин сприймати напругу зсуву, яка спричиняє їх деформацію. Чутливі до розтягнення іонні канали ендотелію сприймають деформацію ендотеліальних клітин, що веде до збільшення іонів кальцію в цитоплазмі та виділення NO, який, в свою чергу, її зменшує і пригнічує дію іонних каналів, знижує механочутливість клітин [46].

Критерієм оцінки функції ендотелію може бути й визначення рівня ендотеліну-1, який справляє суттєвий вплив на серцевий викид і швидкість регіонарного кровообігу [67]. Доведено, що покращення функції ендотелію передуює регресу структурних атеросклеротичних змін [73]. У хворих з запальним процесом в синовіальній оболонці і в хрящі, спостерігається висока продукція ІЛ-1, ФНП - α , ІЛ- 6 [95]. Прозапальні та регуляторні цитокіни стимулюють активність хондроцитів, що призводить до підвищення рівня ММП та гальмують синтез основних елементів матриксу колагену і протеогліканів. Ці процеси посилюють дегенерацію і сприяють прогресуванню

уражень суглобів. При розпаді хряща фрагменти колагену і протеогліканів потрапляють в синовіальну рідину, як наслідок посилюють запальну реакцію в суглобах. Продукти деградації хряща, стимулюючи вироблення прозапальних агентів, можуть індукувати аутоімунну відповідь організму. Крім того, прозапальні цитокіни викликають апоптоз ендотеліоцитів і активують згортаючу систему крові, та призводять до утворення мікротромбів в судинному руслі субхондральної кістки. Вони ж беруть участь в регуляції взаємодії між лейкоцитами, тромбоцитами і ендотеліальними клітинами, які лежать в основі запалення. Зменшення концентрації активних метаболітів оксиду азоту імовірно пов'язано із зниженням NO-синтази на фоні порушення функції ендотелію. Ці дані доповнюють уяву про роль хронічного запалення в розвитку ендотеліальної дисфункції і, можливо, розвитку та прогресуванні судинних уражень при подагрі в період вираженого больового синдрому.

Розладу функцій при подагрі у поєднанні з ІР, в тому числі цукровим діабетом типу 2 сприяють зміни окислювально-відновних та метаболічних процесів. Особливе значення при цьому надається порушенню рівноваги в системі перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), які є необхідною ланкою в реалізації метаболічних процесів [90]. Малоновий альдегід (МА) в крові - це несприятлива ознака, оскільки вона свідчить про те, що відбувається активне ПОЛ. У нормі в сироватці крові діальдегіду малонового повинно бути не більше 1 мкмоль/л. Коли вільні радикали розривають поліненасичені жирні кислоти, процес окислення виходить з-під контролю і утворюється альдегід, що «склеює» білкові аміногрупи [94].

Причини підвищення МА в крові також пов'язані з тим, що альдегід зв'язується зі специфічним імунним білком (Н). Даний зв'язок пригнічує нейтралізацію шкідливих речовин макрофагами. Внаслідок пошкоджується структура білків, а також жирів (ліпідів) та нуклеїнових кислот (сполуки, які відповідають за збереження і передачу генної, спадкової інформації) [100]. Оксидативний стрес потрібно оцінювати комплексно, вивчаючи параметри концентрації не тільки МА, але і глутатіону, бета-каротину, 8-ОН

дезоксигуанозину, коензиму Q10 та інших речовин [106].

Глутатіон швидко руйнується в результаті окислення. Справа в тому, що глутатіон, за рахунок сірковмісних компонентів токсин, вільних радикалів, успішно їх нейтралізує і виводить. Глутатіонтрансфераза (ГТ), є багатофункціональним ензимом, функціями якого є:

- 1) детоксикація ксенобіотиків та ендогенних токсичних речовин (трансферазна активність);
- 2) детоксикація органічних пероксидів (Se-незалежна глутатіон-пероксидазна активність);
- 3) зв'язування та транспорт гідрофобних молекул;
- 4) зберігання оксиду нітрогену;
- 5) модуляція внутрішньоклітинної передачі сигналу через взаємодію ензиму з кіназами та адаптерними протеїнами сигнальних шляхів;
- 6) каталіз ізомеризації 13-цис-ретиноєвої кислоти у транс-ретиноєву.

В свою чергу, глутатіонпероксидаза (ГП, англ. *Glutathioneperoxidase*, PDB 1GP1, (КФ 1.11.1.9) – це фермент, що захищає організм від окислювального пошкодження. ГП каталізує відновлення перекисів ліпідів у відповідні спирти та відновлення пероксиду водню до води [114]. Структурно фермент є селеновмісними тетрамірними глікопротеїнами. Виявлене зниження концентрації глутатіону є наслідком підвищеного метаболізму через його безпосереднє залучення в детоксикацію цитотоксичних, канцерогенних сполук екзогенного та ендогенного походження.

У хворих з подагрою і МС встановлені зміни у всіх ланках системи гемостазу у вигляді зниження агрегаційної здатності тромбоцитів, прокоагулянтної та антикоагулянтної активності периферичної крові, підвищення її фібринолітичного потенціалу, визначені антитромбогенні властивості судинного епітелію [112]. Розвиваються внутрішньосудинна агрегація, периваскулярний склероз та геморагії, артеріовенозні шунти, що

призводить до тривалих мікроциркуляторних розладів та формування хронічної гіпоксії синовіальної оболонки [117].

Тому, при подагрі у поєднанні з МС, порушення протеолітичної та фібринолітичної активностей (ФА) крові є більш вираженими.

Традиційно більшість робіт з вивчення ДЕ присвячені кардіологічним захворюванням — гіпертонічній хворобі та ішемічній хворобі серця (ІХС), при яких було виявлено як передуюче клінічним проявам погіршення ендотеліальної функції, так і їх вторинні зміни внаслідок впливу основних факторів ризику: куріння, гіперліпідемії, гіперглікемії, оксидативного стресу та ін. [20, 17]. Однак усе більше робіт виявляють ендотеліальну дисфункцію і при інших видах патології — ендокринній, пульмонологічній, гастроентерологічній та ін. [12, 13]. Менш вивчене це питання у хворих на ревматологічну патологію: дослідження представлені переважно закордонними працями, що вивчали ДЕ при ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку, анкілозуючому спондилоартриті, і поодинокими роботами, присвяченими подагричному артриті (ПА) [4, 21]. При ревматологічних захворюваннях також були виявлені зміни маркерів ендотеліальних функцій, однак характер змін відрізнявся від таких при серцево-судинній патології. Найчастіше дослідники вивчали цитокінову ланку ендотеліальної функції (фактор Віллебранда (ФВ), інтерлейкін-1 β (ІЛ-1), ендотелін-1 (ЕТ-1)), NO-продукуючу функцію ендотелію (NO-синтетаза, NO $_2^-$, NO $_3^-$), судинорухову функцію (ендотелійзалежна вазодилатація (ЕЗВД) і ендотелійнезалежна вазодилатація (ЕНВД)) [4, 5].

Поодинокі роботи, що торкаються теми дисфункції ендотелію у хворих на ПА, здебільшого описують поодинокі маркери ендотеліальної дисфункції. Так, у роботі В.Н. Cronstein відзначається, що у хворих на подагру ключову роль у ланцюжку розвитку ДЕ відіграє ІЛ-1, що, в свою чергу, викликає експресію селектинів і молекул адгезії, які призводять до хемотаксису нейтрофілів у вогнище запалення [16]. Цікаво, що викид лейкоцитами ІЛ-1 відбувається після їх контакту з кристалами моноурату натрію. У роботі Н.А. Лапкіної та співавт. показано значуще підвищення рівня молекули адгезії

VCAM-1 і концентрації ФВ у хворих на подагру в порівнянні з групою здорових осіб [5], а А.П. Ребров та співавт. вказують на зміну антикоагулянтної активності судинної стінки у хворих на подагру [10]. Вивчення судинорухової функції ендотелію при ревматологічній патології показало результат, що відрізняється від добре вивченої кардіологічної групи хвороб. Незважаючи на очікуване значне погіршення показників ЕЗВД за наявності системного запального процесу, літературні дані показали, що ступінь розширення плечової артерії цих хворих може бути як дещо зниженим, так і вищим, ніж при ІХС, і часто наближається до нормальних значень, зберігаючи лише підвищену варіабельність [9, 19]. Представлені дані демонструють досить слабку вивченість ДЕ у хворих на ПА, причому слід зазначити, що отримані результати не підлягають ефективному порівнянню у зв'язку з вивченням різних маркерів ДЕ (ультразвукових або біохімічних) у кожного з авторів. Також слід зазначити, що навіть при такій малій кількості досліджень більшість з них свідчили про зміну саме біохімічних, а не інструментальних параметрів функції ендотелію, а саме про підвищення експресії молекул адгезії, прозапальних цитокінів, протромботичних факторів. Резюмуючи вищевикладені літературні дані, слід зазначити, що питання дисфункції ендотелію при ревматологічній патології в цілому та при подагрі зокрема вимагає подальших досліджень.

Таким чином, в основі наших досліджень лягло визначити клінічні особливості перебігу подагри з цукровим діабетом типу 2, встановити роль оксидативного стресу в розвитку ендотеліальної дисфункції та порушень протеїназо-інгібіторної системи крові при подагрі у поєднанні з ЦД типу 2.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих

Робота виконана на кафедрі внутрішніх медицини та інфекційних хвороб Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» впродовж 2015 – 2017 рр. Для досягнення поставленої мети за допомогою сучасних біохімічних та інструментальних методів дослідження, було обстежено 60 хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в ревматологічних відділеннях Чернівецької Обласної клінічної лікарні, КМУ «Міської клінічної лікарні №3», Чернівецького обласного ендокринологічного диспансеру. Діагноз подагри встановлювався за критеріями Wallace, відповідно до чинної класифікації МОЗ України та рекомендацій EULAR 2014 р. (Г.З. Мороз).

З метою вдосконалення ранньої діагностики подагри ВООЗ у 2000 р. рекомендувала використання критеріїв S.L. Wallace та співавторів [28]:

А. Наявність характерних мононатрієвих уратних кристалів у синовіальній рідині.

В. Підтверджений тофус (за допомогою хімічного аналізу або поляризаційної мікроскопії).

С. Наявність 6 з 12 клінічних, лабораторних і рентгенологічних ознак:

1. Максимальне запалення суглоба вже в першу добу.
2. Наявність в анамнезі відомостей про один напад гострого артрити і більше.
3. Моноартрит.
4. Гіперемія шкіри над ураженим суглобом.
5. Біль і запалення в першому плеснофаланговому суглобі.
6. Асиметричний набряк ураженого суглоба.
7. Однобічне ураження суглобів склепіння ступні.
8. Вузликові утворення, що нагадують тофуси.
9. Гіперурикемія.
10. Асиметричне запалення суглобів.

