

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР»
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

Орлова Інна Вікторівна

УДК: 616.72-002.78:577.27

ДИСЕРТАЦІЯ

**ДИСАДИПОКІНЕМІЯ ТА РІВНІ TLR 4 ТИПУ У ХВОРИХ НА
ПОДАГРУ: ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА
ЕФЕКТИВНІСТЮ ЛІКУВАННЯ**

14.01.12 – Ревматологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.



І.В. Орлова

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник – Станіславчук Микола Адамович, доктор медичних наук,
професор

Вінниця – 2018

АНОТАЦІЯ

Орлова І.В. Дисадипокінемія та рівні TLR 4 типу у хворих на подагру: зв'язок з перебігом захворювання та ефективністю лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.12 «Ревматологія» – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2018.

Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2018.

Актуальність цієї теми пов'язана з невідпинним зростанням поширеності подагри, погіршенням якості життя пацієнтів, зниженням продуктивності праці та підвищенням частки непрацездатних, що робить цю проблему не лише медичною, а й соціальною. А асоціація подагри з численними коморбідними станами погіршує перебіг захворювання та підвищує смертність цієї когорти пацієнтів.

Дисертаційна робота присвячена новому вирішенню актуального завдання ревматології, що полягає в удосконаленні діагностики й лікування у хворих на подагру шляхом вивчення рівнів адипокінів і Тол-подібних рецепторів Toll like receptors (TLR) 4 типу в крові хворих на подагру, розробці критеріїв ефективності лікування та визначенні предикторів резистентності до стандартної терапії.

У дослідження було включено 151 хворого на подагру віком $52,4 \pm 9,2$ років (100 % чоловіки). Діагноз подагри встановлювали згідно з критеріями ACR/EULAR 2015 року. Усім хворим було проведено клінічне, лабораторне та інструментальне дослідження відповідно до протоколу ведення хворого на подагру. Окрім того, за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ) оцінювали виразність больового синдрому. Для оцінки активності захворювання використовували комплексний показник активності – шкалу

активності подагри Gout Activity Score (GAS). Функціональну здатність хворих визначали за Health Assessment Questionnaire (HAQ). Для оцінки якості життя (ЯЖ) використовували опитувальник Health Survey - 36 (SF-36). Групу порівняння склали 31 практично здорових чоловіків, репрезентативних за віком.

У 51 (33,7 %) хворого на подагру були виявлені тофуси. Кількість загострень подагричного артриту за останній рік складала в середньому $3,8 \pm 2,7$. Середня кількість уражених суглобів становила $8,0 \pm 5,4$, причому в 67,5 % пацієнтів патологічним процесом було уражено більше ніж 4 суглоби. Серед обстежених переважали хворі з II рентгенологічною стадією – 78 (51,6 %). Індекс маси тіла (ІМТ) в середньому становив $31,8 \pm 3,7$ кг/м², причому 102 (67,5 %) хворих на подагру мали ожиріння того чи іншого ступеня. Сироватковий рівень сечової кислоти (СК) у хворих становив $477,2 \pm 120,5$ мкмоль/л, а також у хворих на подагру було зафіксовано зниження кліренсу СК – $6,4 \pm 3,2$ мл/хв. Інтенсивність болю за ВАШ виявилася в середньому на рівні $5,4 \pm 2,4$ см. Пацієнти з наявністю тофусів мали вірогідно вищу активність захворювання за GAS, виразність больового синдрому та показник функціональної здатності.

Уперше проведено переклад і валідизацію специфічного для захворювання опитувальника – шкали впливу подагри Gout Impact Scale (GIS). На основі визначених взаємозв'язків між категоріями опитувальника та показниками ЯЖ за SF-36, функціональною здатністю за (HAQ) та клінічними показниками, такими як кількість нападів протягом останнього року, кількість уражених суглобів і кількість тофусів, доведена його валідність. Цей опитувальник виявився перспективним інструментом для оцінки ЯЖ хворих на подагру та дозволяє стандартизувати суб'єктивний показник оцінки впливу захворювання на різні аспекти життя пацієнта.

Оцінка адипокінового статусу засвідчила, що у хворих на подагру реєструвались у 2,18 раза вищий рівень лептину, у 2,53 раза нижчий рівень адипонектину та в 1,24 раза менше логарифмоване співвідношення

сироваткових рівнів адипонектину та лептину ($\lg A/L$) у порівнянні з контрольною групою. Більш виразні зміни адипокінового профілю відмічались у хворих із наявністю тофусів. Частота гіперлептинемії (рівень лептину $>5,91$ нг/мл), гіпоадипонектинемії (рівень адипонектину $<3,61$ мкг/мл) і дисадипокінемії ($\lg A/L <3,2$) у цій когорті хворих була достовірно вищою і становила 98, 92 та 100 %, тоді як у хворих без тофусів – 25, 54 та 73 % відповідно.

Дисбаланс продукції адипокінів у хворих на подагру асоціювався з більшою кількістю уражених суглобів ($r = -0,23$), кількістю загострень подагричного артрити протягом року ($r = -0,24$), інтенсивністю болю за ВАШ ($r = -0,35$; $p < 0,01$). З'ясувалось, що збільшення активності захворювання супроводжувалось зростанням рівня лептину, зниженням рівня адипонектину в сироватці крові та зменшенням співвідношення адипонектин/лептин

Сироваткові рівні TLR 4 типу також виявилися вірогідно вищими у групі хворих у порівнянні з практично здоровими ($p < 0,01$). Зростання вмісту TLR 4 типу у хворих на подагру корелювало з тривалістю захворювання ($r = 0,44$), кількістю уражених суглобів ($r = 0,48$), інтенсивністю болю за ВАШ ($r = 0,49$) та дисадипокінемією ($r = -0,54$; $p < 0,001$). Також встановлено, що рівні TLR 4 типу та показник $\lg A/L$ є незалежними предикторами підвищення активності захворювання за GAS із коефіцієнтами ($\beta = 0,24$; $-0,42$; $p < 0,001$).

У хворих на подагру відмічалось погіршення якості життя за опитувальником SF-36 та зростання впливу захворювання за GIS. Зниження фізичного компоненту за SF-36 превалювало над зниженням психічного ($34,0 \pm 7,7$ та $40,0 \pm 9,2$ відповідно). Найбільший вплив подагри за GIS був виявлений у категорії, що характеризує загальний вплив подагри, найменший – у категорії щодо ефективності лікування подагри ($60,4 \pm 28,2$ та $40,2 \pm 19,6$) відповідно. Збільшення активності захворювання за індексом GAS супроводжувалося зниженням якості життя.

Через 52 тижні стандартної терапії відмічався регрес клініко-лабораторних показників. Серед хворих, що застосовували алопуринол,

цільового рівня СК вдалося досягти в 42,4 % хворих, у той час, серед хворих, що отримували фебуксостат частка таких пацієнтів виявилась 68,7 %. Із метою оцінки тривалого лікування у хворих на подагру та визначення відсотка респондерів нами запропоновано використовувати такі критерії, як 20 % зменшення кількості загострень протягом останнього року, 20 % зменшення кількості залучених суглобів та 20 % зменшення сироваткового рівня СК. Встановлено взаємозв'язок між динамікою цих критеріїв і зменшенням комплексного показника активності за індексом GAS. Згідно з критеріями, комплексне зниження кількості загострень протягом останнього року, кількості залучених суглобів і рівня СК на 20 % спостерігалось у 27 пацієнтів, а частка респондерів становила 55,1 %.

За результатами проведеного ROC-аналізу, найбільш статистично значущим предиктором клінічної відповіді на стандартну фармакотерапію у хворих на подагру виявилось зростання інтегрального показника дисадипокінемії – $\lg A/L > 2,42$ (чутливість 81 % та специфічність 81 %). Рівень адипонектину $> 2,0$ мкг/мл (чутливість 77% та специфічність 77%) виявився менш значимим предиктором стану «респондер». У той же час рівень лептину $> 7,3$ нг/мл з чутливістю 77,3 % та специфічністю 66,7 % як предиктор стану «нереспондер».

Для оцінки якості життя хворих на подагру рекомендовано використовувати перекладений і валідизований опитувальник GIS.

Обґрунтовано доцільність визначення рівнів лептину, адипонектину та їх логарифмованого співвідношення, а також рівнів TLR 4 типу. Доведено, що дисадипокінемія та високі рівні TLR 4 типу у хворих на подагру є незалежними предикторами підвищення активності захворювання за комплексним індексом активності GAS.

Запропоновано використання критеріїв для оцінки ефективності тривалої уратознижувальної терапії у хворих на подагру.

Ключові слова: подагра, дисадипокінемія, $\lg A/L$, лептин, адипонектин, TLR4, якість життя.

SUMMARY

Orlova I. V. Dysadipokinemia dysadypokinemiya and TLR 4 levels in gout patients: the relationship with the disease feature and treatment efficacy. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

The thesis for a scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.12 “Reumatology” – National Pyrogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2018.

State Institution "National Scientific Center with M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2018.

The topicality of this subject is related to the continuous growth of gout prevalence, the decline of the quality of life of patients, a decrease in labor productivity, and an increase of the proportion of patients unable to work, which makes this problem not only of medical, but also of a social importance. The association of gout with numerous comorbidities worsens the course of the disease and increases the mortality in this cohort of patients.

The thesis work is devoted to a new solution of the actual problem of rheumatology, which consists in improving the diagnostics and treatment of gout patients by studying the blood levels of adipokines and TLR type 4 in patients with gout, development of criteria for the efficacy of treatment and determining the predictors of resistance to standard therapy.

The study involved 151 gout patients at the age of 52.4 ± 9.2 years (100% men). Diagnosis of gout was based on the ACR/EULAR 2015 criteria. Clinical examination consisted of collecting the anamnestic data and physical examination. The intensity of pain was measured under the visual analog pain scale. The disease activity was determined by the Gout Activity Score (GAS). Functionality of patients' disability was determined by Health Assessment Questionnaire (HAQ). A questionnaire Health Survey – 36 (SF-36) was used to assess the quality of life. The experimental group consisted of 31 virtually healthy men, represented by age.

In 51 (33.7%) patients with gout, the tophi were diagnosed. The number of flares during the last year was 3.8 ± 2.7 on the average. The average number of impaired joints was 8.0 ± 5.4 , and in 67.5% of patients, the pathological process involved more than 4 joints. Among the surveyed, patients with II radiological stage were 78 (51.6 %). Body mass index (BMI) averaged 31.8 ± 3.7 kg/m², with 102 (67.5 %) patients with gout obese of one degree or another. The serum uric acid (UC) level in patients was 477.2 ± 120.5 mmmol/l, as well as in patients with gout there was a decrease in clearance of UA – 6.4 ± 3.2 ml/min. The intensity of pain under VAS was 5.4 ± 2.4 cm. Patients with tophi had a statistically significantly higher severity GAS, the severity of pain syndrome, and a functional capacity score.

The Gout Impact Scale (GIS) questionnaire was translated and validated for the first time. Its validity was proven on the basis of identified connection between the questionnaire categories and the SF-36 Quality of Life (QoL) score, the functional capacity score under the Health Assessment Questionnaire (HAQ), and clinical indicators, such as the number of attacks in the last year, the number of affected joints, and the number of tophi. This Questionnaire has proven to be a promising tool for assessing QoL in gout patients, thus allowing to standardize a subjective assessment of impact of the disease on various aspects of the patients' life.

The assessment of adipokine status showed that patients with gout presented 2.18 times higher leptin levels, 2.53 times lower adiponectin level, and 1.24 times lower logarithmic ratio of adiponectin and leptin serum levels (lg A/L) compared to a control group. Patients with tophi presented with more distinct changes of adipokine profile. The incidence of hyperleptinemia (leptin level >5.91 ng/ml), hypo adiponectinemia (adiponectin level <3.61 µg/ml), and dysadiponectinemia (lg A/L <3.2) in this cohort of patients was significantly higher and made up 98; 92; and 100%, whereas in patients without tophi - 25; 54; and 73%, respectively.

The imbalance of adipokine products in gout patients was associated with a greater number of affected joints ($r = -0.23$), the number of exacerbations of gouty

arthritis during the year ($r = -0.24$), and the severity of pain under VAS ($r = -0.35$; $p < 0.01$).

TLR4 serum levels also appeared significantly higher in the group of patients compared with practically healthy individuals ($p < 0.01$). The increase of TLR4 concentration in gout patients correlated with the duration of the disease ($r = 0.44$), the number of affected joints ($r = 0.48$), the severity of pain under VAS ($r = 0.49$), and disadipokinemia ($r = -0.54$; $p < 0.001$). It was also established that TLR4 levels and lg A/L were independent predictors of increased GAS severity with coefficients ($\beta = 0.24$; -0.42 ; $p < 0.001$).

Patients with gout demonstrated a deterioration in the quality of life score under SF-36 questionnaire and an increased influence of the disease under GIS. The decrease in the SF-36 physical component prevailed over the decrease in the mental one (34.0 ± 7.7 and 40.0 ± 9.2 , respectively). The greatest influence of gout under GIS was recognized in the category that characterized the overall effect of gout, and the least - in the category that presented the efficacy of gout treatment (60.4 ± 28.2 and 40.2 ± 19.6), respectively. The growth of the disease severity under GAS was associated with a decrease in the quality of life.

After 52 weeks of standard therapy, the patients demonstrated a recurrence of clinical and laboratory parameters. Among patients administered Allopurinol, 42.4% of patients managed to reach target UA level, while among patients receiving Febuxostat, the proportion of such patients was 68.7%. In order to evaluate continuous treatment of gout patients and determine the percentage of responders, we proposed using such criteria as a 20% reduction in the number of exacerbations during the last year, a 20% reduction in the number of involved joints, and a 20% decrease of serum UA. The relationship between the changes of these criteria and the reduction of GAS complex activity index was established. According to the criteria, a total decrease in the number of exacerbations during the last year, the number of involved joints, and UA level by 20% was observed in 27 patients with the share of responders equal to 55.1%.

According to the results of ROC analysis, the most statistically significant predictor of clinical response to standard pharmacotherapy in patients with gout was an increase in the integral index of dysadipokineemia - lg A/L > 2.42 (81% - sensitivity and 81% - specificity). The adiponectin level > 2.0 µg/ml (77% - sensitivity and 77% - specificity) turned out to be less significant predictor of the responder's status. At the same time, the level of leptin > 7.3 ng/ml with a sensitivity of 77.3% and a specificity of 66.7% appeared to be the predictor of a non-responder status.

To evaluate the quality of life of gout patients, it is recommended to use a translated and validated GIS questionnaire.

The expediency of determining the levels of leptin, adiponectin and their logarithmic ratio, as well as the levels of TLR4, was substantiated. It was shown, that dysadipokinemia and high levels of TLR4 in gout patients were independent predictors of increasing disease severity under a comprehensive GAS index.

We proposed using the criteria for evaluation of the efficacy of continuous urate-lowering therapy in gout patients.

Key words: gout, dysadipokinemia, lg A/L, leptin, adiponectin TLR4, quality of life.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Орлова ІВ. Вплив активності захворювання на якість життя хворих на подагру. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;5(14):127-131. *(Особистий внесок: проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, підготовка тез до друку).*
2. Орлова ІВ, Станіславчук МА. TLR4-рівні у хворих на подагру: зв'язок з активністю захворювання. Вісник наукових досліджень. 2018;1:30-33. *(Особистий внесок: автором проведено відбір пацієнтів, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку).*
3. Станіславчук МА, Орлова ІВ, Гунько ІП. Крос-культуральна адаптація та валідизація україномовної версії Gout Impact Scale. Український ревматологічний журнал. 2017;4(70):42-46. *(Особистий внесок: обстеження хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
4. Орлова ІВ, Станіславчук МА. Ефективність уратознижувальної терапії із застосуванням алопуринолу та фебуксостату у хворих на подагру. Вісник наукових досліджень. 2018;3:34-38. *(Особистий внесок: автором проведено відбір пацієнтів, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку).*
5. Орлова ІВ, Станіславчук МА. Порушення пуринового обміну у хворих на подагру: зв'язок з дисадипокінемією. ScienceRise. Medical Science. 2018;3(23):18-22. *(Особистий внесок: обстеження хворих, обробка даних і їх аналіз, написання та підготовка статті до друку).*
6. Orlova IV, Stanislavchuk MA, Gunko IP. Dysadipokinemia in patients with gout and its association with the disease activity. Wiadomosci lekarskie. 2018;71(2 pt 2):289-294. *(Особистий внесок: обстеження хворих, провів відбір пацієнтів, виконав обробку та аналіз даних, підготував статтю до друку).*

7. Orlova I, Stanislavchuk M, Andruschko I, Bereziuk O. Association of dysadipokinemia with TLR4 serum concentration in gout patients. Georgian medical news. 2018;10(283):59-62. *(Особистий внесок: обстеження хворих, провів відбір пацієнтів, виконав обробку та аналіз даних, підготував статтю до друку).*

8. Орлова ІВ, Станіславчук МА, Гунько ІП. Оцінка впливу тофусів на життя пацієнтів з хронічною тофусною подагрою за допомогою опитувальника Torhus Impact Questionnaire (TIQ-20) та зв'язку з клінічними характеристиками перебігу захворювання. Актуальні питання сучасної медицини: матеріали науково-практичної конференції. 2017 листопад 22-23 Вінниця. Вінниця:2017. с. 99-100. *(Особистий внесок: проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, підготовка тез до друку).*

9. Орлова ІВ, Станіславчук МА, Гунько ІП. Якість життя хворих на подагру: зв'язок із клінічними проявами та коморбідністю. Український ревматологічний журнал. Матеріали всеукраїнського Конгресу ревматологів України; 2017 жовтень 18-20; Київ. Київ: 2017;3(69). с. 69. *(Особистий внесок: виконав відбір та обстеження хворих, аналіз даних, здійснив написання та підготовку тез до друку).*

10. Орлова ІВ, Станіславчук МА. Оцінка якості життя хворих на подагру та її зв'язок з клінічними характеристиками перебігу захворювання. Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього. Матеріали XIV міжнародної науково-практичної студентської конференції; 2016 квітень 20-23; Ужгород. Ужгород: 2016, с. 160. *(Особистий внесок: відбір пацієнтів та їх обстеження, аналіз та статистична обробка даних, написання тез).*

11. Орлова ІВ, Станіславчук МА. Рівні лептину у хворих на подагру: зв'язок з перебігом захворювання. Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб. Матеріали науково-практичної конференції; 2016 квітень 27-28; Вінниця. Вінниця: 2016, с. 53–54. *(Особистий внесок: виконав*

відбір та обстеження хворих, аналіз даних, здійснив написання та підготовку тез до друку).

12. Станіславчук М.А, Орлова ІВ, Гунько ІП. Оцінка якості життя хворих з хронічною тофусною подагрою: зв'язок з перебігом захворювання. Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб. Матеріали науково-практичної конференції 2017 квітн. 25-26; Вінниця. Вінниця: 2017, с. 79-80. *(Особистий внесок: провів набір матеріалу, статистичну обробку даних та підготував тези до друку).*

13. Станіславчук МА, Орлова ІВ, Гунько ІП. Оцінка впливу наявності тофусів на якість життя пацієнтів з хронічною тофусною подагрою та зв'язку з клінічними характеристиками перебігу захворювання. Здоров'я та суспільні виміри в академічному просторі та поза ним. Матеріали міжнародної конференції; 2017 жовт. 6; Вінниця. Вінниця: 2017. с. 53-54. *(Особистий внесок: відбір пацієнтів та їх обстеження, аналіз та статистична обробка даних, написання тез).*

14. Orlova I, Stanislavchuk M. Relationship between joint pain and quality of life in patients with gout. EFIC 2016 Topical Symposium on Acute and Chronic Joint Pain; 2016, September 21-23; Dubrovnik. Dubrovnik: 2016, p. 58. *(Особистий внесок: проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, підготовка тез до друку).*

15. Orlova I, Stanislavchuk M. The level of leptin in patients with gout and its association with the gout activity score. Annals of the Rheumatic Diseases. 2018;V77 (Suppl 2):660-660. *(Особистий внесок: проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, підготовка тез до друку).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	15
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1. ПОДАГРА: ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ. КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНІВ АДІПОКІНІВ ТА TLR 4 ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	
1.1. Поширеність подагри в Україні та світі	25
1.2. Сучасні погляди на етіопатогенез подагри	27
1.3. Сучасні підходи до менеджменту подагри	29
1.4. Клінічне значення рівнів адипокінів та TLR4	33
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Критерії включення / виключення та клініко-лабораторні методи дослідження та лікування	41
2.2. Клінічна характеристика обстежених хворих	46
2.3. Методи статистичного аналізу матеріалу	54
2.4. Адаптація та валідація україномовної версії опитувальника Gout Impact Scale	55
РОЗДІЛ 3. ПОШИРЕНІСТЬ ТА ОСОБЛИВОСТІ ДИСАДИПОКІНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ: ЗВ'ЯЗОК З КЛІНІКО-ДЕМОГРАФІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ТА АКТИВНІСТЮ ЗАХВОРЮВАННЯ	
3.1. Вміст лептину й адипонектину в сироватці крові у хворих на подагру: зв'язок із клініко-демографічними показниками	64

3.2. Дисадипокінемія у хворих на подагру: зв'язок із активністю захворювання	80
--	----

РОЗДІЛ 4. РІВНІ TLR 4 ТИПУ У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ, ЗВ'ЯЗОК ІЗ КЛІНІЧНИМИ ОСОБЛИВОСТЯМИ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ДИСАДИПОКІНЕМІЄЮ

4.1. Вміст TLR 4 типу в сироватці крові у хворих на подагру: зв'язок із клініко- демографічними показниками	88
4.2. Зв'язок дисадипокінемії з рівнями TLR 4 типу у хворих на подагру	99

РОЗДІЛ 5. ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ПОДАГРУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНІВ АДІПОКІНІВ ТА TLR 4 ТИПУ

5.1. Якість життя, що асоційована зі здоров'ям та оцінка впливу захворювання на ЯЖ у хворих на подагру	104
5.2. Оцінка якості життя хворих на подагру в залежності від адипокінового профілю та TLR 4	115

РОЗДІЛ 6. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОДАГРУ ТА ПРЕДИКТОРИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	141
ВИСНОВКИ	158
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	160
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	161
ДОДАТКИ	185

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ВАШ	– візуально-аналогова шкала
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ІМТ	– індекс маси тіла
ІР	– інсулінорезистентність
Me [P25; P75]	– медіана [25-й процентиль; 75-й процентиль]
МУН	– моноурат натрію
ОС	– обвід стегон
ОТ	– обвід талії
ОТ/ОС	– відношення «обвід талії/ обвід стегон»
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СК	– сечова кислота
УЗТ	– уратознижувальна терапія
ЦД	– якість життя
ЯЖ	– якість життя
95 % CI	– 95 % довірчий інтервал (Confidence Interval)
ACR/EULAR 2016	– рекомендації Американського коледжу ревматологів і Європейської протиревматичної ліги 2016 року (American College of Rheumatology / European League Rheumatism)
GAS	– індекс активності подагри (Gout activity score)
GCDA	– труднощі під час нападу подагри (Gout concern during attack)
GCO	– загальний вплив подагри (Gout concern overall)
GH	– загальний стан здоров'я (General Health)
GIS	– шкала впливу подагри (Gout Impact Scale)
GMSE	– побічні дії ліків від подагри (Gout medication side effects)
HAQ	– опитувальник оцінки здоров'я (Health Assessment Questionnaire)
lg A/Л	– логарифмоване співвідношення адипонектину до лептину
МН	– психічне здоров'я (Mental Health)

MCS	– психологічна складова здоров'я (Mental Component Summary)
PCS	– фізична складова здоров'я (Physical Component Summary)
PF	– фізичне функціонування (Physical Functioning)
RE	– вплив емоційного стану на функціонування (Role Emotional)
RP	– вплив фізичного стану на функціонування (Role-Physical Functioning)
SF	– соціальне функціонування (Social Functioning)
SF-36	– опитувальник оцінки якості життя (Health Survey - 36)
TLR 4	– Тол-подібні рецептори 4 типу (Toll like receptors 4)
Total GIS	– сумарний показник опитувальника впливу подагри Gout Impact scale
UGTN	– ефективність лікування подагри (Unmet gout treatment need)
VT	– життєва активність або життєздатність (Vitality)
WBDA	– самопочуття під час нападу (Well-being during attack)

ВСТУП

Актуальність теми. Подагра залишається серйозною медичною та соціальною проблемою через ранню інвалідизацію хворих працездатного віку та значні втрати, які несе суспільство у зв'язку з цією патологією. Подагра є найбільш розповсюдженим запальним захворюванням суглобів із різним спектром клінічної маніфестації [163]. Окрім рецидивуючого гострого артриту, підшкірних тофусів і хронічного болю, подагра має значний вплив на рівень захворюваності та передчасної смертності як коморбідна патологія [113].

Численні епідеміологічні дослідження вказують на те, що за останні 50 років у всіх країнах світу захворюваність на подагру зросла більше ніж удвічі [115]. Останні дані свідчать не лише про збільшення частоти подагри, а й про більш високу поширеність захворювання у старших вікових групах. Поширеність подагри є нерівномірною по всій земній кулі, причому цей показник є найвищим у розвинених країнах [114; 115].

Отримані дані також засвідчують, що захворювання набуло нових клінічних особливостей – спостерігається зростання кількості випадків хронічного перебігу подагри, у зв'язку з чим утруднена її своєчасна діагностика.

В останні роки зроблено значний крок у вивченні механізмів подагричного запалення і досягнуто суттєвих позитивних результатів у лікуванні подагри. На сьогодні головною ланкою патогенезу гострого подагричного артриту вважають стимуляцію кристалами СК синтезу IL-1 β , що здійснюється через систему Тол-подібних рецепторів (TLR), які знаходяться на поверхні моноцитів і макрофагів. [130]. Ці процеси призводять до активації цитозольного білка NLRP3 (кріопіріну), що у свою чергу, активує каспазу, під впливом якої утворюється активна форма IL-1 β [129; 155].

За останні роки розроблено та впроваджено в практику нові лікарські препарати, що мають більшу здатність знижувати рівень СК та більш специфічну протизапальну активність [58; 99; 137].

Для уратзнижувальної терапії використовують нові інгібітори ксантиноксидази фебуксостат, топіроксостат [190]. З урикозуричних препаратів впроваджено в клінічну практику лесінурад (зурампік), який збільшує екскрецію уратів шляхом пригнічення транспортера уратів URAT-1, відповідального за реабсорбцію уратів у ниркових каналцях [75]. Серед нових протизапальних препаратів виділяють інгібітор IL-1 β – анакінра, канакінумаб, рилонасепт та інгібітор каспази [60; 74; 167].

Однак, незважаючи на це, в значній кількості випадків відмічається резистентність до сучасної фармакотерапії подагри, труднощі в купіруванні подагричного артриту та в підтриманні СК на цільовому рівні. Не в останню чергу це пов'язано з недостатньою вивченістю окремих ланок патогенезу подагри, як гіперурикемії, так і активного кристал-індукованого запалення.

Гіперурикемія завжди вважалася центральним фактором ризику розвитку подагри [56]. Так, у низці досліджень було показано, що подагра розвивається лише у 25 % осіб, що мають підвищений рівень СК [110; 132]. А отже, існують інші, окрім гіперурикемії, фактори, які впливають на прогресування подагри та розвиток подагричного нападу. Тому пошук нових патогенетичних ланок формування подагричного артриту, його хронізації та розвитку деструктивних змін у суглобах могли б стати належним підґрунтям для створення прогностичних моделей перебігу захворювання та розробки нових підходів до лікування.

У цьому контексті значний інтерес викликає вивчення ролі адипокінів та певною мірою асоційованих з ними TLR. Зокрема, адипокіни – лептин та адипонектин, що секретуються переважно жировою тканиною, пов'язані з регуляторними функціями енергетичного обміну та беруть участь у якості медіаторів системної запальної відповіді та опосередковано в імунній відповіді [123]. Ці обидва адипокіни тісно пов'язані з ожирінням і резистентністю до інсуліну, беруть участь у формуванні та розвитку метаболічного синдрому [104].

Значення лептину в розвитку різних ревматичних захворювань вивчено недостатньо, хоча описана його прозапальна роль при остеоартриті та ревматоїдному артриті [196]. Щодо остеоартриту, то було вказано, що тканини секретують велику кількість лептину, і це призводить до більшого структурного пошкодження, опосередкованого прозапальними цитокінами та матриксними металопротеїназами [177].

Адипонектин позиціонується як протизапальний цитокін і є конкурентним антагоністом C1q-фактора комплементу і ФНП- α , стримує активацію макрофагів і підвищує синтез протизапального цитокіну IL-10. Однак отримані результати щодо ролі адипонектину досить суперечливі що, ймовірно, пов'язано з наявністю кількох ізоформ цього адипокіну з різними метаболічними властивостями.

Функціональна роль Тол-подібних рецепторів у розвитку подагричного запалення до кінця не відома, тому є виправданим зацікавлення учених у поглибленому її вивченні. TLR 4 типу експресуються на мембрані мононуклеарів і при їх стимуляції розчинною формою СК виступають своєрідними лігандами та здатні підвищувати продукцію прозапальних цитокінів *in vitro* [53].

Показано, що лептин може сприяти експресії TLR 4 типу на фагоцитуючих клітинах при стеатогепатиті [189], цукровому діабеті (ЦД) 2 типу [159], ожирінні [66], метаболічному синдромі [195] тощо. Тому зміна рівнів адипокінів і TLR 4 типу може виявитись важливим чинником у розвитку як гострого подагричного артриту, так і хронічного запального процесу при подагрі.

Аналіз літературних даних свідчить про велику увагу дослідників до проблем вивчення патогенетичних механізмів розвитку хронічного подагричного запалення, розробки нових шляхів діагностики, лікування та оцінки якості життя у хворих на подагру. Щодо української когорти хворих на подагру, то відсутні відомості про зміни рівнів адипокінів та TLR, не вивчений вплив рівнів лептину й адипонектину на перебіг захворювання, їх взаємодія з

активністю запального процесу, а також метаболічними порушеннями. Відсутні дані про зв'язок адипокінів з експресією TLR, їхню роль у підтриманні хронічного проліферативного запалення. Саме тому проведення подібних досліджень в Україні є своєчасним і актуальним заданням, вирішення якого дозволить з'ясувати не тільки окремі ланки формування та розвитку подагричного запалення, а й дасть змогу розробити нові підходи до діагностики та лікування цієї патології.

Зв'язок із науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова "Генетичні та середовищні чинники в виникненні та прогресуванні основних ревматологічних захворювань" (державний реєстраційний номер – 0115U001282). Дисертант є виконавцем фрагменту цієї теми.

Мета дослідження. На основі вивчення рівнів лептину, адипонектину та TLR 4 типу в крові хворих на подагру, їх зв'язку з характером перебігу захворювання та ефективністю лікування оцінити їх діагностичну та прогностичну цінність у цієї категорії пацієнтів.

Для досягнення поставленої мети було сформульовано такі завдання:

1. Провести переклад та валідизацію специфічного для хворих на подагру опитувальника впливу подагри Gout Impact Scale (GIS).
2. Дослідити рівні лептину та адипонектину у хворих на подагру залежно від віку, давності захворювання та перебігу захворювання.
3. Вивчити рівні TLR 4 типу у хворих на подагру, оцінити їх зв'язок з характером перебігу захворювання та адипокіновим профілем хворих.
4. Вивчити якість життя хворих на подагру за допомогою загального опитувальника Health Survey – 36 (SF-36), специфічного для хворих на подагру GIS та оцінити наявність зв'язку між ЯЖ хворих, рівнями TLR 4 типу та адипокінів в крові.

5. Проаналізувати клінічну ефективність стандартної терапії у хворих на подагру на основі розроблених критеріїв та оцінити роль дисадипокінемії і TLR 4 типу як предикторів недостатньої відповіді на лікування.

Об'єкт дослідження – первинна подагра, адипокіновий профіль, TLR-статус.

Предмет дослідження – рівні лептину, адипонектину, TLR 4 типу, якість життя.

Методи дослідження:

- загальноприйняті за стандартними методиками (анамнез захворювання, життя, скарги, фізикальне обстеження);
- антропометричні;
- інструментальні (рентгенографія);
- біохімічні (визначення рівнів СК в крові та сечі);
- імуноферментні (визначення рівнів адипокінів та TLR 4 типу);
- бесіда, спостереження, анкетування, набір опитувальників для вивчення якості життя the Short-Form-36 (SF-36), GIS, статистичний аналіз отриманих даних.

Наукова новизна отриманих результатів. Проведено переклад і валідизацію опитувальника для хворих на подагру GIS. Доведено, що україномовна версія GIS є надійним і валідним інструментом і може використовуватись у повсякденній практиці та з науковою метою. Уперше в подільській популяції хворих на подагру використано інтегральний показник активності – шкалу активності подагри Gout Activity Score (GAS).

Виявлено, що дисадипокінемія у хворих на подагру асоціюється з більшою кількістю загострень подагричного артриту, кількістю уражених суглобів, наявністю та кількістю тофусів, інтенсивністю больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), зниженням ЯЖ. Встановлено діагностичне значення рівня TLR 4 в сироватці крові хворих на подагру. Показано, що у хворих на подагру високий вміст TLR 4 в сироватці крові

асоціюється з тривалістю захворювання, більшою виразністю суглобового синдрому та вищою інтенсивністю болю за ВАШ ($r = 0,44; 0,48; 0,49; p < 0,001$) і дисадипокінемією ($r = -0,54; p < 0,001$). Доведено, що дисадипокінемія та високі рівні TLR 4 типу є незалежними предикторами підвищення активності захворювання за шкалою GAS. Уперше оцінено зв'язок рівнів лептину, адипонектину та TLR 4 типу з якістю життя хворих на подагру за SF-36 і GIS.

Практичне значення отриманих результатів.

Валідизована україномовна версія специфічного для подагри опитувальника GIS дозволяє адекватно оцінити вплив захворювання на різні аспекти життєвої діяльності хворих на подагру.

Встановлено діагностичне значення рівня дисадипокінемії та TLR 4 типу в сироватці крові хворих на подагру.

Розроблено критерії ефективності лікування хворих на подагру та підтверджено їх надійність. Запропоновано використовувати комплексне зниження кількості уражених суглобів, кількості загострень подагричного артриту та сироваткового рівня СК на 20 % як критерії респондер за Gout Responder Criteria (GRC20) через 52 тижні терапії.

Вперше встановлено, що предикторами резистентності до лікування у хворих на подагру є низький показник логарифмованого співвідношення А/Л, низький рівень адипонектину та високий вміст лептину.

Упровадження результатів у практику. Результати дослідження було впроваджено в практику роботи ревматологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, ревматологічного відділення з Центром імунобіологічної терапії Запорізької обласної клінічної лікарні, ревматологічного відділення Хмельницької обласної лікарні, ревматологічного відділення науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю (навчально-науково-лікувальний комплекс) Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова НДІ ВНМУ. Також отримані результати дослідження використовуються у науковій роботі та науково-педагогічному процесі кафедри внутрішньої медицини № 3 Запорізького

державного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини з курсом клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського державного медичного університету, кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України. Внесок дисертанта є основним і полягає у виборі теми дисертації, формулюванні мети та завдань роботи, розробці методології дослідження, пошуку та аналізі даних літератури, проведенні клінічних досліджень, створенні бази даних і їх статистичній обробці, оформленні дисертації. Основні положення роботи, висновки, практичні рекомендації обговорені з науковим керівником і сформульовані автором самостійно. Автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій. Доповіді про отримані результати представлені на науково-практичних конференціях, підготовлено до друку наукові праці.

Лабораторні дослідження виконувались на базі науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, сертифікованої МОЗ України (свідоцтво про переатестацію № 002/10 від 11 січня 2010 р.; № 049/15 від 02.03.2015 р.). Автор не запозичував ідеї та розробки співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались та представлялись на науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх хвороб», (Вінниця, квітень 2017); в рамках 1st EFIC Topical symposium on Acute and Chronic Joint Pain (Дубровнік, Хорватія, вересень 2016); у рамках VII національного конгресу ревматологів України (Київ, жовтень 2017); міжнародній конференції «Здоров'я та суспільні виміри в академічному просторі та поза ним» (Вінниця, жовтень 2017); на XIV міжнародній науково-практичній конференції

«Uzhhorod Medical Students Conference» (Ужгород, квітень 2016); науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб (Вінниця, квітень 2016); конгресі EULAR (Амстердам, червень 2018).

Ключові положення дисертації були заслухані на спільному засіданні кафедр внутрішньої медицини № 1, внутрішньої медицини № 2, внутрішньої медицини № 3, пропедевтики внутрішньої медицини, внутрішньої медицини медичного факультету № 2, кафедри клінічної фармакології та фармації, кафедри біологічної та загальної хімії, кафедри медичної реабілітації та медико-соціальної експертизи Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 33 від 26 червня 2018 року).

Публікації. За матеріалами роботи опубліковано 15 наукових праць, із них 5 статей – у наукових фахових виданнях України та 2 статті в журналах, що входять до міжнародної наукометричної бази Scopus і 8 тез у матеріалах наукових конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертації викладено на 200 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 220 найменувань. Роботу проілюстровано 37 таблицями та 40 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ПОДАГРА: ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ. КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РІВНІВ АДІПОКІНІВ ТА TLR 4 ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Поширеність подагри в Україні та світі

Подагра належить до найбільш розповсюджених запальних артропатій із різним спектром клінічної маніфестації [99; 115].

Існують особливості епідеміологічного поширення подагри в різних країнах, а також відмічається тенденція до зростання захворюваності в індустріально розвинених країнах. Нерівномірність розподілу захворювання може бути обумовлена такими чинниками, як етнічна приналежність, особливості харчування та соціально-економічні фактори.

В США, за даними дослідження National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES], на подагру страждають 8,3 млн. (3,9 %) американців, а гіперурикемію виявляють у 43,3 млн. (21,4 %) дорослого населення [220]. Поширеність гіперурикемії серед корейського населення становить у середньому 11,4 % (у чоловіків – 17,0 %, у жінок – 5,9 %) [105]. Розповсюдженість подагри у Великобританії становить близько 2,49 % [114]. В Італії поширеність подагри хоч і значно нижча в порівнянні з іншими країнами, але, за даними ретроспективних досліджень, зросла з 0,67 % дорослого населення у 2005 році до 0,91 % у 2009 році [198]. Аналогічний показник – 0,9 % був зафіксований серед населення Франції [34]. У Канаді поширеність подагри становить 3,8 % дорослого населення.

Численні епідеміологічні дослідження вказують на те, що за останні 50 років у всіх країнах світу захворюваність на подагру підвищилась більше ніж удвічі, а клінічний профіль захворювання стає більш комплексним і складним [115].

В Україні кількість пацієнтів із подагрою за останні роки також збільшилася. За даними Міністерства охорони здоров'я, у 2013 році поширеність подагри в Україні становила 167,6 на 100 тис. населення, тоді як у 2017 році цей показник досяг 190,4 на 100 тис. населення, а серед працездатного населення – 113,9 на 100 тис. відповідно [5].

Серед хворих на подагру співвідношення чоловіків до жінок становить 4:1, але частота захворювання в чоловіків та жінок вирівнюється після 60 років. Така гендерна непропорційність обумовлена урикозуричним впливом естрогенів, рівень яких зменшується у жінок в клімактеричному періоді. Описані в літературі також і гендерні особливості перебігу подагри [180].

У зв'язку зі зростанням поширеності подагра стає досить серйозною проблемою. Втрачаючи мільйони за рахунок втрат заробітної плати, збільшення витрат на охорону здоров'я, а також значну інвалідизацію, захворювання стає тягарем не лише для хворих, їх сімей, а й для суспільства в цілому.

Американськими вченими було встановлено, що в середньому витрати на пацієнта з подагрою з 3 і більше загостреннями артриту протягом року становили 14824 долари протягом першого року спостереження [90]. У порівнянні з раніше проведеними дослідженнями в США на лікування ЦД 2 типу витрачається \$13548 [39], для хворих із системним червоним вовчаком – \$15487 [72]. Загальний річний обсяг коштів, що витрачаються на пацієнтів із подагрою в США, було оцінено приблизно в 4 млрд. доларів [207].

Тісна асоціація подагри з такими коморбідними станами, як гіпертонічна хвороба, ЦД, ішемічна хвороба серця, ожиріння, ниркова недостатність не лише погіршують перебіг захворювання, а й часто є причиною летальності [2; 113].

Саме тому детальне вивчення захворювання, своєчасне встановлення діагнозу, раннє і раціональне призначення лікування не лише самого захворювання, але й супутніх патологій, має безпосереднє клінічне і соціальне значення як для пацієнта, його родини, так і для суспільства в цілому.

1.2. Сучасні погляди на етіопатогенез подагри

Подагра – хронічне запальне захворювання, пов'язане з порушенням сечокислого обміну, що характеризується підвищенням вмісту СК та відкладенням її у вигляді моноурату натрію (МУН) у тканинах опорно-рухової системи та внутрішніх органах. Клінічно захворювання характеризується гострими епізодами запалення суглобів, чергуючись із безсимптомними проміжками різної тривалості [23]. За відсутності лікування, подагра, як правило, прогресує з формуванням депозитів СК (тофусів) у м'яких тканинах, рецидивуючими атаками артритів та руйнуванням суглобів [1; 3].

Рівень урикемії залежить також від віку і статі [15; 46].

Рівень СК в сироватці крові регулюється завдяки балансу між ендогенною продукцією пуринів чи споживанням пуринів у раціон та екскрецією СК через нирки чи ШКТ. Виділяють три форми порушення пуринового обміну: метаболічну, ниркову та змішану [15; 22]. Метаболічна форма пов'язана з порушенням синтезу СК (наприклад, при надмірному вживанні їжі, багатій пуринами). При нирковій формі знижується екскреція СК. Порушення ниркової екскреції можуть бути пов'язані з прийомом алкоголю чи лікарських препаратів. Змішана форма розвивається при одночасному порушенні синтезу та екскреції пуринів. У більшості пацієнтів відмічається зниження екскреції СК нирками та лише близько 15 % пуринів виводиться через шлунково-кишковий тракт [2; 21; 23; 67].

Відомо, що вміст СК у крові ≥ 420 мкмоль/л є рівнем надмірного насичення сироватки крові уратами, при якому утворюються кристали моноурату натрію [76; 77]. Хоча стійка ГУ є обов'язковою умовою для формування кристалів, точно неможливо передбачити, у кого може розвинутися захворювання.

А отже, наявні інші фактори, що беруть участь в ініціації подагри. Серед них виділяють генетичні чинники, які можуть відігравати важливу роль у патогенезі виникнення ГУ та подагри.

Те, що генетичний компонент сприяє розвитку подагри, підтверджується численними дослідженнями. Серед спадкових генетично детермінованих чинників, що сприяють розвитку захворювання, виділяють поліморфізм аніонних переносників URAT-1, SLC2A9, SLC22A12, ABCG2, SLC17A1, які залучені в транспорт уратів і регулюють реабсорбцію та екскрецію СК [84; 118; 199; 213].

Результати нещодавніх досліджень дали змогу розширити уявлення про механізм розвитку кристал-індукованого запалення [48; 62; 68]. Головним індуктором розвитку гострого подагричного запалення є стимуляція кристалами СК синтезу прозапального цитокіну IL-1 β , що здійснюється через систему Тол-подібних рецепторів (TLR) 4 типу [53; 130; 132]. TLR запускають каскад перетворень шляхом залучення інфламасоми NLRP3 (кріопіріну), що активує каспазу-1, під впливом якої й утворюється активна форма IL-1 β [129; 157; 168; 175]. IL-1 β у свою чергу може сприяти вивільненню широкого спектру медіаторів запалення, таких як ФНП- α , IL-6, IL-8, хемокінів [53; 59]. Окрім того, осідання кристалів МУН в синовії може викликати вивільнення активних форм кисню і реактивного азоту у фібробластах, що призводить до загибелі клітини [218]. Некротичні рештки клітини надалі викликають запальні реакції шляхом вивільнення імуностимулювальних молекул, зокрема таких, як потенційно-небезпечні молекулярні патерни, і таким чином рештки некротичних клітин всередині синовію далі активізують імунну систему [219]. Кристали СК самотійно можуть зумовлювати розвиток прямої цитотоксичності, запалення та некрозу клітин синовіальної оболонки.

Однак, у низці досліджень було показано, що подагра розвивається лише у 25 % осіб, що мають підвищений рівень СК [131]. А отже, наявності кристалів СК недостатньо для вивільнення й активації прозапальних цитокінів. Це підкреслює той факт, що існують інші, окрім гіперурикемії, фактори, які

впливають на розвиток подагричного нападу та прогресування захворювання. Відомо, що лептин може сприяти експресії TLR 4 типу на фагоцитуючих клітинах та ініціювати прозапальну відповідь [159; 189], у той час як адипонектин здатен пригнічувати сигнальний шлях через TLR [35]. А оскільки подагра характеризується значною запальною реакцією та гіперцитокінемією, вивчення ролі адипокінів і TLR 4 типу у розвитку і прогресуванні захворювання є своєчасним та актуальним.

1.3. Сучасні підходи до менеджменту подагри

Лікування подагри і на сьогодні залишається складною і до кінця не вирішеною проблемою. Однією з причин складності лікування є пізня або недостатня діагностика. Також подагра відноситься до захворювань із високим індексом коморбідності, що пов'язана з низкою супутніх патологій. Саме тому необхідно визначити індивідуальні щодо конкретного пацієнта фактори ризику (ожиріння, артеріальна гіпертензія, ЦД 2 типу, гіпер- і дисліпідемія та ін.) та провести стратифікацію з ризику серцево-судинних ускладнень [210]. Окрім того, своєчасно планувати лікування гіперурикемії, яке полягає у відновленні балансу між продукцією СК та її виведенням.

У 2016 р. було опубліковано нові рекомендації EULAR щодо менеджменту подагри [160].

Менеджмент подагри проводиться у двох напрямках [100; 101,]. По-перше, це лікування гострого нападу; по-друге, стійке зниження сироваткового рівня уратів [121]. Препаратом вибору для купірування нападу є колхіцин, який має бути застосований протягом перших 12 годин після початку нападу в навантажувальній дозі 1 мг із подальшим збільшенням через 1 годину на 0,5 мг. Альтернативою для колхіцину є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) в комбінації з інгібіторами протонної помпи, пероральні глюкокортикостероїди (ГКС) (30-35 мг/добу в еквівалентній дозі по преднізолону протягом перших 3–5 днів) чи ін'єкції ГКС

внутрішньосуглобово. У хворих із частими нападами та наявними протипоказами до застосування колхіцину рекомендовані блокатори IL-1 (анакінра).

Другим важливим етапом лікування є зниження сироваткового рівня СК [3; 4]. Для досягнення цієї мети застосовують такі групи препаратів:

1. Урикодепресивні (урикостатичні) препарати, які зменшують синтез СК (інгібітори ксантиноксидази: алопуринол, фебуксостат).

2. Урикозуричні препарати, які підвищують екскрецію СК, зменшуючи реабсорбцію уратів нирковими канальцями (бензбромарон, пробенецид, сульфінпіразон).

3. Урикозолітики, які забезпечують перетворення уратів на водорозчинний алантоїн (уриказа, расбуриказа, пеглотиказа) [1; 3; 4].

Уратзнижувальну терапію (УЗТ) рекомендують розпочинати після припинення нападу. Відомо, що УЗТ може провокувати загострення подагричного артриту. Тому з метою попередження нападів проводиться профілактика з використанням колхіцину в дозі 0,5-1 мг/добу протягом перших 6 місяців УЗТ [117; 209]. Потрібно пам'ятати, що доза препарату має бути зменшена у пацієнтів із нирковою недостатністю. За наявності протипоказів до застосування колхіцину рекомендована профілактика НПЗЗ в низьких дозах.

За останніми рекомендаціями EULAR 2016 р., цільовим рівнем для хворих на подагру є зниження СК менше ніж 360 мкмоль/л, а для хворих із наявними тофусами та частими нападами – менше ніж 300 мкмоль/л., оскільки нижчий рівень сприяє швидкому розчиненню кристалів СК. Використання усіх препаратів для зниження СК потрібно починати з низької дози, а потім підвищувати, поки не буде досягнуто цільовий рівень СК. Рівень $СК \leq 360$ мкмоль/л слід підтримувати протягом усього життя.

У пацієнтів із нормальною функцією нирок препаратом першої лінії для УЗТ є алопуринол. Його дія полягає в пригнічуванні ферменту ксантиноксидази, яка конвертує гіпоксантин у ксантин, а далі в СК. Починати

терапію слід із низької дози (100 мг/добу) і титрувати 100 мг кожні 2–4 тижні, за потреби. Максимальна рекомендована доза становить 800 мг/добу. Незважаючи на те, що алопуринол є препаратом, який найчастіше призначається для УЗТ, менше ніж 50 % пацієнтів, що приймають препарат у дозі 300 мг на добу, досягають цільового рівня СК [166].

Потрібно також пам'ятати, що алопуринол має ряд побічних ефектів, серед яких можливий потенційно летальний алопуринол-асоційований синдром гіперчутливості, що характеризується висипкою (токсичний епідермальний некроліз, ексfolіативний дерматит), еозинофілією, лейкоцитозом, лихоманкою, гепатитом і нирковою недостатністю [93; 184]. Така побічна дія спостерігається з частотою 0,1 %. Одним із факторів ризику виникнення цього ускладнення, окрім застосування діуретиків, високих доз алопуринолу та похилого віку, є носійство гена HLA-B*5801. Зокрема, поширеність HLA-B*5801 серед афроамериканців становить 3,8 %, серед азійського – 7,4 % [87; 95; 165]. При виявленні цього гена рекомендують застосовувати альтернативну УЗТ.

Фебуксостат вигідно відрізняється від алопуринолу за своїми фармакокінетичними властивостями [121]. На відміну від алопуринолу, який пригнічує не тільки ксантиноксидазу, але й деякі інші ферменти, що беруть участь у метаболізмі пуринів, фебуксостат діє виключно на ксантиноксидазу, що визначає його селективність, більш тривалий період напіввиведення і кінетично більш істотний ефект.

Фебуксостат переважно виділяється печінкою, тому він може бути корисним у пацієнтів із нирковою недостатністю, оскільки немає необхідності у підборі дози [112; 204]. Ефективність і безпека фебуксостату доведені у рандомізованому сліпому плацебо-контрольованому дослідженні FAST (Febuxostat versus Allopurinol Controlled Trial), у якому брали участь 112 клінічних центрів США і Канади. При порівнянні з пацієнтами, які приймали по 300 мг алопуринолу на день, кількість хворих, які приймали по 80 мг фебуксостату і досягнули бажаного рівня СК, була більшою. Однак лише 48–

67 % пацієнтів, які отримують фебуксостат, досягають цільового рівня СК [178], а також при застосуванні фебуксостату частіше спостерігаються напади подагри. А частота несприятливих серцево-судинних подій, загальної та серцево-судинної смертності превалювала у когорті хворих, що отримували фебуксостат. Відповідно до цього, фебуксостат був запропонований як препарат другої лінії в оновлених рекомендаціях EULAR 2016 р. [160].

У пацієнтів із порушенням функції нирок максимальна доза алопуринолу має бути скорегована з кліренсом креатиніну [205]. Якщо цільовий рівень не буде досягнутий у цій дозі, рекомендовано перевести пацієнта на фебуксостат або бензбромарон з або без алопуринолу, окрім хворих із ШКФ < 30 мл/хв. Якщо ж цільовий рівень СК неможливо досягти за допомогою вищеперерахованих препаратів при максимальному дозуванні (включаючи комбінації), рекомендується застосування пеглотикази [58; 188]. Пеглотиказа являє собою модифіковану рекомбінантну уриказу, терапевтичний ефект якої досягається шляхом каталізування окислення СК до алантоїну та зниження рівня урикемії [33]. Препарат був схвалений FDA у 2010 році й рекомендований для хворих із хронічною тофусною подагрою, що не піддаються стандартній терапії інгібіторами ксантиноксидази. [41]. Однак ураховуючи, що препарат вводять у вигляді ін'єкцій внутрішньовенно, досить часто розвиваються інфузійні реакції [33].

Недостатня доказова база, профіль безпеки та вартість препарату зумовлюють обмежене використання пеглотикази.

В останні роки винайдено нові терапевтичні можливості як для лікування гострого подагричного артриту, так і для довгострокової УЗТ [58; 172]. Серед нових селективних інгібіторів ксантиноксидази виділяють топіроксостат, що схвалений у Японії як препарат для лікування ГУ та подагри [85]. На відміну від алопуринолу, фармакокінетика топіроксостату не впливала на функцію нирок [139].

Лезінурад – селективний інгібітор реабсорбції СК, що був нещодавно затверджений у США та Європі для лікування пацієнтів, які не можуть

досягти цільових рівнів СК, використовуючи інгібітори ксантиноксидази. Лезінурад пригнічує транспортер уратів URAT1, що відповідає за реабсорбцію уратів у ниркових каналцях [182]. Інгібування URAT1 лезінурадом збільшує виділення СК і знижує сироватковий рівень уратів.

Верінурад – це новий, перорально активний, селективний інгібітор URAT1, що використовується для лікування подагри та асимптоматичної ГУ [174]. Хоча верінурад має той самий механізм дії, що і лезінурад, він структурно відрізняється від нього [76]. Застосування верінураду навіть у невеликих дозах демонструє значне зниження сироваткового рівня СК [79].

1.4. Клінічне значення рівнів адипокінів та TLR 4 типу

Останнім часом увага вчених прикута до вивчення ролі Тол-подібних рецепторів як компонентів вродженої імунної системи. Відомо, що TLR запускають каскад прозапальних реакцій шляхом зв'язування з патогеном і можуть відігравати визначну роль у патогенезі подагричного артрити. У якості ендогенного патогена можуть виступати як кристали СК, так і адипокіни.

Біологія жирової тканини відіграє важливу роль у розвитку метаболічних захворювань, таких як ожиріння, гіпертонічна хвороба, метаболічний синдром та ЦД 2 типу. Жирова тканина синтезує та вивільняє різні прозапальні та протизапальні цитокіни, відомі як адипокіни. Адипоцитокіни зумовлюють розвиток системного запалення низької інтенсивності. Адипонектин і лептин є двома важливими адипокінами, що беруть участь у регуляції енергетичного гомеостазу. Їх роль у запаленні та пов'язаних із ожирінням захворюваннях, таких як ЦД 2 типу, серцево-судинні та ревматичні захворювання, викликає все більший інтерес в останні десятиліття.

Лептин та адипонектин на сьогодні є найбільш вивченими адипокінами. Лептин розглядають як цитокіноподібний гормон з плеiotропними ефектами, який бере участь у регуляції багатьох фізіологічних процесів [78; 206].

Лептин відіграє важливу роль у регуляції маси тіла, оскільки контролює відчуття ситості й енергетичні витрати, а рівень циркулювального лептину тісно пов'язаний із кількістю жирової тканини в організмі та ІМТ [6; 152]. В епідеміологічних дослідженнях спостерігається варіабельність рівня лептину навіть серед осіб із однаковим ІМТ, що вказує на вплив генетичних і зовнішніх факторів. Окрім регуляції енергетичного обміну лептин здатен також впливати на імунну систему [65; 141; 156]. Лептин активує Th1-клітини та стимулює продукцію прозапальних цитокінів [126; 151]. Так, була продемонстрована стимулювальна дія лептину на продукцію IL-6 та С-реактивного протеїну [124]. Доведено, що рівень лептину відіграє важливу роль у патогенезі аутоімунних захворювань [126].

У той же час лептин здатен вироблятися не лише жировою, але і хрящовою та іншими суглобовими тканинами. Так, Clockaerts та співавторами було виявлено, що синовіальні клітини виділяють велику кількість прозапальних медіаторів, таких як простагландин E2, TNF- α , IL-6, а також адипокіни, зокрема лептин [49].

На додаток до метаболічної активності, лептин у наш час розглядають як ключовий фактор патогенезу декількох ревматичних захворювань. Так, описана його прозапальна роль при остеоартриті [86; 125; 202; 211; 214], ревматоїдному артриті [194; 196] та псоріатичному артриті [63].

У хворих із остеоартритом вплив лептину на патофізіологічні зміни в суглобах може бути пов'язаний із місцевим виробленням цитокінів та адипокінів внутрішньосуглобовими тканинами [52]. Так, у хворих із остеоартритом сироватковий рівень лептину корелює з ІМТ, а експресія лептину в хондроцитах збільшується у людей із ожирінням [107]. Також лептин посилює вироблення катаболічних ферментів, зокрема матричних металопротеїназ, прозапальних медіаторів, таких як оксид азоту (NO), інтерлейкін 6 (IL-6), IL-1 β , IL-8 та простагландини E2 (PGE2) у хондроцитах, синовіоцитах і хрящі [108].

Адипонектин у свою чергу має антиатерогенні та протизапальні властивості. Як гормон жирової тканини, адипонектин разом із лептином регулює багато ланок ліпідного обміну.

Характерні статеві відмінності концентрації адипокіну: у жінок його рівень у крові на 40 % вище в порівнянні з чоловіками. У низці досліджень відмічають позитивний асоціативний зв'язок рівня адипонектину з віком [50]. Концентрація адипонектину в плазмі обернено корелює з масою тіла, ожирінням та інсулінорезистентністю (ІР) [28; 140]. Також встановлено, що в осіб із ожирінням підвищується експресія та виділення $\text{TNF-}\alpha$ та IL-6, що негативно корелює з вмістом адипонектину [173]. Низький рівень адипонектину в сироватці крові є предиктором розвитку ІР та метаболічного синдрому [138, 186]. Описана роль адипонектину у розвитку серцево-судинних захворювань [154; 200]. Так, Chow та інші виявили, що гіпоадипонектинемія є інформативним предиктором розвитку гіпертонії [47]. Проспективне дослідження показало, що високий рівень адипонектину в сироватці крові асоціюється з меншим ризиком виникнення інфаркту міокарда [200].

Оскільки адипонектин і лептин мають протилежні механізми дії, співвідношення адипонектин/лептин як показник дисадипокінемії було запропоновано у якості маркера у багатьох різних патологічних станах [104; 145].

Так, Мітченко О.І. та співавтори показали, що індекс лептин/адипонектин може бути додатковим сурогатним маркером атеросклеротичного ураження, зміни якого відмічають навіть за нормальної маси тіла пацієнта [6].

Дані стосовно ролі адипокінів у розвитку подагри відсутні, але відомий його вплив на перебіг захворювань, що досить часто є коморбідними у хворих на подагру, зокрема, у розвитку метаболічного синдрому. За даними авторів, розповсюдженість метаболічного синдрому у хворих на подагру коливається від 35 до 65 % [67; 89]. Obeidat та співавторами показано, що високий рівень

лептину може використовуватися в якості незалежного предиктора розвитку метаболічного синдрому в чоловіків і жінок [144]. Нещодавно адипокіни були запропоновані як нові біомаркери та регулятори метаболічного синдрому, з огляду на зв'язок концентрації адипокінів у плазмі та метаболічним синдромом [57; 127]. У корейській популяції хворих із метаболічним синдромом відмічалися порушення адипокінового статусу з формуванням дисадипокінемії [92]. У проспективному когортному дослідженні ARIRANG було показано, що зниження рівня адипонектину асоціюється зі зростанням частоти метаболічного синдрому [104], а Kotani та автори запропонували використовувати інтегральний показник дисадипокінемії – співвідношення лептину до адипонектину (Л/А) у якості маркера для виявлення метаболічного синдрому серед японського населення [109].

Існують дані й про те, що співвідношення Л/А може використовуватися для оцінки ІР [145]. У хворих на ЦД 2 типу встановлено асоціативний зв'язок між ІР та співвідношенням А/Л [217], а також, що ІР може опосередковано сприяти розвитку гіперлептинемії [193].

У той же час у дослідженні García-Méndez та співавторів було показано, що у хворих на подагру з наявністю та без метаболічного синдрому між рівнями адипокінів не було встановлено достовірних відмінностей [73].

Існують дані про вплив лептину на обмін пуринів. У дослідженні, яке проводилося Fulda S. та співавторами, було показано, що більш високі рівні лептину асоціюються з підвищеним рівнем уратів у сироватці крові [71]. Оскільки сироватковий вміст лептину зростає разом із вмістом СК, деякі дослідники припустили, що лептин може впливати на реабсорбцію уратів [37].

Таким чином, адипокіни можуть мати певний внесок у розвиток подагри. А оскільки рівні адипокінів, зокрема лептину й адипонектину, є важливим предиктором розвитку багатьох патологічних станів, що часто супроводжують подагру, дослідження щодо вивчення їх рівнів, частоти, розповсюдженості є досить актуальними. Саме тому наше дослідження

присвячене вивченню рівнів адипокінів при подагрі, їх частоти, впливу на перебіг захворювання.

TLR являють собою першу лінію захисту організму від патогену і відіграють ключову роль у вродженій і набутій імунній відповіді.

Тол-подібні рецептори (TLR) належать до сімейства патерн-розпізнавальних рецепторів (PPR), які експресуються на антигенпрезентувальних клітинах, таких як макрофаги та дендритні клітини, В-лімфоцити й на деяких неімунних клітинах, зокрема на фібробластах та епітеліальних клітинах [40; 197]. На сьогодні у людини ідентифіковано близько 23 TLR. Виділяють два субсімейства TLR у залежності їх локалізації – TLR поверхневі та TLR внутрішньоклітинні. До першого відносять рецептори TLR 1, TLR 2, TLR 4, TLR 5, TLR 6 і TLR 10 типу, тоді як до другого – рецептори TLR 3, TLR 7, TLR 8, TLR 9, TLR 11, TLR 12 та TLR 13 типу, що локалізуються в ендосомах [27]. До цього сімейства також відносять NOD-подібні рецептори, які знаходяться внутрішньоклітинно [106]. Основною функцією сигнальних TLR та NOD рецепторів є розпізнавання консервативних молекулярних структур мікроорганізмів, які були названі патоген-асоційованими молекулярними структурами (pathogen-associated molecular patterns – PAMP) та сигналів ендогенної природи [128; 162]. TLR разом із NOD рецепторами ініціюють сигнальний шлях, що призводить до синтезу прозапальних цитокінів, хемокінів, молекул міжклітинної адгезії (ICAM) та інших компонентів, які сприяють ефекторній відповіді [27].

В останні роки з'являється все більше доказів того, що при багатьох патологічних станах ендогенні стимулятори можуть активувати сигнальний шлях TLR і викликати стерильну запальну реакцію. Зокрема, TLR 4 типу складається з внутрішньоклітинного та позаклітинного домену, і для активації прозапального шляху потрібна взаємодія з лігандом. Численні дослідження показали, що TLR 4 типу активують експресію прозапальних генів цитокінів, які відіграють ключову роль у запаленні міокарда, зокрема, міокардиті, а

також при інфаркті міокарда та серцевій недостатності. Також була доведена роль ТПР 4 в прогресуванні й виникненні онкопатології [70].

У 2003 році Shi та співавторами була висунута гіпотеза про роль компонентів вродженого імунітету у розвитку кристал-індукованого запалення [176]. Через кілька років Liu-Bryan та інші продемонстрували, що кристали МУН виступають у якості ендогенного патогена та здатні активувати сигнальний шлях, взаємодіючи з TLR 2 типу й 4 типу [119; 123]. Crişan та співавтори засвідчили, що при стимуляції TLR 4 типу розчинною формою СК підвищується продукція прозапальних цитокінів *in vitro* [53].

Показано, що лептин може сприяти експресії TLR 4 типу на фагоцитувальних клітинах при стеатогепатиті [189], ЦД 2 типу [159], ожирінні [43; 66], метаболічному синдромі [80; 91; 195] тощо.

Наростання гіперлептинемії та резистентності до лептину асоціюється з персистуючим запальним процесом, а насичені жирні кислоти, концентрація яких значно зростає в сироватці крові при ожирінні, можуть зв'язувати й активувати TLR 4 типу, індукувати активацію сигнального шляху нуклеарного фактора (NF- κ B) з подальшим розвитком запальної реакції [26; 35; 69; 97; 151].

TLR 4-опосередкований шлях активації запальної відповіді бере участь у патогенезі ревматоїдного артриту [55; 81; 133]; анкілозивного спондилоартриту [29; 111], системного червоного вовчаку [42; 122].

Активация лігандами TLR у хворих на ревматоїдний артрит сприяє постійній експресії прозапальних цитокінів макрофагами. Відомо, що TLR1-TLR 5 типу експресуються в синовіальних тканинах, а рівні TLR 4 типу залишаються підвищеними як при ранньому, так і при пізньому ревматоїдному артриті [150]. Так, TLR 4 можуть регулювати синтез прозапальних цитокінів TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 та матричних металопротеїназ [98].

TLR 4 типу здійснюють свій внесок у підтримання стійкої експресії прозапальних цитокінів і запалення та, зрештою, руйнування кісток і суглобового хряща [81].

Експериментальні дослідження американських учених вказують на роль рецепторів у механізмі формування ноціцептивного болю при остеоартриті [134].

Як зазначають J. Ten Oever і ав., TLR 4 типу та TLR 2 відіграють значну роль у розвитку як інфекційного, так і аутоімунного запалення, а також підкреслюють їх потенціал у якості діагностичного запального маркера [192].

У пацієнтів із АС спостерігається підвищений рівень експресії TLR 4 типу в порівнянні зі здоровими [31]. Причому, в HLA-B27-позитивних пацієнтів рівні TLR 4 типу значно вищі, ніж у HLA-B27-негативних. Окрім того, вченими в HLA-B27-позитивних пацієнтів були встановлені тісні кореляційні зв'язки між TLR4, прозапальними цитокінами TNF-а, IL-12 та показниками активності захворювання (ШОЕ, С-реактивним білком) [217].

Elloumi N. та співавторами під час дослідження біоптатів нирки при люпус-нефриті було встановлено високі рівні експресії TLR 4 типу у клубочках і каналцях у порівнянні з контролем. Також було виявлено підвищені рівні експресії TLR 4 типу в епідермісі хворих на системний червоний вовчак, що вказує на патогенетичну роль TLR 4 типу в розвитку не лише ниркових, а й шкірних проявів у цієї категорії пацієнтів [61].

TLR 4 типу можуть відігравати визначну роль у розвитку подагричного запалення, оскільки підвищення їх рівня достовірно асоціюється з вмістом СК, IL1 β , IL18, а після блокади TLR 4 типу з застосуванням анти-TLR 4 типу антитіл рівні IL-1 та NF κ B різко зменшуються [32; 157].

Активація TLR 4 типу сприяє пошкодженню тканин і прогресуванню захворювання за рахунок стимуляції синтезу прозапальних цитокінів та індукції апоптозу. В цілому, TLR 4 типу є важливим аспектом дослідження патогенезу ревматичних захворювань.

Підтвердженням ролі TLR 4 типу в розвитку подагри є те, що поліморфізм гена rs2149356 асоціюється з підвищеним ризиком розвитку первинного подагричного артриту серед європейців і полінезійців, а також

встановлено зв'язок між цим генотипом, підвищенням експресії ТПР 4 та IL1 β [158].

Отже, поглиблене вивчення дисадипокінемії та оцінка взаємозв'язку адипокінів із TLR 4 типу у хворих на подагру є досить актуальним. Вивчення нових механізмів розвитку кристал-індукованого запалення дозволить поглибити знання в патогенезі захворювання, покращити діагностику, розробити патогенетичні підходи до лікування та потенційно зменшити частоту хронізації і розвитку ускладнень.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Критерії включення / виключення та клініко-лабораторні методи дослідження та лікування

У дослідження було включено 151 хворого на подагру (100 % чоловіки), які перебували на лікуванні в ревматологічному відділенні ВОКЛ ім. М.І. Пирогова з 2015 по 2017 роки. Протоколи дослідження схвалені комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (протокол № 4 від 11.06.2018) і не суперечать основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України.

Усі хворі були чоловічої статі з середнім віком $52,4 \pm 9,2$ років. Постановка діагнозу ґрунтувалася на основі скарг хворих, анамнезу захворювання, даних клініко-інструментальних і лабораторних методів дослідження.

Діагноз подагри встановлювали згідно з критеріями ACR/EULAR 2015 року [142]. Усі пацієнти були проінформовані щодо мети та завдань дослідження й підписали форму інформованої згоди.

Усі хворі, включені в дослідження, були обстежені в стаціонарних або амбулаторних умовах згідно з уніфікованою програмою обстеження, створеною відповідно до завдань даного дослідження та згідно з чинним наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.10.2006 р. № 676 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із подагрою».

Критеріями невиключення пацієнтів у дослідження були: вік менший за 18 років, жіноча стать, супутні захворювання в стадії декомпенсації,

алкогольна чи наркотична залежність, інфекційні захворювання, онкологічні захворювання, відмова хворого щодо участі в науковому дослідженні.

Клінічне обстеження хворого складалось зі збору анамнестичних даних (тривалості захворювання, кількості нападів протягом останнього року, тривалості нападів, кількості уражених суглобів, наявності тофусів); фізикального огляду (підрахунок кількості тофусів).

Проводили вимірювання зросту, маси тіла, обводу талії та стегон. Індекс маси тіла (ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$) розраховували за формулою Кетле, а також співвідношення ОТ/ОС. Результати ІМТ оцінювали згідно з класифікацією ВООЗ (1997):

- 25,0–29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – надлишок маси тіла;
- 30–34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – ожиріння I ступеня;
- 35–39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – ожиріння II ступеня;
- 40 та більше $\text{кг}/\text{м}^2$ – ожиріння III ступеня.

Для оцінки активності захворювання було застосовано клінічний індекс Gout Activity Score (GAS) [170], який розраховували за формулою, запропонованою Scirè С. А. та авторами:

$$\text{GAS} = 0,09 \times \text{кількість нападів за останні 12 місяців} + 1,01 \times \sqrt{\text{СК}} + 0,34 \times \text{ВАШ пацієнта} + 0,53 \times \ln(1 + \text{кількість тофусів}),$$

де СК – сечова кислота ($\text{мг}/\text{дл}$), ВАШ – візуальна аналогова шкала болю (см).

Виразність больового синдрому оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ), де 0 – це відсутність болю, 100 – нестерпний біль.

Рентгенологічне обстеження уражених суглобів проводилося за стандартними методиками.

Лабораторне обстеження хворих на подагру проводили з урахуванням показників загального аналізу крові та сечі, біохімічного дослідження (креатинін, сечовина, АсАТ, АлАТ, креатиніну, сечовини, глюкози крові).