11. субкортикальні кісти без ерозій на рентгенограмі.

12. Відсутність мікроорганізмів у синовіальній рідині.

Нами були обстежені хворі із встановленим діагнозом подагра і лікувальною тактикою згідно наказу № 676 від 12.10.2006 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія» МОЗ України, діагностичні критерії цукрового діабету типу 2 відповідно до рекомендацій Міжнародної федерації з вивчення цукрового діабету (2007 р.) та класифікацією ВООЗ (1998 р.) про вікову градацію осіб.

З 60 осіб: 15 - склали практично здорові особи, що увійшли до групи №1; 15 хворих на подагру – група №2 та 30 хворих на подагру з цукровим діабетом типу 2 – група №3.

Критерії включення:

1. Хворі з верифікованою первинною подагрою
2. Хворі з верифікованим ЦД типу 2
3. Інформована згода на участь в дослідженні

Критерії виключення:

1. Хворі з вторинною подагрою;
2. Хворі з онкологічними, онкогематологічними, гемолітичними процесами, псоріазом;
3. Хворі з вираженими стадіями хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу.
4. Хворі, що не дали згоду на участь у дослідженнях.

Серед обстежених 5 (11%) хворих - жінки, 40 (89%) – чоловіки, віком від 39 до 71 років. Групи були співставлені за віком та статтю (табл. 2.1, 2.2).

Таблиця 2.1

**Вікові та статеві характеристики у обстежених хворих на подагру
(n, %) – група №2**

Вік/Стать	Чоловіки		Жінки		Разом	
	n	%	n	%	n	%
30-39	2	13,33	-	-	2	13,33
40-49	7	46,67	-	-	7	46,67
50-59	5	33,33	1	6,67	6	40
60 і старше	-	-	-	-	-	-
Разом	14	93,33	1	6,67	15	100

Примітка.

*-% від загальної кількості хворих даної групи.

Таблиця 2.2

**Вікові та статеві характеристики у обстежених хворих на подагру та
ЦД типу 2 (n, %) – група №3**

Вік/Стать	Чоловіки		Жінки		Разом	
	n	%	n	%	n	%
30-39	1	3,33	-	-	1	3,33
40-49	9	30	-	-	9	30
50-59	10	33,33	2	6,67	12	40
60-69	5	16,7	2	6,67	7	23,33
70 і старше	1	3,33	-	-	1	3,33
Разом	26	86,7	4	13,33	30	100

Примітка.

*-% від загальної кількості хворих даної групи.

Як видно з даних таблиці 2.1 та таблиці 2.2., переважаючим контингентом хворих були чоловіки, при тому, найчастіше вони потрапляли на стаціонарне

лікування із загостренням подагри у віці 40-69 років. Співвідношення чоловіки/жінки у групі №2 складало 14:1, в той час як у групі №3 – 13:2. Важливо зазначити, що у жінок з цукровим діабетом типу 2 подагра проявлялась переважно у постклімактеричному періоді, що підтверджується співвідношенням чоловіки/жінки у віці 50-69 років близько 4:1.

Контрольну групу для порівняння досліджень склали 15 практично здорових осіб відповідного віку (1-а група), серед яких було 12 (80%) чоловіків та 3 (20%) жінок.

Всім пацієнтам був проведений повний комплекс об'єктивного обстеження, клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження, що включав: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (рівень глікемії крові, загальний білок, білірубін, сечовина, креатинін), прискорену реакцію на сифіліс, електрокардіографію, копрологічне дослідження, що визначалися за допомогою затверджених МОЗ України уніфікованих методик.

2.2. Методи дослідження

Поряд з опитуванням хворих, об'єктивним обстеженням, загальноприйнятими клінічними, лабораторними, біохімічними, гістологічними, інструментальними дослідженнями використано ряд сучасних інформативних методів дослідження.

Кров для проведення біохімічних досліджень у хворих брали з ліктьової вени вранці натще, після 12-15 годинного голодування. В якості стабілізатора крові використовували гепарин - для вивчення пероксидних процесів в крові; 3,8% розчин цитрату натрію - при дослідженні показників необмеженого протеолізу та реологічних властивостей еритроцитів.

Судинно-ендотеліальну дисфункцію досліджували за допомогою визначення чутливості плечової артерії до напруження зсуву на ендотелії. За допомогою ультразвуку високого розрішення (7МГц) – кольорова доплерографія судин верхньої кінцівки, були виміряні діаметр плечової артерії

та швидкість кровотоку у спокої та при реактивній гіперемії. Для оцінки ендотелійзалежної вазодилатації розраховували зміну напруження зсуву та діаметра плечової артерії при реактивній гіперемії та чутливість артерії до напруження зсуву. Ендотелійнезалежну вазодилатацію для контролю перевіряли за допомогою прийому обстежуваним таблетки нітрогліцерину та виміру тих самих показників. Плечову артерію локували в поздовжньому перетині на 2-10 см вище ліктьового згину, Діаметр плечової артерії (d) вимірювали на фіксованій відстані.

За допомогою набору для визначення ендотеліну-1-21 (Biomedica, Австрія) на імуноферментному аналізаторі (ІФА) було визначено рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1). Концентрацію метаболітів NO в сироватці крові визначали за допомогою реактиву Гріса на спектрофотометрі СФ-46. Досліджували вміст $\alpha 2$ -макроглобуліну ($\alpha 2$ -МГ) у сироватці крові та протеолітичну активність плазми крові, яку оцінювали за лізисом азоальбуміну (деградація низькомолекулярних білків), азоказеїну (деградація високомолекулярних білків) і азоколу (колагенолітична активність) з використанням наборів фірми “DanishLtd.” (Львів) [7].

Вміст у крові глутатіону відновленого визначали титраційним методом за О.В.Травіною [59] в модифікації І.Ф.Мецишена, І.В.Петрової [37], малонового альдегіду – за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим [35]. Активність ферментів вивчали: глутатіонпероксидази (КФ 1.11.1.9) – за І.Ф. Мецишеним [35], глутатіон-S-трансфери (КФ 2.5.1.18) – за І.Ф. Мецишеним [36]. Активність ферментів розраховували на 1 г гемоглобіну (Нв).

2.3. Методи статистичної обробки матеріалу

Статистична обробка результатів дослідження проводилась в наступному порядку. Первинні дані обстеження хворих на подагру були занесені у розроблену нами базу даних. База даних була розроблена нами для уніфікації

вводу, зберігання та обчислення даних по вивченню стану хворих на основі програмної оболонки Microsoft Excel-2007 (® Microsoft Corp., 1992-1999).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS Statistics 17 Multilanguage. Результати у вигляді таблиць та діаграм переводили в базу даних. В процесі статистичної обробки результатів дослідження визначали тип розподілу даних, дескриптивні показники, вірогідність отриманих результатів та інші види аналізу.

Тип розподілу даних визначали за порівнянням середньої арифметичної, моди та медіани (центральної тенденції), скошеності вибірки та аналізом гістограм розподілу даних.

Для даних, що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M) величину стандартного відхилення (s) та стандартної похибки (m), максимальне та мінімальне значення.

Вірогідності різниці між отриманими даними оцінювали за коефіцієнтом Стьюдента (t). За вірогідну приймали різницю при $p < 0,05$.

Для даних з іншими типами розподілу користувались непараметричними статистичними методами. При цьому вірогідність різниці визначали за критеріями Фішера, кореляційний аналіз проводили за ранговою кореляцією за критеріями Спірмена та Пірсона.

2.4. Забезпечення вимог біоетики

Дане дослідження проводилось із урахуванням основних положень GCRICH та Хельсинської декларації щодо біомедичних досліджень (1974 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.) та рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України (2002 р.) за позитивним висновком комісії з біоетики Буковинського державного медичного університету (протокол № 8, від 20 жовтня 2011 р.).

У роботі передбачено та дотримано принцип конфіденційності та поваги до особистості пацієнта.

Робота виконана на кафедрі внутрішньої медицини та інфекційних хвороб (завідувач кафедри – професор, д.мед.н. Федів О.І.) Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (ректор – професор, д.мед.н. Бойчук Т.М.). Дослідження проводили на базі Чернівецької обласної клінічної лікарні (головний лікар – Ушаков В.І.).

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Характеристика клінічних даних

На сьогодні подагра відома клініцистам не тільки як рецидивний артрит, але і як системне захворювання [20,41,53,68,70,81]. Однак якщо системні ураження (ураження сечостатевої системи, клапанного апарату серця, міокарда, алергічні ураження шкіри, очей, васкуліти, флебіти, ураження хребта з явищами вторинного радикуліту) при подагрі описані досить ґрунтовно, то залежність клініки й перебігу подагри, результатів лікування від інших супутніх захворювань, які можуть набувати спільних неспецифічних патогенетичних ланок (так звані коморбідні захворювання), досліджено недостатньо. В останнє десятиріччя цьому явищу в світовій медичній науці надається підвищена увага [4,10,31,38,39,67,75].

Метою цього розділу було встановити клінічно-патогенетичні особливості перебігу подагри на тлі цукрового діабету II типу шляхом дослідження функціонального стану ендотелію, протеїназо-інгібіторної системи крові, та системи гемостазу.

З цією метою обстежено 15 хворих на подагру та 30 хворих на подагру та цукровий діабет типу 2.

Таблиця 3.1

Клінічна характеристика обстежуваних хворих

Параметр	Хворі на подагру (n = 15)	Хворі на подагру та ЦД типу 2 (n = 30)
Вік, років	44,1 ± 12	54,67 ± 15,7
Стать, ч./ж.	14(93,3%)/1 (6,7%)	26 (86,7%) / 4 (13,33%)
Тривалість подагри, років	7,0 (3,0 - 10,0)	13,0 (8,0 – 18,0)
Тривалість ЦД 2 типу, років	-	7,0 (3,0 – 10,0)

Ступінь важкості перебігу подагри:		
Легкий	5 (33,3%)	7 (23,3%)
Середній	8 (53,3%)	18 (60%)
Важкий	2 (13,3%)	5 (16,7%)

При обстеженні хворих виявлено, що лише у 3 (6,67%) чоловіків подагра маніфестувала другою атакою гострого подагричного артриту у віці 38-39 років. У 12 (26,67%) осіб встановлена хронічна інтервальна рецидивуюча подагра (переважно чоловіки – 11 осіб), у 25 (55,56%) хворих – хронічний подагричний артрит в період загострення (з них 4 – жінки) та у 5 (11,1%) – хронічний тофусний артрит в період загострення.

Рентгенологічно у 2 пацієнтів з гострим подагричним артритом виявлена нульова стадія, перша стадія виявлена у 12 (26,67%) осіб, друга – у 24 (53,33%) осіб, переважно з давністю хвороби 8-10 років, та третя – у 7 (15,5%) хворих з тривалістю подагри більше 12 років, з них 4 (57,14%) – жінки із супутнім ЦД типу 2.