Забір крові для досліджень здійснювався в стандартних умовах: вранці натще (між взяттям крові та останнім прийомом їжі повинно пройти не менше 12 годин). Шляхом центрифугування цільної крові отримували сироватку. Для

імуноферментного аналізу аліквоти сироватки відбирали в мікропробірки Eppendorf та до проведення дослідження зберігали за -20°C . Гемолізовані проби сироватки для дослідження не використовувались. Біохімічні дослідження виконувались у КДЛ ВОКЛ ім. М.І. Пирогова та НДКДЛ ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво про переатестацію МОЗ України № 049/15 від 02.03.2015).

Визначення рівня СК та креатиніну в сироватці крові та сечі здійснювали фосфорно-вольфрамовим методом за допомогою наборів «Філісіт діагностика», Україна. Кліренс креатиніну розраховували за формулою Кокрофта-Голта:

$\text{КК (Кліренс креатиніну)} = (\text{константа} \times (140 - \text{вік (роки)}) \times (\text{масу тіла (кг)}) / \text{креатинін крові (мкмоль/л)})$, де константа для чоловіків становить 1,23.

Визначали кількість СК, що виділена в сечі, концентрацію СК та обсяг сечі. Кліренс СК обчислювали за формулою: $(\text{СК в сечі} / \text{СК в крові}) \times \text{обсяг сечі за час виділення}$.

Розрахунковим методом встановлювали фракційну екскрецію або індекс елімінації уратів, зниження якого відповідає підвищенню каналцевої реабсорбції розчинних солей СК. Фракційну екскрецію СК визначали за співвідношенням кліренсів СК і креатиніну $\times 100\%$ [61].

Вміст лептину (нг/мл), адипонектину (мкг/мл) та тол-подібних рецепторів 4 типу (TLR 4 типу) в сироватці крові визначали імуноферментним методом за наборами “Human Leptin ELISA Kit” (DRG, Germany), “Human Adiponectin ELISA” (Mediagnost, Germany), “Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Toll Like Receptor 4 (TLR4) (Human)” (Cloud-Clone Corp, USA) відповідно до інструкції фірми-виробника. Для комплексної оцінки дисадипокінемії визначалось логарифмоване співвідношення між вмістом адипонектину та лептину (lg A/L).

Функціональну здатність хворих оцінювали за Health Assessment Questionnaire (HAQ). HAQ є інструментом для оцінки порушень фізичної функції протягом останнього тижня. Опитувальник був розроблений для

хворих на ревматоїдний артрит, але показав свою валідність і при інших ревматичних захворюваннях, зокрема, при подагрі [30].

HAQ складається з 20 питань, що розділені на 8 категорій: одягання, вставання, прийом їжі, прогулянка, гігієна, досягання, стискання, мобільність, які оцінюються за шкалою Likert від 0 до 3 (0 – немає труднощів, 3 – запропоновані дії потребують сторонньої допомоги). Вираховується середнє значення з 8 найгірших, що являє собою HAQ-disability index. HAQ-DI може бути в межах від 0 до 3 (чим більший показник, тим гірше фізичне функціонування хворого).

Якість життя (ЯЖ) оцінювали за загальнозживаним опитувальником SF-36, який складається з 36 питань, розділених на 8 категорій: фізичного функціонування (10 питань), рольового фізичного функціонування (4 питання), болю (2 питання), загального здоров'я (5 питань), життєздатності (4 питання), соціального функціонування (2 питання), рольового емоційного функціонування (3 питання), психічного здоров'я (5 питань). Категорії обчислюються від 0 до 100 балів, причому більш високі оцінки вказують на краще здоров'я пацієнта. Перші чотири категорії сумуються та утворюють фізичний компонент здоров'я, решта – психічний компонент.

За допомогою україномовної версії шкали впливу GIS оцінювали ЯЖ хворих, що пов'язана з хворобою [16]. Даний опитувальник є першим, специфічним для подагри, що дозволяє отримати суб'єктивну оцінку впливу захворювання на стан хворого під час атаки подагричного артриту та в період між нападами [82].

Оцінка впливу тофусів здійснювалась за допомогою опитувальника Torphus Impact Questionnaire (TIQ-20) [24]. Цей опитувальник включає питання щодо болю, обмеження активності, модифікації взуття, психологічного впливу та використання медичних послуг через тофуси.

Проведено 52-тижневе відкрите контрольоване дослідження, в якому взяло участь 110 хворих на подагру. Це пацієнти, які на момент дослідження не отримували уратознижувальної терапії. Хворі отримували стандартне

лікування відповідно до уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим із подагрою.

Кожному пацієнту проводилася оцінка серцево-судинного, шлунково-кишкового та ниркового ризику. У хворих із загостренням подагричного артриту на тлі УЗТ додавали НПЗЗ, в той час як у хворих із первинним нападом подагри УЗТ розпочинали після купірування нападу. На період гострого подагричного артриту (n=16) чи загострення хронічного подагричного артриту (n=67) призначались нестероїдні протизапальні препарати (моваліс 15 мг/добу, диклофенак 150 мг/добу або німесулід 200 мг/добу).

Для корекції ГУ хворим було призначено алопуринол (n=78) у початковій дозі 100 мг/добу протягом 2 тижнів, і якщо за цей період не було досягнуто необхідного рівня СК, дозу титраційно збільшували кожні 2 тижні до 600 мг/добу. При непереносимості чи неефективності алопуринолу призначали фебуксостат. Початкова доза фебуксостату (n=32) була 40 мг, яку також титрували кожні 2 тижні для досягнення необхідної концентрації СК сироватки крові до 120 мг/добу.

Для профілактики загострень подагричного артриту протягом перших місяців УЗТ рекомендували застосування НПЗЗ в низьких дозах одночасно з інгібіторами протонної помпи (омепразол 20 мг/добу).

Після досягнення клініко-лабораторного ефекту, максимальну дозу уратзнижувального препарату зменшували до підтримуючої, яку визначали за ступенем і стійкістю зменшення урикемії. Середньодобова доза алопуринолу становила 300 мг/добу, фебуксостату – 80 мг/добу.

Лікування коморбідних патологій у хворих на подагру (артеріальна гіпертензія, ЦД 2 типу, ішемічна хвороба серця) проводилось згідно з чинними документами.

Антигіпертензивну терапію отримували 87 (57,6 %) хворих, у тому числі 43 (49,5 %) пацієнти отримували блокатори рецепторів ангіотензину II (лозартан), 10 (11,5 %) – блокатори кальцієвих каналів, 7 (8,0 %) – інгібітори

ангіотензинперетворюючого ферменту та комбіновану антигіпертензивну терапію використовували 27 (31,0 %) хворих.

Через 24 та 52 тижні лікування оцінювали динаміку клінічних показників (кількості уражених суглобів, кількості загострень подагричного артриту, рівень СК сироватки, інтенсивність болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ)), функціональний стан за HAQ, активність захворювання за шкалою Gout Activity Score (GAS).

2.2. Клінічна характеристика обстежених хворих

У табл. 2.1. наведена клініко-демографічна характеристика хворих на подагру. Вік пацієнтів, включених у дослідження, коливався від 34 до 67 років (95 % CI) і в середньому становив $52,4 \pm 9,2$ років. Серед обстежених переважали хворі віком від 50 до 59 років (47,1 %). Найменше хворих було віком до 39 років (близько 9,9 %).

На час дослідження середня тривалість захворювання становила $8,9 \pm 6,7$. У третини обстежених – у 51 (33,7 %) хворого було виявлено тофуси, причому серед них 10 і більше тофусів було виявлено у 30 (58,8 %) пацієнтів. Кількість загострень подагричного артриту за останній рік складала в середньому $3,8 \pm 2,7$. У 7 (4,6 %) хворих були відсутні напади протягом останнього року, 52 пацієнти (34,4 %) мали 1-2 подагричні атаки, тоді як більше ніж 10 нападів за рік мали лише 4 (2,6 %) хворих.

Середня кількість уражених суглобів становила $8,0 \pm 5,4$, причому у 67,5 % пацієнтів патологічним процесом було уражено більше ніж 4 суглоби. Проаналізувавши детально характер ураження опорно-рухового апарату, виявилось, що 51,6 % хворих на подагру мали II рентгенологічну стадію процесу, 39,1 % хворих мали III рентгенологічну стадію. Найбільша кількість обстежених хворих - 108 (71,5 %) мали порушення функціональності суглобів II ступеня.

Клініко-демографічна характеристика хворих на подагру

Показник	Значення	
Чоловіки	n (%)	151 (100)
Вік, роки	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	53,0 [47,0; 58,0]
	M±σ	52,4±9,2
30–39 років	n (%)	15 (9,9)
40–49 років	n (%)	36 (23,8)
50–59	n (%)	71 (47,1)
Більше ніж 60	n (%)	29 (19,2)
Тривалість захворювання, роки	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	7,0 [4; 14,0]
	M±σ	8,9±6,7
Наявність тофусів	n (%)	51 (33,7)
Кількість тофусів		
1–3	n (%)	10 (19,6)
4–9	n (%)	11 (21,6)
10 і більше тофусів	n (%)	30 (58,8)
Кількість нападів протягом останнього року	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	3,0 [2,0; 5,0]
	M±σ	3,8±2,7
0	n (%)	7 (4,6)
1–2	n (%)	52 (34,4)
3–5	n (%)	56 (37,2)
6–10	n (%)	32 (21,2)
Більше 10	n (%)	4 (2,6)
Кількість уражених суглобів	Me [P ₂₅ ; P ₇₅]	7,0 [4,0; 12,0]
	M±σ	8,0±5,4
Моноартрит	n (%)	11 (7,3)
Олігоартрит (2–3 суглоби)	n (%)	38 (25,2)
Поліартрит >4 суглобів)	n (%)	102 (67,5)
Рентгенологічна стадія:		
I	n (%)	14 (9,3)
II	n (%)	78 (51,6)
III	n (%)	59 (39,1)
ПФС		
I	n (%)	24 (15,9)
II	n (%)	108 (71,5)
III	n (%)	19 (12,6)

Примітки. P₂₅ – 25-й центиль; P₇₅ – 75-й центиль.

Супутня патологія була виявлена у 102 (67,5 %) хворих на подагру. У більшості пацієнтів – у 67,5 % відмічалось ожиріння, серед інших коморбідних захворювань найчастіше у хворих виявлялись захворювання серцево-судинної системи, а саме артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця (58,9 і 25,2 % відповідно). Дещо рідше виявлялися ЦД 2 типу, хронічна хвороба нирок, остеоартрит і хронічний холецистит. Частота коморбідних станів у хворих на подагру наведена в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Частота коморбідних станів у хворих на подагру

Коморбідна патологія	n (%)	% у структурі коморбідності (n=102, 100%)
Артеріальна гіпертензія	89 (58,9)	34,9
Хронічна хвороба нирок	11 (9,3)	4,3
Ішемічна хвороба серця	38 (25,2)	14,9
Цукровий діабет 2 типу	7 (4,6)	2,7
Ожиріння	102 (67,5)	40
Остеоартрит	6 (3,9)	2,4
Хронічний холецистит	2 (1,3)	0,8

Відповідно до мети та завдань дослідження для встановлення референтних величин окремих лабораторних показників було обстежено 31 практично здорову особу, середній вік яких становив $52,0 \pm 7,7$. До групи порівняння включались особи з відсутністю скарг з боку внутрішніх органів, без патологічних змін при фізикальному обстеженні, відхилень антропометричних параметрів (індексу маси тіла та обводу талії).

Усім особам контрольної групи проводилось інструментальне і лабораторне обстеження, що включало ЕКГ, флюорографію органів грудної

клітки, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, рутинні біохімічні показники сироватки крові (креатинін, глюкоза крові, білірубін).

У таблиці 2.3 наведена антропометрична та клініко-лабораторна характеристика групи хворих на подагру та групи порівняння.

Таблиця 2.3

Антропометричні та клініко-лабораторні показники у хворих на подагру та в групі порівняння

Характеристика	Хворі на подагру (n=151) M±σ	Група порівняння (n=31) M±σ
Вік, роки	52,4±9,2	52,0±7,7
Вага, кг (M±σ)	97,3±11,5*	81,3±7,3
Зріст, м (M±σ)	174,8±5,9	175,0±6,0
ІМТ, кг/м ² (M±σ)	31,8±3,7*	26,5±1,4
ІМТ ≥30 кг/м ² , n (%)	102 (67,5)*	0 (0,0)
ОТ, см (M±σ)	101,4±12,1	85,06±7,04
ОТ ≥95, n (%)	110 (72,8)*	4 (7,8)
ОТ/ОС (M±σ)	0,98±0,09*	0,88±0,04
ОТ/ОС ≥ 0,95, n (%)	97 (64,2)*	4 (7,8)
САТ, мм рт. ст. (M±σ)	150,8±19,3*	133,8±6,9
ДАТ, мм рт. ст. (M±σ)	96,8±11,1*	85,0±6,7
Глюкоза, ммоль/л (M±σ)	5,46±1,9	4,4±0,6
ШОЕ, мм/год	28,6±14,4*	6,5±2,6

Примітка. * - достовірні відмінності стосовно практично здорових осіб p<0,05

Групи були репрезентативними за віком і зростом, у той час у хворих на подагру відмічалась більша вага (на 16,4 %), обвід талії (ОТ, на 16,1 %) та

вище відношення обвід талії/ обвід стегон (ОТ/ОС на 10,2 %). У 102 (67,5 %) хворих на подагру виявлено ожиріння ($IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$), а у 49 (32,4 %) пацієнтів – надлишкова маса тіла ($IMT 25-29,9 \text{ кг/м}^2$). У групі порівняння надлишкова маса тіла була виявлена у 27 (87,1 %) чоловіків, але не було осіб з IMT вище $\geq 30 \text{ кг/м}^2$. У загальній групі хворих на подагру реєструвався вищий рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску.

Аналіз показників обміну СК у хворих на подагру та у групі порівняння (табл. 2.4) засвідчив, що у практично здорових осіб рівень СК в сироватці крові є достовірно нижчим, ніж у хворих на подагру, і в середньому становив $306,5 \pm 46,7 \text{ мкмоль/л}$, тоді як у хворих на подагру рівень СК сироватки становив $477,2 \pm 120,5 \text{ мкмоль/л}$. З'ясувалось, що у хворих на подагру та в осіб контрольної групи між показниками добової екскреції СК не було достовірних відмінностей.

Таблиця 2.4

Показники обміну СК та креатиніну у хворих на подагру й у групі порівняння

Показники	Хворі на подагру (n=151) M±σ	Група порівняння (n=31) M±σ
СК в сироватці крові, мкмоль/л	477,2±120,5	306,5±46,7*
Добова екскреція СК, мкмоль/л	2868,4±1012,4	3014,9±608,8
Кліренс СК, мл/хв	6,4±3,2	9,9±1,2*
Фракційна екскреція СК, %	6,2±3,7	8,5±1,1*
Креатинін, мкмоль/л	100,2±25,8	74,6±8,5*
Кліренс креатиніну, мл/хв	109,3±25,1	118,3±11,0*

Примітка: * – достовірні відмінності стосовно контрольної групи ($p < 0,05$).

У хворих на подагру зафіксовано зниження кліренсу СК – $6,4 \pm 3,2 \text{ мл/хв}$, тоді як у практично здорових осіб він був на рівні $9,9 \pm 1,2$. Фракційна

екскреція СК також була знижена у пацієнтів із подагрою – $6,2 \pm 3,7$ %, проти $8,5 \pm 1,1$ % у групі контролю.

У хворих на подагру мало місце підвищення на 46 % рівня креатиніну в крові – $109,3 \pm 25,1$ проти $74,6 \pm 8,5$ мкмоль/л у осіб контрольної групи. При цьому кліренс креатиніну у хворих на подагру був на рівні $109,3 \pm 25,1$ мл/хв, а у практично здорових осіб – $118,3 \pm 11,0$ мл/хв.

Нами вперше була проведена оцінка активності захворювання за допомогою шкали Gout Activity Score (GAS).

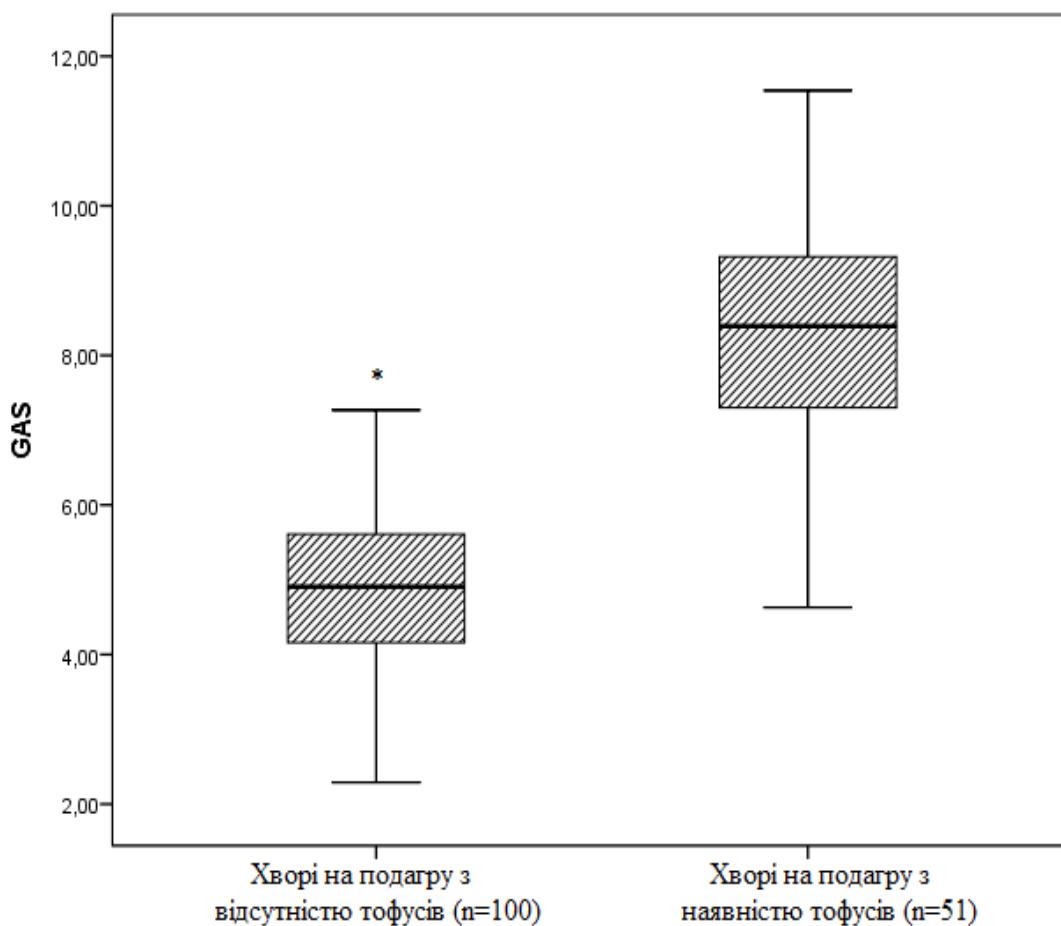


Рис. 2.1. GAS у хворих на подагру залежно від наявності тофусів. Примітка. Верхня і нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана. * – $p < 0,05$ стосовно групи хворих із наявністю тофусів.

З'ясувалось, що у більшості хворих відмічалась висока активність, що в середньому становила $5,9 \pm 2,1$. Аналіз комплексного показника активності за

GAS у хворих на подагру в залежності від наявності тофусів засвідчив достовірні відмінності між групами хворих. Як показано на рис. 2.1., у хворих на подагру без тофусів медіана та інтервал $[P_{25}; P_{75}]$ відповідали діапазону 4,9 [4,2; 5,6], тоді як у хворих з наявністю тофусів вони становили 8,3 [7,2; 9,4]. За середніми величинами активність за GAS у хворих на подагру з наявністю тофусів була в 1,8 раза вищою, ніж у хворих із відсутністю тофусів.

Інтенсивність болю за ВАШ виявилася в середньому $54,8 \pm 24,1$ мм (рис. 2.2.).

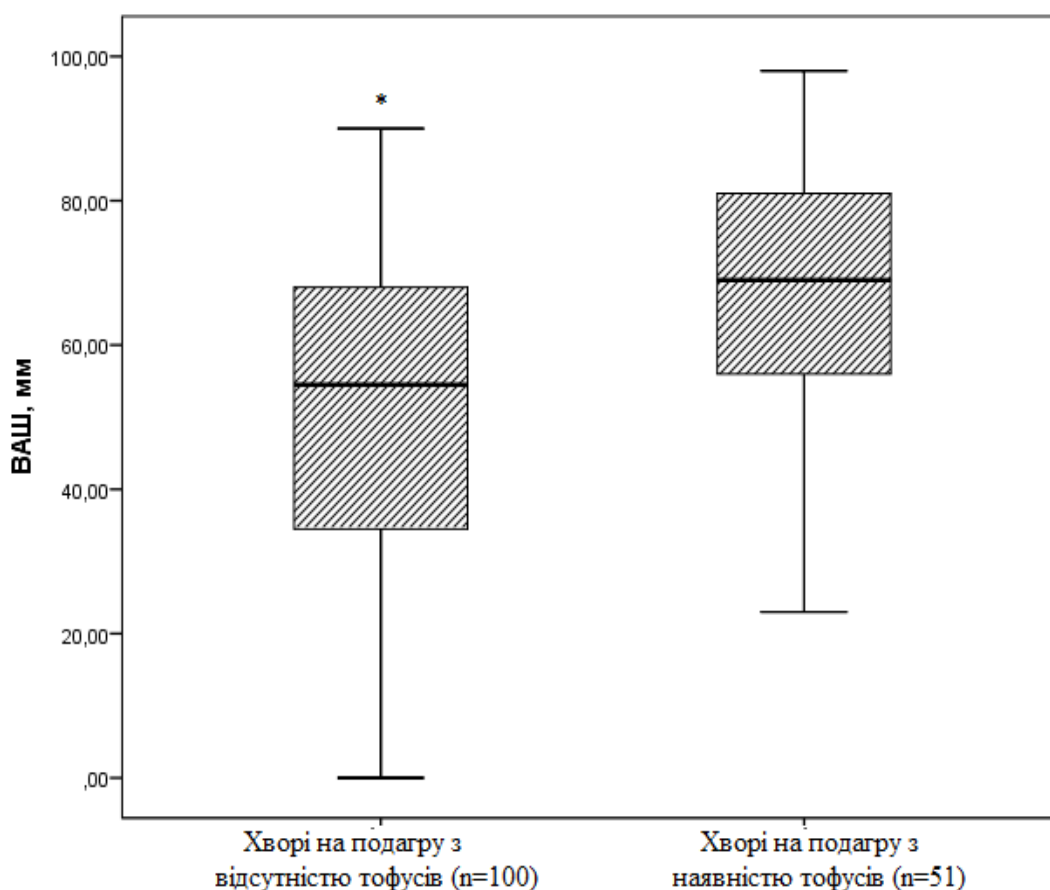


Рис. 2.2. Інтенсивність больового синдрому за ВАШ у хворих на подагру залежно від наявності тофусів. Примітка. Верхня і нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана. * – $p < 0,05$ стосовно групи хворих із наявністю тофусів.

Результати процентильного розподілу інтенсивності болю в залежності від наявності тофусів виявили достовірні відмінності між групами хворих. У

хворих на подагру з наявністю тофусів інтенсивність болю за ВАШ була вищою на 21 % у порівнянні з хворими без тофусів і становила 69,0 [56,0; 81,0] та [34,3;68,0] мм відповідно.

Було також встановлено, що у хворих із хронічною тофусною подагрою індекс функціональної здатності за НАQ виявився у 2 рази більшим, ніж у пацієнтів без тофусів (рис. 2.3.). У середньому функціональний стан за НАQ у загальній когорті хворих на подагру виявився $0,8 \pm 0,7$. У хворих без тофусів індекс НАQ коливався від 0,0 до 2,1 (95% CI) з медіаною та інтерквартильним інтервалом 0,5 [0,25; 0,75]. У хворих із хронічною тофусною подагрою реєструвались більш високі значення індексу НАQ від 0,2 до 2,8 (95 % CI), а медіана та інтерквартильний інтервал становили 1,0 [0,75; 1,62].

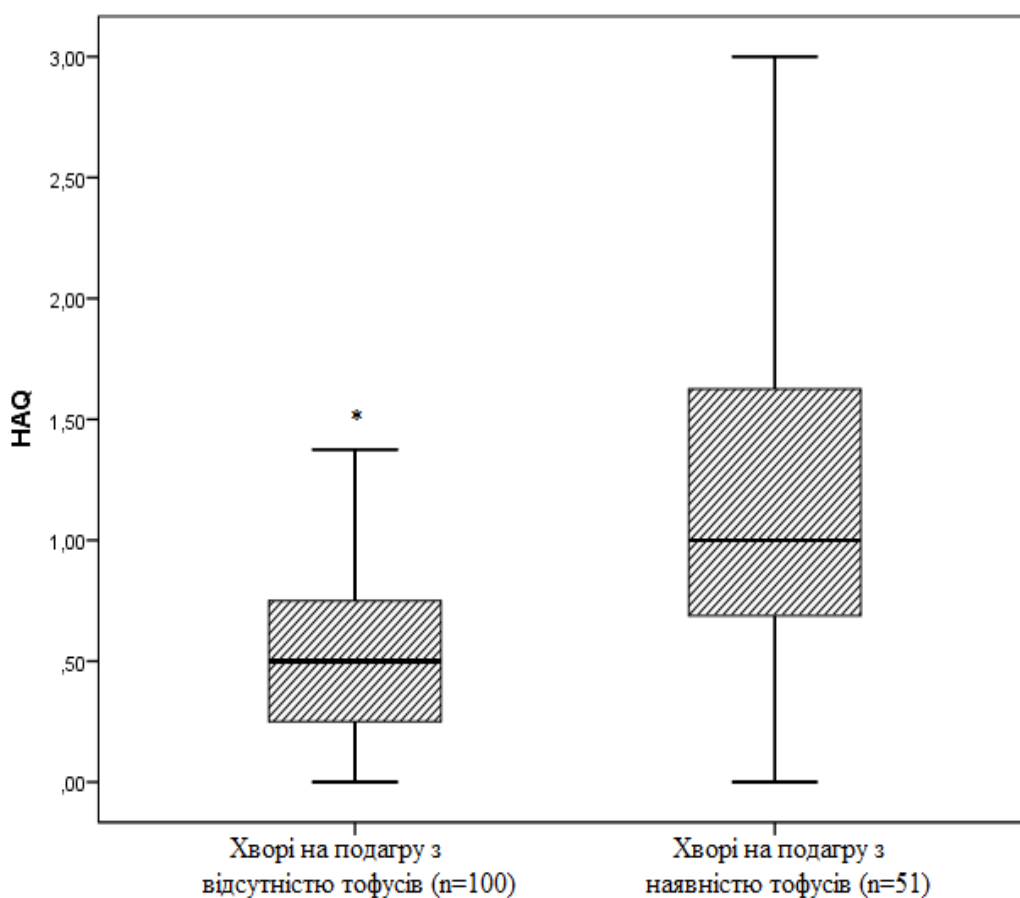


Рис. 2.3. Функціональна здатність за НАQ у хворих на подагру залежно від наявності тофусів. Примітка. Верхня і нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана. * – $p < 0,05$ стосовно групи хворих із наявністю тофусів.

2.3. Методи статистичної обробки отриманих результатів

Статистична обробка матеріалу проводилась із застосуванням універсальних статистичних програм «MS Excel» та «Statistica SPSS22 for Windows». Частота кількісних показників представлена в абсолютних (n) та відносних (%) частотах із указанням довірчого інтервалу (ДІ). Результати представлені у вигляді « $M \pm \sigma$ », де M – середнє значення, а σ – середнє квадратичне відхилення, а також у вигляді $Me [P_{25}; P_{75}]$, де Me – медіана, P_{25} ; P_{75} – 25-й та 75-й процентилі.

Для оцінки різниці між групами використовували параметричний t-критерій Ст'юдента, а при непараметричному розподілі – критерій Манна-Уїтні та дисперсійний аналіз Краскела-Уолліса (Kruskal-Wallis). Для визначення зв'язків між показниками застосовували кореляційний аналіз за Пірсоном та Спірманом. Порівняння двох незалежних груп за якісними показниками проводилося за точним критерієм Фішера (Fisher exact test, 2-tailed). Для порівняння трьох груп із нормальним розподілом застосовували однофакторний дисперсійний аналіз із поправкою Бонферроні. Для встановлення прогностичного значення показників визначали шансові відношення (OR, 95% ДІ). Проводили множинний лінійний регресійний аналіз із метою визначення залежності ознак і розраховували коефіцієнт регресії (β). Для оцінки предикторної потужності використовували ROC - аналіз. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$.

Використані критерії включення / виключення, клініко-лабораторні та статистичні методи дослідження дозволяють встановити клініко-патогенетичне значення дисадипокіємії та TLR 4 типу, оцінити їх зв'язок з перебігом захворювання та у якості предикторів резистентності до лікування.

2.4. Адаптація та валідація україномовної версії опитувальника Gout Impact Scale

Патологічні зміни, що мають місце у хворих при прогресуванні захворювання, призводять не лише до втрати працездатності, але й істотно змінюють як фізичний, так і психологічний стан пацієнтів, що в цілому проявляється значним зниженням їх ЯЖ [208]. Саме для оцінки впливу подагри на ЯЖ хворих і авторами (2006) було розроблено перший специфічний для захворювання опитувальник Gout Assessment Questionnaire (GAQ) [51]. Друга версія GAQ 2.0 була запропонована Hirsch і співавторами після перегляду й оптимізації попередньої версії [82]. На сьогодні опитувальник перекладений лише голландською мовою [183].

Саме тому метою нашого дослідження була розробка україномовної версії GAQ 2.0 шляхом крос-культуральної адаптації та подальшої його валідації.

Процедура перекладу здійснювалась згідно з рекомендаціями “Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures”, запропонованими Beaton [36]. Згідно з цими рекомендаціями переклад оригінального опитувальника був виконаний двома незалежними кваліфікованими перекладачами, після чого була створена узгоджена версія україномовного опитувальника GIS. Зворотній переклад був виконаний двома носіями англійської мови, які вільно спілкуються українською. Наступним кроком став контакт із розробниками оригінальної версії, схвалення попередніх етапів та кінцевої версії, яка була перевірена відповідно до концепції пілотного тестування. У пілотному тестуванні взяли участь п’ять хворих на подагру. Це були пацієнти різних вікових груп, з різною важкістю захворювання та різним освітнім рівнем. Учасникам спочатку було запропоновано заповнити анкету. Після закінчення їх просили оцінити інструкцію до опитувальника та чіткість формулювання запитань, прочитати вголос інструкції, питання та оцінити їх. Висновки були обговорені з

перекладачами щодо необхідності адаптації. Зрештою, в культуральній адаптації не було необхідності. Були внесені лише незначні стилістичні зміни.

У процесі остаточної валідизації взяли участь 41 хворий на подагру. Середній вік $51,7 \pm 10,0$ років, середня тривалість захворювання становила $8,7 \pm 5,6$ роки. Діагноз подагри встановлювався на основі критеріїв ACR/EULAR 2015 р. [142]. Всі пацієнти були поінформовані щодо мети дослідження та надали згоду на участь у дослідженні.

GAQ 2.0 являє собою самостійний опитувальник, що складається з 31 запитання, які розділені на два підрозділи. Перша частина – шкала впливу подагри GIS оцінює вплив подагри в п'яти категоріях: 4 запитання належать до категорії “загальний вплив подагри”, 2 інші запитання стосуються побічної дії ліків від подагри, 3 запитання наступної категорії стосуються ефективності лікування подагри, 11 запитань стосовно самопочуття під час нападу та 4 запитання щодо труднощів під час нападу подагри. Всі шкали GIS оцінюються окремо від 0 до 100 балів, причому більш високі значення вказують на більший вплив подагри.

У другому розділі пацієнти відзначають, чи були напади упродовж останнього року та якою мірою вплинула подагра на їх якість життя, фізичне, психічне здоров'я та біль у останні 4 тижні за 6-бальною шкалою Likert (1 – дуже сильно, 6 – не впливала). Їх також просили описати за 10-бальною шкалою, наскільки сильний біль вони відчували через подагру (1 – відсутність болю, 10 – нестерпний біль) та охарактеризувати активність захворювання (1 – відсутність активності, 10 – висока активність захворювання). Нами було оцінено лише 24 пункти, що стосувались GIS.

Функціональну здатність хворих оцінювали за Health Assessment Questionnaire (HAQ). Загальну ЯЖ оцінювали за опитувальником SF-36.

Оцінка валідності опитувальника була проведена шляхом зіставлення даних GIS із 8 категоріями HAQ та сумарним показником HAQ-DI, категоріями SF-36 і сумарними психічним і фізичним компонентами за допомогою кореляційного аналізу за Пірсоном.

Клініко-демографічна характеристика хворих

Вік, M±SD	51,7±10,0
Освіта n (%)	
вища	18 (43,9)
середня	23 (56,1)
Тривалість захворювання, M±SD	8,7±5,6
Кількість пацієнтів з тофусною подагрою, n (%)	16 (39,0)
Пацієнтів з кількістю тофусів, n (%)	
1–3	6 (37,5)
4–9	6 (37,5)
10 і більше	4 (25)
Пацієнтів з кількістю нападів подагри протягом останнього року, n (%)	
0	3 (7,3)
1–2	17 (41,5)
3–5	10 (24,4)
6–10	8 (19,5)
Більше 10	3 (7,3)
Частота коморбідних станів у хворих на подагру, n (%)	
Артеріальна гіпертензія	23 (56)
Ожиріння	8 (19)
Цукровий діабет	8 (19)
Ішемічна хвороба серця	11 (27)
Судинні катастрофи	3 (7)

Надійність україномовної версії за методом тест-ретест оцінювалась із 4-тижневим інтервалом з використанням міжрангового коефіцієнта кореляції (МКК). Прийнятним вважався МКК > 0,70. Також нами було проаналізовано

зв'язок між даними GIS та клініко-демографічними показниками хворих на подагру.

Аналіз демографічних показників обстежених хворих (окрім віку та тривалості захворювання, які вказані вище) показав (табл. 2.5.), що 18 (43,9 %) чоловіків мали вищу освіту, решта – середню. Більша частина опитаних (92,7 %) мали напади подагричного артриту протягом останнього року, причому більше ніж 5 нападів за останній рік мали 26,8 % пацієнтів. Тофуси було виявлено у 16 (39,0 %) пацієнтів, серед яких більше ніж 4 тофуси зафіксовано у 10 (62,5 %) обстежених. Середній рівень СК в сироватці крові становив $450,3 \pm 177,2$ мкмоль/л.

Більша частина хворих, а саме 26 (63,42 %) застосовували УЗТ з метою зниження рівня СК. У 56 % пацієнтів виявлено артеріальну гіпертензію (АГ), ожиріння – у 19 %, ЦД – у 19 %, ішемічну хворобу серця (ІХС) – у 27 %, судинні катастрофи в анамнезі – у 7 % обстежених.

При визначенні функціональної здатності пацієнтів було виявлено, що середнє значення НАQ становило $0,7 \pm 0,6$.

При дослідженні ЯЖ за допомогою опитувальника SF-36, з'ясувалось, що у хворих на подагру більше страждає фізичне здоров'я. Так, фізичне функціонування пацієнтів становило $58,5 \pm 24,4$, тоді як рольове фізичне функціонування було $29,9 \pm 42,7$, показник категорії болю становив $42,8 \pm 25,9$, загального здоров'я – $48,1 \pm 12,9$.

Сумарний фізичний компонент опитувальника SF-36 становив $37,4 \pm 9,9$. Серед категорій, що утворюють сумарний психологічний компонент найгірші дані відмічалися в категорії рольового емоційного функціонування – $42,2 \pm 46,6$, у той час як у категорії життєздатності він був $51,9 \pm 20,6$ та дещо вищі значення у категорії психічного здоров'я – $64,4 \pm 14,9$ і соціального функціонування – $70,4 \pm 22,8$. У цілому, психічне здоров'я пацієнтів страждало менше, і сумарний психологічний компонент становив $41,9 \pm 10,9$.

Показники ЯЖ та функціональної здатності у хворих на подагру

Показник	M±SD
HAQ (0-3)	0,7±0,6
SF-36	
Фізичне функціонування (PF)	58,5±24,4
Рольове фізичне функціонування (RP)	29,9±42,7
Інтенсивність болю (P)	42,8±25,9
Загальний стан здоров'я (GH)	48,1±12,9
Життєздатність (VT)	51,9±20,6
Соціальне функціонування (SF)	70,4±22,8
Вплив емоційного стану на функціонування (RE)	42,2±46,6
Психічне здоров'я (MH)	64,4±14,9
Сумарний фізичний компонент (SumPH)	37,4±9,9
Сумарний психічний компонент (SumMH)	41,9±10,9
Gout impact scale	
Загальний вплив подагри (GCO)	63,1±25,0
Побічні дії ліків від подагри (CMSE)	49,4±26,7
Ефективність лікування подагри (UGTN)	40,2±18,9
Самопочуття під час нападу (WBDA)	42,7±26,6
Труднощі під час нападу подагри (GCDA)	52,8±26,8
Загальна GIS (Total GIS)	49,64±24,8

Щодо опитувальника GIS, найбільший вплив було виявлено у категорії “загальний вплив подагри” – 63,1±25, найменший у категорії стосовно ефективності лікування подагри – 40,2±18,9. Проміжні значення відмічалися у категоріях, що стосуються побічної дії ліків від подагри – 49,4±26,7,

самопочуття під час нападу $-42,7 \pm 26,6$ і труднощів під час нападу подагри – $52,8 \pm 26,8$. Показник загальної GIS, що являє собою середнє арифметичне усіх категорій опитувальника, становив $49,64 \pm 24,8$ (табл. 2.6.).

Таблиця 2.7

Надійність GIS тесту-ретесту у 41 хворого на подагри

GIS	МКК	95 % ДІ	P
Загальний вплив подагри	0,78	0,63, 0,88	<0,001
Побічні дії ліків від подагри	0,88	0,79, 0,93	<0,001
Ефективність лікування подагри	0,75	0,58 0,85	<0,001
Самопочуття під час нападу	0,7	0,51 0,83	<0,001
Труднощі під час нападу подагри	0,80	0,65 0,88	<0,001

Примітки: 1. МКК - міжранговий коефіцієнт кореляції;

2. 95 % ДІ – довірчий інтервал.

Оцінка надійності GIS тесту-ретесту (табл. 2.7.) свідчила, що МКК є прийнятним для всіх категорій GIS (МКК=0,7-0,88) із $p < 0,001$.

Найбільш високим МКК виявився у категорії, що стосується побічної дії ліків від подагри – 0,88, найменшим у категорії, що оцінює самопочуття під час нападу – 0,7. Проміжні значення МКК були зареєстровані у категоріях стосовно загального впливу подагри, ефективності лікування подагри, труднощів під час нападу подагри та становили 0,78, 0,75 та 0,8 відповідно.

Так, аналіз зв'язку категорій GIS та НАQ (табл. 2.8.) виявив середньої сили позитивну кореляцію з більшістю категорій НАQ. У той час із категоріями опитувальника SF-36 зафіксований середньої сили негативний асоціативний зв'язок, причому кореляція однакової сили була виявлена як серед категорій SF-36, які формують фізичний компонент, так і серед категорій, які формують психічний компонент.

Зв'язок GIS з SF-36, HAQ та HAQ-DI

г	GCO	GMSE	UGTN	WBDA	GCDA
Категорії HAQ					
Одягання	0,45**	0,49**	0,30**	0,35**	0,36**
Вставання	0,58**	0,44**	0,31**	0,43**	0,5**
Прийом їжі	0,28*	0,31**	0,31**	0,41**	0,15
Прогулянка	0,35**	0,46**	0,54**	0,46**	0,32**
Гігієна	0,49**	0,49**	0,15	0,31**	0,42**
Досягання	0,56**	0,58**	0,30**	0,31**	0,47**
Стискання	0,25*	0,35**	0,24*	0,34**	0,27*
Активність	0,47**	0,61**	0,35**	0,28*	0,61**
HAQ	0,57**	0,62**	0,40**	0,62**	0,57**
Категорії SF-36					
PF	-0,55**	-0,61**	-0,30**	-0,39**	-0,48**
RP	-0,49**	-0,51**	-0,16	-0,24*	-0,40**
P	-0,41**	-0,59**	-0,20	-0,25*	-0,33**
GH	-0,40**	-0,37**	-0,38**	-0,42**	-0,36**
VT	-0,40**	-0,56**	-0,12	-0,29**	-0,37**
SF	-0,47**	-0,58**	-0,34**	-0,40**	-0,38**
RE	-0,47**	-0,42**	-0,22*	-0,36**	-0,47**
MH	-0,29**	-0,41**	-0,11	-0,24*	-0,35**
SumPH	-0,57**	-0,67**	-0,29**	-0,37**	-0,47**
SumMH	-0,47**	-0,53**	-0,23*	-0,38**	-0,47**

Примітки: 1. * – достовірні відмінності $p < 0,05$;

2. ** – достовірні відмінності $p < 0,01$.

Аналіз зв'язку GIS із клініко-демографічними показниками (табл. 2.9.) засвідчив, що всі категорії GIS статистично достовірно корелювали з кількістю нападів протягом останнього року, кількістю вражених суглобів і кількістю тофусів. У чотирьох категоріях, окрім категорії щодо ефективності лікування подагри, виявлено середньої та малої сили позитивний зв'язок із тривалістю захворювання. Показники категорій, що стосуються побічної дії ліків від подагри, самопочуття під час нападу, труднощів під час нападу подагри, асоціювалися з наявністю тофусів та рівнем СК в крові. Однак достовірно значимого зв'язку даних GIS з віком не було виявлено.

**Зв'язок GIS із клініко-демографічними показниками у хворих на подагру
(n=41)**

Показник	GCO	GMSE	UGTN	WBDA	GCDA
Вік	0,10	-0,01	0,08	-0,01	-0,04
Тривалість захворювання	0,46**	0,35**	0,14	0,33**	0,24*
Кількість нападів протягом останнього року	0,34**	0,43**	0,26*	0,33**	0,44**
Наявність тофусів	0,14	0,28*	0,19	0,30**	0,27*
Кількість тофусів	0,31**	0,50**	0,43**	0,39**	0,33**
Кількість уражених суглобів	0,39**	0,49**	0,57**	0,53**	0,44**
Рівень СК	0,21	0,33**	0,07	0,27*	0,38**

Примітки: 1. * – достовірні відмінності $p < 0,05$;

2. ** – достовірні відмінності $p < 0,01$.

GIS є єдиним специфічним для хвороби опитувальником, який оцінює вплив подагри на функціонування та стан здоров'я та дозволяє отримати інформацію про різні аспекти захворювання як клінічні та лабораторні прояви, так і оцінити лікування (ефективність, побічні ефекти).

На основі взаємозв'язків між категоріями GIS та даними ЯЖ за SF-36; функціональним показником за опитувальником HAQ; на основі зв'язку даних категорій шкали GIS та клініко-демографічних показників (а саме з тривалістю захворювання, кількістю нападів протягом останнього року, кількістю уражених суглобів, наявністю тофусів, кількістю тофусів, рівнем СК в сироватці крові) шкала впливу подагри GIS заслуговує на впровадження, оскільки дозволяє стандартизувати суб'єктивний показник оцінки впливу подагри на різні аспекти життя пацієнта.

Таким чином, україномовна версія єдиного специфічного опитувальника для хворих на подагру GIS має достатній рівень надійності та валідності і

може використовуватись у лікувальній практиці та з науковою метою. Опитувальник GIS є перспективним інструментом для оцінки ЯЖ, що пов'язана зі здоров'ям хворих на подагру.

Дані, наведені в цьому розділі, опубліковані у статті:

1. Станіславчук МА, Орлова ІВ, Гунько ІП. Крос-культуральна адаптація та валідизація україномовної версії Gout Impact Scale. Український ревматологічний журнал. 2017;4(70):42-46. *(Особистий внесок: обстеження хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*

РОЗДІЛ 3

ПОШИРЕНІСТЬ ТА ОСОБЛИВОСТІ ДИСАДИПОКІНЕМІЇ У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ: ЗВ'ЯЗОК ІЗ КЛІНІКО-ДЕМОГРАФІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ Й АКТИВНІСТЮ ЗАХВОРЮВАННЯ

3.1. Вміст лептину й адипонектину в сироватці крові у хворих на подагру: зв'язок із клініко-демографічними показниками

В останні роки є вагомим питання щодо ролі адипокінів у розвитку аутоімунних і запальних ревматичних захворювань. Показано, що у хворих на ревматоїдний артрит реєструються підвищені рівні лептину та знижені рівні адипонектину, а також наявна асоціація між цими адипокінами та активністю захворювання [19; 187]. Аналогічні дані стосовно рівнів лептину та адипонектину були отримані у хворих із псоріатичним артритом [212]. Наявні відомості й про те, що лептин позиціонує себе як прозапальний цитокін при системному червоному вовчаку [201], ревматоїдному артриті [45], псоріазі [96], остеоартриті [86]. Щодо хворих на подагру, то відсутні дані про зміни рівнів адипокінів, не вивчений вплив лептину та адипонектину на перебіг захворювання, їх взаємодія з активністю запального процесу.

Саме тому метою цього фрагменту роботи було вивчення вмісту лептину й адипонектину в сироватці хворих на подагру залежно від перебігу та активності захворювання, а також оцінка їх діагностичної цінності.

Дослідження адипокінового статусу хворих на подагру включало визначення сироваткового вмісту лептину (нг/мл) та адипонектину (мкг/мл). Оцінка виразності дисадипокінемії розраховувалася як співвідношення між вмістом адипонектину та лептину (А/Л) і подавалось у вигляді десяткового логарифму ($\lg A/L$).

Спочатку ми оцінили вміст лептину, адипонектину й інтегрального показника дисадипокінемії $\lg A/L$ у хворих на подагру та порівняли його з референтними показниками у практично здорових осіб.

Результати досліджень показали, що група хворих на подагру достовірно відрізняється від контрольної групи за вмістом лептину. Рівень лептину в сироватці крові практично здорових осіб виявився в межах від 1,35 до 5,91 нг/мл (95 % CI) з медіаною та інтерквартильним інтервалом – 2,68 [2,03; 3,57] нг/мл (табл. 3.1.). Рівень лептину у хворих на подагру коливався в межах від 2,06 до 18,15 нг/мл (95 % CI) з медіаною 5,77 та інтерквартильним інтервалом [3,44; 7,49] нг/мл і за середніми величинами був у 2,18 рази вищим, ніж у групі контролю [12].

Таблиця 3.1

**Вміст лептину, адипонектину та інтегрального показника
дисадипокінемії у хворих на подагру**

Групи		M±σ	Me	Процентилі					
				P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
Лептин, нг/мл									
1	Контрольна група, n=31	3,01±1,36	2,68	1,35	1,45	2,03	3,57	5,49	5,91
2	Хворі на подагру, n=151	6,56±4,31*	5,77	2,06	2,23	3,44	7,49	12,14	18,15
Адипонектин, мкг/мл									
1	Контрольна група, n=31	7,10±2,86	6,47	3,61	4,21	4,93	8,42	12,52	14,05
2	Хворі на подагру, n=151	3,33±1,87*	2,55	1,14	1,4	2,0	4,3	6,63	7,22
lg A/Л									
1	Контрольна група, n=31	3,38±0,08	3,39	3,20	3,23	3,35	3,42	3,50	3,57
2	Хворі на подагру, n=151	2,71±0,46*	2,66	2,00	2,06	2,34	3,1	3,42	3,5

Примітка. * – p<0,001 між групами 1 та 2.

Дослідження рівня адипонектину в сироватці крові хворих на подагру та контрольній групі також засвідчило суттєві відмінності вмісту цього адипокіну. Вміст адипонектину в сироватці крові у практично здорових осіб коливався в межах від 3,61 до 14,05 мкг/мл (95 % CI) з медіаною

інтерквартильним інтервалом – відповідно 6,47 [4,93; 8,42] мкг/мл, тоді як у хворих на подагру він виявився в межах від 1,14 до 7,22 мкг/мл (95 % CI) з медіаною та інтерквартильним розподілом 2,55 [2,0; 4,3] і за середніми величинами був нижчим у 2,53 раза, ніж у групі контролю.

Розрахунок інтегрального показника дисадипокінемії засвідчив, що у хворих на подагру логарифмоване співвідношення сироваткових рівнів адипонектину та лептину ($\lg A/L$) коливалося в межах від 2,00 до 3,5 (95 % CI) з медіаною 2,66 та інтерквартильним інтервалом [2,34; 3,1], у практично здорових чоловіків ці показники були в межах від 3,2 до 3,57 (95% CI) з медіаною та інтерквартильним інтервалом – 3,39 [3,35; 3,42]. За середніми величинами у контрольній групі показник $\lg A/L$ виявився вищим у 1,24 раза.

Дослідження адипокінового профілю засвідчили, що у хворих на подагру спостерігалось підвищення на 54 % рівня лептину з одночасним зниженням на 53 % рівня адипонектину в крові та зниженням інтегрального показника дисадипокінемії на 22 % відносно групи контролю. При цьому гіперлептинемія (рівень лептину $>5,9$ нг/мл) виявлялась у 49,7 % осіб, гіпоадипонектинемія (рівень адипонектину $<3,6$ мкг/мл) – у 66,9 % та дисадипокінемія ($\lg A/L <3,2$) – у 82,1 %.

Нами проаналізовано також рівні лептину, адипонектину та їх логарифмованого співвідношення у хворих на подагру залежно від наявності тофусів (рис. 3.1–3.3).

Аналіз рівня лептину (рис. 3.1) засвідчив достовірні відмінності між групами хворих на подагру з наявністю або відсутністю тофусів і контрольною групою. У хворих на подагру з наявністю тофусів медіана й інтервал [P_{25} ; P_{75}] для рівня лептину відповідали діапазону 9,7 [7,2; 13,2] нг/мл, у хворих на подагру без тофусів – 4,1 [2,4; 5,9], у практично здорових осіб – 2,7 [2,0; 3,6].

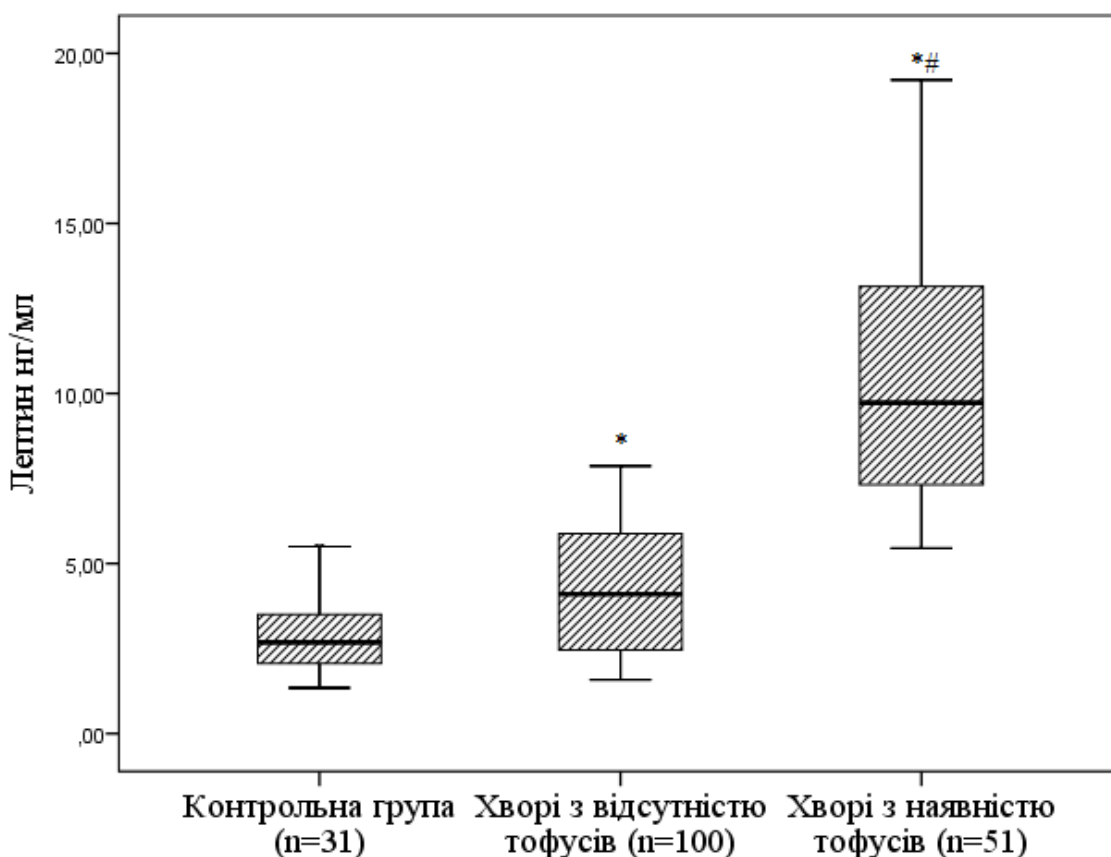


Рис. 3.1. Рівні лептину в осіб контрольної групи й у хворих на подагру залежно від наявності тофусів. Примітка. Верхня та нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана. * – $p < 0,001$ відносно групи хворих з наявністю тофусів, # – $p < 0,001$ відносно групи хворих без тофусів.

Результати процентильного розподілу рівня адипонектину показали також достовірні відмінності між групами хворих і контрольною групою (рис. 3.2). Так, у хворих на подагру з наявністю тофусів рівень адипонектину був найнижчим і становив 1,8 [1,4; 2,5] мкг/мл. Деяко вищі показники виявилися у хворих на подагру без наявності тофусів – 3,4 [2,5; 5,4] мкг/мл (відмінності між групами достовірні $p < 0,001$). Найвищий рівень адипонектину був зафіксований у осіб контрольної групи – 6,5 [4,9; 8,4] мкг/мл, і він перевищував цей показник у хворих на подагру майже в 2,5 раза.

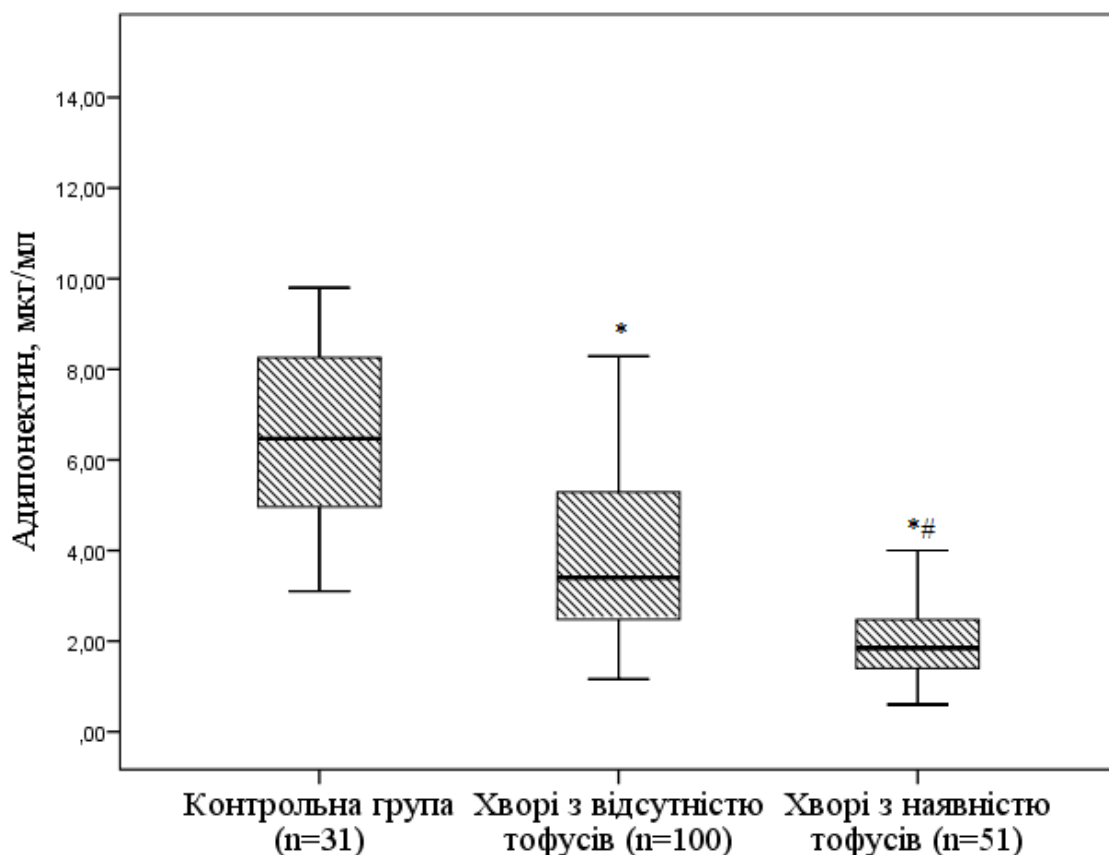


Рис. 3.2. Рівні адипонектину в осіб контрольної групи та у хворих на подагру залежно від наявності тофусів. Примітка. Верхня та нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана. * – $p < 0,001$ відносно групи хворих з наявністю тофусів, # – $p < 0,001$ відносно групи хворих без тофусів.

Аналіз логарифмованого відношення А/Л (рис. 3.3) засвідчив достовірні відмінності між групами хворих і контрольною групою. З'ясувалось, що у практично здорових осіб медіана та міжквартильний інтервал [P_{25} ; P_{75}] відповідали діапазону 3,39 [3,35; 3,42], тоді як у хворих на подагру без тофусів – 2,93 [2,63; 3,21], а у хворих із наявністю тофусів – 2,2 [2,0; 2,5] (відмінності між групами хворих достовірні $p < 0,001$).

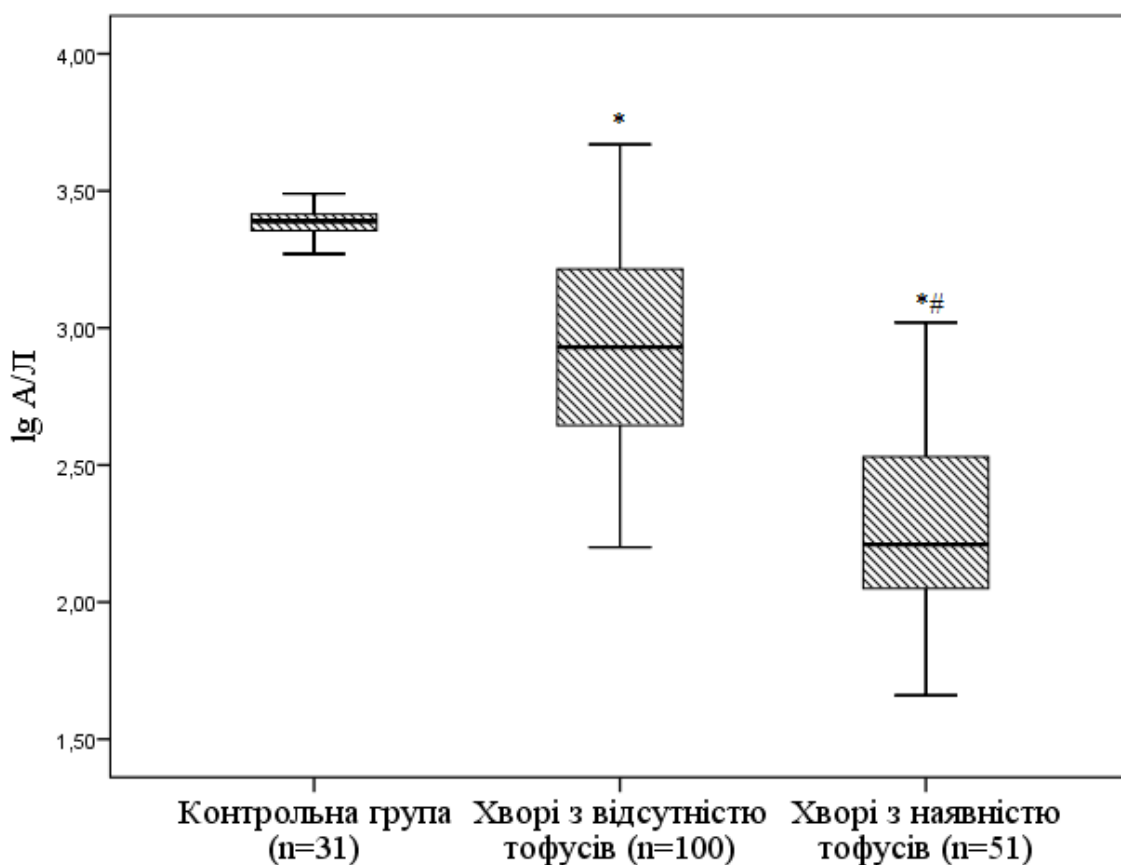


Рис. 3.3. Логарифмоване співвідношення А/Л у осіб контрольної групи та у хворих на подагру залежно від наявності тофусів. Примітка. Верхня та нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана. * – $p < 0,001$ відносно групи хворих з наявністю тофусів, # – $p < 0,001$ відносно групи хворих без тофусів.

Оскільки порушення адипокінового статусу були більш виразними у пацієнтів із наявністю тофусів, ми провели аналіз частоти гіперлептинемії, гіпоадипонектинемії та дисадипокінемії у хворих на подагру в залежності від наявності тофусів. Виявилось, що у хворих із наявністю тофусів частота гіперлептинемії (рівень лептину $> 5,91$ нг/мл), гіпоадипонектинемії (рівень адипонектину $< 3,61$ мкг/мл) та дисадипокінемії ($\lg A/L < 3,2$) була достовірно вищою і становила 98; 92; та 100 % (рис. 3.4). У хворих із відсутністю тофусів частота гіперлептинемії, гіпоадипонектинемії та дисадипокінемії була нижчою і становила відповідно 25; 54; та 73 %.

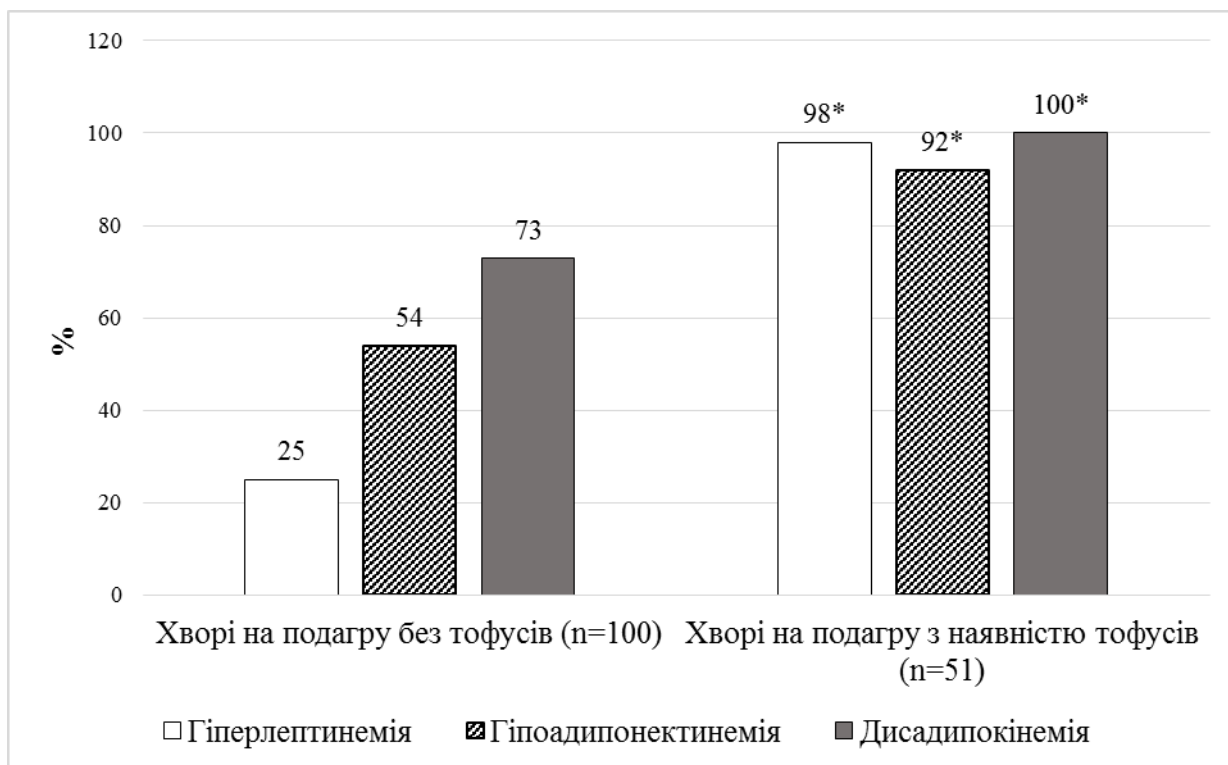


Рис. 3.4. Частота гіперлептинемії, гіпоадипонектинемії та дисадипокінемії у хворих на подагру залежно від наявності тофусів. Примітка: * – достовірні відмінності стосовно групи хворих без наявності тофусів ($p < 0,05$).

Аналіз адипокінового профілю в осіб контрольної групи та хворих на подагру залежно від ІМТ (табл. 3.2) засвідчив достовірні відмінності між рівнями лептину, адипонектину та логарифмованого співвідношення А/Л.

Таблиця 3.2

Адипокіновий профіль у осіб контрольної групи та хворих на подагру в залежності від ІМТ

Показники	Контрольна група	Хворі на подагру		р ANOVA
	ІМТ $< 30 \text{ кг/м}^2$ (n=31)	ІМТ $< 30 \text{ кг/м}^2$ (n=49)	ІМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ (n=102)	
Лептин (нг/мл)	$3,01 \pm 1,36$	$4,3 \pm 3,2$	$7,7 \pm 4,4$	0,000
Адипонектин (мкг/мл)	$7,10 \pm 2,86$	$4,1 \pm 1,8$	$2,9 \pm 1,8$	0,000
lg А/Л	$3,38 \pm 0,08$	$3,01 \pm 0,36$	$2,57 \pm 0,44$	0,000

Так, у хворих із $IMT < 30 \text{ кг/м}^2$ показники адипокінового статусу достовірно відрізнялись від таких у хворих на подагру з $IMT > 30 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,000$, ANOVA).

Згідно з кватильним розподілом сироваткового вмісту лептину хворі на подагру були розділені на 4 групи: 1-й кватиль включав 36 хворих (з рівнем показника $< 3,44 \text{ нг/мл}$), 2-й кватиль – 37 осіб (від 3,44 до 5,77 нг/мл), 3-й кватиль – 36 осіб (від 5,77 до 7,49 нг/мл) та 4-й кватиль – 42 особи ($> 7,49 \text{ нг/мл}$).

Згідно з кватильним розподілом за рівнем адипонектину хворі на подагру були розподілені на 4 групи: 1-й кватиль – 34 особи (з рівнем показника $< 2,00 \text{ мкг/мл}$), 2-й кватиль – 44 особи (2,0-2,55 мкг/мл), 3-й кватиль – 37 осіб (2,55-4,30 мкг/мл) та 4-й кватиль ($> 4,30 \text{ мкг/мл}$).

А також хворі були розподілені на 4 групи згідно з логарифмованим співвідношенням А/Л: 1-й кватиль – 37 осіб (з показником $\lg A/L < 2,34$), 2-й кватиль – 37 осіб ($\lg A/L 2,34-2,66$), 3-й кватиль – 39 осіб ($\lg A/L 2,66-3,10$) та 4-й кватиль ($\lg A/L > 3,1$) відповідно.

При аналізі кватильного розподілу антропометричних показників залежно від адипокінового статусу були виявлені певні закономірності (табл. 3.3). Зі зростанням вмісту лептину в сироватці крові, зменшенням вмісту адипонектину та зниженням $\lg A/L$ у хворих на подагру спостерігалось підвищення IMT , OT та OT/OC . Так, у хворих із рівнем лептину $> 7,49 \text{ нг/мл}$ (4-й кватиль) показники IMT , OT та OT/OC були достовірно вищими на 16,5; 15,8 та 7,5 % ніж у хворих із рівнем лептину $< 3,44 \text{ нг/мл}$ (1-й кватиль).

У хворих з рівнем адипонектину $< 2,00 \text{ мкг/мл}$ (1-й кватиль) показники IMT , OT та OT/OC були на 10,8; 9,2 та 5,7 % вищими, ніж у хворих із рівнем $> 4,30 \text{ мкг/мл}$ (4-й кватиль). Наростання дисадипокінемії асоціювалось зі збільшенням антропометричних показників. Так, у хворих зі співвідношенням $A/L < 2,34$ (1-й кватиль) показники IMT , OT та OT/OC були достовірно вищими на 15,8; 13,9 та 8,5 %, ніж у хворих із $\lg A/L > 3,1$ (4-й кватиль).

**Квартильний розподіл антропометричних показників у хворих на подагру
залежно від адипокінового статусу**

Показник	Квартиль	ІМТ, кг/м ²	ОТ, см	ОТ/ОС
		М±σ	М±σ	М±σ
Лептин (нг/мл)	Q ₁ (n=37)	29,6±2,1	95,0±8,5	0,93±0,08
	Q ₂ (n=39)	30,7±2,8*	98,3±11,9	0,96±0,09
	Q ₃ (n=40)	32,9±3,1* [#]	102,5±10,7	0,99±0,06
	Q ₄ (n=35)	34,5±3,1* ^{&}	110,4±12,1* ^{#&}	1,0±0,08* ^{#&}
Адипонектин (мкг/мл)	Q ₁ (n=34)	33,8±3,0	106,6±10,8	1,0±0,07
	Q ₂ (n=44)	32,2±3,4*	101,6±12,1	0,98±0,07
	Q ₃ (n=37)	31,0±2,7	100,0±11,7	0,96±0,09
	Q ₄ (n=36)	30,5±3,4* [#]	97,6±12,5*	0,95±0,10*
lg А/Л	Q ₁ (n=37)	34,5±3,1	109,5±11,6	1,02±0,08
	Q ₂ (n=37)	32,5±2,9*	101,8±10,5*	0,98±0,08*
	Q ₃ (n=39)	30,8±3,1*	98,5±13,3	0,96±0,08
	Q ₄ (n=38)	29,8±2,4* [#]	96,1±8,4* [#]	0,94±0,09* [#]

Примітки: 1. * – достовірні відмінності стосовно Q₁; p<0,05;

2. # – достовірні відмінності стосовно Q₂; p<0,05;

3. & – достовірні відмінності стосовно Q₃; p<0,05.