За ступенем функціональної недостатності суглобів виявлено наступне: відсутність порушень функції – у 10 (22,2%) осіб, перший ступінь порушень – у 23 (51,11%) осіб (з них 18 (78,26%) – хворі на супутній ЦД типу 2), та другий – у 7 (15,56%) хворих на подагру та ЦД типу 2.

Серед обстежених хворих на подагру легкий ступінь перебігу відмічений у 5 (33,3%) осіб, у хворих із супутнім ЦД типу 2 – 7 (23,3%), середньої важкості – 8 (53,3%) хворих на подагру та 18 (60%) хворих на подагру та ЦД типу 2, та важкий – у 2 (13,3%) та 5 (16,7%) хворих відповідно (табл. 3.1).

У всіх хворих виявлено ураження плюснофалангового суглоба першого першого пальця, переважно правої (31 випадок, 88,6%) ступні; у 9 (25,7%) хворих були також уражені гомілковоступневі суглоби, у 7 (20,0%) - колінні, у

6 (17,15%) - променевоzap'ясткові, у 5 (14,29%) - суглоби кисті та у 4 (11,43%) - ліктьові суглоби. У 2 осіб (5,7%) виявлено тофусне ураження вушних раковин. Характерно, що моноартрит виявлявся лише у хворих з давністю подагри до 2 років. Чим більшою була давність подагри та частішими були її рецидиви, то майже з кожною новою атакою уражувалися нові суглоби. У всіх випадках за Уоллесом відмічалася асиметричність, односторонність артритних проявів, у пацієнтів з давністю подагри більше 10 років спостерігали ураження 2-3 груп суглобів, переважно нижніх кінцівок і 2-3 груп (в меншій мірі прояви) суглобів верхніх кінцівок. Тофуси переважно проявлялися на часто мікротравмованих чи охолоджуваних суглобах чи органах: ліктьові, суглоби пальців кистей, великого пальця ступні та вушних раковин.

Поліартикулярний варіант подагри у чоловіків спостерігався у віці після 55 років та давності подагри більше 8-10 років, в той час як у 2 із 5 жінок подагра дебютувала поліартикулярним варіантом, але у віці після 60 років. Тофуси в обох статях хворих відмічалися при давності подагри більше 8 років, частих її рецидивах, недотриманні пацієнтами режиму лікування та дієтичних оград з алкогольними ексцесами.

У чоловіків до 60 років при давності захворювання 5-10 років не спостерігалась тенденція до швидкого прогресування, в той час як при наявності супутнього ЦД типу 2 та давності подагри більше 10 років, а також у жінок, подагра набувала прогресуючого характеру та гірше піддавалась лікуванню на попередніх стадіях.

Результати кольорової доплерографії судин верхньої кінцівки у хворих на подагру залежно від вікових груп наведені в табл. 3.2.

Встановлено, що у хворих на подагру в поєднанні з ЦД типу 2, напруження зсуву на реактивну гіперемію є істотно меншим, ніж у хворих на подагру без супровідної патології та у здорових осіб. Ці зміни підтверджують і показники коефіцієнта К, який вказує на чутливість плечової артерії до напруження зсуву. Незважаючи на те, що ендотелійнезалежна дилатація (реакція судини на прийом нітрогліцерину) не страждала у жодній з груп, нами

за допомогою ультразвуку високої роздільної здатності були виявлені не значні порушення ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії та зниження чутливості плечової артерії до напруження зсуву у хворих на подагру і ще більш виражені порушення у хворих на подагру та ЦД типу 2.

Таблиця 3.2

Показники чутливості плечової артерії до напруження зсуву на ендотелії у хворих на подагру в поєднанні з ЦД типу 2

Показники	Практично здорові особи (група 1) (n=15)	Хворі на подагру (група 2) (n=15)	Хворі на подагру та ЦД типу 2 (група 3) (n=30)
τ_0 дин/см ²	40±2	39±2	38±2
τ_1 дин/см ²	88±7	78±6	55±5*/**
К	0,069±0,012	0,04±0,011	0,005±0,013*/**

Примітка: τ_0 – вихідне напруження зсуву,

τ_1 – напруження зсуву у відповідь на реактивну гіперемію,

К – чутливість плечової артерії до напруження зсуву.

* - відмінності достовірні ($p < 0,05$) у порівнянні з групою здорових осіб;

** - відмінності достовірні ($p < 0,05$) між показниками в 2-й та 3-й групах;

Рівень ET-1 у сироватці крові вірогідно зростав у порівнянні із здоровими особами: у хворих на подагру – в 1,8 рази ($p < 0,05$), у пацієнтів із подагрою та ЦД типу 2 - в 3,8 рази ($p < 0,01$) (табл. 3.3).

При аналізі показників функціонального стану ендотелію виявлено, що кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів перевищувала норму в усіх групах хворих: у 1,9 раза – в осіб з подагрою ($p < 0,05$) та у 4 раза – у хворих на подагру та ЦД типу 2 ($p < 0,01$). У хворих на подагру та ЦД типу 2 рівень ET-1, та кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів були найвищими, вірогідно відрізняючись від відповідних показників в інших групах обстежених. Доведено, що одним із ендотеліальних біомаркерів є NO, рівень якого за наявності ендотеліальної дисфункції зменшується. Щодо вмісту стабільних метаболітів NO (нітритів/нітратів) у сироватці крові слід відзначити, що він вірогідно зменшувався в порівнянні з нормальними показниками: на 38,8% ($p < 0,05$) – в осіб із подагрою, на 59,33% ($p < 0,05$) - у хворих із супутнім ЦД типу 2.

Таблиця 3.3

Показники функціонального стану ендотелію

Параметр	Здорові особи (група №1) (n = 15)	Хворі на подагру (група №2) (n = 15)	Хворі на подагру та ЦД типу 2 (група №3) (n = 30)
Вік, років	43,2± 8	44,1 ± 12	54,67 ± 15,7
Ендотелін-1, pmol/l	0,038± 0,014	0,07± 0,014*	0,145± 0,026*/**
Кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів, 10 ⁴ /л	5,13± 1,22	9,75± 1,90*	20,52± 1,05*/**
Рівень нітратів/ нітритів, мкмоль/л	28,38± 3,38	17,65± 2,92*	11,54± 0,74*/**

Примітка.* - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 1-ій та 2-ій, 1-ій та 3-ій групах;

** - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 2-ій та 3-ій групах;

Отже, показники судинно-ендотеліальної дисфункції у хворих на подагру та ЦД типу 2 значно відрізняються від таких у контрольної групи та від хворих на подагру без супутнього ЦД типу 2, що можна пояснити старшою віковою категорією цих хворих, довшою тривалістю захворювання, більшим відсотком хворих із важким перебігом захворювання, наявністю інших супутніх захворювань.

Оксидативний стрес призводить до багатьох патологічних станів і хвороб, зокрема раку, неврологічних розладів, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, ішемії/реперфузії, цукрового діабету, та ін. [32, 35, 37, 79]. Роль порушень оксидантно-протиоксидантного гомеостазу в розвитку системного запалення при подагрі на тлі ЦД типу 2 в доступній літературі висвітлена недостатньо. Завданням дослідження стало вивчення особливостей окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у взаємозв'язку з інтенсивністю пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) та станом захисних протирадикальних систем при подагрі із супутнім ЦД типу 2 та без нього. Аналіз отриманих даних (табл. 3.4) свідчить, що у обстежуваних хворих виявлене підвищення (порівняно з показниками у практично здорових осіб) рівня альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів (АКДНФГ) нейтрального (НХ) і основного характеру (ОХ): на 34,8% і 39,9% ($p < 0,05$) – при подагрі та ЦД типу 2; на 15,9% і 25,4% ($p < 0,05$) – у хворих на подагру.

Таблиця 3.4

Показники окиснювальної модифікації білків та системи глутатіону у хворих на подагру

Параметр	Здорові особи (група №1) (n = 15)	Хворі на подагру (група №2) (n = 15)	Хворі на подагру та ЦД типу 2 (група №3) (n = 30)
АКДНФГ НХ, ммоль/г білка, 370 нм	1,64±0,07	2,01±0,10*	2,94±0,08 **/**

АКДНФГ ОХ, о.о.г./г білка, 430 нм	16,63±0,64	19,81±1,34*	26,85±0,83 */**
Відновлений глутатіон, ммоль/л	0,92±0,02	0,82±0,03*	0,74±0,03
Глутатіонпероксидаза, нмоль ГВ на 1 г Нв за 1 хв.	197,27±11,57	226,79±19,97*	299,31±13,57*/**
Глутатіон-S- трансфераза, нмоль ГВ на 1 г Нв за 1 хв.	118,66±2,75	133,30±5,08*	162,54±4,71*/**
ЗАА крові, %	68,57±2,25	56,20±2,65*	60,45±2,02*/**

Примітка.* - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 1-ій та 2-ій, 1-ій та 3-ій групах;

** - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 2-ій та 3-ій групах;

Аналіз результатів дослідження системи глутатіону (табл. 3.4) показав, що вміст ГВ у крові менший в обох групах пацієнтів по відношенню до практично здорових осіб відповідно на 15,05% та 37,63% ($p < 0,05$), причому за відсутності ЦД типу 2 його рівень перевищував такий у хворих на подагру, поєднану з ЦД типу 2 на 22,58% ($p < 0,05$), за одночасного збільшення активності глутатіонпероксидази (на 24,5% і 18,9% відповідно, ($p < 0,05$)) і глутатіон-S-трансферази в крові (на 18,4% і 23,4% відповідно, $p < 0,05$) у порівнянні з показниками у практично здорових осіб. Встановлене нами підвищення рівня та активності ГП і ГТ у крові хворих носить, ймовірно, компенсаторний характер. Зазначені зміни є найбільш вираженими за наявності супутнього ЦД типу 2.

Результати наших досліджень показали, що існують зміни в перебігу пероксидних процесів у крові хворих на подагру за наявності чи відсутності ЦД типу 2 (табл.3.5).

Таблиця 3.5

Вміст малонового альдегіду(МА) в плазмі крові та еритроцитах у хворих на подагру у поєднанні з ЦД типу 2

Показники Групи	МА ер.(мкМ/л)	МА пл. (мкМ/л)
Практично здорові (1 група)(n=15)	6,89±0,37	2,45±0,23
Хворі на подагру (2 група)(n=15)	9,78±0,14*	4,41±0,12*
Хворі на подагру з ЦД типу 2 (3 група)(n=30)	11,21±0,13*/**	4,93±0,12*/**

Примітка. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 1-ій та 2-ій, 1-й та 3-ій групах;

** - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 2-ій та 3-ій групах.

На рис. 3.1. наведено зміни вмісту МА. Досліджено, що МА вмісту в плазмі крові у другій групі достовірно більший у 1,8 раз, у третій – у 2 рази, порівняно з практично здоровими особами.