На наступному етапі ми провели квартильний аналіз клініко-демографічних показників хворих на подагру залежно від вмісту лептину, адипонектину та логарифмованого співвідношення А/Л. Клініко-демографічна характеристика хворих на подагру залежно від квартильного розподілу сироваткового рівня лептину наведена в табл. 3.4.

Встановлено, що зміни сироваткового рівня лептину у хворих на подагру не залежали від віку – середній вік хворих 2-го та 3-го квартилів майже не відрізнявся від показника 1-го квартилю. За співвідношенням осіб різних вікових категорій усі квартильні групи були репрезентативні між собою. Основну частку в усіх квартильних групах становили хворі на подагру середнього віку (від 44 до 60 років) від 53,8 % до 71,4 %.

З підвищенням вмісту лептину спостерігалось зростання тривалості захворювання. З'ясувалось, що квартильні лептинові групи відрізняються за клінічними параметрами. Від 1-го до 4-го квартилю відмічалось зростання частки хворих із III рентгенологічною стадією: так, у 1-му квартилі таких хворих було лише 13,5 %, тоді як у 4-му квартилі – 77,1 %.

Під час аналізу квартильного розподілу сироваткового рівня лептину хворих на подагру за кількістю уражених суглобів відмічалися достовірні міжгрупові відмінності між 2-м, 3-м і 4 квартилем. Так у 2-му квартилі кількість уражених суглобів у середньому становила $5,23 \pm 3,1$, у 3-му – $8,8 \pm 5,0$, у 4-му – $13,4 \pm 4,8$, тоді як медіана й інтерквартильний інтервал виявився 4,0 [3,0; 8,0], 8,0 [6,0; 10,7] та 13,0 [11,0; 15,0] відповідно.

Зі зростанням вмісту лептину в сироватці крові відмічалось збільшення кількості нападів подагричного артрити за останні 12 місяців.

Також від 1 квартилю до 4 квартилю вірогідно зростала частка хворих із наявністю тофусів та кількість хворих із більшою кількістю тофусів.

Показники функціональної здатності за НАQ хворих на подагру 3-го та 4-го квартилів були достовірно вищими, ніж у хворих 1-го та 2-го квартилів. Зростання рівня лептину супроводжувалось і збільшенням інтенсивності болю за ВАШ у 3-му та 4-му квартилях, тоді як показники 1-го та 2-го квартилів майже не відрізнялись між собою.

Таким чином, підвищення вмісту лептину в сироватці крові супроводжувалось збільшенням клінічної важкості захворювання.

Таблиця 3.4

Клініко-демографічна характеристика в залежності від квартильного розподілу лептину

Показники		Розподіл хворих за вмістом лептину (нг/мл)			
		<3,44	3,44-5,77	5,77 -7,49	>7,49
		Q ₁ (n=37)	Q ₂ (n=39)	Q ₃ (n=40)	Q ₄ (n=35)
Вік, роки	M±σ	51,4±10,9	51,8±11,2	51,3±6,9	55,2±6,2 ^{&}
<44 років	n (%)	10 (27,0)	9 (23,1)	5 (12,5)	1 (2,9)
44-60 років	n (%)	20 (54,0)	21 (53,8)	31 (77,5)	25 (71,4)
>60 років	n (%)	7 (19,0)	9 (23,1)	5 (12,5)	9 (25,7)
Тривалість захворювання	M±σ	6,5±4,9	6,2±5,0	10,5±6,8 ^{*#}	12,9±7,3 ^{***#}
Рентгенологічна стадія: I	n (%)	6 (16,2)	6 (15,4)	2 (5,0)	0 (0)
II		26 (70,3)	26 (66,7)	18 (45,0)	8 (22,9)
III		5 (13,5)	7 (17,9)	20 (50,0)	27 (77,1)
Кількість нападів за останній рік	M±σ	2,7±1,7	2,8±1,9	4,5±2,6 ^{*#}	5,3±3,4 ^{***#}
Кількість уражених суглобів	M±σ	5,21±3,9	5,23±3,1	8,8±5,0 ^{***#}	13,4±4,8 ^{***#&}
Наявність тофусів	n (%)	0 (0)	1(1,9)	13 (25,5)	37 (72,6)
Кількість тофусів	M±σ	0,0	0,4±2,4	7,8±15,7 ^{*#}	18,9±16,6 ^{***#&}
HAQ	M±σ	0,54±0,57	0,54±0,51	0,86±0,66 ^{*#}	1,2±0,77 ^{*#&}
ВАШ, см	M±σ	4,9±2,6	4,2±2,3	5,9±2,1 ^{*#}	7,0±1,5 ^{*#&}

Примітки: 1. * – p<0,05 та ** – p<0,001 відносно квартилю 1;

2. # – p<0,05 та ## – p<0,001 відносно квартилю 2;

3. & – p<0,05 та && – p<0,001 відносно квартилю 3.

Також ми провели квартильний аналіз клініко-демографічних показників залежно від сироваткового вмісту адипонектину (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Клініко-демографічна характеристика в залежності від квартильного розподілу адипонектину

Показники		Розподіл хворих за вмістом адипонектину (мкг/мл)			
		<2,00	2,0-2,55	2,55-4,30	>4,30
		Q ₁ (n=34)	Q ₂ (n=44)	Q ₃ (n=37)	Q ₄ (n=36)
Вік, роки	M±σ	53,6±6,6	53,3±3	50,4±9,7	52,1±11,9
<44 років	n (%)	3 (8,8)	3 (6,8)	9 (24,3)	10 (27,8)
44-60 років	n (%)	25 (73,6)	34 (77,3)	24 (64,9)	15 (41,7)
>60 років	n (%)	6 (17,6)	7 (15,9)	4 (10,8)	11 (30,5)
Тривалість захворювання	M±σ	11,1±6,9	10,9±7,7	8,1±5,6*	5,7±4,3***#&
Рентгенологічна стадія: I	n (%)	1 (2,9)	3 (6,8)	3 (8,1)	7 (19,4)
II		11 (32,4)	19 (43,2)	23 (62,2)	25 (69,5)
III		22 (64,7)	22 (50)	11 (29,7)	4 (11,1)
Кількість нападів протягом року	M±σ	4,8±3,0	4,5±3,1	3,7±2,3	2,4±1,4***#&
Кількість вражених суглобів	M±σ	12,4±8,1	8,1±4,9**	6,6±4,4**	5,4±4,6***#
Наявність тофусів	n (%)	28 (54,9)	15 (29,4)	6 (11,8)	2 (3,9)
Кількість тофусів	M±σ	12,5±14,3	7,5±16,0	4,4±11,8	2,1±11,8*
HAQ	M±σ	1,0±0,7	0,8±0,7	0,7±0,8	0,5±0,6*
ВАШ, см	M±σ	6,6±1,6	5,9±2,3	4,6±2,5*#	4,7±2,6*

Примітки: 1. * – p<0,05 та ** – p<0,001 відносно квартилю 1;

2. # – p<0,05 та ## – p<0,001 відносно квартилю 2;

3. & – p<0,05 та && – p<0,001 відносно квартилю 3.

Встановлено, що зміна рівнів адипонектину у хворих на подагру не залежала від віку і всі групи хворих на подагру були репрезентативними за віковим розподілом, у той час, як зростання тривалості захворювання супроводжувалось зменшенням рівня адипонектину.

Під час аналізу розподілу рентгенологічних стадій за квантилями адипонектину виявлено, що найбільше хворих із III рентгенологічною стадією накопичувалось у 1-му квантилі, в той час, як найменша кількість хворих із цією ж стадією була в 4-му квантилі.

Середня кількість загострень подагричного артрити за останні 12 місяців у хворих у 4-му квантилі була у 2 рази меншою, ніж у хворих в 1-му квантилі. Спостерігалось поступове зменшення кількості уражених суглобів від 1-го до 4-го квантилю – з 4,0 [2,0; 8,5] до 12,0 [9,0; 15,00].

Частка хворих із наявністю тофусів та середня кількість тофусів зменшувалась із 1-го до 4-го квантилю.

Зростання вмісту адипонектину в сироватці крові супроводжувалось зменшенням функціональної здатності за НАQ з 1-го до 4-го квантилю. Інтенсивність болю за ВАШ була найбільшою у хворих, що накопичувались у 1-му квантилі - $6,6 \pm 1,6$ см, у хворих у 2-му квантилі цей показник становив $5,9 \pm 2,3$ см, у той час, як між показниками інтенсивності болю у хворих 3-го та 4-го квантилю не виявлялось достовірних відмінностей.

На наступному етапі був проведений квантильний аналіз клініко-демографічних показників хворих на подагру залежно від інтегрального показника дисадипокінемії lg A/Л.

Виявилось, що зростання логарифмованого співвідношення A/Л не залежало від віку (табл. 3.6). Розподіл різних вікових категорій засвідчив, що найбільша частка хворих на подагру у кожному квантилі середнього віку 44–60 років, кількість яких коливається від 44,7 до 67,6 %. Зростання тривалості захворювання супроводжувалось зниженням lg A/Л.

Таблиця 3.6

Клініко-демографічна характеристика в залежності від квартильного розподілу показника lg A/Л

Показники		Розподіл хворих за показником lg A/Л			
		(<2,34)	(2,34-2,66)	(2,66-3,10)	(>3,1)
		1 квартиль n=37	2 квартиль n=37	3 квартиль n=39	4 квартиль n=38
Вік, роки	M±σ	54,5±7,0	52,6±7,5	51,6±9,3	50,89±11,9
<44 років	n (%)	3 (8,1)	2 (5,4)	8 (20,5)	12 (31,6)
44-60 років	n (%)	25 (67,6)	31 (83,8)	25 (64,1)	17 (44,7)
>60 років	n (%)	9 (24,3)	4 (10,8)	6 (15,4)	9 (23,7)
Тривалість захворювання	M±σ	12,6±7,4	11,1±7,3	6,7±4,4 ^{***}	5,8±4,7 ^{***#}
Рентгенологічна стадія: I		1 (2,7)	2 (5,4)	2 (5,1)	9 (23,7)
II		10 (27,0)	14 (37,8)	29 (74,4)	25 (65,8)
III		26 (70,3)	21 (56,8)	8 (20,5)	4 (10,5)
Кількість нападів протягом року	M±σ	5,2±3,4	4,8±2,8	3,2±1,8 [#]	2,4±1,6 ^{***#} &
Кількість уражених суглобів	M±σ	12,7±4,9	9,05±5,3 [*]	5,8±3,7 ^{***}	4,9±4,0 ^{***#}
Наявність тофусів	n (%)	34 (66,7)	14 (27,5)	3 (5,8)	0 (0)
Кількість тофусів	M±σ	15,8±16,2	8,7±16,5	2,1±11,4 ^{***}	0 ^{***#}
HAQ	M±σ	1,1±0,7	0,9±0,8	0,6±0,5 [#]	0,5±0,7 [#]
ВАШ, см	M±σ	6,7±1,7	6,1±2,1	4,4±2,2 [#]	4,6±2,7 [#]

Примітки: 1. * – p<0,05 та ** - p<0,001 відносно квартилю 1;

2. # – p<0,05 та *** – p<0,001 відносно квартилю 2;

3. & – p<0,05 та && – p<0,001 відносно квартилю 3.

При аналізі розподілу за рентгенологічною стадією з'ясувалось, що найбільша кількість хворих - 70,3 % із III рентгенологічною стадією виявилась у хворих із низьким показником $\lg A/L < 2,34$.

Зменшення співвідношення A/L асоціювалось зі збільшенням важкості клінічної картини захворювання. Про це свідчить накопичення в 1-му квартилі хворих із одночасно великою кількістю атак подагричного артриту протягом року, кількістю уражених суглобів, кількістю тофусів.

Зниження $\lg A/L$ супроводжувалось поступовим підвищенням показників функціональної здатності за НАQ та інтенсивності болю за ВАШ, які були вірогідно більш високими в 1-му та 2-му квартилях у порівнянні з 3-м та 4-м квартилями.

На наступному етапі ми провели оцінку зв'язку адипокінового профілю з обміном СК (табл. 3.7). Виявилось, що підвищення вмісту лептину в сироватці крові супроводжувалось зростанням рівня СК в крові, зменшенням екскреції СК з сечею за добу та зниженням кліренсу СК. Так, у хворих із рівнем лептину вищим ніж $> 7,49$ нг/мл (4-й квартиль) рівень СК в сироватці крові був $556,2 \pm 113,8$ мкмоль, а екскреція СК за добу становила $2514,9 \pm 832,5$ мкмоль/л, тоді як у хворих з низьким рівнем лептину $< 3,4$ (1-й квартиль) СК сироватки крові була на рівні $418,2 \pm 118,3$ мкмоль/л, а екскреція СК сечі за добу становила $3143,3 \pm 1216,9$ мкмоль/л. З підвищенням рівня лептину спостерігалось зниження кліренсу СК. У хворих із рівнем лептину вищим ніж $7,49$ нг/мл кліренс СК був достовірно нижчим, ніж у хворих із рівнем лептину $< 3,4$ (1-й квартиль).

З'ясувалось, що зі зростанням вмісту адипонектину в крові спостерігалось зниження рівня урикемії, зростання урикозурії та підвищення кліренсу СК. Зокрема, у хворих із низьким рівнем адипонектину, меншим ніж $2,0$ мкг/мл (1-й квартиль) рівень СК в крові становив $558,6 \pm 109,1$ мкмоль/л, добова екскреція СК становила $2628,6 \pm 921,4$ мкмоль/л, кліренс СК був на рівні $4,9 \pm 2,2$ мл/хв, тоді як у хворих із рівнем адипонектину більшим ніж $4,3$ мкг/мл

(4-й кuartиль) ці показники статистично відрізнялись і були відповідно $416,8 \pm 102,2$ мкмоль/л, $3292,2 \pm 1142$ мкмоль/л, $8,1 \pm 3,8$ мл/хв.

Таблиця 3.7

**Квартильний розподіл показників пуринового обміну залежно від
адипокінового профілю у хворих на подагру**

Показник	Квартиль	СК в крові, мкмоль/л	Добова екскреція СК, мкмоль/л	Кліренс СК, мл/хв
		$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$
Лептин (нг/мл)	Q ₁ (n=37)	417,1 $\pm$ 116,8	3177,0 $\pm$ 1217,3	7,8 $\pm$ 3,7
	Q ₂ (n=39)	444,0 $\pm$ 93,4	3076,0 $\pm$ 1063,7	7,3 $\pm$ 3,3
	Q ₃ (n=40)	490,1 $\pm$ 105,6*	2702,3 $\pm$ 903,6	5,6 $\pm$ 2,3*
	Q ₄ (n=35)	562,9 $\pm$ 118,6* ^{#&}	2500,6 $\pm$ 625,7*	4,8 $\pm$ 2,3* [#]
Адипонектин (мкг/мл)	Q ₁ (n=34)	558,6 $\pm$ 109,1	2628,6 $\pm$ 921,3	4,9 $\pm$ 2,2
	Q ₂ (n=44)	477,9 $\pm$ 127,4*	2740,7 $\pm$ 865,8	6,3 $\pm$ 3,1
	Q ₃ (n=37)	460,4 $\pm$ 99,1*	2828,2 $\pm$ 1035,7	6,5 $\pm$ 2,8
	Q ₄ (n=36)	416,8 $\pm$ 102,2*	3292,2 $\pm$ 1142,2*	8,1 $\pm$ 3,8*
lg A/Л	Q ₁ (n=37)	552,1 $\pm$ 127,1	2521,5 $\pm$ 696,2	4,9 $\pm$ 2,7
	Q ₂ (n=37)	496,5 $\pm$ 104,1	2708,3 $\pm$ 932,5	5,5 $\pm$ 2,1
	Q ₃ (n=39)	456,8 $\pm$ 104,5*	2948,6 $\pm$ 938,0	6,9 $\pm$ 3,1*
	Q ₄ (n=38)	406,4 $\pm$ 98,9* [#]	3279,8 $\pm$ 1267,6*	8,2 $\pm$ 3,9* [#]

Примітка: 1.* – достовірні відмінності відносно Q₁, p<0,05;

1. # – достовірні відмінності відносно Q₂, p<0,05;

2. & – достовірні відмінності відносно Q₂, p<0,05.

Аналіз вказаних показників залежно від кuartильного розподілу за логарифмованим співвідношенням А/Л показав, що в осіб із вираженою дисадипокінемією <2,34 (1-й кuartиль) спостерігалось збільшення рівня СК в

крові, зменшення добової екскреції СК та зниження кліренсу СК, тоді як у осіб, у яких показник $\lg A/L$ був більший ніж 3,1 (4-й квантиль), виявлялись зниження СК, зі збільшенням добової екскреції СК та кліренсу СК [11].

Кореляційний аналіз між адипокіновим профілем і клініко-лабораторними показниками засвідчив наявність зворотнього асоціативного зв'язку $\lg A/L$ із кількістю загострень подагричного артриту ($r = -0,24$), кількістю уражених суглобів ($r = -0,23$), інтенсивністю болю за ВАШ ($r = -0,35$) та сироватковим рівнем СК ($r = -0,44$), $p < 0,05$.

3.2. Дисадипокінемія у хворих на подагру: зв'язок з активністю захворювання

На наступному етапі ми дослідили взаємозв'язок активності захворювання та адипокінового статусу у хворих на подагру.

З цією метою ми зробили розподіл всередині нашої групи хворих за процентилем і виділили три групи. Перша група – хворі з низькою активністю $<4,5$ [$<P_{25}$], друга група – це хворі з помірною активністю захворювання від 4,5 до 7,4 [$P_{25}-P_{75}$], та третя група – хворі з високою активністю $>7,4$ [$>P_{75}$].

З'ясувалось, що у хворих із високою активністю захворювання за GAS ($>7,4$ [$>P_{75}$]) рівень лептину виявився найвищим – $11,7 \pm 4,7$ нг/мл (рис. 3.5.), тоді як у хворих із помірною активністю від (4,5 до 7,4 [$P_{25}-P_{75}$]) він був на рівні $5,3 \pm 2,6$ нг/мл, а у хворих із низькою активністю захворювання ($<4,5$ [$<P_{25}$]) рівень лептину становив $3,9 \pm 1,4$ нг/мл. Різниця в рівнях лептину між усіма групами була достовірною ($p < 0,01$) [147].

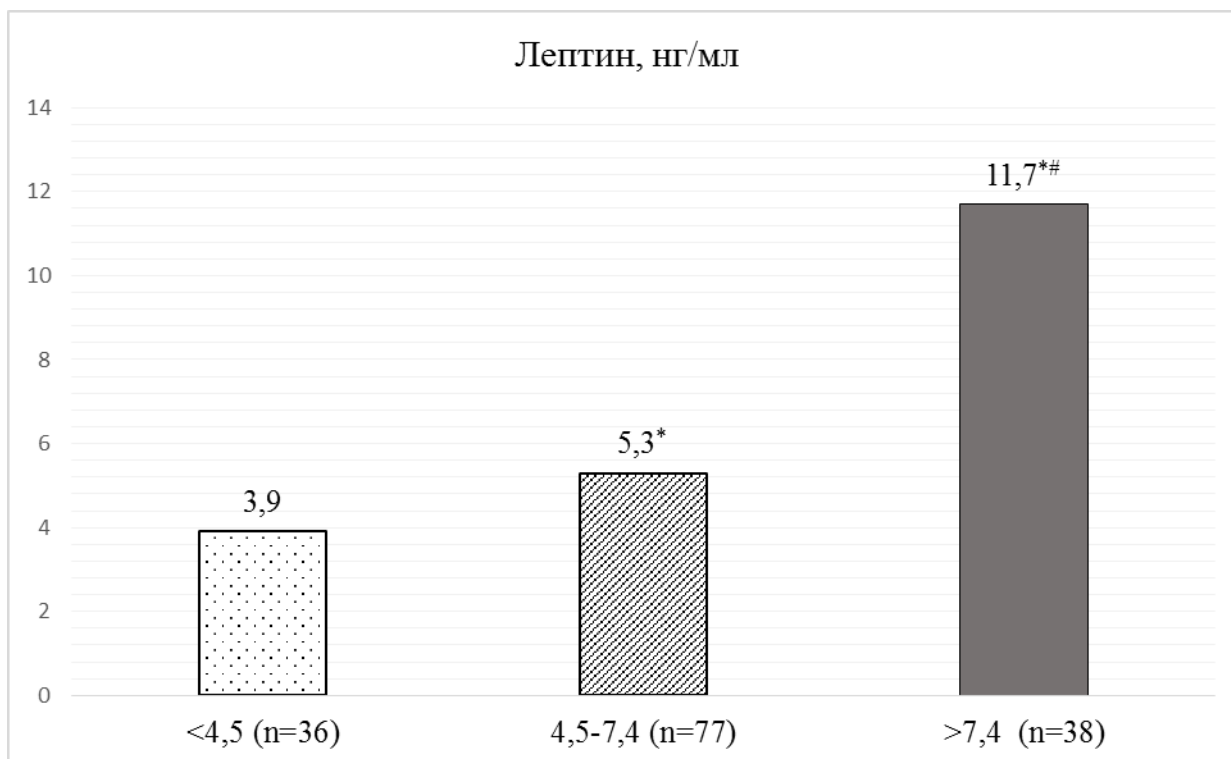


Рис. 3.5. Рівні лептину залежно від активності подагри за GAS.

Примітки: * – достовірні відмінності стосовно групи хворих із низькою активністю <4,5 [P_{25}]; # – достовірні відмінності стосовно групи хворих з помірною активністю 4,5 до 7,4 [P_{25} - P_{75}] ($p < 0,01$).

У хворих із низькою активністю захворювання <4,5 [P_{25}], рівень адипонектину (рис. 3.6) виявився найвищим і становив $4,24 \pm 1,81$ мкг/мл, тоді як у групі хворих із високою активністю >7,4 [P_{75}] за GAS рівень адипонектину був найнижчим – $2,19 \pm 1,71$ мкг/мл. У хворих з помірною активністю захворювання від 4,5 до 7,4 [P_{25} - P_{75}] за GAS рівень адипонектину становив $3,46 \pm 1,91$ мкг/мл (статистично достовірні відмінності між групами хворих $p < 0,05$).

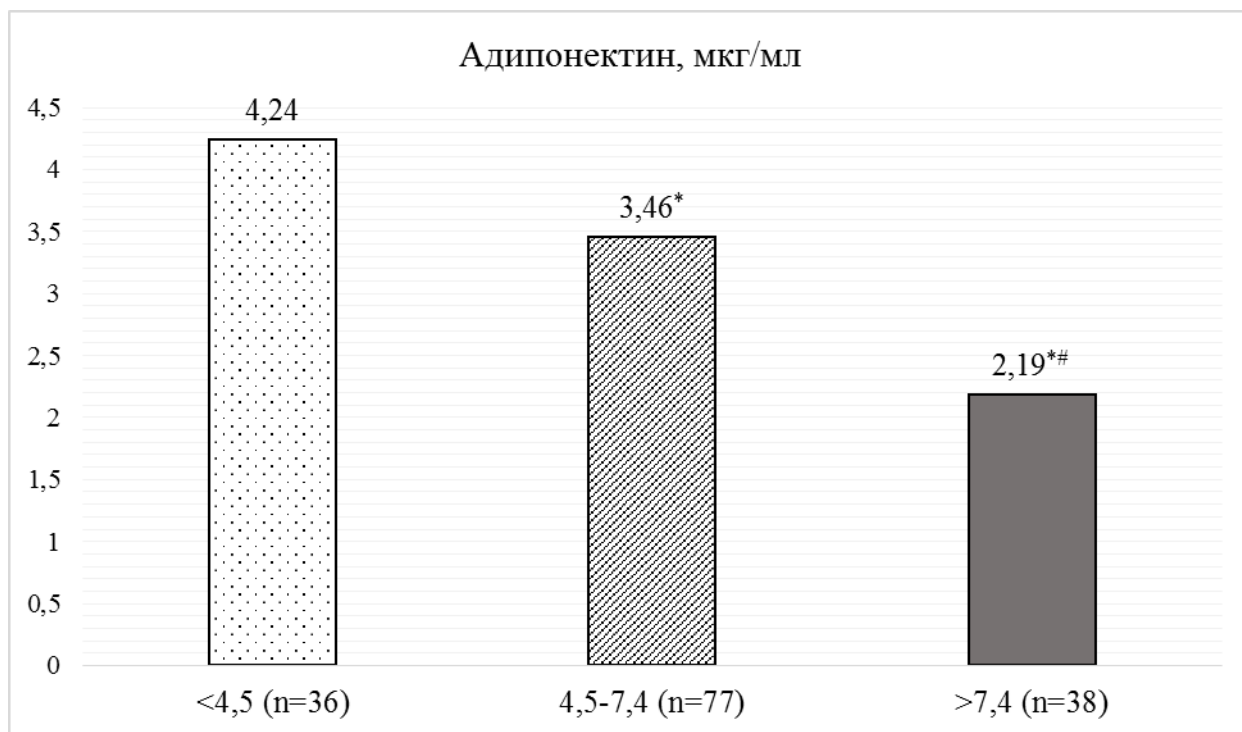


Рис. 3.6. Рівні адипонектину залежно від активності подагри за GAS.

Примітки: * – достовірні відмінності стосовно групи хворих із низькою активністю <4,5 [P_{25}]; # – достовірні відмінності стосовно групи хворих із помірною активністю 4,5 до 7,4 [P_{25} - P_{75}] ($p < 0,01$).

Відповідним чином змінювався й інтегральний показник дисадипокінемії – lg А/Л (рис. 3.7). Так, у групі пацієнтів із низькою активністю захворювання (n=36) співвідношення А/Л було найвищим і складало $3,0 \pm 0,3$, тоді як у хворих із помірною активністю (n=77) цей показник становив $2,8 \pm 0,4$, а у хворих на подагру з високою активністю (n=38) співвідношення lg А/Л виявилося найменшим – $2,3 \pm 0,3$ (статистично достовірні відмінності між групами хворих $p < 0,05$).

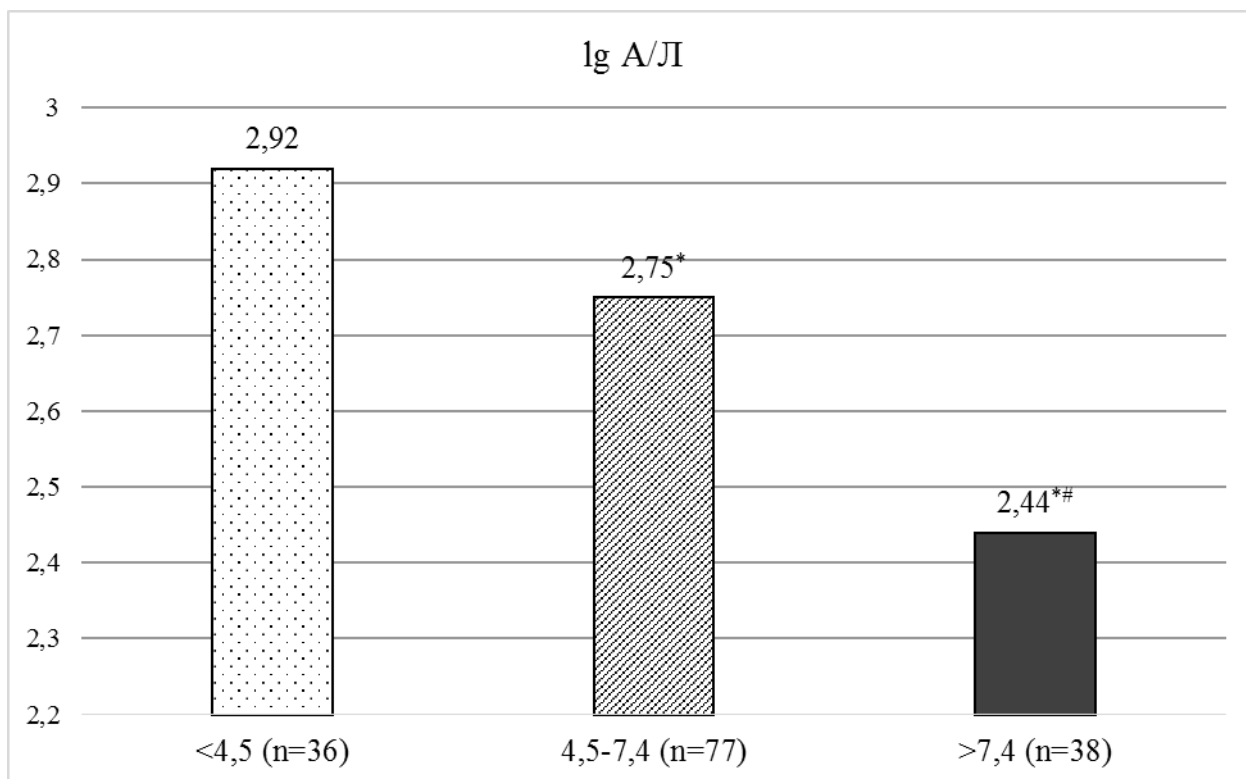


Рис. 3.7. Логарифмоване відношення А/Л у хворих на подагру залежно від активності захворювання за GAS. Примітка: * – достовірні відмінності стосовно групи хворих із низькою активністю <4,5 [P_{25}]; # – достовірні відмінності стосовно групи хворих з помірною активністю 4,5 до 7,4 (P_{25} - P_{75}) ($p < 0,01$).

Частота гіперлептинемії (рівень лептину $>5,91$ нг/мл), гіпоадипонектинемії (рівень адипонектину $<3,61$ мкг/мл) та дисадипокінемії ($\lg A/L < 3,2$) у хворих із високою активністю захворювання була найвищою і становила 97,4; 89,5 і 100 % (рис. 3.8). У хворих з низькою активністю захворювання частота гіперлептинемії, гіпоадипонектинемії та дисадипокінемії була достовірно нижчою і становила відповідно 8,3; 50,0 та 72,2 %.

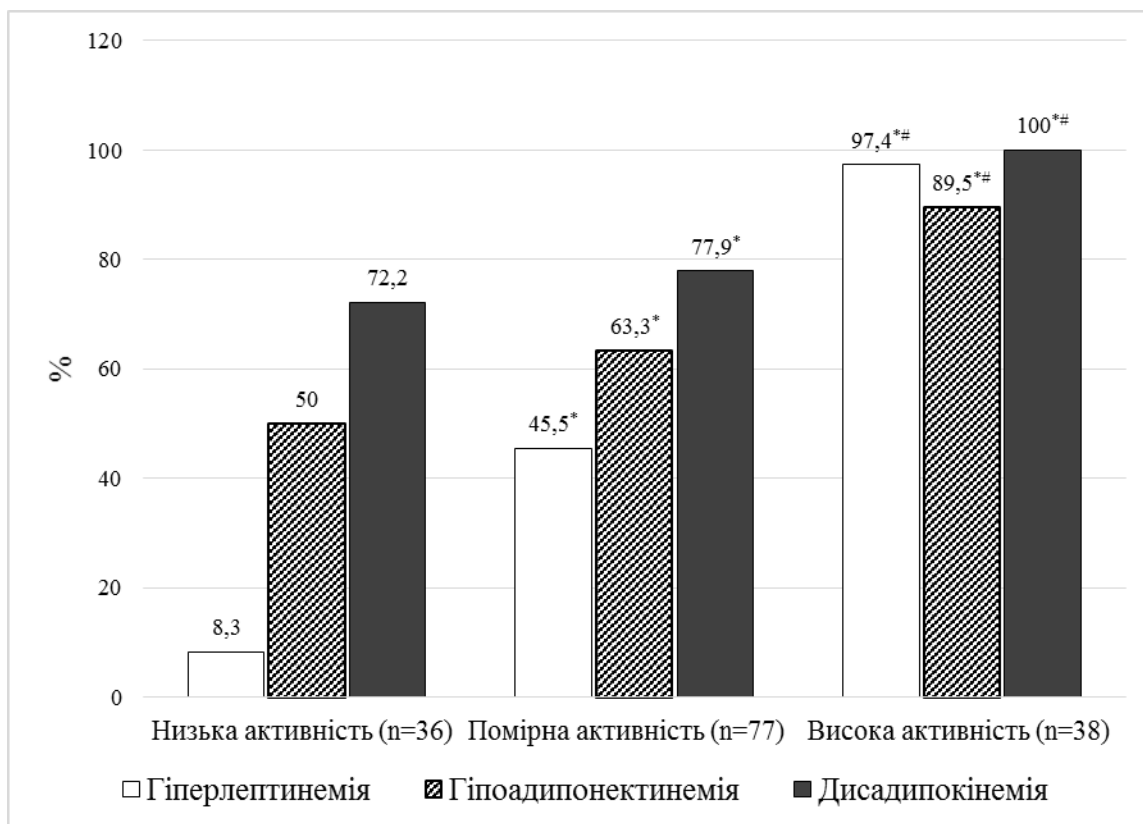


Рис. 3.8. Частота гіперлептинемії, гіпоадипокінемії та дисадипокінемії у хворих на подагру залежно від активності захворювання. Примітка: * – достовірні відмінності стосовно групи хворих із низькою активністю; # – достовірні відмінності стосовно групи хворих із помірною активністю ($p < 0,01$).

Для виявлення незалежних предикторів високої активності захворювання за GAS у хворих на подагру серед можливих регресорів були обрані вік, тривалість захворювання, кількість уражених суглобів, ІМТ, Іг А/Л. Як залежна змінна була використана шкала GAS.

З'ясувалось, що у хворих на подагру найбільш значущими незалежними предикторами підвищення активності основного захворювання за GAS були такі показники: логарифмоване співвідношення А/Л, тривалість захворювання, кількість уражених суглобів та ІМТ з коефіцієнтами регресії $\beta = -0,42$; $0,23$; $0,18$; $0,18$ відповідно (табл. 3.8). Враховуючи величину коефіцієнта Фішера та його значимість ($43,69$; $p = 0,00$), а також коефіцієнт множинної детермінації

(df) можна вважати цю модель достатньо інформативною та статистично достовірною у хворих на подагру [149].

Таблиця 3.8

**Характеристика незалежних предикторів підвищення активності
основного захворювання у хворих на подагру**

Незалежні змінні	beta	B	Стандартна помилка	t	P value
Константа		6,34	1,9	3,3	0,001
lg A/Л	-0,42	-1,9	0,31	-6,1	0,000
Тривалість захворювання	0,23	0,07	0,02	3,7	0,000
Кількість уражених суглобів	0,18	0,07	0,02	2,9	0,004
ІМТ, кг/м ²	0,18	0,11	0,04	2,7	0,006
Регресійна статистика					
Множинний R	0,738	Показник	df	F	P
Множинний R ²	0,545				
Скоригований R ²	0,532	Регресія	4	43,69	0,000
Стандартна похибка	1,3				

Примітка: Залежна змінна – активність захворювання за GAS.

На рис. 3.9 зображено графічно залежність між активністю захворювання за GAS та дисадипокінемією.

У результаті проведеного дослідження виявилось, що у хворих на подагру має місце порушення адипокінового статусу, а саме – підвищення рівня лептину, зниження рівня адипонектину та зниження їх логарифмованого співвідношення А/Л. Гіперлептинемія (рівень лептину >5,91 нг/мл) виявлялась у 49,7 % осіб, гіпоадипонектинемія (рівень адипонектину <3,61 мкг/мл) – у 66,9 % та дисадипокінемія (lg А/Л <3,2) – у 82,1 %. Серед хворих на подагру

порушення адипокінового статусу були найбільш виразними у пацієнтів із наявністю тофусів.