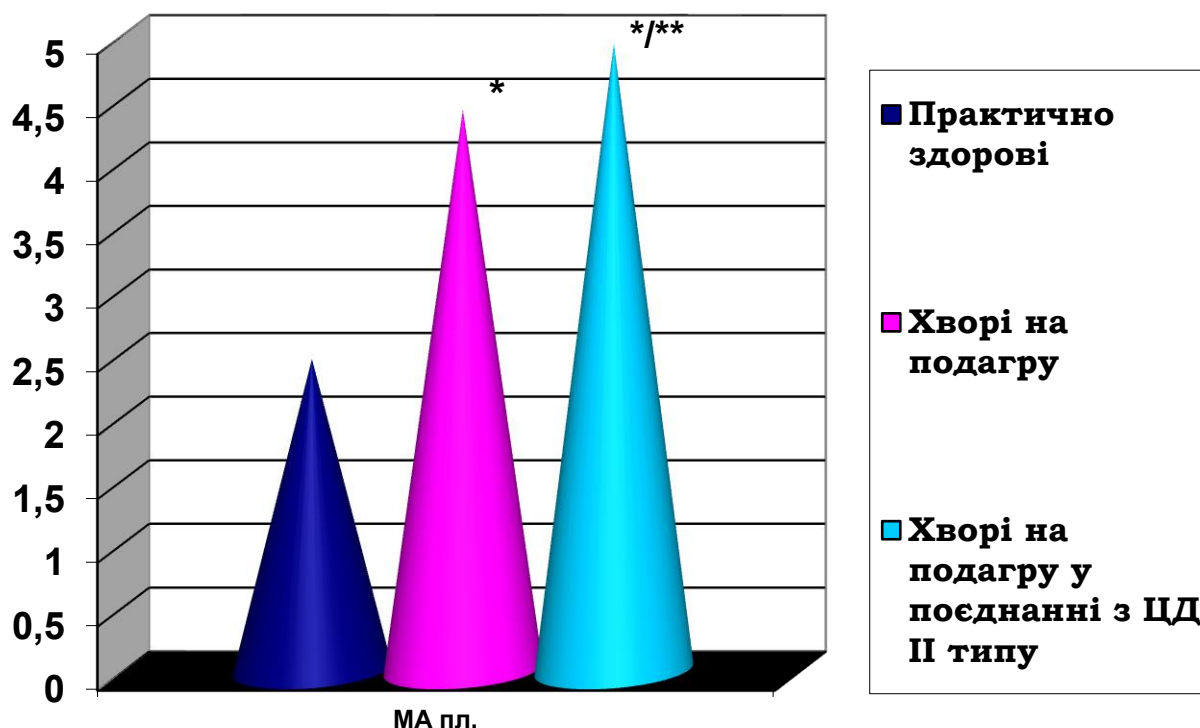


Рис. 3.1. Вміст малонового альдегіду в плазмі крові (МА пл.) при подагрі у поєднанні з ЦД II типу

Примітка. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 1-ій та 2-ій,

1-ій та 3-ій групах;

** - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 2-ій та 3-ій групах;

Водночас, МА в еритроцитах (МА ер.) у групі №2 становить – $(9,78 \pm 0,14$ мкМ/л), групі №3 - $(11,21 \pm 0,13$ мкМ/л), групі №1 – $(6,89 \pm 0,51$ мкМ/л), що свідчить про достовірне збільшення МА ер. на 41,9 % та на 62,7% у 2-й та 3-й групах в порівнянні із здоровими особами. При наявності ЦД типу 2, МА

еритроцитів достовірно вищий на 20,8% у порівнянні з групою хворих без ЦД типу 2 (рис. 3.2).

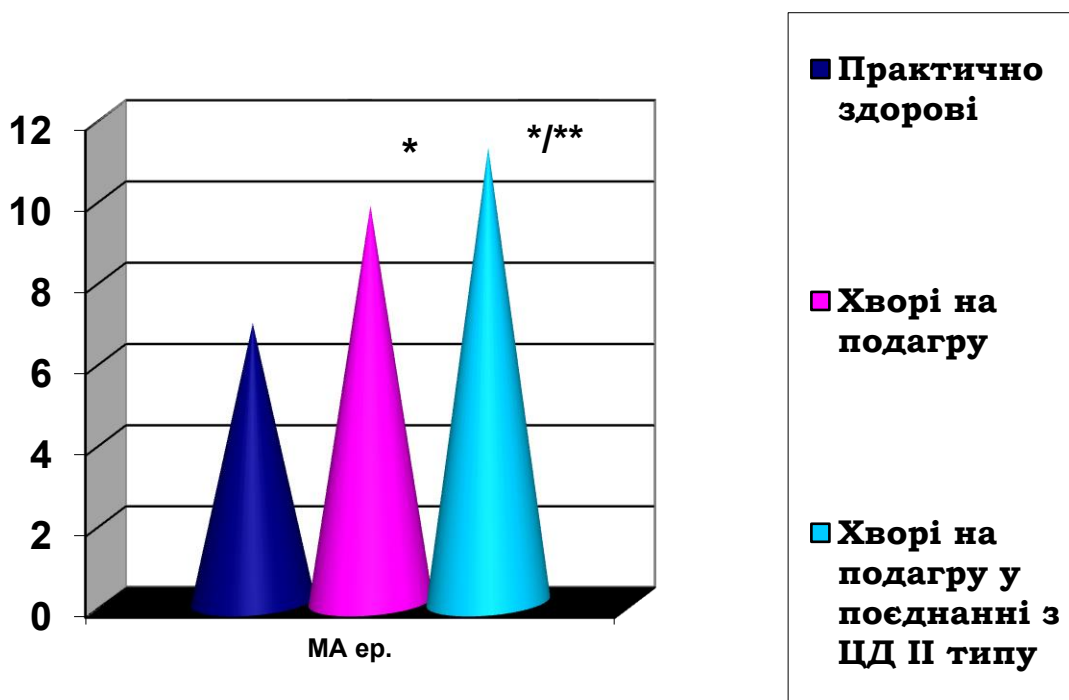


Рис. 3.2. Вміст малонового альдегіду в еритроцитах крові (МА ер.) в крові при подагрі у поєднанні з ЦД типу 2

Примітка. * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 1-ій та 2-ій, 1-ій та 3-ій групах;

** - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 2-ій та 3-ій групах.

Відомо, що МА, як один із кінцевих продуктів ПОЛ, проявляє токсичну дію, утворюючи “зшивки” біополімерів, а у хворих із підвищенням вмісту МА може бути однією з причин руйнування структурних елементів синовіальної оболонки суглоба. Неконтрольована інтенсифікація ПОЛ може бути однією із причин встановлених при подагрі змін ОМБ, про що свідчить наявність позитивного кореляційного зв’язку середньої сили між рівнем МА у плазмі крові та вмістом АКДНФГ НХ ($r = 0,545$) і ОХ ($r = 0,627$) у сироватці крові. Інтенсифікація процесів ОМБ та ПОЛ у хворих на подагру, поєднану з ЦД типу

2 може бути також наслідком порушення функціонування захисних протирадикальних систем. Це підтверджується зниженням загальної антиоксидантної активності плазми крові в обстежених хворих 3-ї групи – на 60,9% ($p < 0,05$), 2-ї групи – на 17,6% ($p < 0,05$) у порівнянні з групою практично здорових осіб.

Одним із завдань нашого дослідження стало визначення вмісту $\alpha 2$ -макроглобуліну ($\alpha 2$ -МГ) у сироватці крові та протеолітичної активності плазми крові, яку оцінювали за лізисом азоальбуміну (деградація низькомолекулярних білків), азоказеїну (деградація високомолекулярних білків) і азоколу (колагенолітична активність) при подагрі з ЦД типу 2 і без нього. При аналізі отриманих даних виявлено збільшення інтенсивності процесів необмеженого протеолізу в усіх групах хворих (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Показники протеолітичної активності плазми у хворих на подагру та цукровий діабет типу 2

Параметр	Здорові особи (група №1) (n = 15)	Хворі на подагру (група №2) (n = 15)	Хворі на подагру та ЦД типу 2 (група №3) (n = 30)
Лізис азоальбуміну, Е440/мл/год	2,60±0,22	3,86±0,32 *	4,74±0,16
Лізис азоказеїну, Е440/мл/год	2,02±0,15	2,96±0,27 *	4,52±0,15
Лізис азоколу, Е440/мл/год	0,88±0,06	1,27±0,06 *	1,40±0,06
$\alpha 2$ -макро-глобулін, мкмоль/л	2,76±0,12	2,32±0,09 *	2,18±0,06

Примітка.* - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 1-ій та 2-ій, 1-ій та 3-ій групах;

** - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 2-ій та 3-ій групах;

Встановлено достовірне підвищення (порівняно з групою практично здорових осіб) лізису азоальбуміну - в 1,3 раза; в 1,8 раза; лізису азоказеїну - в 1,5 раза; в 2,2 раза; лізису азоколу - в 1,4 раза; в 1,6 раза; відповідно в 2-й та 3-й групах ($p < 0,05$). Отже, при подагрі виявлено підсилення протеолітичної активності плазми крові, яке не значно відрізняється при наявному супутньому ЦД типу 2. Інтенсифікація необмеженого протеолізу супроводжувалася зменшенням рівня $\alpha 2$ -МГ у крові всіх обстежених: на 15,9% (у 2-й групі), на 21,0% (у 3-й групі).

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Останнім часом на велику увагу заслуговує питання ко- і мультиморбідності, що часто є причиною інвалідизації та скорочення тривалості життя хворих на подагру. На сьогодні існує велика кількість спостережень про наявність взаємозв'язків між порушенням чутливості до інсуліну, обміну вуглеводів та ліпідів і розвитком подагри, атеросклерозу.[Вацеба М.О., 2013]. Особливої уваги заслуговують дані про взаємозв'язок функції ендотелію судин та метаболічного синдрому, оскільки останній є частим супутником подагри - у 90 % хворих на подагру може розвиватися метаболічний синдром. Окрім гіперурикемії, у 89 % випадків він проявляється гіперліпідемією, у 83 % — надлишковою масою тіла, у 62 % — артеріальною гіпертензією, у 51 % — гіперінсулінемією, у 22 % — цукровим діабетом типу 2; може поєднуватись із розвитком периферичних тофусів та остеокістозу. [Поворознюк В.В., Дубецька Г.С., 2012]. На інтегральний стан функції ендотелію судин при подагрі впливає як наявність метаболічного синдрому, так і його складових параметрів – рівень глікемії, інсулінемії, артеріальної гіпертензії. Показники глікемії чинять вплив на вміст кінцевих метаболітів системи NO, а інсулінемії – на концентрацію TNF і простагліцину. Також відомо, що від ступеню інсулінорезистентності НОМА (Homeostatic Model Assessment) прямо залежить рівень ендотеліну -1 та тромбоксану A2. [Синяченко О.В., Субботина Е.А., Игнатенко Г.А., 2007].

Останнім часом увагу вчених привертає проблема поєднання різних захворювань суглобів у хворих з метаболічними порушеннями.

Цікавим є також поєднання гіперурикемії та ЦД. Глюкоза й інсулін є важливими факторами в гомеостазі СК, оскільки забезпечують процеси секреції і реабсорбції СК. Дисбаланс деяких показників призводить або до гіпоурикемії

або до гіперурикемії. Так, гіперглікемія сприяє урикозурії, і, таким чином, рівень СК в крові хворих некомпенсованим ЦД будь якого типу може знижуватися. Ефекти інсуліну на екскрецію СК прямопротилежні ефектам глюкози. Гіперінсулінемія, яка спостерігається при інсулінорезистентності і ЦД II типу, сприяє зниженню екскреції СК.

У кількох довгострокових епідеміологічних дослідженнях показано, що гіперурикемія є незалежним істотним фактором ризику серцево-судинних захворювань і смертності у пацієнтів середнього віку з цукровим діабету типу 2. На стадії розвинутого ЦД спостерігається порушення фільтраційних властивостей нирок, що призводить до зміни екскреції різних речовин. Зокрема, в багатьох працях показана наявність гіперурикемії у хворих на ЦД 2, що призводить до гіпоурикемії, незважаючи на посилене утворення СК в організмі. У свою чергу, ураження нирок, що розвивається при ЦД, відіграє важливу роль в порушенні екскреції уратів. При ЦД 2 спостерігається гіперсекреція СК та гіпоурикемія, що може обумовлюватися низкою причин. Так, показано, що гіперглікемія *per se* справляє урикозуричний ефект. В той же час, ожиріння підвищує ризик маніфестації подагри у осіб, хворих на ЦД 2, з наявністю порушень пуринового обміну, характерних для подагри. Більше 50% хворих на ЦД 2 з порушеннями пуринового обміну, характерними для подагри, мають ризик розвитку подагричної нирки незалежно від маси тіла. [В.В. Корпачев, І.О. Мосендз, 2006]. Отже, метаболічні порушення при подагрі можуть вказувати на участь їх в розвитку і прогресування захворювання.

Традиційно більшість робіт з вивчення ДЕ присвячені кардіологічним захворюванням — гіпертонічній хворобі та ішемічній хворобі серця (ІХС), при яких було виявлено як передуюче клінічним проявам погіршення ендотеліальної функції, так і їх вторинні зміни внаслідок впливу основних факторів ризику: куріння, гіперліпідемії, гіперглікемії, оксидативного стресу та ін. [20, 17]. Однак усе більше робіт виявляють ендотеліальну дисфункцію і при інших видах патології — ендокринній, пульмонологічній, гастроентерологічній

та ін. [12, 13]. Менш вивчене це питання у хворих на ревматологічну патологію: дослідження представлені переважно закордонними працями, що вивчали ДЕ при ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку, анкілозуючому спондилоартриті, і поодинокими роботами, присвяченими подагричному артриту (ПА) [4, 21]. При ревматологічних захворюваннях також були виявлені зміни маркерів ендотеліальних функцій, однак характер змін відрізнявся від таких при серцево-судинній патології. Найчастіше дослідники вивчали цитокінову ланку ендотеліальної функції (фактор Віллебранда (ФВ), інтерлейкін-1 β (ІЛ-1), ендотелін-1 (ЕТ-1)), NO-продукуючу функцію ендотелію (NO-синтетаза, NO₂–, NO₃–), судинорухову функцію (ендотелійзалежна вазодилатація (ЕЗВД) і ендотелійнезалежна вазодилатація (ЕНВД)) [4, 5].

Поодинокі роботи, що торкаються теми дисфункції ендотелію у хворих на ПА, здебільшого описують поодинокі маркери ендотеліальної дисфункції. Так, у роботі В.Н. Cronstein відзначається, що у хворих на подагру ключову роль у ланцюжку розвитку ДЕ відіграє ІЛ-1, що, в свою чергу, викликає експресію селектинів і молекул адгезії, які призводять до хемотаксису нейтрофілів у вогнище запалення [16]. Цікаво, що викид лейкоцитами ІЛ-1 відбувається після їх контакту з кристалами моноурату натрію. У роботі Н.А. Лапкіної та співавт. показано значуще підвищення рівня молекули адгезії VCAM-1 і концентрації ФВ у хворих на подагру в порівнянні з групою здорових осіб [5], а А.П. Ребров та співавт. вказують на зміну антикоагулянтної активності судинної стінки у хворих на подагру [10]. Вивчення судинорухової функції ендотелію при ревматологічній патології показало результат, що відрізняється від добре вивченої кардіологічної групи хвороб. Незважаючи на очікуване значне погіршення показників ЕЗВД за наявності системного запального процесу, літературні дані показали, що ступінь розширення плечової артерії цих хворих може бути як дещо зниженим, так і вищим, ніж при ІХС, і часто наближається до нормальних значень, зберігаючи лише підвищену варіабельність [9, 19]. Представлені дані демонструють досить слабку вивченість ДЕ у хворих на ПА, причому слід зазначити, що отримані

результати не підлягають ефективному порівнянню у зв'язку з вивченням різних маркерів ДЕ (ультразвукових або біохімічних) у кожного з авторів. Також слід зазначити, що навіть при такій малій кількості досліджень більшість з них свідчили про зміну саме біохімічних, а не інструментальних параметрів функції ендотелію, а саме про підвищення експресії молекул адгезії, прозапальних цитокінів, протромботичних факторів. Резюмуючи вищевикладені літературні дані, слід зазначити, що питання ДЕ при ревматологічній патології в цілому та при подагрі зокрема вимагає подальших досліджень.

Таким чином, метою наших досліджень лягло визначити клінічні особливості перебігу подагри з цукровим діабетом типу 2, встановити роль оксидативного стресу в розвитку ендотеліальної дисфункції та порушень протеїназо-інгібіторної системи крові при подагрі у поєднанні з ЦД типу 2.

Для вирішення поставленої мети на першому етапі нашого дослідження було проведено аналіз клінічних особливостей перебігу подагри у хворих з ЦД типу 2 залежно від віку та статі хворих.

Серед обстежених 5 (11%) хворих - жінки, 40 (89%) – чоловіки, віком від 39 до 71 років. Групи були співставлені за віком та статтю (табл. 2.1, 2.2).

Як видно з даних таблиці 2.1 та таблиці 2.2., переважаючим контингентом хворих були чоловіки, при тому, найчастіше вони потрапляли на стаціонарне лікування із загостренням подагри у віці 40-69 років. Співвідношення чоловіки/жінки у групі №2 складало 14:1, в той час як у групі №3 – 13:2. Важливо зазначити, що у жінок з цукровим діабетом типу 2 подагра проявлялась переважно у постклімактеричному періоді, що підтверджується співвідношенням чоловіки/жінки у віці 50-69 років близько 4:1.

Контрольну групу для порівняння досліджень склали 15 практично здорових осіб відповідного віку (1-а група), серед яких було 12 (80%) чоловіків та 3 (20%) жінок.

Всім пацієнтам був проведений повний комплекс об'єктивного обстеження, клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження,

що включав: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (рівень глікемії крові, загальний білок, білірубін, сечовина, креатинін), прискорену реакцію на сифіліс, електрокардіографію, копрологічне дослідження, що визначалися за допомогою затверджених МОЗ України уніфікованих методик.

При обстеженні хворих виявлено, що лише у 3 (6,67%) чоловіків подагра маніфестувала другою атакою гострого подагричного артрити у віці 38-39 років. У 12 (26,67%) осіб встановлена хронічна інтервальна рецидивуюча подагра (переважно чоловіки – 11 осіб), у 25 (55,56%) хворих – хронічний подагричний артрит в період загострення (з них 4 – жінки) та у 5 (11,1%) – хронічний тофусний артрит в період загострення.

Рентгенологічно у 2 пацієнтів з гострим подагричним артритом виявлена нульова стадія, перша стадія виявлена у 12 (26,67%) осіб, друга – у 24 (53,33%) осіб, переважно з давністю хвороби 8-10 років, та третя – у 7 (15,5%) хворих з тривалістю подагри більше 12 років, з них 4 (57,14%) – жінки із супутнім ЦД типу 2.

За ступенем функціональної недостатності суглобів виявлено наступне: відсутність порушень функції – у 10 (22,2%) осіб, перший ступінь порушень – у 23 (51,11%) осіб (з них 18 (78,26%) – хворі на супутній ЦД типу 2), та другий – у 7 (15,56%) хворих на подагру та ЦД типу 2.

Серед обстежених хворих на подагру легкий ступінь перебігу відмічений у 5 (33,3%) осіб, у хворих із супутнім ЦД типу 2 – 7 (23,3%), середньої важкості – 8 (53,3%) хворих на подагру та 18 (60%) хворих на подагру та ЦД типу 2, та важкий – у 2 (13,3%) та 5 (16,7%) хворих відповідно (табл. 3.1).

У всіх хворих виявлено ураження плюснофалангового суглоба першого першого пальця, переважно правої (31 випадок, 88,6%) ступні; у 9 (25,7%) хворих були також уражені гомілковоступневі суглоби, у 7 (20,0%) - колінні, у 6 (17,15%) - променевоzap'ясткові, у 5 (14,29%) - суглоби кисті та у 4 (11,43%) - ліктьові суглоби. У 2 осіб (5,7%) виявлено тофусне ураження вушних раковин. Характерно, що моноартрит виявлявся лише у хворих з давністю подагри до 2

років. Чим більшою була давність подагри та частішими були її рецидиви, то майже з кожною новою атакою уражувалися нові суглоби. У всіх випадках за Уоллесом відмічалася асиметричність, односторонність артритних проявів, у пацієнтів з давністю подагри більше 10 років спостерігали ураження 2-3 груп суглобів, переважно нижніх кінцівок і 2-3 груп (в меншій мірі прояви) суглобів верхніх кінцівок. Тофуси переважно проявлялися на часто мікротравмованих чи охолоджуваних суглобах чи органах: ліктьові, суглоби пальців кистей, великого пальця ступні та вушних раковин.

Поліартикулярний варіант подагри у чоловіків спостерігався у віці після 55 років та давності подагри більше 8-10 років, в той час як у 2 із 5 жінок подагра дебютувала поліартикулярним варіантом, але у віці після 60 років. Тофуси в обох статях хворих відмічалися при давності подагри більше 8 років, частих її рецидивах, недотриманні пацієнтами режиму лікування та дієтичних оград з алкогольними ексцесами.