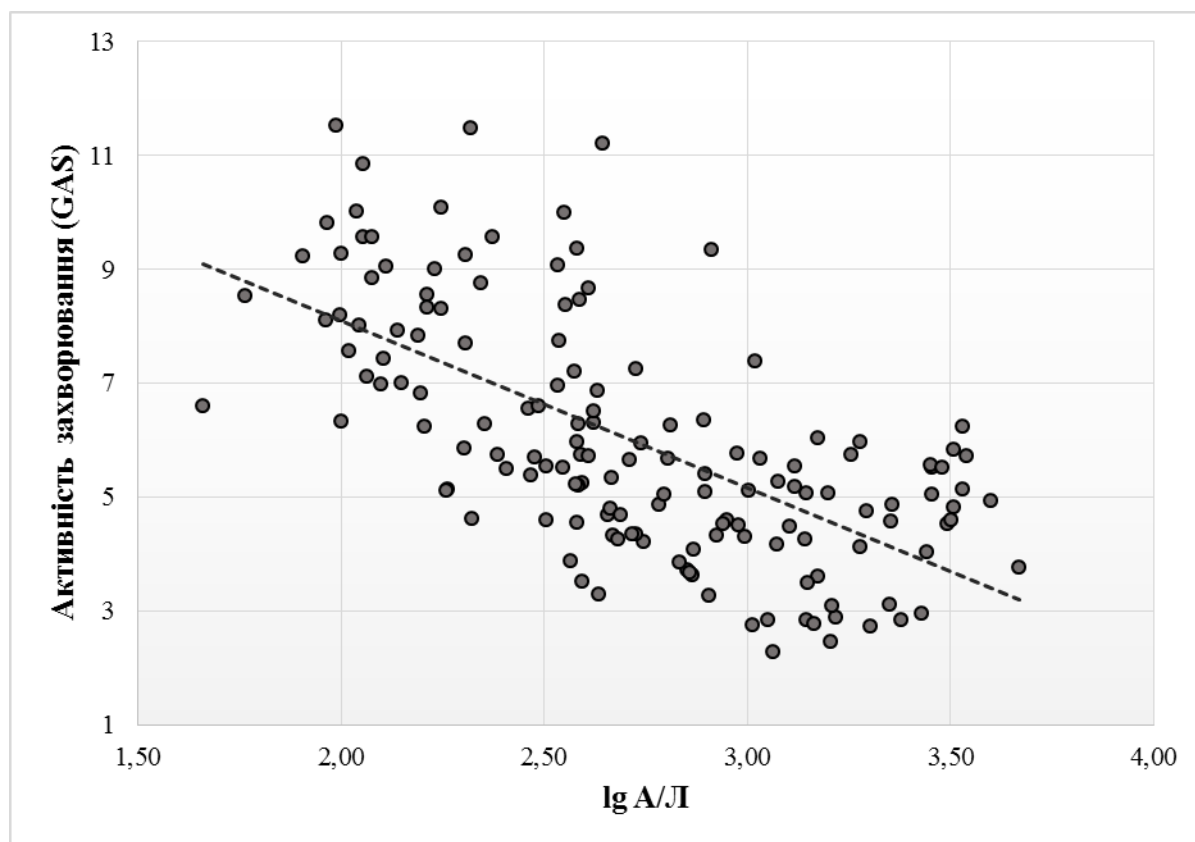


Рис. 3.9. Показник lg A/Л у залежності від активності захворювання.

Частота гіперлептинемії, гіпоадипонектинемії та дисадипокінемії була достовірно вищою у хворих на подагру з наявністю тофусів у 3,9; 1,7 та 1,4 рази, ніж у хворих без тофусів ($p < 0,001$).

Зростання вмісту лептину, зниження вмісту адипонектину та lg A/Л асоціювалось зі збільшенням важкості клінічної картини захворювання, порушенням пуринового обміну, зниженням функціональної здатності за НАQ та збільшенням інтенсивності болю за ВАШ.

Поглиблення дисадипокінемії асоціюється з підвищенням активності захворювання за GAS. На підставі множинного лінійного регресійного аналізу нами вперше встановлено діагностичне та прогностичне значення дисадипокінемії. Показано, що зниження співвідношення А/Л є предиктором підвищення активності захворювання ($\beta = -0,42$; $p < 0,001$).

Основні наукові результати розділу висвітлені в таких публікаціях:

1. Орлова ІВ, Станіславчук МА. Порушення пуринового обміну у хворих на подагру: зв'язок з дисадипокінемією. ScienceRise. Medical Science. 2018;3(23):18-22. *(Особистий внесок: обстеження хворих, обробка даних і їх аналіз, написання та підготовка статті до друку).*
2. Orlova IV, Stanislavchuk MA, Gunko IP. Dysadipokinemia in patients with gout and its association with the disease activity. Wiadomosci lekarskie. 2018;71(2 pt 2):289-294. *(Особистий внесок: обстеження хворих, провів відбір пацієнтів, виконав обробку та аналіз даних, підготував статтю до друку).*
3. Орлова ІВ, Станіславчук МА. Рівні лептину у хворих на подагру: зв'язок з перебігом захворювання. Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб. Матеріали науково-практичної конференції; 2016 квітень 27-28; Вінниця. Вінниця: 2016, с. 53–54. *(Особистий внесок: виконав відбір та обстеження хворих, аналіз даних, здійснив написання та підготовку тез до друку).*
4. Orlova I, Stanislavchuk M. The level of leptin in patients with gout and its association with the gout activity score. Annals of the Rheumatic Diseases. 2018;V77 (Suppl 2):660-660. *(Особистий внесок: проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, підготовка тез до друку).*

РОЗДІЛ 4

РІВНІ TLR 4 У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ, ЗВ'ЯЗОК ІЗ КЛІНІЧНИМИ ОСОБЛИВОСТЯМИ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА ДИСАДИПОКІНЕМІЄЮ

4.1. Вміст TLR 4 типу в сироватці крові у хворих на подагру: зв'язок з клініко-демографічними показниками

Функціональна роль TLR у розвитку подагричного запалення до кінця не відома, тому є виправданим інтерес учених до поглибленого її вивчення.

Так, встановлено причетність TLR до розвитку ревматичних захворювань. Нещодавні дослідження показали, що TLR 4 типу можуть бути залученими до розвитку артриту, в тому числі гострого подагричного артриту [53; 192].

Так, у хворих із анкілозивним спондилоартритом виявлялося значне підвищення рівня TLR 4 типу як у HLA-B27-позитивних, так і у негативних пацієнтів із АС. Окрім того, у HLA-B27-позитивних пацієнтів були встановлені тісні кореляційні зв'язки між TLR 4, прозапальними цитокінами (TNF-а, IL-12) та показниками активності захворювання (ШОЕ, С-реактивним білком) [111].

У хворих на РА рівні TLR 4 типу були підвищеними, як при ранньому, так і при пізньому РА [150; 215]. Саме тому метою цього фрагменту роботи було визначення рівнів TLR4 у хворих на подагру, оцінка зв'язку їх вмісту з клінічними характеристиками та активністю захворювання.

Спочатку ми визначили вміст TLR 4 типу в сироватці хворих на подагру та в осіб контрольної групи та провели розподіл за процентилем отриманих показників.

У хворих на подагру спостерігалось достовірне підвищення рівня TLR 4 типу у порівнянні з практично здоровими особами (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Вміст TLR 4 типу у хворих на подагру та практично здорових осіб

Групи	M±σ	Me	Процентилі					
			P ₅	P ₁₀	P ₂₅	P ₇₅	P ₉₀	P ₉₅
TLR4 пг/мл								
Контрольна група, n=23	280,2±8,7	281,2	264,9	269,1	273,5	287,2	292,5	293,8
Хворі на подагру, n=65	301,4±12,2*	300,0	283,2	287,1	294,0	305,1	319,7	326,1

Примітка: * – $p < 0,001$ відносно контрольної групи.

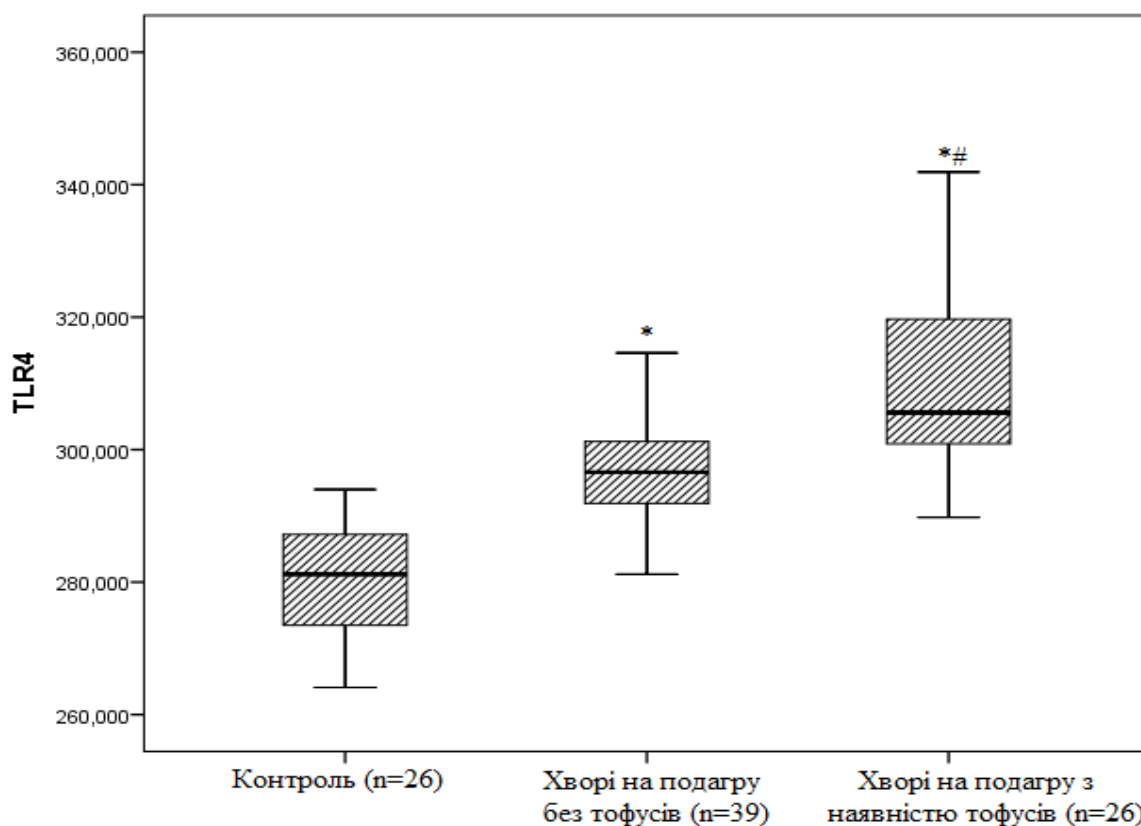


Рис. 4.1. Рівні TLR 4 у хворих на подагру в залежності від наявності тофусів та в осіб контрольної групи. Примітка. Верхня і нижня межі боксів відповідають P₂₅ та P₇₅, лінії за межами боксів – P₅ та P₉₅, лінія у середині боксів – медіана. * – $p < 0,05$ відносно контрольної групи, # – $p < 0,05$ стосовно групи хворих без тофусів.

Виявилось, що у хворих на подагру рівень TLR 4 типу коливався в межах від 283,2 до 326,1 пг/мл (95 % CI) з медіаною та інтерквартильним інтервалом – 300,0 [294,0; 305,1], тоді як у осіб контрольної групи вміст TLR 4 типу коливався від 264,9 до 293,8 пг/мл з медіаною 281,1 [273,5; 287,2].

На наступному етапі ми проаналізували рівні TLR 4 типу у хворих на подагру в залежності від наявності тофусів (рис. 4.1). Аналіз засвідчив наявність достовірних відмінностей між групами хворих з та без тофусів і контрольною групою. У хворих із хронічною тофусною подагрою медіана та інтервал $[P_{25}; P_{75}]$ для рівня TLR 4 типу відповідали діапазону 305,6 [300,7; 319,7] пг/мл. Дещо нижчі показники виявилися у хворих без тофусів – 297,5 [291,5; 301,6] пг/мл. Найнижчий рівень TLR 4 типу був зафіксований у осіб контрольної групи – 280,2 [273,5; 287,2] пг/мл.

Аналіз рівнів TLR 4 типу в сироватці крові хворих із різною рентгенологічною стадією захворювання (рис. 4.2), засвідчив, що при III рентгенологічній стадії захворювання рівень TLR 4 типу становив 306,2 [289,5; 314,9] пг/мл і був достовірно вищим відносно інших рентгенологічних стадій ($p < 0,05$). При II рентгенологічній стадії вміст TLR 4 типу виявився 299,2 [294,0; 302,6] пг/мл, при I – 285,9 [281,9; 296,4] пг/мл.

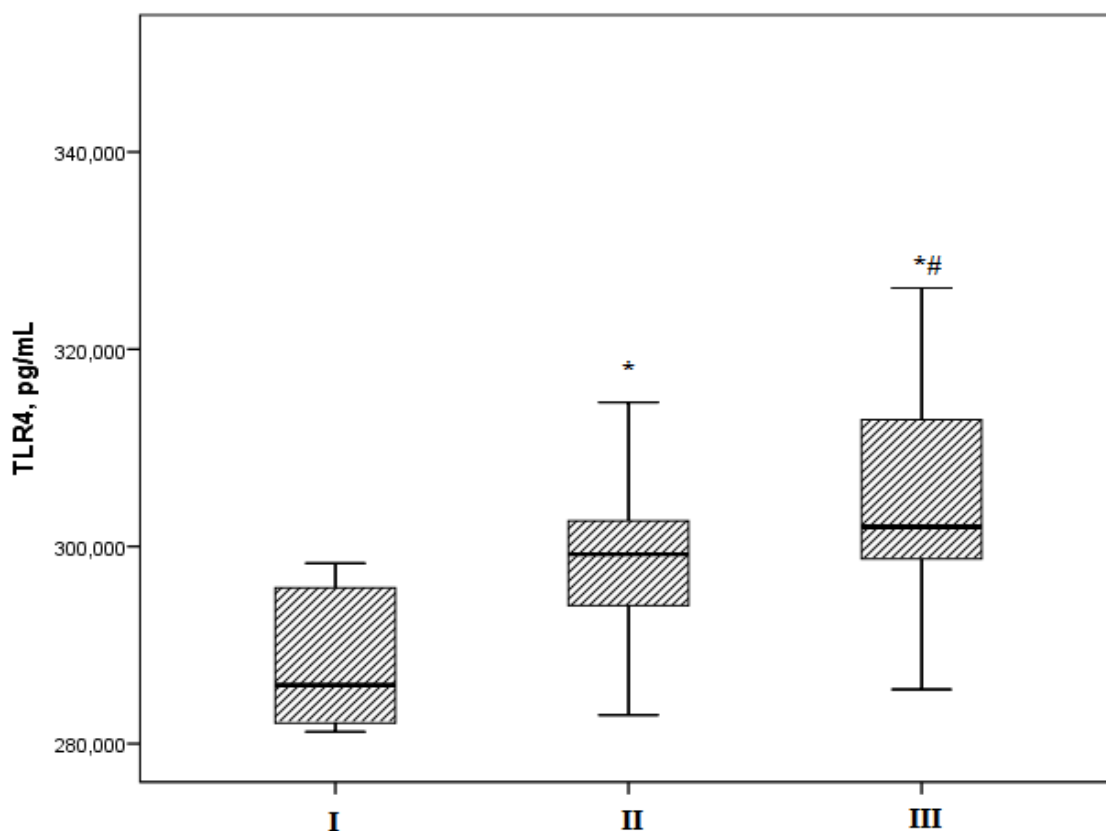


Рис. 4.2. Вміст TLR 4 у хворих на подагру в залежності від рентгенологічної стадії захворювання. Примітка. Верхня і нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана. * – достовірні відмінності стосовно групи хворих із I рентгенологічною стадією; # – достовірні відмінності стосовно групи хворих із II рентгенологічною стадією (дисперсійний аналіз Краскала-Уолліса; $p < 0,05$).

На наступному етапі ми проаналізували зв'язок вмісту TLR 4 типу з клініко-демографічними даними хворих на подагру (табл. 4.2). З цією метою був проведений кватильний розподіл рівнів TLR 4 типу. Згідно з кватильним розподілом вмісту TLR 4 хворі на подагру були розподілені на 4 групи: 1-й кватиль включав 13 осіб (з рівнем показника $< 294,0$ пг/мл), 2-й кватиль – 20 осіб (від 294,0 до 300,0 пг/мл), 3-й кватиль – 16 осіб (300,0-305,15 пг/мл) та 4-й кватиль – 16 осіб ($> 305,15$ пг/мл).

Клініко-демографічна характеристика в залежності від квартильного розподілу TLR 4

Показники	Рівень TLR 4, пг/мл			
	Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄
	<294,0 n=13	294,0-300,0 n=20	300,0-305,15 n=16	>305,15 n=16
Вік, роки	46,5±3,4	56,4±2,4*	53,1±1,9	54,4±1,2*
Тривалість захворювання, роки	5,3±1,3	9,3±1,4	11,6±1,8*	13,2±1,8*
Кількість нападів за останній рік	2,2±0,5	3,1±0,5	5,0±0,8*	4,5±0,9
Кількість вражених суглобів	4,7±1,0	7,1±1,1	9,3±1,0*	11,1±1,2*
Кількість тофусів	0,4±0,4	9,3±4,5	7,0±2,9	15,5±5,1*
НАQ	0,6±0,2	1,2±0,2	1,1±0,3	0,6±0,2
ВАШ, см	3,2±0,5	4,4±0,4	4,8±0,6	6,0±0,6*

Примітки: 1. * – $p < 0,05$;

2. ** – $p < 0,001$ відносно квартилю 1.

Чіткої залежності між зміною рівнів TLR 4 та віком нами не відмічалось, хоча зауважимо, що вік хворих, які накопичувались у 2 та 4-му квартилі достовірно відрізнявся від віку хворих у 1-му квартилі.

Зі зростанням вмісту TLR 4 спостерігалось збільшення тривалості захворювання від 5,3±1,3 років у 1-му квартилі до 13,2±1,8 років у 4-му.

Підвищення вмісту TLR 4 в сироватці крові у хворих на подагру асоціювалось зі збільшенням клінічної важкості захворювання. Про це

свідчить накопичення у 4-му квартилі хворих з великою кількістю вражених суглобів і кількістю тофусів. Зокрема, кількість уражених суглобів у хворих у 1-му квартилі становила $4,7 \pm 1,0$, тоді як у хворих у 4-му квартилі була достовірно більшою в 2,4 рази – $11,1 \pm 1,2$. У хворих на подагру з рівнем TLR 4 $>305,15$ пг/мл інтенсивність болю за ВАШ була на 20 – 46,6 % вищою, ніж у хворих в інших квартилях.

При дослідженні показників пуринового обміну у хворих на подагру залежно від вмісту TLR 4 в сироватці крові (табл. 4.3) не спостерігалось суттєвих відмінностей між групами хворих за рівнем СК в сироватці крові, добовою екскрецією та кліренсом СК.

Таблиця 4.3

Показники пуринового обміну залежно від рівня TLR 4

Показник	Квартиль	СК в крові, мкмоль/л	Добова екскреція СК, мкмоль/л	Кліренс СК, мл/хв
		$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$
TLR4, пг/мл	Q ₁ (n=13)	$426,7 \pm 27,4$	$2450,1 \pm 189,8$	$5,9 \pm 0,5$
	Q ₂ (n=20)	$429,9 \pm 22,4$	$2733,8 \pm 208,0$	$7,0 \pm 0,8$
	Q ₃ (n=16)	$473,3 \pm 31,6$	$2508,1 \pm 244,1$	$5,7 \pm 0,7$
	Q ₄ (n=16)	$489,6 \pm 36,3$	$2631,9 \pm 272,9$	$6,3 \pm 0,9$

Зауважимо, що зі збільшенням рівня TLR 4 спостерігалась тенденція до зростання урикемії. Вміст СК поступово зростав від 1-го до 4-го квартилю і в 4-му квартилі рівень СК сироватки був на 12,8 % більшим у порівнянні з 1-м квартилем.

При оцінці антропометричних даних у залежності від вмісту TLR 4 типу було виявлено, що найбільші показники ІМТ, ОТ та співвідношення ОТ/ОС відмічалися у хворих із високими рівнями TLR 4 типу сироватки (табл. 4.4). У

хворих у 4-му квартилі з рівнем $\text{TLR4} > 305,15$ пг/мл показники ОТ та співвідношення ОТ/ОС виявилися $108,4 \pm 3,6$ см та $1,04 \pm 0,02$ і були достовірно вищими на 8,0 та 9,6 % ніж у хворих у 1-му квартилі з низьким рівнем $\text{TLR4} < 294,0$ пг/мл.

Таблиця 4.4

**Антропометричні показники у хворих на подагру залежно від вмісту
TLR 4**

Показник	Квартиль	ІМТ, кг/м^2	ОТ, см	ОТ/ОС
		$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$
TLR 4, пг/мл	Q ₁ (n=13)	$31,7 \pm 1,2$	$99,7 \pm 3,8$	$0,94 \pm 0,03$
	Q ₂ (n=20)	$30,8 \pm 0,7$	$100,4 \pm 2,7$	$0,95 \pm 0,02$
	Q ₃ (n=16)	$32,2 \pm 0,8$	$105,5 \pm 3,1$	$0,99 \pm 0,02$
	Q ₄ (n=16)	$33,2 \pm 0,8$	$108,4 \pm 3,6^*$	$1,04 \pm 0,02^*$

Примітки: * – $p < 0,05$ та ** – $p < 0,001$ відносно квартилю 1.

Кореляційний аналіз засвідчив, що у хворих на подагру відмічався достовірний прямий зв'язок середньої сили між кількістю уражених суглобів, кількістю тофусів ($r = 0,48$; $0,31$) та вмістом TLR 4 в сироватці крові, тоді як між кількістю нападів і рівнем TLR 4 спостерігався зв'язок на рівні тенденції ($r = 0,20$) (табл. 4.5). Не виявлялось достовірних асоціацій вмісту TLR 4 з функціональною здатністю ($r = 0,06$).

Зростання вмісту TLR 4 типу в сироватці крові достовірно асоціювалось з інтенсивністю болю за ВАШ ($r = 0,49$).

Аналіз зв'язку між антропометричними даними та рівнем TLR 4 засвідчив наявність достовірного прямого зв'язку з ОТ та співвідношенням ОС/ОТ у хворих на подагру ($r = 0,25$; $0,37$), хоча асоціацій з ІМТ та рівнем TLR 4 нами не відмічалось.

Коефіцієнти кореляції між вмістом TLR 4 в сироватці крові та клініко-демографічними показниками

Показники	TLR 4	
	r (95% CI)	p
Вік	0,27 (0,03; 0,46)	0,031
Тривалість захворювання	0,44 (0,19; 0,63)	<0,001
Кількість нападів протягом року	0,20 (-0,04; 0,49)	0,097
Кількість уражених суглобів	0,48 (0,26; 0,67)	<0,001
Кількість тофусів	0,31 (0,07; 0,55)	0,014
HAQ	0,06 (-0,22; 0,35)	0,621
ВАШ болю	0,49 (0,27; 0,66)	<0,001
ІМТ, кг/м ²	0,22 (-0,00; 0,46)	0,081
ОТ	0,25 (0,01; 0,48)	0,040
ОС/ОТ	0,37 (0,13; 0,56)	0,003
СК в крові, мкмоль/л	0,28 (0,03; 0,49)	0,026
Добова екскреція СК, мкмоль/л	-0,009 (-0,18; 0,16)	0,941
Кліренс СК, мл/хв	-0,06 (-0,22; 0,11)	0,622

Примітка. Достовірність коефіцієнта кореляції (r) - $p < 0,05$.

Визначався прямий кореляційний взаємозв'язок між вмістом TLR 4 типу та рівнем СК в сироватці крові ($r = 0,28$), натомість із кліренсом і добовою екскрецією СК кореляційного зв'язку не спостерігалось ($r = -0,06$) та ($r = -0,009$) відповідно.

Також встановлено асоціативний зв'язок TLR 4 з віком ($r = 0,27$) та тривалістю захворювання ($r = 0,44$).

На наступному етапі ми проаналізували наявність зв'язку між рівнями TLR 4 та активністю захворювання. З цією метою ми провели розподіл за

процентилем і виділили три групи хворих із різним ступенем активності за GAS. До першої групи увійшло 16 хворих із мінімальною активністю захворювання $<4,3$ [$<P_{25}$], до другої групи – хворі з помірною активністю від 4,3 до 7,9 [P_{25} - P_{75}] та до третьої групи – хворі з високою активністю $>7,9$ [$>P_{75}$]. Виявилося, що найвищі рівні TLR 4 були у хворих із високою активністю захворювання (рис.4.3) за GAS – $312,8 \pm 13,9$ пг/мл, що достовірно відрізнялися від таких у групі хворих із помірною ($299,2 \pm 7,7$ пг/мл) та низькою активністю ($294,5 \pm 10,7$ пг/мл).

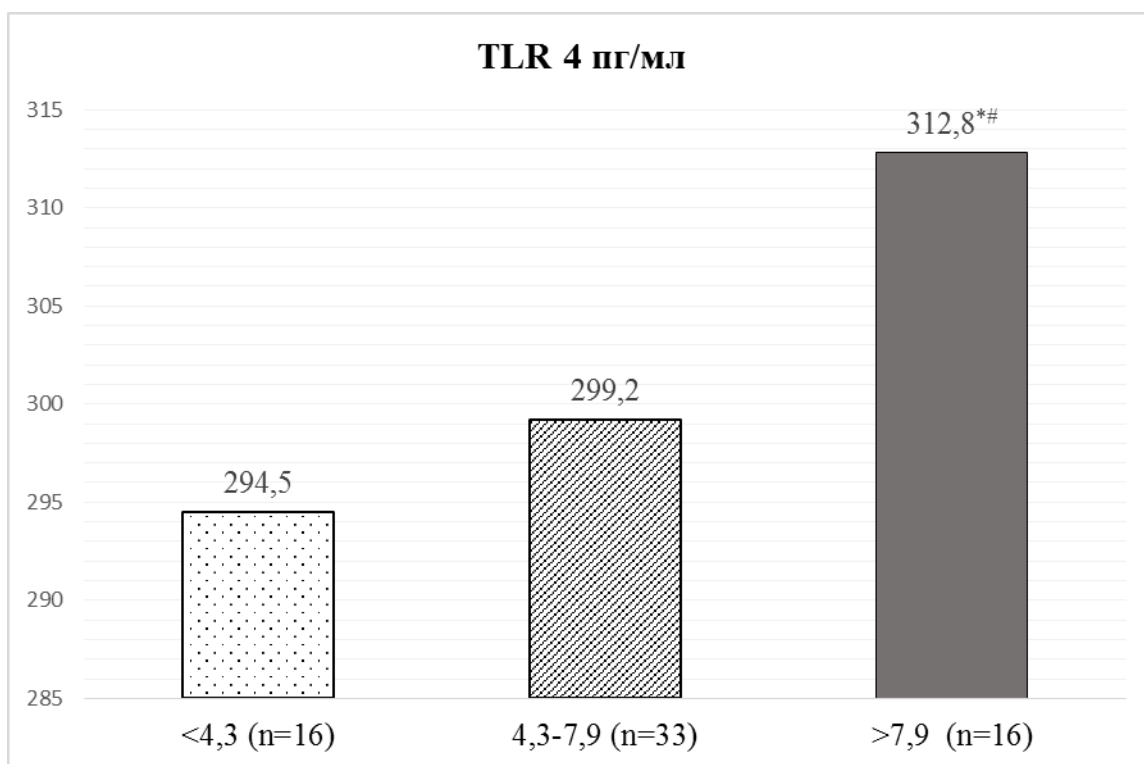


Рис. 4.3. Рівні TLR 4 залежно від активності захворювання за GAS у хворих на подагру. Примітка: * – достовірні відмінності стосовно групи хворих із низькою активністю $<4,3$ [$<P_{25}$]; # – достовірні відмінності стосовно групи хворих з помірною активністю 4,3 до 7,9 [P_{25} - P_{75}] ($p < 0,01$).

Кореляційний аналіз між вмістом TLR 4 та активністю захворювання за GAS виявив середньої сили прямий асоціативний зв'язок ($r = 0,55$; $p < 0,05$) [13].

На рис. 4.4 зображена графічна залежність рівнів TLR 4 типу від активності захворювання.

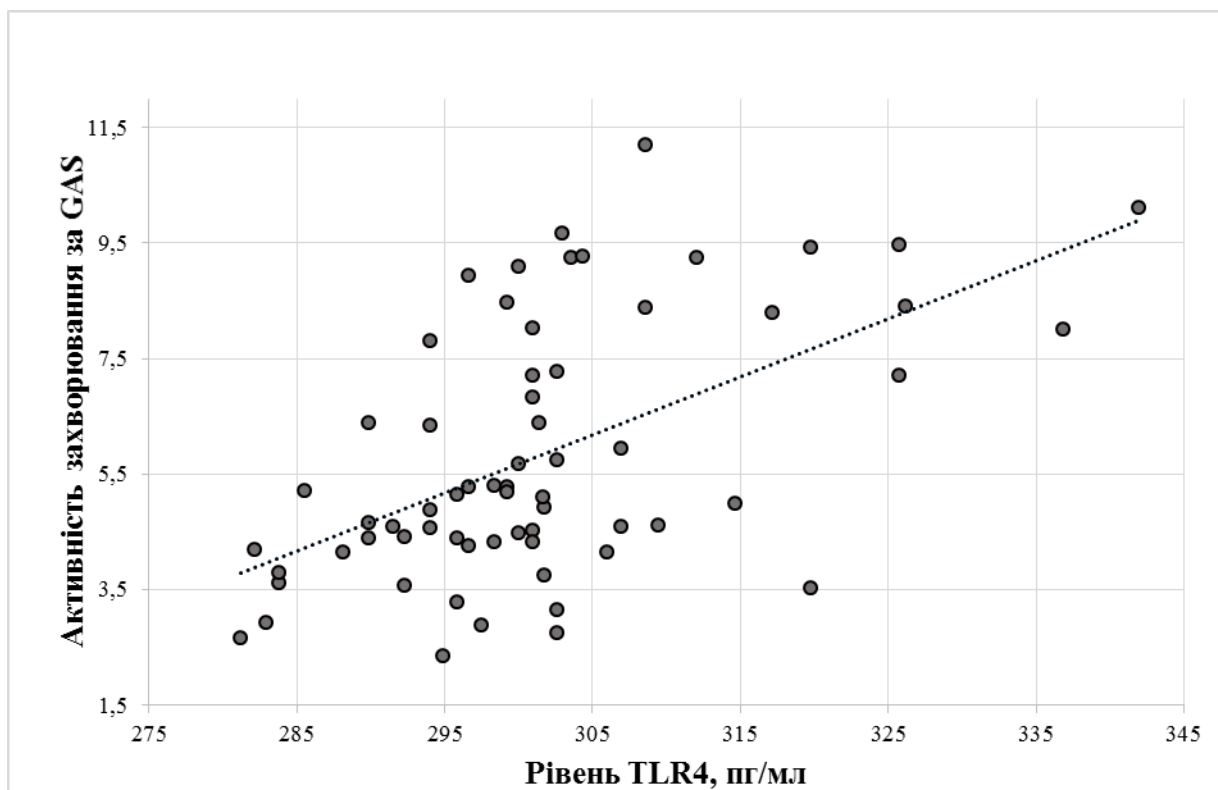


Рис. 4.4. Вміст TLR 4 в сироватці крові хворих на подагру в залежності від активності захворювання.

Для виявлення незалежних предикторів підвищення активності захворювання за GAS у якості змінних нами були вибрані вік, тривалість захворювання, кількість уражених суглобів, рівень TLR 4. Як залежна перемінна була використана шкала GAS.

Виявилося, що найбільш значущими чинниками підвищення активності за GAS є тривалість захворювання, вміст TLR 4 типу та кількість уражених суглобів з коефіцієнтами регресії $\beta=0,31$; $0,24$; $0,18$ відповідно (табл. 4.6).

Ураховуючи величину критерію Фішера та його значимість ($43,69$, $p = 0,00$), а також коефіцієнт множинної детермінації (df), можна вважати, що модель впливу обраних предикторів на GAS є достатньо інформативною та статистично достовірною.

Таблиця 4.6

**Характеристика незалежних предикторів підвищення активності
захворювання у хворих на подагру**

Незалежні змінні	beta	B	Стандартна помилка	t	P value
Константа		3,86	1,9	10,21	0,001
TLR 4	0,24	-1,9	0,31	-6,1	0,000
Тривалість захворювання	0,31	0,07	0,02	3,7	0,000
Кількість уражених суглобів	0,18	0,07	0,02	2,9	0,004
Регресійна статистика					
Множинний R	0,738	Показник	df	F	P
Множинний R ²	0,545				
Скоригований R ²	0,532	Регресія	4	43,69	0,000
Стандартна похибка	1,3				

Примітка: Залежна змінна – активність захворювання за GAS.

У хворих на подагру реєструються більш високі рівні TLR 4 типу в сироватці крові, ніж у практично здорових осіб. Зростання рівня TLR 4 в сироватці крові корелює з підвищенням активності захворювання за GAS, а також асоціюється зі збільшенням інтенсивності суглобового болювого синдрому (кількістю вражених суглобів, інтенсивністю болю за ВАШ). Також відмічалася залежність рівня TLR 4 від рентгенологічного прогресування захворювання. Наявність кореляційного зв'язку між вмістом TLR 4, рівнем урикемії та кількістю тофусів у хворих на подагру вказує на потенційну їх роль у патогенезі захворювання.

4.2. Зв'язок дисадипокінемії з рівнями TLR 4 типу у хворих на подагру

Останні літературні дані свідчать про те, що адипокіни можуть також брати активну участь у регуляції імунотзапальної відповіді. Зокрема, лептин здатен впливати як на природжені, так і набуті ланки імунної системи [35]. Адипокіни виступають у ролі модулятора між запаленням та порушенням обміну речовин через сигнальний шлях TLR. Також наявні дані про те, що лептин здатен підвищувати експресію TLR 4 [88]. Адипонектин, у свою чергу, здатен інгібувати передачу сигналу через TLR [35]. Ураховуючи вищенаведені дані, ми вирішили оцінити наявність зв'язку між рівнем TLR 4 та адипокіновим профілем у хворих на подагру.

Спочатку ми оцінили показники адипокінового статусу залежно від квартильного розподілу TLR 4 типу в сироватці крові (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Адипокіновий профіль у хворих на подагру залежно від квартильного розподілу TLR 4

Показники	Рівень TLR 4, пг/мл			
	Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄
	<294,0 n=13	294,0-300,0 n=20	300,0-305,15 n=16	>305,15 n=16
Лептин нг/мл	3,61±1,40	5,87±4,53	6,94±4,94* [#]	8,38±4,58* ^{##}
Адипонектин, мкг/мл	4,53±1,93	3,54±1,49	2,97±1,79* [#]	3,34±1,74* [#]
lg A/Л	3,08±0,26	2,83±0,37	2,66±0,43* [#]	2,47±0,41* ^{##}

Примітка: 1. * – $p < 0,05$ та ** – $p < 0,001$ відносно квартилю 1;

2. # – $p < 0,05$ та ## – $p < 0,001$ відносно квартилю 2.