У чоловіків до 60 років при давності захворювання 5-10 років не спостерігалась тенденція до швидкого прогресування, в той час як при наявності супутнього ЦД типу 2 та давності подагри більше 10 років, а також у жінок, подагра набувала прогресуючого характеру та гірше піддавалась лікуванню на попередніх стадіях.

Наступним етапом наших досліджень стало дослідження судинно-ендотеліальної дисфункції у хворих на подагру та ЦД типу 2.

Встановлено, що у хворих на подагру в поєднанні з ЦД типу 2, напруження зсуву на реактивну гіперемію є істотно меншим, ніж у хворих на подагру без супровідної патології та у здорових осіб. Ці зміни підтверджують і показники коефіцієнта К, який вказує на чутливість плечової артерії до напруження зсуву. Незважаючи на те, що ендотелійнезалежна дилатація (реакція судини на прийом нітрогліцерину) не страждала у жодній з груп, нами за допомогою ультразвуку високої роздільної здатності були виявлені не значні порушення ендотелійзалежної вазодилатації плечової артерії та зниження

чутливості плечової артерії до напруження зсуву у хворих на подагру і ще більш виражені порушення у хворих на подагру та ЦД типу 2.

Рівень ET-1 у сироватці крові вірогідно зростає у порівнянні із здоровими особами: у хворих на подагру – в 1,8 рази ($p < 0,05$), у пацієнтів із подагрою та ЦД типу 2 - в 3,8 рази ($p < 0,01$) (табл. 3.3).

При аналізі показників функціонального стану ендотелію виявлено, що кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів перевищувала норму в усіх групах хворих: у 1,9 рази – в осіб з подагрою ($p < 0,05$) та у 4 рази – у хворих на подагру та ЦД типу 2 ($p < 0,01$). У хворих на подагру та ЦД типу 2 рівень ET-1, та кількість циркулюючих злущених ендотеліоцитів були найвищими, вірогідно відрізняючись від відповідних показників в інших групах обстежених. Доведено, що одним із ендотеліальних біомаркерів є NO, рівень якого за наявності ендотеліальної дисфункції зменшується. Щодо вмісту стабільних метаболітів NO (нітритів/нітратів) у сироватці крові слід відзначити, що він вірогідно зменшувався в порівнянні з нормальними показниками: на 38,8% ($p < 0,05$) – в осіб із подагрою, на 59,33% ($p < 0,05$) - у хворих із супутнім ЦД типу 2.

Отже, показники судинно-ендотеліальної дисфункції у хворих на подагру та ЦД типу 2 значно відрізняються від таких у контрольній групі та від хворих на подагру без супутнього ЦД типу 2, що можна пояснити старшою віковою категорією цих хворих, довшою тривалістю захворювання, більшим відсотком хворих із важким перебігом захворювання, наявністю інших супутніх захворювань.

Роль порушень оксидантно-протиоксидантного гомеостазу в розвитку системного запалення при подагрі на тлі ЦД типу 2 в доступній літературі висвітлена недостатньо. Тому наступним завданням дослідження стало вивчення особливостей окиснювальної модифікації білків (ОМБ) у взаємозв'язку з інтенсивністю пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) та станом захисних протирадикальних систем при подагрі із супутнім ЦД типу 2 та без

нього. Аналіз отриманих даних (табл. 3.4) свідчить, що у обстежуваних хворих виявлене підвищення (порівняно з показниками у практично здорових осіб) рівня альдегід- і кетондинітрофенілгідразонів (АКДНФГ) нейтрального (НХ) і основного характеру (ОХ): на 34,8% і 39,9% ($p < 0,05$) – при подагрі та ЦД типу 2; на 15,9% і 25,4% ($p < 0,05$) – у хворих на подагру.

Аналіз результатів дослідження системи глутатіону (табл. 3.4) показав, що вміст ГВ у крові менший в обох групах пацієнтів по відношенню до практично здорових осіб відповідно на 15,05% та 37,63% ($p < 0,05$), причому за відсутності ЦД типу 2 його рівень перевищував такий у хворих на подагру, поєднану з ЦД типу 2 на 22,58% ($p < 0,05$), за одночасного збільшення активності глутатіонпероксидази (на 24,5% і 18,9% відповідно, ($p < 0,05$)) і глутатіон-S-трансферази в крові (на 18,4% і 23,4% відповідно, $p < 0,05$) у порівнянні з показниками у практично здорових осіб. Встановлене нами підвищення рівня та активності ГП і ГТ у крові хворих носить, ймовірно, компенсаторний характер. Зазначені зміни є найбільш вираженими за наявності супутнього ЦД типу 2.

Неконтрольована інтенсифікація ПОЛ може бути однією із причин встановлених при подагрі змін ОМБ, про що свідчить наявність позитивного кореляційного зв'язку середньої сили між рівнем МА у плазмі крові та вмістом АКДНФГ НХ ($r = 0,545$) і ОХ ($r = 0,627$) у сироватці крові. Інтенсифікація процесів ОМБ та ПОЛ у хворих на подагру, поєднану з ЦД типу 2 може бути також наслідком порушення функціонування захисних протирадикальних систем. Це підтверджується зниженням загальної антиоксидантної активності плазми крові в обстежених хворих 3-ї групи – на 60,9% ($p < 0,05$), 2-ї групи – на 17,6% ($p < 0,05$) у порівнянні з групою практично здорових осіб.

Одним із завдань нашого дослідження стало визначення вмісту $\alpha 2$ -макроглобуліну ($\alpha 2$ -МГ) у сироватці крові та протеолітичної активності плазми крові, яку оцінювали за лізисом азоальбуміну (деградація низькомолекулярних білків), азоказеїну (деградація високомолекулярних білків) і азоколу

(колагенолітична активність) при подагрі з ЦД типу 2 і без нього. При аналізі отриманих даних виявлено збільшення інтенсивності процесів необмеженого протеолізу в усіх групах хворих (табл. 3.6).

Встановлено достовірне підвищення (порівняно з групою практично здорових осіб) лізису азоальбуміну - в 1,3 раза; в 1,8 раза; лізису азоказеїну - в 1,5 раза; в 2,2 раза; лізису азоколу - в 1,4 раза; в 1,6 раза; відповідно в 2-й та 3-й групах ($p < 0,05$). Отже, при подагрі виявлено підсилення протеолітичної активності плазми крові, яке не значно відрізняється при наявному супутньому ЦД типу 2. Інтенсифікація необмеженого протеолізу супроводжувалася зменшенням рівня $\alpha 2$ -МГ у крові всіх обстежених: на 15,9% (у 2-й групі), на 21,0% (у 3-й групі).

ВИСНОВКИ

В кваліфікаційній магістерській роботі представлено теоретичне та практичне узагальнення результатів дослідження та нові підходи до вирішення науково-практичного завдання, яке полягало у вивченні судинно-ендотеліальної дисфункції при подагрі у поєднанні з цукровим діабетом типу 2.

1. Статевими особливостями подагри є переважання серед хворих осіб чоловічої статі у співвідношенні 14:1 (93,3%), а за наявності супутнього ЦД типу 2 частка жінок серед обстежених пацієнтів збільшується до 13,33%, особливо у віці 50-69 років (до 20%). Водночас перебіг подагри у жінок із ЦД типом 2 набуває прогресуючого характеру.
2. У хворих на подагру в поєднанні з ЦД типу 2 спостерігається більш виражений (у порівнянні з хворими без ЦД типу 2) оксидативний стрес та дисбаланс протеїназо-інгібіторної системи крові з інтенсифікацією процесів пероксидного окислення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, протеолітичної активності плазми крові на тлі істотнішого дефіциту глутатіону відновленого та α_2 -макроглобуліну, суттєвішого компенсаторного підвищення активностей глутатіонпероксидази та глутатіон-S-трансферази.
3. Перебіг подагри у хворих на ЦД типу 2 характеризується підсиленням судинно-ендотеліальної дисфункції, що супроводжується підвищенням рівня ендотеліну-1, кількості злущених ендотеліоцитів за істотнішого, ніж у хворих на подагру без супутнього ЦД типу 2, зниження вмісту метаболітів монооксиду нітрогену.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При діагностиці подагри рекомендовано обстежити хворих на наявність ЦД типу 2.

2. Для діагностики судинно-ендотеліальної дисфункції при подагрі, поєднаній з ЦД типу 2 до алгоритму обстеження хворих доцільно включити визначення кольорової доплерографія судин верхньої кінцівки та визначення реактивної гіперемії, вмісту ПОЛ (ГВ, Г-S-T, ГП, МА ер, МА пл.), що є необхідним для прогнозування прогресування подагру, важкості перебігу, ускладнень та виявлення порушень атеросклеротичної спрямованості на етапі функціональних змін та своєчасної корекції.

3. Для прогнозування порушення гемокоагуляційної ланки гемостазу та ефективного лікування при подагрі в поєднанні з ЦД типу 2 до алгоритму обстеження хворих доцільно включити визначення протеолітичної (СФА, НФА, ФФА) та фібринолітичної (лізису азоальбуміну, азоказеїну, азоколу).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Алекберова З. С., Барскова В. Г. Колхицин в ревматологии - завтра и вчера. Будет ли завтра? Совр. ревматол. 2010. №2. С. 25-31.
2. Артеменко Н. А. Анализ коморбидности и факторов кардиометаболического риска у больных остеоартрозом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8, №4. с. 45-51.
3. Атрощенко Е. С. Сочетанные хроническая сердечная и хроническая почечная недостаточности: проблемы и пути их решения. Рос. мед. журнал. 2009, №2. С. 53-56.
4. Барскова В. Г. Диагностика и лечение подагрического артрита. Лечащий врач. 2007, №2. С. 88-90.
5. Барскова В. Г. Метаболический синдром и кардиоваскулярные нарушения при подагре. Международный эндокринолог. журнал. 2007, №6 (12). С. 23-27.
6. Барскова В. Г. Современная дефиниция подагры. Клин. геронтология. 2005, №4. С. 3-6.
7. Барскова В. Г., Кудаева Ф.М. Кристаллические атропатии. В кн.: Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 378-385.
8. Барскова В. Г., Кудаева Ф.М., Якунина И.А., Насонова В.А. Клинические особенности подагры у пожилых. Клиническая геронтология. 2006, Т. 12, №2. С. 11-14.
9. Барскова В.Г., Елисеев М.С. Синдром инсулинорезистентности у больных подагрой и его влияние на формирование клинических особенностей болезни. Терапевтический архив. 2004. Т.76, №5. с.51-56
10. Беялов Ф. И. Двенадцать тезисов коморбидности. Клиническая медицина. 2009, №12. С. 69-71.
11. Беялов Ф. И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. Иркутск, 2010. С. 300.

- 12.Бокарев И.Н. Метаболический синдром. Клиническая медицина.2014. №8.С.71-76.
- 13.Брусенцева С., Гетманець О., Климович О.,Шептуха О. Кардиоваскулярные аспекты у пациентов с хроническим подагрическим артритом . Украинський медичний альманах. 2010 Т.13, №3. с.32-34.
14. Вацеба М.О. Ендотеліальна дисфункція як маркер синдрому раннього судинного старіння на фоні артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, подагри та ожиріння. Лікарська справа. 2013. № 6. С.10-16.
15. Володкина Н.А., Н.Володкина, О.Синяченко, Г.Игнатенко. Взаимосвязи нарушений пуринового обмена, цитокинов и микроэлементов при подагрическом артрите.Вестник неотложной восстановительной медицины. 2007.Т.8, №4. с.566-569.
16. Волошин О., Доголіч О., Л.Волошина, Л.Гавриш.Вікові та статеві аспекти коморбідної та супутньої патології у хворих на подагру (ретроспективне дослідження). Буковинський медичний вісник. 2012. Т.16, №2. с.20-23.
- 17.Волошин О.І., Доголіч О.І. Вікові особливості клініки й перебігу подагри на тлі метаболічного синдрому.Міжнар. ендокринолог. журнал : спеціалізований науково-практичний журнал. 2013.№6.С.156
- 18.Гаврисюк І. В. Коморбідність і поліморбідність при подагрі в загальній практиці - сімейній медицині.Сімейна медицина: науково-практичний журнал. 2013.№ 3. С. 26-37.
- 19.Гайдукова И.З. Биомаркеры при заболеваниях суставов, состояние проблемы и перспективы применение. Науч.-практ.ревматол. 2012. №5(54). С.73-79.
- 20.Гуменюк А. Ф. Аспекти раціонального лікування серцево-судинних хворих з поліморбідними ураженнями. Український часопис: Наук.-практ. загальномедичний журн. 2009, №5. С. 25-32.
- 21.Дубинина Е.Е., С.О. Бурмистров, Д.А. Ходов, И.Г. Поротов. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод

- ее определения. Вопросы медицинской химии. 1995. Т. 41, № 1. С. 24-26.
22. Елисеев М. С., Барскова В. Г., Насонова В. А. Клиническое значение метаболического синдрома при подагре. Клиническая геронтология. 2006, №2. С. 29-33.
23. Елисеев М. С., Барскова В. Г., Насонова В. А. Особенности подагры протекающей с сахарным диабетом II типа. Клиническая геронтология. 2005, №11 (4). С. 7-13.
24. Елисеев М., Барскова В., Насонов Е. Особенности подагры, протекающей с сахарным диабетом 2 типа. Клиническая геронтология. 2005. Т.11, №4. с.7-13.
25. Журомський В. С., Склярів О. Я. Вплив вітаміну С на NO-синтазну систему за умов експериментальної виразки шлунка. Фізіологічний журн. 2011. Т. 57, №2. С. 90-98.
26. Закирова В. Б. Метаболический синдром, гиперурикемия и подагра. Клиническая медицина. 2010, №5 (44). С. 27-32.
27. Комиссаренко И. А. Полиморбидность и метаболический синдром у пожилых. Клиническая геронтология. 2009. Т. 15, №1. С. 29-38.
28. Корпачев В. Порушення пуринового обміну при цукровому діабеті типу 2 та ризик маніфестації подагри в цих пацієнтів. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2006. №2. с.42-46.
29. Крячок Т.Я., Вавілова Л.Л. Гіперглікемія як компонент метаболічного синдрому та як найважливіший фактор його розвитку. Буковинський медичний вісник. 2014. №1(69). С.54-58.
30. Курникова И. А. Оптимизация системного подхода в реабилитации больных сахарным диабетом с высокой коморбидностью. Міжнар. ендокринологічний журнал. Донецьк. 2010, №3. С. 96-105.
31. Кушнарєнко Н. Н., Говорин А. В., Кушнарєнко К. Е. Состояние функции эндотелия у больных подагрой с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2012, №2. С. 48-52.

32. Кушнаренко Н.Н., Говорин А.В., Терешков П.П. Некоторые особенности цитокинового статуса у больных подагрой с синдромом инсулинорезистентности. Издание: Медицинская иммунология. 2011. №6. С.627-630
33. Лапкина Н. А., Баранов А. А., Барскова В. Г. и др. Маркеры активации эндотелия сосудов при подагре. Терапевт. арх. 2005. Т. 77, №5. С. 62-65.
34. Лапкина Н., Баранов А., Барского В. Маркеры активации эндотелия сосудов при подагре. Терапевтический архив. 2005. Т.77, №5. с.62-65
35. Максименко В. Б. Диагностика и лечение метаболического синдрома при подагре в стационаре. Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2010, т.1, №1. С. 51-55.
36. Максудова А. Н. Современные аспекты терапии подагры: опыт применения десенсибилизирующей терапии у пациента с хронической тофусной подагрой. Практическая медицина. 2011, №1 (49). С. 162-165.
37. Маньковський Б.Н. Сахарний діабет 2-го типу і метаболічного синдрому. Здоров'я України. 2014. № 10 (335). С. 29.
38. Мещишен І. Ф. Метод визначення активності глутатіонтрансферази в крові. Застосування ферментів в медицині. Сімферополь, 1987. С. 135.
39. Мещишен І. Ф. Окислення і відновлення глутатіону в органах миші при введенні етонію. Український біохімічний журнал. 1983. Т.55, № 5. С. 571-573.
40. Мещишен І. Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків (сироватки) крові. Буковинський медичний вісник. 1998. Т. 2, № 1. С. 156–158.
41. Мещишен І. Ф., Пішак В. П., Польовий В. П. Метод визначення загальної антиоксидантної активності плазми (сироватки) крові. Буковинський медичний вісник. 2007. Т.11, №3.с. 165-167.

42. Михайлів Л.М., М. І. Швед, Л. В. Зоря Особливості сонографічної картини при подагричному артриті залежно від віку та статі пацієнтів. Укр. ревматол. журнал : науково-практичний журнал. 2013. N 3. С.139
43. Мітченко О.І. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань: рекомендації асоціації кардіологів України та асоціації ендокринологів України. Серцево-судинні захворювання: рекомендації з діагностики, профілактики та лікування.– К.: Моріон. 2011. №8. С. 68–79.
44. Могильник А.І. Сучасні уявлення про ендотеліальну дисфункцію. Український терапевтичний журнал. 2013. №5. С.45-49.
45. Мороз Г. З. Подагра: сучасні підходи до діагностики і лікування. Therapia. 2010, №7-8 (49). С. 10-13.
46. Мороз Г. З., Седченко И. В. Современные рекомендации по лечению подагры. Therapia. 2015, №12. С. 18-21.
47. Мясоедова С. Е. Новые возможности коррекции гиперурикемии при подагре. Совр. ревматол. 2009, №4. С. 36-39.
48. Николаенко Ю. И., Синяченко О. В. и др. Гиперурикемия и нарушения содержания аминокислот - предшественников пурина у больных аутоиммунными заболеваниями и подагрой. Лік. справа. 2005, №4. С. 34-37.
49. Пішак О.В., Арич Г.І. Добові ритми про- та антиоксидантної систем крові у хворих на подагру в період загострення. Буковинський медичний вісник. 2006. Т.10, №4. с.141-143.
50. Проценко Г. О. Моніторинг тривалого лікування хворих на подагру. Укр. ревматол. Журнал. 2007, №4 (30). С. 30-33.
51. Ребров А. П., Магдеева Н. А. Особенности эндотелиальной дисфункции у больных подагрой и её изменения на фоне проводимой терапии. Саратовский научно-медицинский журн. 2008, №3. С. 59-62.
52. Рекомендації Європейської антиревматичної ліги: доказовий підхід щодо подагри. Частина 1. Діагностика: звіт спеціальної комісії

- постійного постійного комітету з міжнародних клінічних досліджень, включаючи терапевтичні. Український ревматологічний журнал. 2008, №1. С. 12-14.
53. Рудіченко В.М. Споживання фруктози та гіперурикемія, подагра: актуальність у роботі лікаря загальної практики - сімейної медицини. Сучасн. гастроентерологія : Укр. наук.-практ. спеціаліз. журн. 2013. №3. С. 115-121
54. Свінціцький А.С. Козак Н. П., Остафійчук А. С. Особливості перебігу подагри на фоні метаболічного синдрому. Укр. ревматол. журнал. 2011, №4 (46). С. 85-87.
55. Синяченко О.В. Метаболічний синдром при подагрі. Внутрішня медицина. 2007. №3. С.119-124.
56. Синяченко О.В., Субботина Е., Игнатенко Г. и др. Состояние функции эндотелия сосудов у больных подагрой. Врачебная практика. 2007. №4. с.64-67
57. Хельсінська декларація етичних принципів: версія 2008. Укр. медичн. часопис. 2009, №1/69. С. 107-112.
58. Цвингер С. М., Говорин А. В., Алексенко Е. Ю. Маркеры эндотелиальной дисфункции при остеоартрозе. Дальневосточный мед. журн. 2009, №3. С. 9-14.
59. Шостак Н. А. Логинова Т. К., Хоменко В. В., Клименко А. А. Подагра и метаболический синдром. Лечебное дело. 2005, №3 (4). С. 107-111.
60. Яременко О.Б., Микитенко А. М. Подагра и гиперурикемия: что нового?. Therapia. - 2013. - N 2. - С. 11-18 .
61. Abebe W., Mozaffari M. Endothelial dysfunction in diabetes: potential application of circulating markers as advanced diagnostic and prognostic tools. EPMA Journal. 2010, №1. P. 32-45.
62. Acute renal and hepatic failure associated with allopurinol treatment. Clin. Nephrol. 2008, №70 (6). P. 52-56.

63. Arromdee E., Michet C.J., Crowson C.S. Epidemiology of Gout: Is the Incidence Rising? *J. Rheumatol.* 2012; 29: 2403–2406.
64. Bando, Yukihiro; Toyama, Hitomi; Kanehara, Hideo. Chronic hyperglycemia may attenuate the serum-uric-acid-lowering effect of low-dose febuxostat in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology international.* 2016. T: 7 – 3. p. 308-313
65. Barber C., Thomson K., Hanly J. C. Impact of rheumatology consultation service on the diagnostic accuracy and management of gout in hospitalized patients. *J. Rheumatol.* 2009, №36 (8). P. 1699-1074.
66. Bartakova, Vendula; Kuricova, Katarina; Pacal, Lukas. Hyperuricemia contributes to the faster progression of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications.* 2016. T: 30 - 7 p. 1300-1307
67. Baumler S. *Heilpflanzen: Praxis Heute.* Munchen, 2007. 489S.
68. Becker M.A., Schumacher H.R., Wortmann R.L. The FACT Investigators. Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout. *N. Engl. J. Med* 2005; 353: 2450–2461.
69. Bowling, C. Barrett; Vandenberg, Ann E.; Phillips, Lawrence S. Older Patients' Perspectives on Managing Complexity in CKD Self-Management. *Clinical journal of the american society of nephrology.* 2017. T: 12 - 4 P. 635-643
70. Brunner H., Cockcroft J. R., Deanfield J. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hyperten.* 2005, Vol. 2. P. 233-246. Режим доступа: <http://www.circ.ahajournals.org/cgi/content-nw/full/115/10/1285>.
71. Cates C. J., Cates M. J., Lasserson T. J. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane data base of systematic reviews.* 2008, Issue 4, №16 (5). P. 110-115.