Виявилося, що зі зростанням вмісту TLR 4 типу в сироватці крові у хворих на подагру спостерігалось збільшенням рівня лептину. Так, у хворих із високим вмістом TLR 4 $>305,15$ пг/мл рівні лептину були в 2,3 раза вищими, ніж у хворих із низькими рівнями ($<294,0$ пг/мл).

Також спостерігалось поступове зниження логарифмованого співвідношення А/Л від 1-го до 4-го квартилю – з 3,08 до 2,47.

Підвищення рівня TLR 4 типу супроводжувалось зниженням вмісту адипонектину, однак відмінності були не настільки вираженими і найнижчий рівень адипонектину виявився у хворих із рівнем TLR 4 від 300,0 до 305,15 пг/мл.

На наступному етапі ми провели аналіз частоти гіперлептинемії, гіпоадипонектинемії та дисадипокінемії у хворих на подагру залежно від вмісту TLR4 (рис. 4.5).

З'ясувалось, що зростання рівня TLR 4 типу від 1-го до 4-го квартилю супроводжується поглибленням порушень адипокінового статусу. У хворих у 1-му квартилі частота гіперлептинемії (рівень лептину $>5,91$ нг/мл), гіпоадипонектинемії (рівень адипонектину $<3,61$ мкг/мл) та дисадипокінемії ($\lg A/L <3,2$) становила 7,7; 46,2 та 69 % відповідно. Найбільш виразними були порушення адипокінового профілю у хворих, що накопичувались у 4-му квартилі. У хворих 4-го квартилю частота гіперлептинемії, гіпоадипонектинемії та дисадипокінемії була на 73,5; 41,3 та 31 % вірогідно вищою, ніж у 1-му квартилі.

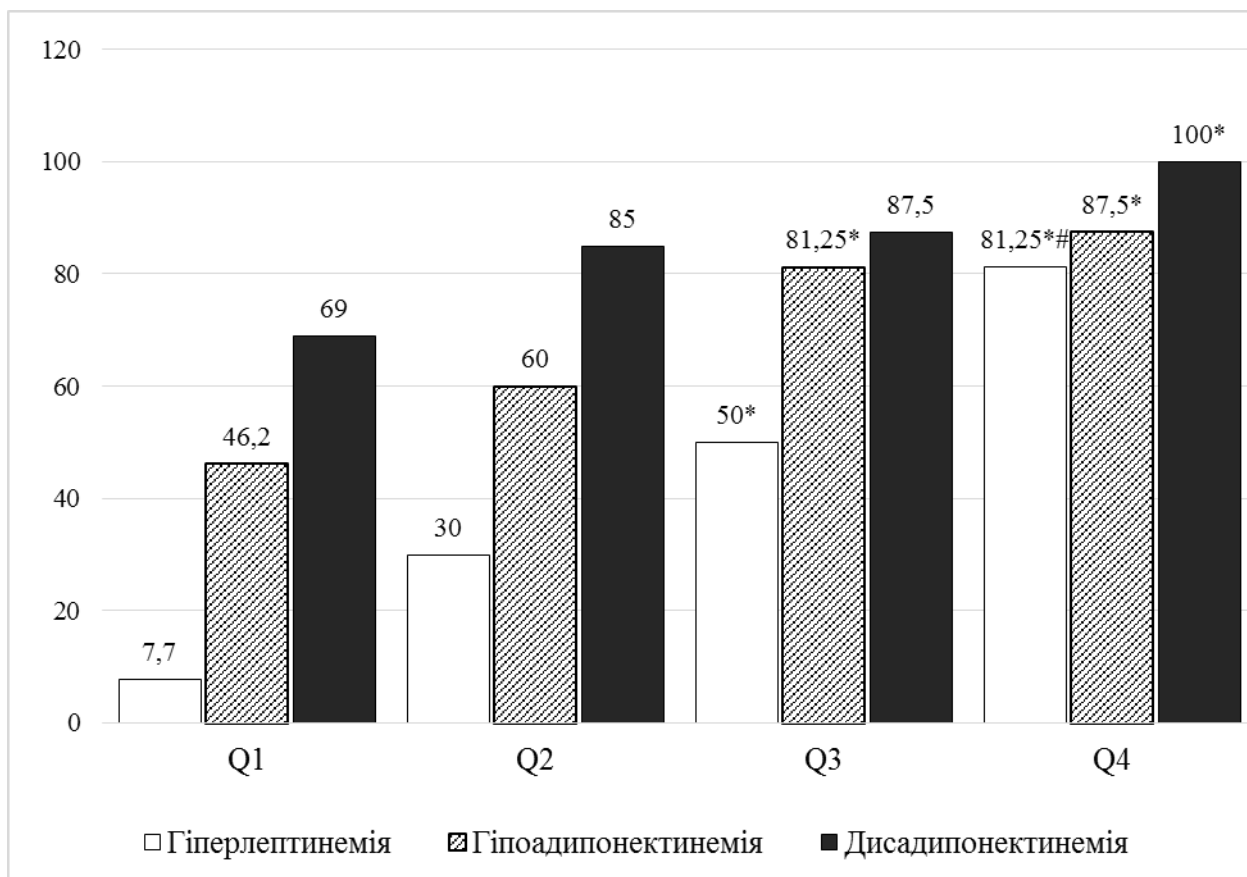


Рис. 4.5. Поширеність гіперлептинемії, гіпоадипонектинемії та дисадипокінемії залежно від кuartильного розподілу вмісту TLR 4. Примітка: * – $p < 0,05$ відносно кuartилі 1; # – $p < 0,05$ відносно кuartилі 2; & – $p < 0,05$ відносно кuartилі 3.

Додаткові докази зв'язку адипокінового профілю з вмістом TLR 4 були отримані за результатами кореляційного аналізу (табл. 4.8). Між вмістом TLR 4 та показниками адипокінового статусу у хворих на подагру реєструвались достовірні зв'язки середньої сили, при цьому з рівнем лептину реєструвався прямий асоціативний зв'язок ($r = 0,51$), а з рівнем адипонектину – обернений ($r = -0,41$).

Найбільш тісний зв'язок виявлявся між інтегральним показником дисадипокінемії – відношенням $\lg A/L$ та рівнем TLR 4 типу ($r = -0,54$) [146].

**Коефіцієнти кореляції між вмістом TLR4 в сироватці крові та
адипокіновим профілем у хворих на подагру**

Показники	TLR 4	
	r (95% CI)	p
Лептин нг/мл	0,51 (0,31; 0,69)	<0,001
Адипонектин, мкг/мл	-0,41 (-0,61; -0,18)	0,001
Ig A/Л	-0,54 (-0,69; -0,35)	<0,001

На рис. 4.5. Зображена графічно залежність вмісту TLR 4 від логарифмованого співвідношення А/Л.

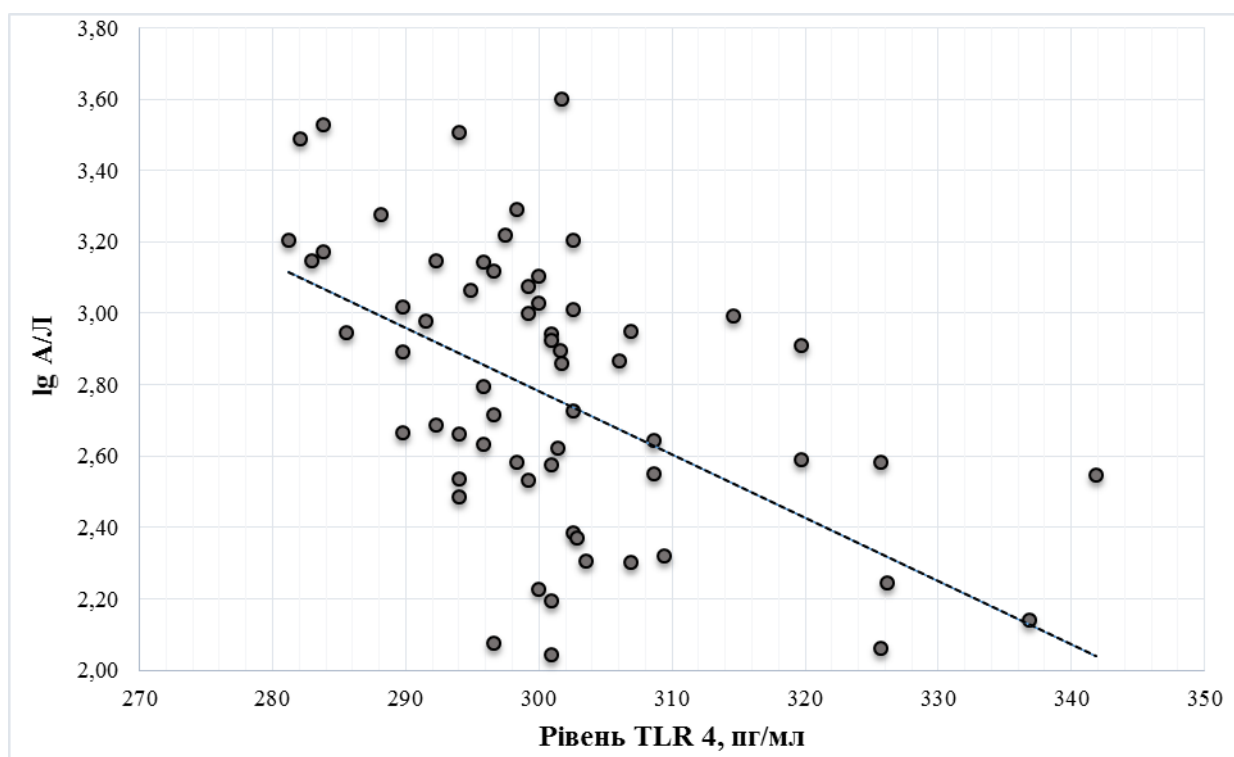


Рис. 4.5. Розподіл рівня TLR 4 типу залежно від інтегрального показника дисадипокінемії у хворих на подагру.

Таким чином, у хворих на подагру відмічаються підвищені рівні TLR 4 типу в сироватці крові у порівнянні з практично здоровими особами ($301,4 \pm 12,2$ пг/мл та $280,2 \pm 8,7$ пг/мл відповідно, $p < 0,001$). Збільшення рівня TLR 4 асоціюється з порушенням адипокінового статусу у хворих на подагру, причому більш тісна асоціація виявлена з інтегральним показником дисадипокінемії, ніж з абсолютними рівнями лептину та адипонектину в сироватці крові. Частота гіперлептинемії, гіпоадипонектинемії та дисадипокінемії в осіб з високим рівнем TLR 4 є вірогідно вищою на 73,5; 41,3 та 31 %, ніж у осіб з низьким рівнем TLR 4. Квартильний і кореляційний аналіз засвідчив, що зростання сироваткового вмісту TLR 4 асоціюється з тривалістю захворювання, кількістю уражених суглобів та інтенсивністю болю за ВАШ ($r = 0,44; 0,48; 0,49; p < 0,001$) і не корелює з віком. За допомогою множинного регресійного аналізу встановлено, що рівень TLR 4 сироватки крові є предиктором підвищення активності захворювання з коефіцієнтом регресії $\beta = 0,24; p < 0,001$.

Основні наукові результати розділу висвітлені в таких публікаціях:

1. Орлова ІВ, Станіславчук МА. TLR4-рівні у хворих на подагру: зв'язок з активністю захворювання. Вісник наукових досліджень. 2018;1:30-33. *(Автором проведено відбір пацієнтів, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку).*
2. Orlova I, Stanislavchuk M, Andruschko I, Bereziuk O. Association of dysadipokinemia with TLR4 serum concentration in gout patients. Georgian medical news. 2018;(283):59-62. *(Автор самостійно провів обстеження пацієнтів і статистичний аналіз дослідження та підготовку статті до друку).*

РОЗДІЛ 5

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ПОДАГРУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД РІВНІВ АДИПОКІНІВ ТА TLR 4 ТИПУ

5.1. Якість життя, що асоційована зі здоров'ям та оцінка впливу захворювання на ЯЖ у хворих на подагру

У зв'язку зі зростанням поширеності подагри велика увага приділяється впливу захворювання на якість життя (ЯЖ). Оцінка ЯЖ є інформативним методом оцінки стану хворих і дозволяє отримати інформацію про вплив захворювання на різні сфери життя пацієнта. Хворі на подагру регулярно страждають від проявів захворювання, таких як сильний біль, загострення подагричного артриту, збільшення кількості уражених суглобів, поява тофусів, що значно порушують функціональний стан [83; 120; 171]. Немоżliвість виконання звичних дій у повсякденному житті обумовлює появу у хворих численних психологічних проблем, що значно погіршують ЯЖ [44]. При цьому зниження ЯЖ може бути обумовлено не лише проявами основного захворювання, а й коморбідними захворюваннями, які часто спостерігаються у хворих на подагру. Саме тому оцінка впливу захворювання на ЯЖ пацієнтів з подагрою є досить актуальною.

Оцінка ЯЖ проводилася за допомогою загального опитувальника SF-36. З метою оцінки впливу подагри на ЯЖ ми використали специфічний для хворих на подагру інструмент GIS. Незважаючи на те, що цей опитувальник уже підтвердив свою надійність і валідність у багатьох когортних дослідженнях, досвіду використання GIS в українській когорті досі не було.

Тестування пацієнтів за допомогою опитувальника SF-36 продемонструвало зниження показників ЯЖ у хворих на подагру (табл. 5.1). Виявилось, що найбільшою мірою змінювались показники фізичного здоров'я. Сумарний фізичний компонент у хворих на подагру становив $34,0 \pm 7,7$. Серед категорій, що утворюють сумарний фізичний компонент найнижчі показники

відмічалися у категорії рольового фізичного функціонування – $20,3 \pm 31,9$ та болю – $32,9 \pm 18,0$. Дещо вищі значення відмічалися у категоріях загального здоров'я та фізичного функціонування – $48,8 \pm 12,8$ та $52,3 \pm 21,8$ відповідно. В цілому, психічне здоров'я страждало менше і сумарний психічний компонент становив $40,0 \pm 9,2$ [8; 10; 148].

Таблиця 5.1

Показники ЯЖ у хворих на подагру

Показник	М $\pm\sigma$
SF-36	
Фізичне функціонування (PF)	52,3 $\pm$ 21,8
Рольове фізичне функціонування (RP)	20,3 $\pm$ 31,9
Інтенсивність болю (P)	32,9 $\pm$ 18,0
Загальний стан здоров'я (GH)	48,8 $\pm$ 12,8
Життєздатність (VT)	45,9 $\pm$ 15,6
Соціальне функціонування (SF)	56,4 $\pm$ 20,1
Вплив емоційного стану на функціонування (RE)	52,4 $\pm$ 44,1
Психічне здоров'я (MH)	59,2 $\pm$ 13,8
Сумарний фізичний компонент (PSH)	34,0 $\pm$ 7,7
Сумарний психічний компонент (MSH)	40,0 $\pm$ 9,2
Gout Impact Scale	
Загальний вплив подагри (GCO)	60,4 $\pm$ 28,2
Побічні дії ліків від подагри (CMSE)	44,3 $\pm$ 31,1
Ефективність лікування подагри (UGTN)	40,2 $\pm$ 19,6
Самопочуття під час нападу (WBDA)	56,0 $\pm$ 22,2
Труднощі під час нападу подагри (GCDA)	54,1 $\pm$ 27,5
Загальна GIS (Total GIS)	51,1 $\pm$ 27,5

Щодо категорій, які утворюють психічний компонент, то найгірші дані відмічалися у категорії життєздатності – $45,9 \pm 15,6$, у той час, як у категоріях соціального функціонування, рольового емоційного функціонування та психічного здоров'я відмічалися дещо вищі значення, що в середньому становили $56,4 \pm 20,1$, $52,4 \pm 44,1$ та $59,2 \pm 13,8$ відповідно.

Щодо опитувальника GIS, то найбільший вплив подагри був виявлений у категорії, що характеризує загальний вплив подагри – $60,4 \pm 28,2$, найменший – у категорії щодо ефективності лікування подагри ($40,2 \pm 19,6$). Проміжні значення відмічалися у категоріях, що стосуються побічної дії ліків від подагри, труднощів під час нападу подагри та самопочуття під час нападу ($44,3 \pm 31,1$, $54,1 \pm 27,5$ та $56,0 \pm 22,2$, відповідно).

Показник загальної GIS становив $51,1 \pm 27,5$.

На наступному етапі ми проаналізували сумарні показники фізичного та психічного здоров'я в залежності від наявності тофусів. Виявилося, що у хворих на подагру з наявністю тофусів сумарний фізичний компонент був на 14 % нижчим, ніж у хворих без тофусів.

У хворих на подагру з відсутністю тофусів медіана та міжквартильний розмах сумарного фізичного компонента опитувальника SF-36 становили 36,1 [31,4; 39,6], тоді як у хворих із наявністю тофусів ці показники були достовірно нижчими – 29,2 [25,3; 35,9] (рис.5.1).

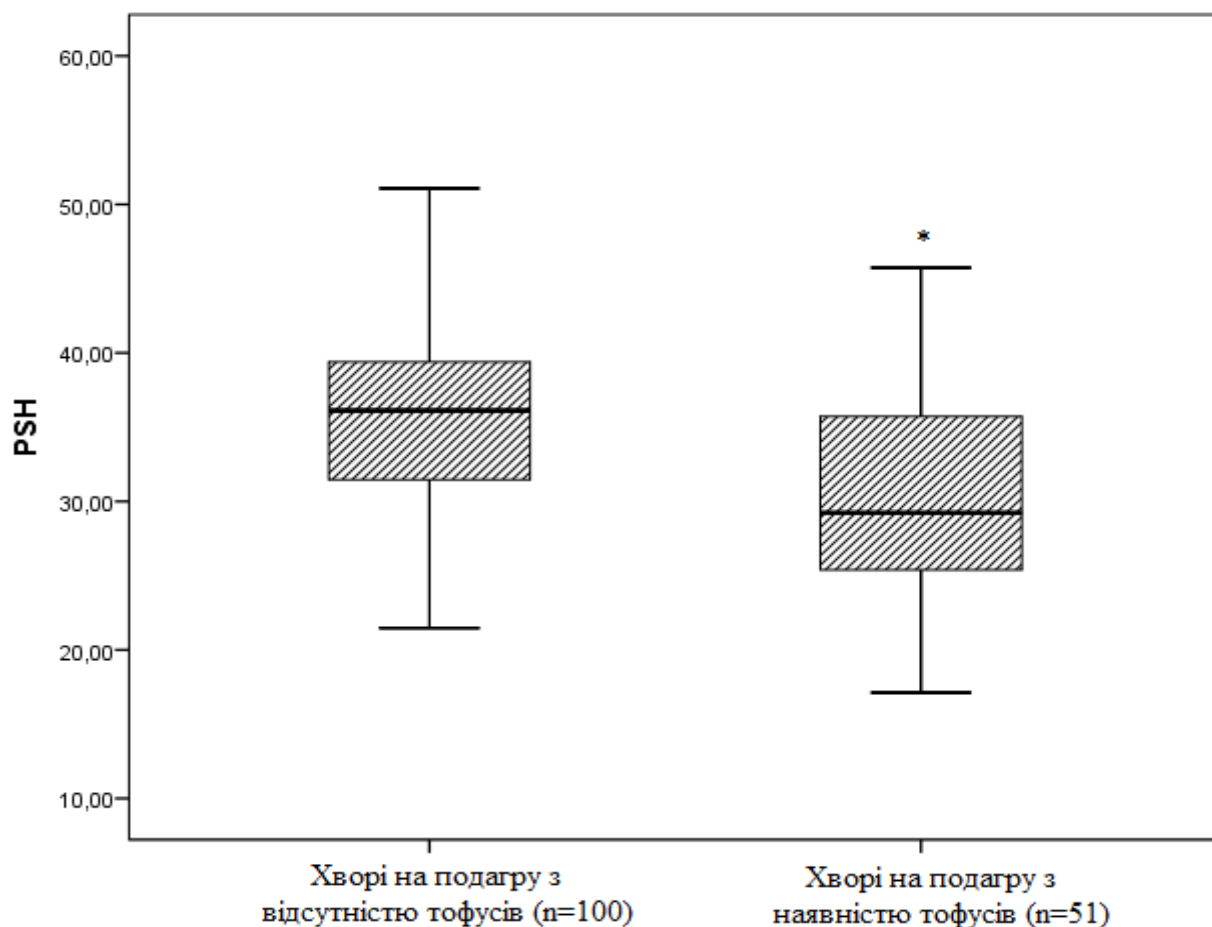


Рис. 5.1. Сумарний фізичний компонент опитувальника SF-36 у хворих на подагру залежно від наявності тофусів. Примітка. Верхня і нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана. * – достовірні відмінності стосовно групи хворих без тофусів; $p < 0,05$.

Сумарний психічний компонент опитувальника SF-36 також був достовірно меншим на 14,3 % у хворих без тофусів (рис. 5.2).

Медіана та міжквартильний розмах сумарного психічного компонента у хворих без наявності тофусів виявилися 43,6 [36,5; 49,2], у хворих з відсутністю тофусів – 36,5 [29,1; 43,6].

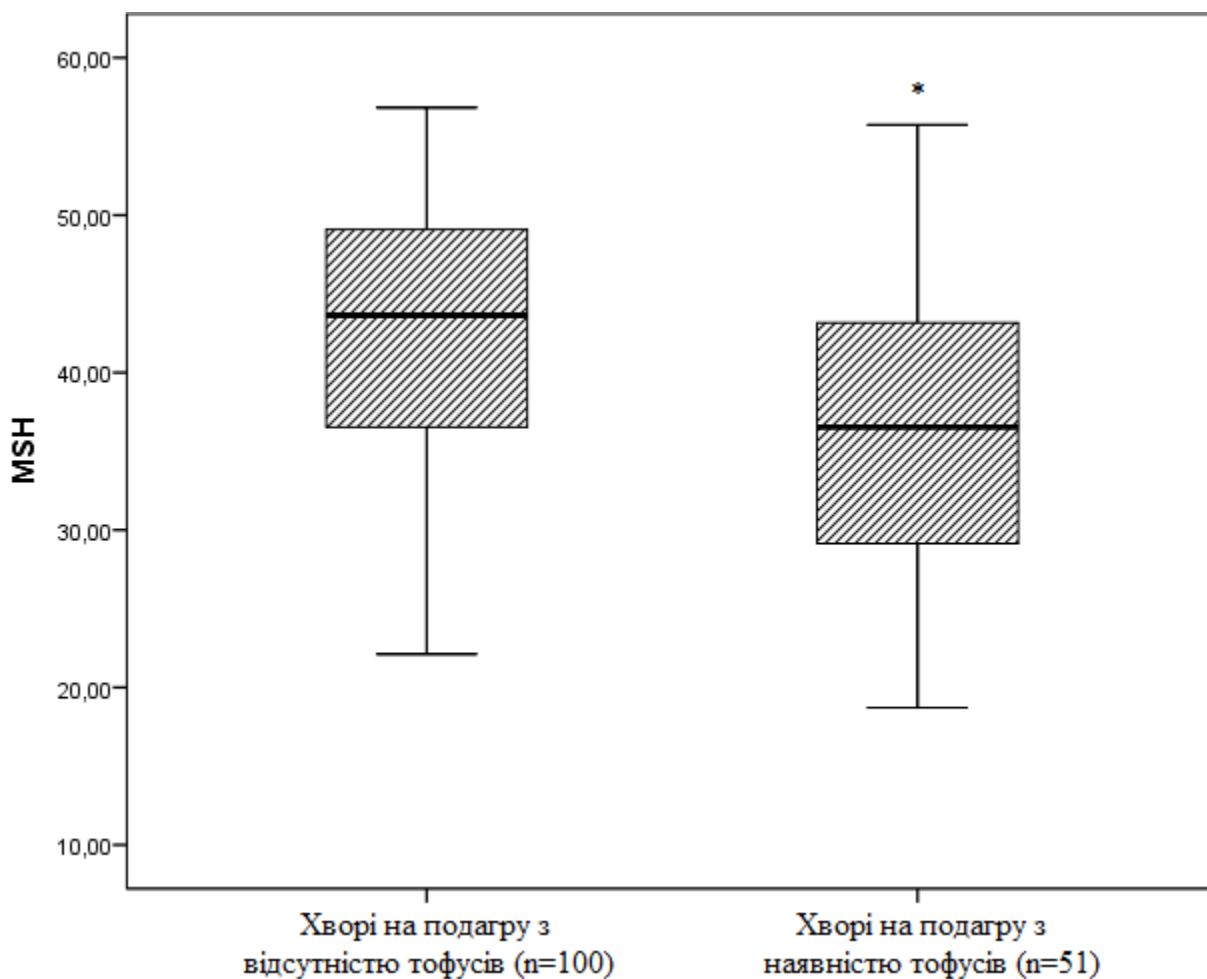


Рис. 5.2. Сумарний психічний компонент опитувальника SF-36 у хворих на подагру залежно від наявності тофусів. Примітка. Верхня і нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана. * – достовірні відмінності стосовно групи хворих без тофусів; $p < 0,05$.

Аналіз сумарного показника шкали впливу подагри залежно від наявності тофусів засвідчив більш виразні відмінності між групами хворих (рис. 5.3.). Так, у хворих на подагру з наявністю тофусів медіана загальної GIS становила 65,9 з інтерквартильним інтервалом [58,1; 79,5], тоді як у хворих на подагру без наявності тофусів загальна GIS виявилася на 33,9 % меншою -40,2 [31,7; 52,9].

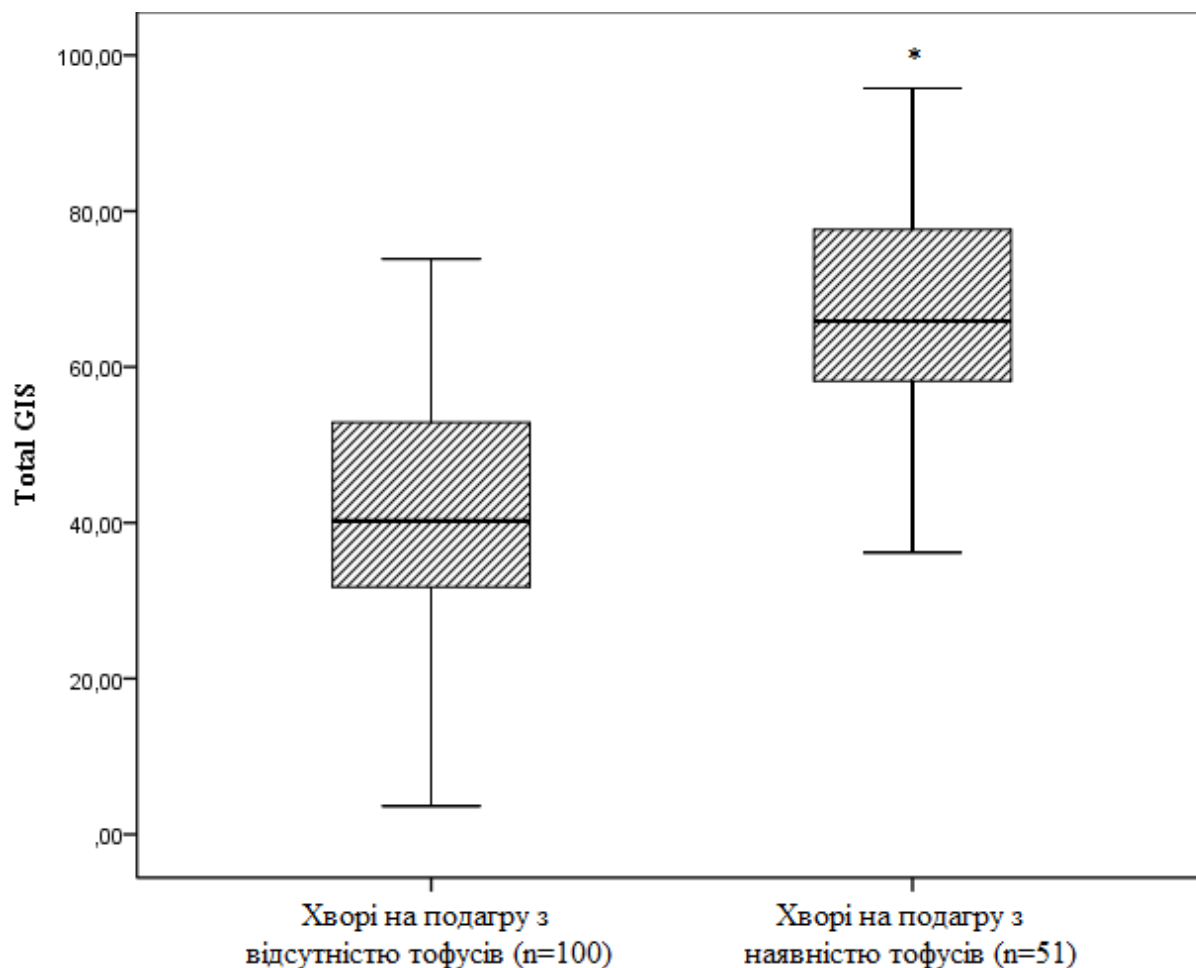


Рис. 5.3. Total GIS у хворих на подагру залежно від наявності тофусів. Примітка. Верхня і нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів – P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана. * – достовірні відмінності стосовно групи хворих без тофусів; $p < 0,05$.

На наступному етапі ми оцінили вплив активності захворювання на ЯЖ хворих на подагру.

Аналіз розподілу даних SF-36 в залежності від активності захворювання (табл. 5.2) засвідчив, що показники категорій SF-36 були значно вищими у пацієнтів з низькою активністю, ніж у пацієнтів з високою активністю. Однак за середніми показниками SF-36 хворих із різним ступенем активності не виявлено суттєвої різниці у категоріях, що стосуються впливу емоційного стану на функціонування, соціального функціонування та болю. Сумарний фізичний компонент у хворих з високою активністю був на 18,9 % меншим,

ніж у хворих із низькою активністю, тоді як сумарний психічний компонент виявився меншим на 16,3 %.

Таблиця 5.2

**Показники опитувальника SF-36 в залежності від активності
захворювання за GAS**

SF-36	Активність за GAS			One-way ANOVA		Попарне порівняння		
	1: Низька <4,5 (n=38)	2: Помірна 4,5-7,4 (n=77)	3: Висока >7,4 (n=36)			1 та 2	2 та 3	1 та 3
	M±SD	M±SD	M±SD	F	p	p	p	p
PF	60,4±21,7	54,3±18,5	40,8±23,6	9,02	0,000	0,43	0,00	0,00
RP	35,4±37,9	17,5±28,4	13,2±28,9	5,56	0,005	0,01	0,00	0,00
P	34,5±18,4	35,3±15,3	27,7±21,7	2,40	0,093	1,0	0,10	0,30
GH	50,2±12,9	51,6±10,8	42,2±14,6	7,58	0,001	1,0	0,00	0,02
VT	49,7±19,2	47,3±13,7	39,5±13,6	4,89	0,009	1,0	0,03	0,01
SF	58,7±20,6	60,2±16,2	46,7±23,9	6,44	0,002	1,0	0,00	0,02
RE	58,3±41,7	57,6±43,1	37,7±45,9	3,03	0,05	1,0	0,06	0,13
MH	61,6±16,9	60,6±12,1	54,2±12,8	3,50	0,033	1,0	0,06	0,13
PC S	37,4±8,7	34,4±5,9	30,3±8,7	8,64	0,000	0,14	0,01	0,00
MC S	42,3±9,7	41,3±8,1	35,4±9,6	7,06	0,001	1,0	0,00	0,00

При аналізі розподілу показників шкали GIS в залежності від активності захворювання було виявлено, що у хворих (n=38) з високою активністю захворювання (GAS >7,4) дані усіх категорій опитувальника GIS виявились найбільшими (табл. 5.3), тоді як у групі пацієнтів з низькою активністю (GAS <4,5) дані аналогічних категорій були достовірно меншими. Різниця категорій

GIS між когортами хворих з помірною та високою активністю була більш виразнішою, тоді як між групами хворих із низькою та помірною активністю достовірні відмінності були лише у категорії, що стосується самопочуття під час нападу [14].

Таблиця 5.3

Показники шкали впливу подагри GIS в залежності від активності захворювання за GAS

GIS	Активність за GAS			One-way ANOVA		Попарне порівняння		
	1: Низька <4,5 (n=38)	2: Помірна 4,5-7,4 (n=77)	3: Висока >7,4 (n=36)			1 та 2	2 та 3	1 та 3
	M±SD	M±SD	M±SD	F	p	p	p	p
GCO	46,0±25,3	56,6±26,8	82,1±20,6	21,11	0,000	0,11	0,00	0,00
GMSE	31,3±28,9	40,6±30,2	65,5±24,0	14,91	0,000	0,32	0,00	0,00
UGTN	34,0±13,6	37,1±16,7	52,6±24,1	12,05	0,000	1,0	0,00	0,00
WBDA	42,5±20,3	53,6±17,1	73,7±22,0	25,73	0,000	0,01	0,00	0,00
GCDA	42,2±25,3	50,4±25,9	73,0±22,8	15,75	0,000	0,31	0,00	0,00
Total GIS	39,1±17,4	47,6±19,5	69,4±17,9	26,95	0,000	0,07	0,00	0,00

Вищеописані дані засвідчують, що для хворих із високою активністю процесу більш характерним є важчий перебіг загострень подагричного артриту, часте виникнення побічних ефектів призначеного лікування та зниження ефективності терапії.

На рис. 5.4. зображена графічна залежність між активністю захворювання за GAS та загальною GIS.

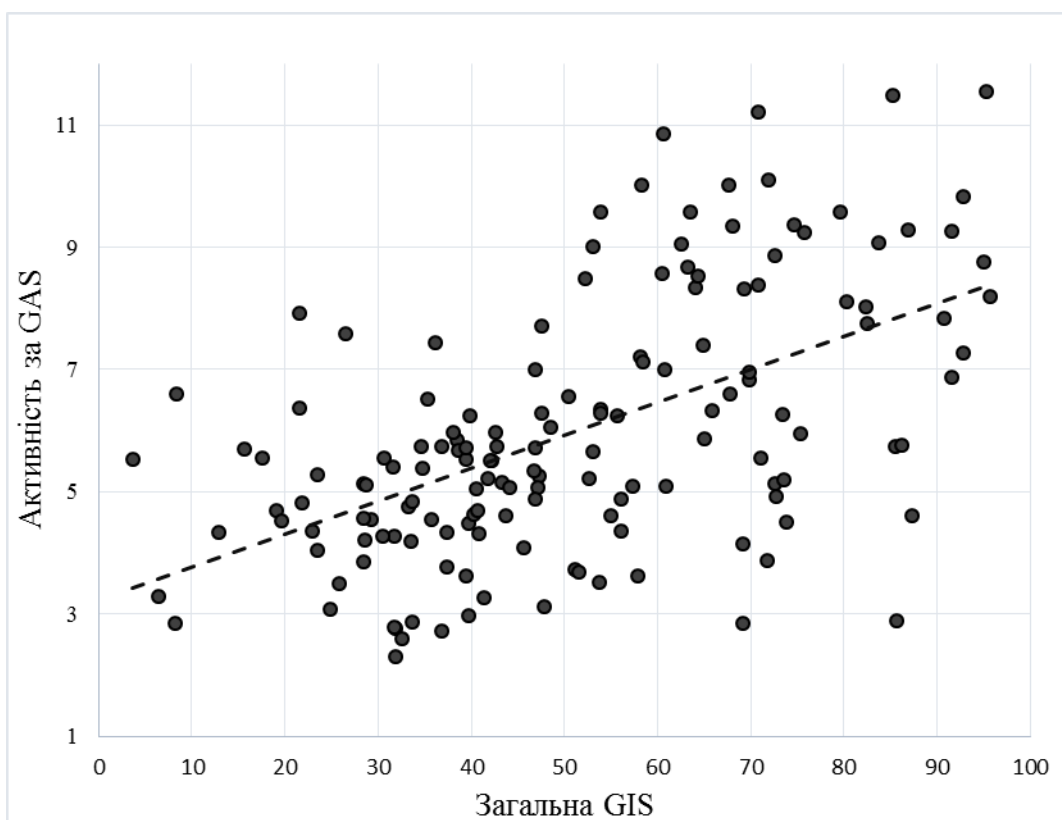


Рис. 5.4. Показники загальної GIS в залежності від активності захворювання за GAS.