72. Cavelti-Weder, Claudia; Timper, Katharina; Seelig, Eleonora . Development of an Interleukin-1 beta Vaccine in Patients with Type 2 Diabetes. *Molecular therapy*. 2016, T: 24: 5. p. 1003-1012
73. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992. Vol. 340. P. 1111-1115.
74. Chen S.Y., Chen C.L., Shen M.L. Trends in the manifestations of gout in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 42: 1529–1533.
75. Chen, Changyi; Lu, Jian-Ming; Yao, Qizhi. Hyperuricemia-Related Diseases and Xanthine Oxidoreductase (XOR) Inhibitors: An Overview. *Medical science monitor* . 2016. T: 22 . p. 2501-2512
76. Choi H. K., Ford E. S., Li C., Curhan G. Prevalence of the Metabolic syndrome in Patients with gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007, №57. P. 109-115.
77. Choi H., Atkinson K., Karlson E., Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men. *Arch. Intern. Med*. 2005; 165: 742–748.
78. Choi H.K., Ford E.S., Li C., Curhan G. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients With Gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007; 57: 109–115.
79. Coburn, Brian W.; Bendlin, Kayli A.; Sayles, Harlan . Target Serum Urate: Do Gout Patients Know Their Goal? *Arthritis care & research*. T: 68-7. p. 1028-1035
80. Collier, Andrew; Stirling, Angus; Cameron, Lyall. Gout and diabetes: a common combination. *Postgraduate medical journal*. 2016. T: 92 : 1089. p. 372-378
81. Cronstein B. N., Sunkereddi P. Mechanistic aspects of inflammation and clinical management of inflammation in acute gouty arthritis. *J. Clin. Rheumatol*. 2013. Vol. 19, №1. P. 19-29.

82. Dessein P., Shipton E., Stanwix A. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 59: 539–543.
83. Donath, Marc Y. Multiple benefits of targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2016. T: 59 - 4. p. 679-682
84. Eliseev M. S., Barskova V. G., Nasonova V. A., Nasonov E. L. Insulin resistance syndrome in patients with gout and its influence on uric acid concentration and severity of arthritis. Abstracts. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65 (Suppl II): 432.
85. Eliseev M.S., Barskova V.G., Volkov A.V. The efficacy and safety of metformin treatment in gouty patients with insulin resistance syndrome (pilot case control 6-months study). *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64 (Suppl III): 500.
86. EULAR evidence based recommendations for gout. Part 1: Diagnosis report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCSIT). *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2006, №65. P. 1312-1324.
87. Fraile J. M. Uric acid metabolism in patients with primary gout and the metabolic syndrome. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids.* 2010, Bd 26[4-6]. P. 330-334.
88. Gliozzi, Micaela; Malara, Natalia; Muscoli, Saverio. The treatment of hyperuricemia. Consensus Meeting on the Role of Uric Acid (UA) in Cardiovascular Risk. Univ Magna Graecia, Catanzaro, ITALY, 2014. *International journal of cardiology.* T: 213. p. 23-27
89. Gonzalez A., Kremers H. M., Crowson C. S. et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis.* 2008. P. 64-69.

90. Guan, Shaochen; Tang, Zhe; Fang, Xianghua. Prevalence of hyperuricemia among Beijing post-menopausal women in 10 years. Archives of gerontology and geriatrics. 2016. T: 64. p. 162-166
91. Gumanova, Nadezhda G.; Deev, Alexander D.; Klimushina, Marina V. Serum nitrate and nitrite are associated with the prevalence of various chronic diseases except cancer. International angiology. 2017. T: 36-2 P. 160-166
92. Gupta V., Sachdeva S., Khan A. S., Haque S. F. Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation. 2011. №22. P. 97-103.
93. Jalal, Diana I. Hyperuricemia, the kidneys, and the spectrum of associated diseases: a narrative review. Current medical research and opinion. 2016. T: 32 -11 p. 1863-1869
94. Juan Garcia Puig. Hyperuricemia, Gout and the Metabolic syndrome. Cur. Opin. Rheumatol. 2008, Bd 20(20). P. 187-199.
95. Kadam U. T. Clinical comorbidity in osteoarthritis associations with physical function in older patients in family practice. J. Rheumatol. 2007. Vol. 34 (9). P. 1899-1904.
96. Keen H., Davis W., Latokovic E. Ultrasound detected changes of gout in a hyperuricaemic sample of people with type 2 diabetes: the fremantle diabetes study phase II. Internal medicine journal. T: 47 . 2017. P.: 15-17
97. Kuwata, Hirohito; Okamura, Shintaro; Hayashino, Yasuaki. Serum uric acid levels are associated with a high risk of rapid chronic kidney disease progression among patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study [Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 12)] . Diabetology international. 2016. T: 7 -4. P. 352-360
98. Lowry J. L., Brovkovich V., Zhang Y., Skidgel R. A. Endothelial nitric-oxide synthase-like output of nitric oxide in inflamed endothelium. J. Biol. Chem. 2003, №203. P. 4174-4193.

99. Martinez-Quintana, Efren; Tugores, Antonio; Rodriguez-Gonzalez, Fayna. Serum uric acid levels and cardiovascular disease: the Gordian knot. *Journal of thoracic disease*. 2016. T: 8 -11 p. E1462-E1466
 100. Martinon F., Pétrilli V., Mayor A. et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*, 2006. 440(7081): 237–241. 29.
 101. Matsuo, Hirotaka; Yamamoto, Ken; Nakaoka, Hirofumi. Genome-wide association study of clinically defined gout identifies multiple risk loci and its association with clinical subtypes. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016. T: 75: 4. p. 652-659
 102. McCarthy, G. New drugs for crystal deposition diseases. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2006; 18: 170.
 103. Mian, M.; Patel, S.; Wai, B. Co-morbid gout is associated with increased cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes, but not cardiovascular events or mortality. 2017. T: 47. SI: SUP 2.13
 104. Moreland L.W. Febuxostat – Treatment for Hyperuricemia and Gout? *N. Engl. J. Med*. 2005; 353: 2505–2507.
 105. Morris I., Varughese G., Mattingly P. Colchicine in acute gout. *BMJ*. 2013, 327: 1275–1276.
 106. Mosca M., Viridis A., Tani C. et al. Vascular reactivity in patients with undifferentiated connective tissue disease. *Atherosclerosis*. 2009, №203. P. 185-191.
 107. Murdaca G., Colombo B. M., Cagnati P. et al. Endothelial dysfunction in rheumatic autoimmune diseases. *Atherosclerosis*. 2012. Vol. 224. Iss. 2. P. 309-317.
 108. Nomura J., Busso N., Ives A. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. *Sci. Reports*. 2014, №4.
- Режим доступа:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3971401/pdf/screp04554.pdf>.

109. Nuki G., Simkin P. A. A concise history of gout and hyperurikemia and their treatment. *Arthritis Res. Ther.* 2006, №8. P. 134-138.
110. Okamoto K., Eger B.T., Nishino T. et al. An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase: crystal structure of the enzyme-inhibitor complex and mechanism of inhibition. *J Biol Chem.* 2013; 278: 1848–1855.
111. Pacher, P., Nivorozhki, A., Szabo, C. Therapeutic effect of xanthine oxidase inhibitors: renaissance halt a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol. Rev.* 2006; 58: 87–114.
112. Pan, An; Teng, Gim Gee; Yuan, Jian-Min . Bidirectional Association between Diabetes and Gout: the Singapore Chinese Health Study.2016. *Scientific reports.* T: 6: 25766
113. Revaz S., Dudler J. Clinical manifestations of gout. *Rev. med. suisse.* 2007, №103. P. 728-730.
114. Robinson, Philip C.; Stamp, Lisa K. The management of gout: Much has changed. *Australian family physician.* 2016. T: 45 – 5. p. 299-302
115. Singh, Jasvinder A.; Yu, Shaohua. Time Trends, Predictors, and Outcome of Emergency Department Use for Gout: A Nationwide US Study. *Journal of rheumatology.* 2016 T: 43 – 8. p. 1581-1588
116. Sloten T.T., Savelberg H.H., Duimel-Peeters I.G. Peripheral neuropathy, decreased muscle strength and obesity are strongly associated with walking in persons with type 2 diabetes without manifest mobility limitations. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2011. 91: 32–39.
117. Stevens A.L., Wishnok J.S., White F.M. et al. Mechanical injury and cytokines cause loss of cartilage integrity and upregulate proteins associated with catabolism, immunity, inflammation, and repair. 2009.*Mol. Cell Proteomics*, 8(7): 1475–1489. 40.
118. Tung, Yi-Ching; Lee, Su-Shin; Tsai, Wen-Chan. Association Between Gout and Incident Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. 2016. *American journal of medicine.* T: 129 – 11. 1219. p.17

119. Wallace K.L., Riedel A.A., Joseph-Ridge N., Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adult in a managed care population. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 1582–1587.
120. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout. *Arthritis Rheum.* 1977; 20: 895–900.
121. Winzenberg T., Buchbinder R. Cochrane musculoskeletal group review, acute gout. Steroids and NSAIDs? Let this overview from the Cochrane Group help you decide what is the best for your patient. *J. Farm. Pract.* 2009, №58 (7). P. 111-114.
122. Wipfler-Freimuth E., Duftner C. Urate oxidase for treatment of severe acute gout, a case report. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2009, №27 (4), P. 658-660.
123. Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al. EULAR evidence based recommendation for the diagnosis and management of gout. *Ann. Rheum. Dis. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT).* *Ann Rheum. Dis.* 2006; 65: 1301–1311.
124. Zhang W., Doherty M., Pascual E. EULAR evidens based recommendations for gout. Part I: Diagnosis, Report for a tasc force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ECLISIT). *Ann. Rheum. Dis.* 2006, Bd 65. P. 1301-1311.
125. Zurec M. Pathogenesis, diagnostics and therapy of gout. *Table of Contents Vnitr. Lek.* 2006. Vol. 52, №7-8. P. 736-741