За допомогою опитувальника TIQ ми оцінили вплив тофусів на ЯЖ хворих на подагру ($n=51$). Показник опитувальника TIQ коливався в межах від 3,61 до 8,19 (95 CI) і в середньому становив $6,1 \pm 1,3$ з медіаною 6,4 та інтерквартильним інтервалом [5,0; 7,1].

При аналізі даних TIQ залежно від кількості тофусів (рис. 5.5) з'ясувалось, що найбільший показник опитувальника TIQ виявився у хворих, які мають 10 та більше тофусів – $6,9 \pm 0,9$ і був достовірно вищим, у порівнянні з іншими групами хворих. Так, у хворих, які мають 1-3 тофуси TIQ виявився $5,2 \pm 1,2$, а у хворих із кількістю тофусів від 4 до 9 цей показник становив $4,9 \pm 0,9$ [7; 17; 18].

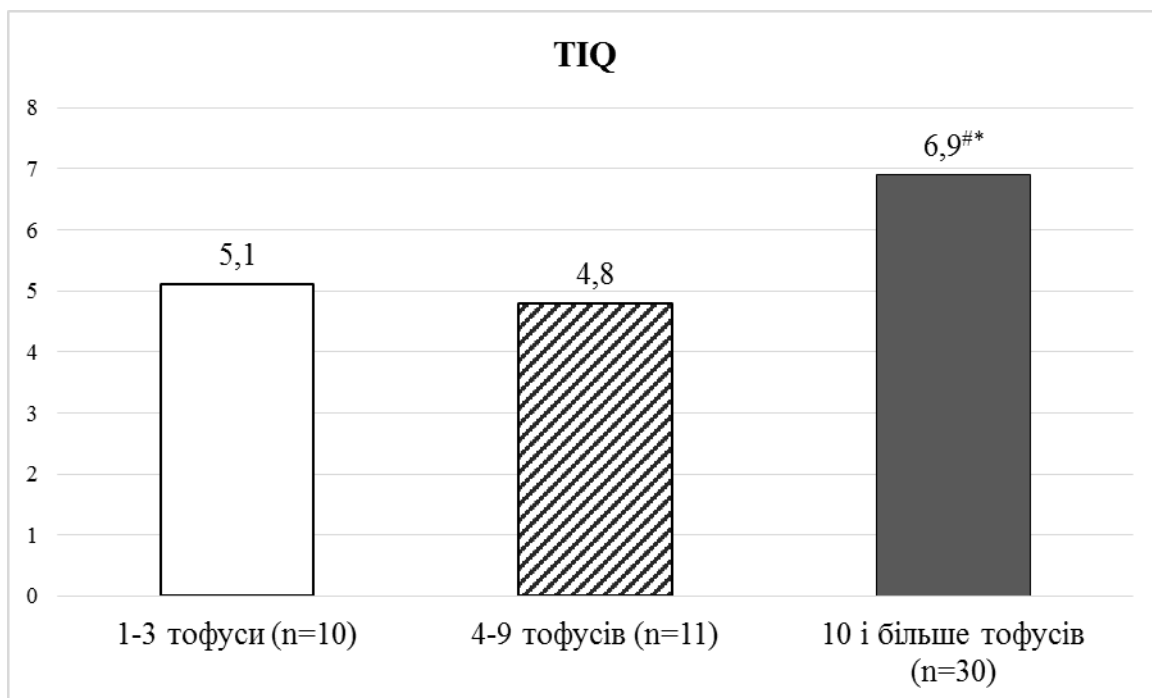


Рис. 5.5. Дані опитувальника TIQ залежно від кількості тофусів. Примітка: * – достовірні відмінності стосовно групи хворих з кількістю тофусів від 1 до 3, $p < 0,05$; # – достовірні відмінності стосовно групи хворих з кількістю тофусів від 4 до 9, $p < 0,05$.

Також ми провели кореляційний аналіз з метою визначення взаємозв'язку між активністю захворювання та ЯЖ хворих із хронічною тофусною подагрою. Виявлений середньої сили кореляційний зв'язок між активністю захворювання за GAS та опитувальником TIQ ($r = 0,49$; $p < 0,01$). Наші дані аналізу свідчать про те, що підвищення активності захворювання супроводжується зниженням ЯЖ за TIQ у хворих на подагру з наявністю тофусів.

На рис. 5. Зображена графічна залежність між даними опитувальника TIQ та активністю захворювання за GAS.

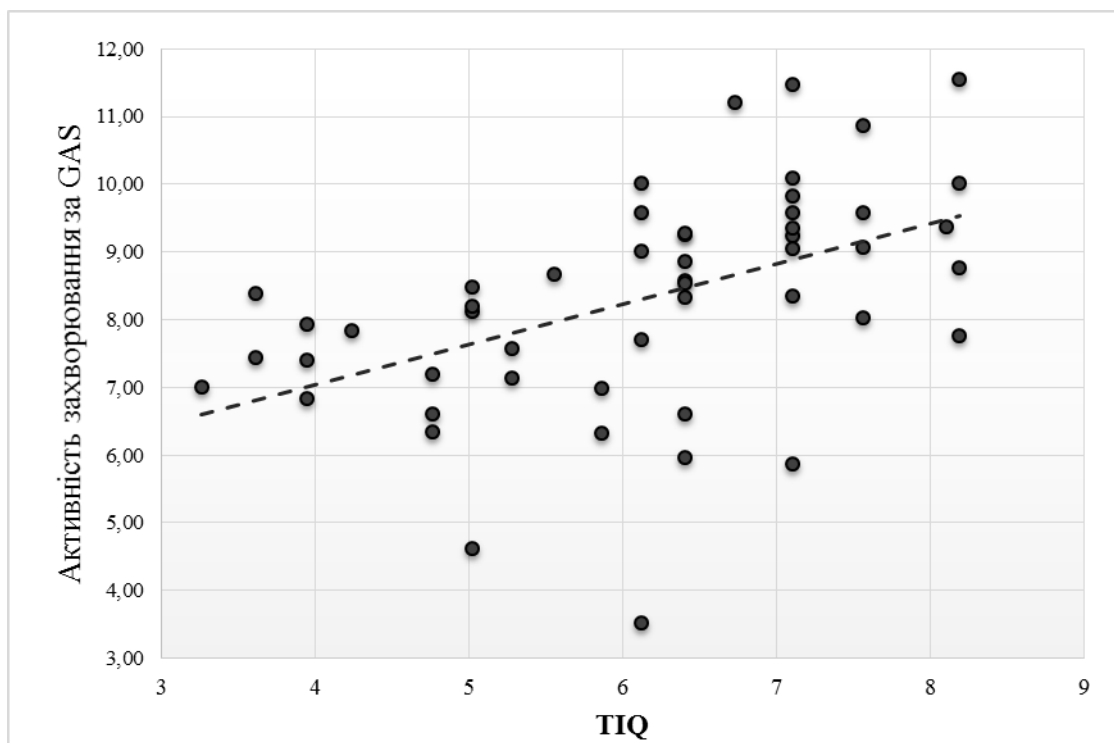


Рис. 5.6. Показники опитувальника TIQ залежно від активності захворювання у хворих на подагру.

Було виявлено, що у хворих на подагру має місце зниження ЯЖ, а саме тих її аспектів, що торкаються фізичного та психічного здоров'я. Причому сумарний фізичний компонент опитувальника SF-36 був нижчим, ніж сумарний психічний компонент, що дає можливість припустити, що захворювання має більший вплив на фізичне здоров'я. Наявність тофусів асоціюється зі зниженням як фізичного, так і психічного компонента ЯЖ. Окрім того, ми виявили, що активність захворювання має значний вплив на компоненти ЯЖ – збільшення активності захворювання супроводжується зниженням ЯЖ, важчим перебігом загострень подагричного артриту, частим виникненням побічних ефектів призначеного лікування та зниженням ефективності терапії.

Також має місце зниження ЯЖ пацієнтів з подагрою за шкалою GIS, причому виразніші зміни відмічаються у хворих з наявністю тофусів і високою активністю за GAS, що вказує на її високу чутливість.

ЯЖ хворих з хронічною тофусною подагрою за опитувальником TIQ залежить від кількості тофусів та активності захворювання.

Значний вплив активності захворювання на ЯЖ підкреслює важливість регулярного лікування хворих і контролю подагри. Правильний менеджмент захворювання може знизити ступінь активності та поліпшити ЯЖ пацієнтів.

5.2. Оцінка якості життя хворих на подагру в залежності від адипокінового профілю та TLR 4 типу

У нашому дослідженні було виявлено, що у хворих на подагру дисадипокінемія та високий вміст TLR 4 типу асоціюється з більшою кількістю уражених суглобів, значною кількістю нападів, інтенсивністю болю, наявністю тофусів та їх кількістю. Враховуючи вищевикладене, можна припустити, що зміни рівнів адипокінів і TLR 4 типу можуть мати певний вплив на ЯЖ хворих. Саме тому на наступному етапі ми проаналізували показники ЯЖ в залежності від вмісту лептину, адипонектину, TLR 4 типу та співвідношення А/Л.

При аналізі розподілу показників ЯЖ за SF36 та шкали впливу подагри за GIS в залежності від вмісту лептину нами було виявлено певні особливості. Зі зростанням рівня лептину відмічалось зниження у хворих на подагру як фізичного, так і психічного здоров'я (рис. 5.7).

Сумарний фізичний компонент виявився у 4-му квартилі на 22 % нижчим, ніж у 1-му, тоді як сумарний психічний компонент був нижчим на 17 % у 4-му квартилі у порівнянні з 1-м квартилем. При цьому підсумкові оціночні показники фізичної та психічної сфери у хворих 4-го квартилю достовірно відрізнялись від таких у хворих 1-го та 2-го квартилю. Зростання вмісту лептину супроводжувалось збільшенням впливу подагри за шкалою GIS. Загальний показник шкали впливу подагри GIS виявився вищим у хворих, які спостерігались у 4-му квартилі і був на 35,6 % вищим, ніж у хворих у 1-му квартилі.

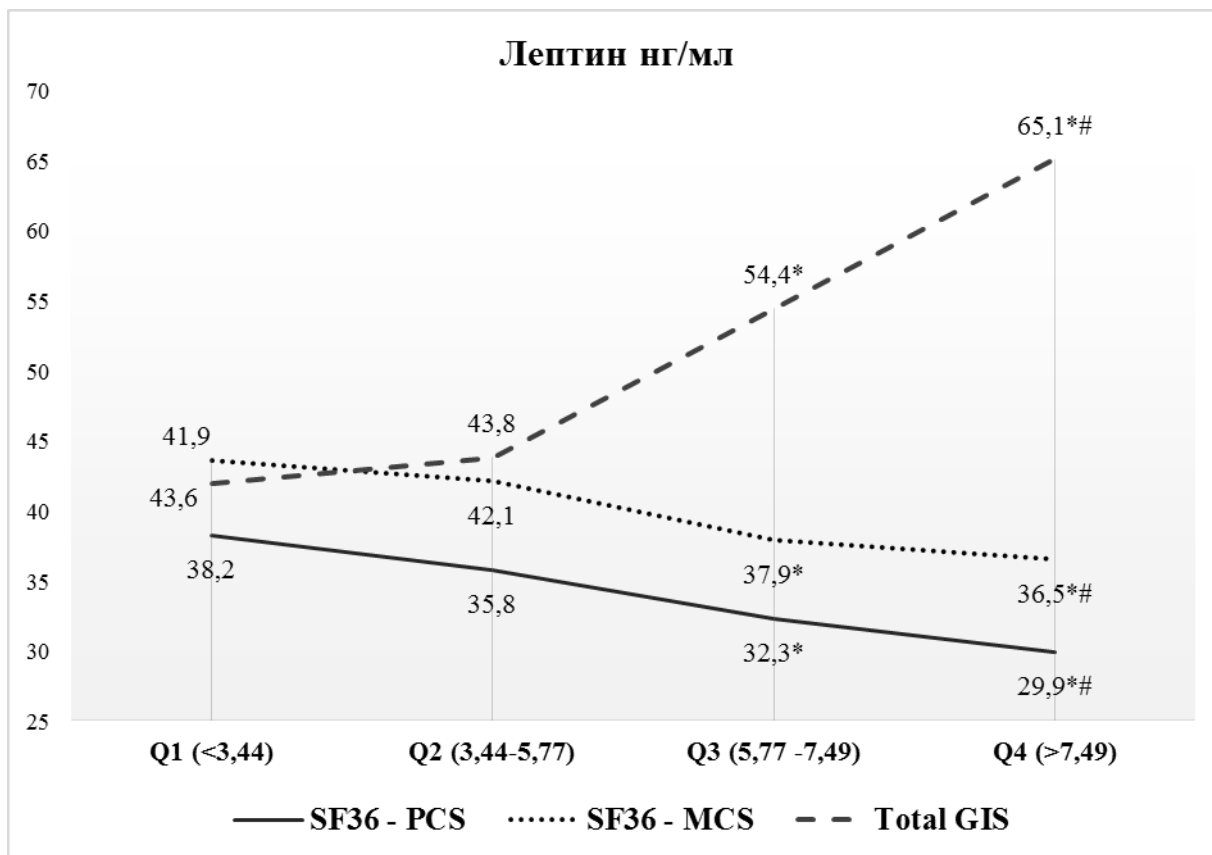


Рис. 5.7. Характеристика загального показника шкали впливу подагри GIS, сумарного фізичного та психічного компонента SF 36 залежно від квартильного розподілу за вмістом лептину в сироватці крові. Примітка: * – $p < 0,05$ відносно Q₁; # – $p < 0,05$ відносно Q₂.

Аналізуючи показники сумарного фізичного та психічного компонента опитувальника SF36 та шкали впливу подагри GIS, спостерігали зворотню тенденцію: збільшення вмісту адипонектину в сироватці крові асоціювалось з покращенням ЯЖ хворих на подагру (рис. 5.8). Так, сумарний фізичний компонент зріс з $31,9 \pm 6,1$ у 1-му квартилі до $36,6 \pm 8,3$ у 4-му квартилі, а сумарний психічний компонент з $37,6 \pm 7,6$ у 1-му квартилі до $41,4 \pm 8,6$ у 4-му. Щодо загального показника шкали впливу подагри GIS, то залежно від зростання рівня адипонектину спостерігалось більш виражене підвищення ЯЖ за даним опитувальником. Так, у 1-му квартилі загальна GIS становила $60,8 \pm 21,1$, а у 4-му була на 30,3 % нижчою – $42,4 \pm 18,9$.

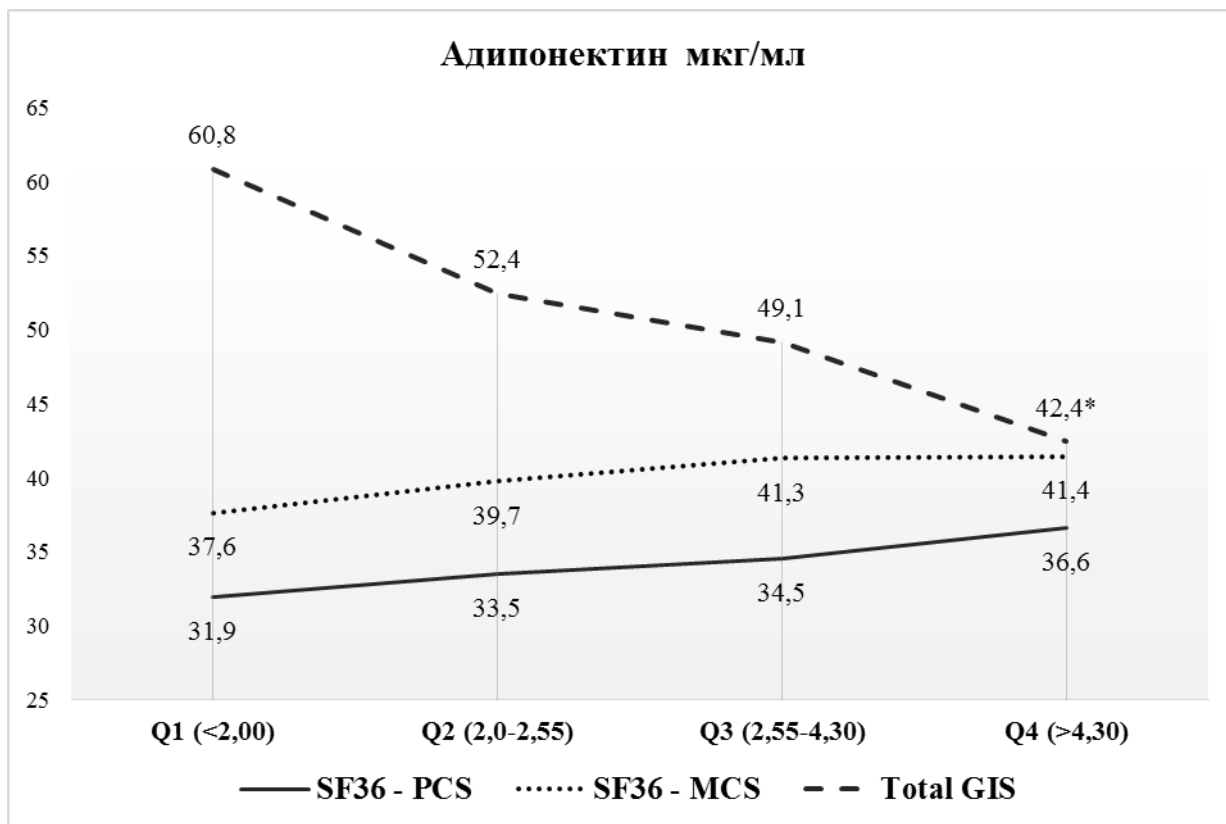


Рис. 5.8. Характеристика загального показника шкали впливу подагри GIS, сумарного фізичного та психічного компонента SF-36 залежно від квартильного розподілу за вмістом адипонектину в сироватці крові. Примітка: * – $p < 0,05$ відносно Q_1 ; # – $p < 0,05$ відносно Q_2 .

Аналогічні закономірності були виявлені і при аналізі ЯЖ залежно від квартильного розподілу інтегрального показника дисадипокінемії – логарифмованого співвідношення А/Л (рис. 5.9.). Зростання $\lg$ А/Л з 1-го до 4-го квартилю супроводжувалось покращанням ЯЖ як за опитувальником SF-36, так і за GIS. Сумарний фізичний компонент за SF-36 у 4-му квартилі становив $37,4 \pm 8,4$ і був достовірно вищим у порівнянні з 1-м квартилем – $31,7 \pm 7,6$. Сумарний фізичний компонент у 4-му квартилі виявився $42,5 \pm 8,1$ і був дещо вищим, ніж у 1-му квартилі – $38,3 \pm 8,7$. Показник загальної GIS поступово знижувався від 1-го до 4-го квартилю з $62,4 \pm 21,5$ до $41,9 \pm 18,9$.

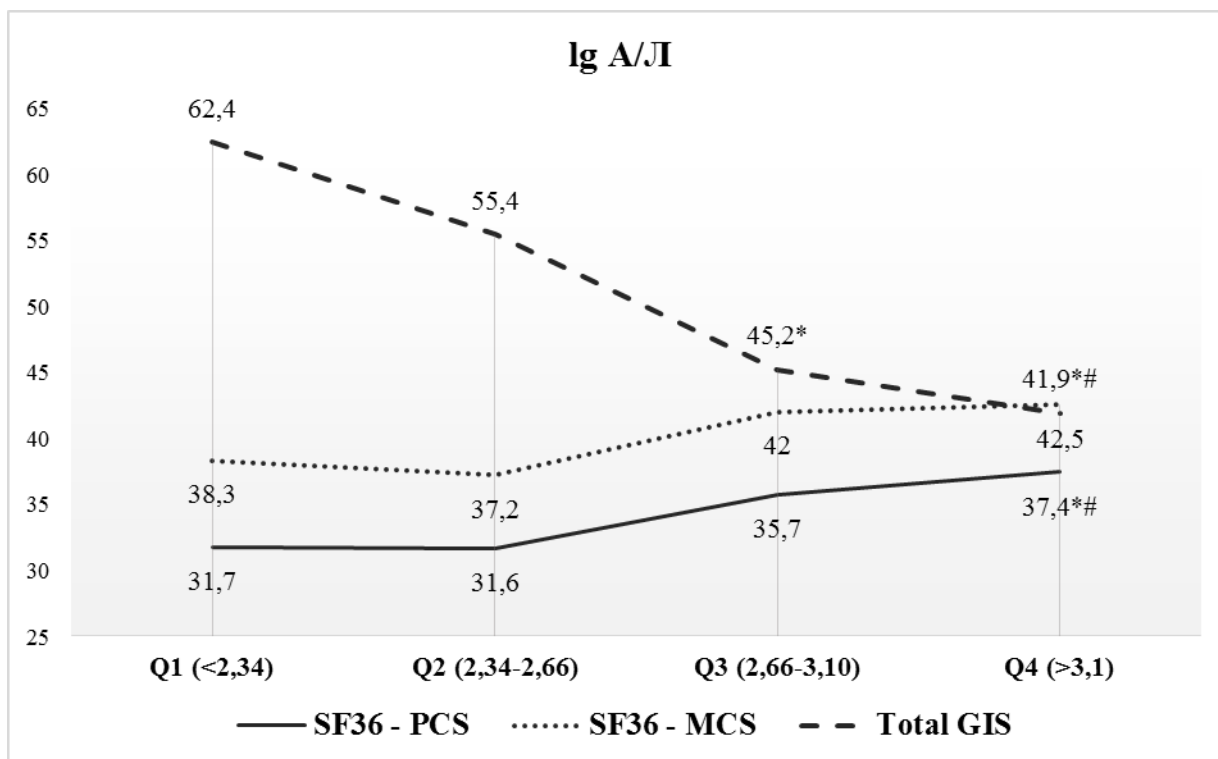


Рис. 5.9. Характеристика загального показника шкали впливу подагри GIS, сумарного фізичного та психічного компонента SF-36 залежно від квартильного розподілу за $\lg A/Л$. Примітка: * – $p < 0,05$ відносно Q_1 ; # – $p < 0,05$ відносно Q_2 .

У той же час квартильний аналіз ЯЖ у хворих на подагру залежно від вмісту TLR 4 в сироватці крові достовірних відмінностей не виявив (рис. 5.10).

Наступним етапом нашого дослідження було проведення кореляційного аналізу з метою визначення взаємозв'язку ЯЖ та клініко-лабораторних показників у обстежуваних пацієнтів. Був виявлений незначний зворотній кореляційний зв'язок сумарного фізичного компонента та віку ($r = -0,18$), тривалості захворювання ($r = -0,33$), кількості уражених суглобів ($r = -0,26$), наявності тофусів ($r = -0,31$), кількості тофусів ($r = -0,27$) та активності захворювання ($r = -0,34$).

Відмічався також асоціативний зв'язок сумарного фізичного компонента з адипокіновим статусом хворих на подагру, причому з рівнем лептину зворотній ($r = -0,39$), а з рівнем адипонектину та $\lg A/Л$ - прямий ($r = 0,20$ та $r = 0,34$ відповідно).

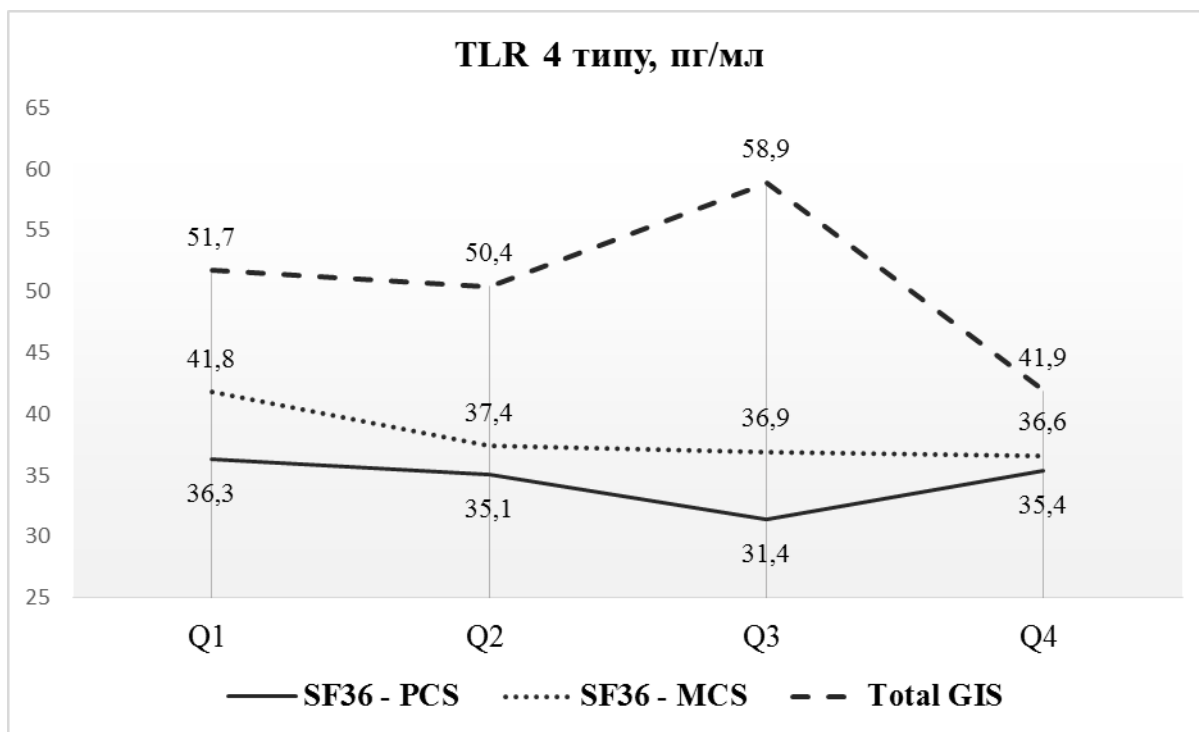


Рис. 5.10. Характеристика загального показника шкали впливу подагри GIS, сумарного фізичного та психічного компонента SF-36 залежно від кватильного розподілу за вмістом TLR 4 в сироватці крові.

Не виявлено достовірного зв'язку з кількістю нападів, рівнем СК та TLR4 в сироватці крові.

Менш значимі кореляційні зв'язки визначалися з сумарним психічним компонентом. Незначні зворотні кореляційні зв'язки відмічалися з тривалістю захворювання ($r = -0,25$), кількістю уражених суглобів ($r = -0,23$), наявністю тофусів ($r = -0,30$), кількістю тофусів ($r = -0,26$), активністю захворювання ($r = -0,26$), рівнем лептину ($r = -0,27$) та прями з рівнем адипонектину ($r = 0,17$) та lg А/Л ($r = 0,24$).

У той же час, не визначалось достовірного асоціативного зв'язку сумарного психічного компонента з віком, кількістю нападів, ВАШ болю, рівнем СК та TLR 4 сироватки крові.

Коефіцієнти кореляції показників ЯЖ за SF36, GIS та клініко-лабораторними показниками

Показники	r		
	SF36 - PCS	SF36 - MCS	Total GIS
Вік	-0,18*	-0,15	0,24**
Тривалість захворювання	-0,33**	-0,25**	0,42**
Кількість нападів	-0,12	-0,06	0,36**
Кількість уражених суглобів	-0,26**	-0,23**	0,32**
Наявність тофусів	-0,31**	-0,30**	0,49**
Кількість тофусів	-0,27**	-0,26**	0,46**
СК в сироватці крові	-0,15	-0,09	0,28**
ВАШ	-0,21*	-0,07	0,29**
Активність за GAS	-0,34**	-0,26**	0,55**
Лептин, нг/мл	-0,39**	-0,27**	0,39**
Адипонектин мкг/мл	0,20*	0,17*	-0,27**
Ig A/Л	0,34**	0,24**	-0,38**
TLR 4, пг/мл	-0,02	-0,03	0,13

Примітка: ** – $p < 0,01$; * – $p < 0,05$.

У результаті проведеного кореляційного аналізу було встановлено, що найбільш значущі кореляційні зв'язки клініко-лабораторних даних відмічались із загальною GIS. Причому найбільші асоціації спостерігалися між загальною GIS та активністю захворювання ($r = 0,55$), наявністю тофусів ($r = 0,49$), кількістю тофусів ($r = 0,46$) та тривалістю захворювання ($r = 0,42$).

Таким чином, у хворих на подагру погіршення сумарного фізичного, психологічного компонента якості життя за SF-36 (PSH та MSH) та збільшення впливу захворювання за GIS асоціювались із підвищенням активності захворювання та наростанням дисадипокінемії. Також ми можемо відмітити

закономірності: з підвищенням рівня лептину, зниженням рівня адипонектину та логарифмованого співвідношення А/Л погіршуються показники ЯЖ у хворих на подагру.

Результати наших досліджень засвідчили наявність більш значущих асоціативних зв'язків клініко-лабораторних даних саме зі шкалою впливу подагри GIS, що ще раз підкреслює чутливість і валідність цього опитувальника.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях:

1. Орлова ІВ. Вплив активності захворювання на якість життя хворих на подагру. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;5(14):127-132. *(Автором проведено відбір пацієнтів, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку).*
2. Орлова ІВ, Станіславчук МА, Гунько ІП. Оцінка впливу тофусів на життя пацієнтів з хронічною тофусною подагрою за допомогою опитувальника Tophus Impact Questionnaire (TIQ-20) та зв'язку з клінічними характеристиками перебігу захворювання. Актуальні питання сучасної медицини: матеріали науково-практичної конференції. 2017 листопад 22-23 Вінниця. Вінниця:2017. с. 99-100. *(Автор провів аналіз наукової літератури з проблеми, взяв участь в обстеженні хворих, проаналізував результати, написав тези та підготував до друку).*
3. Орлова ІВ, Станіславчук МА, Гунько ІП. Якість життя хворих на подагру: зв'язок із клінічними проявами та коморбідністю. Український ревматологічний журнал. Матеріали всеукраїнського Конгресу ревматологів України; 2017 жовтень 18-20; Київ. Київ: 2017;3(69). с. 69. *(Автор провів аналіз наукової літератури з проблеми, взяв участь в обстеженні хворих, проаналізував результати, написав тези та підготував до друку).*

4. Станіславчук МА, Орлова ІВ, Гунько ІІ. Оцінка впливу наявності тофусів на якість життя пацієнтів з хронічною тофусною подагрою та зв'язку з клінічними характеристиками перебігу захворювання. Здоров'я та суспільні виміри в академічному просторі та поза ним. Матеріали міжнародної конференції; 2017 жовтень 6; Вінниця. Вінниця: 2017. с. 53-54. *(Автором проведено аналіз наукової літератури з проблеми, приймав участь в обстеженні хворих, проаналізовано результати, написано тези та підготовлено до друку).*
5. Станіславчук М.А, Орлова ІВ, Гунько ІІ. Оцінка якості життя хворих з хронічною тофусною подагрою: зв'язок з перебігом захворювання. Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб. Матеріали науково-практичної конференції 2017 квітень 25-26; Вінниця. Вінниця: 2017, с. 79-80. *(Автор провів відбір пацієнтів, їх обстеження, статистичну обробку матеріалу).*
6. Орлова ІВ, Станіславчук МА. Оцінка якості життя хворих на подагру та її зв'язок з клінічними характеристиками перебігу захворювання. Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього. Матеріали XIV міжнародної науково-практичної студентської конференції; 2016 квітня 20-23; Ужгород. Ужгород: 2016, с. 160. *(Автор взяв участь в обстеженні хворих, провів статистичний аналіз та підготовку до друку).*
7. Orlova I, Stanislavchuk M. Relationship between joint pain and quality of life in patients with gout. EFIC 2016 Topical Symposium on Acute and Chronic Joint Pain; 2016, September 21-23; Dubrovnik. Dubrovnik: 2016 p. 58. *(Автор взяв участь в обстеженні хворих, провів статистичний аналіз та підготовку до друку).*

РОЗДІЛ 6

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОДАГРУ ТА ПРЕДИКТОРИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО ЛІКУВАННЯ

Згідно з рекомендаціями EULAR 2016 року та ACR 2012 року метою тривалого лікування хворих на подагру є досягнення цільового рівня СК (нижче ніж 300 або 360 мкмоль/л) для попередження загострень подагричного артриту та розчинення наявних депозитів сечокислого натрію [101; 102; 161].

Серед препаратів, що застосовуються для уратзнижувальної терапії (УЗТ) провідне місце займають інгібітори ксантиноксидази – алопуринол та фебуксостат. Однак незважаючи на чіткі вказівки щодо застосування УЗТ в значній кількості випадків відмічається резистентність до сучасної фармакотерапії та труднощі в досягненні цільового рівня СК [94]. Не в останню чергу це може бути обумовлено патогенетичними чинниками, що можуть впливати на розвиток і підтримання гіперурикемії та активного кристал-індукованого запалення. Тому завданням цього фрагменту роботи була оцінка ефективності лікування з застосуванням стандартної УЗТ у хворих на подагру та виявлення факторів, що можуть впливати на ефективність лікування.

Тривалість відкритого контрольованого дослідження становила 52 тижні. Клінічне обстеження хворих проводили на початку, через 24 тижні та через 52 тижні дослідження. У процесі спостереження оцінювали динаміку клінічних показників (кількості уражених суглобів, кількості загострень подагричного артриту, рівня СК сироватки, інтенсивності болю за ВАШ, функціонального стану за HAQ та активності захворювання за GAS).

До дослідження не включались хворі з порушенням функції нирок та печінки, непереносимістю алопуринолу чи фебуксостату. Дози препаратів підбирали під контролем рівня СК в сироватці крові. Корекція дози проводилася кожні 2 тижні від початку лікування. В амбулаторних умовах пацієнти отримували підтримуючу дозу. Середньодобова доза алопуринолу становила 300 мг на добу, для фебуксостату – 80 мг на добу.

Відповідно до мети цієї частини дослідження було сформовано дві групи хворих. До першої групи увійшло 78 хворих на подагру, що отримували алопуринол, до другої – 32 хворих, що в якості УЗТ отримували фебуксостат. Клініко-демографічна характеристика груп хворих залежно від виду УЗТ наведена в табл. 6.1. Аналіз нашого матеріалу свідчить про те, що до початку лікування між групами не відмічалось статистично достовірних відмінностей.

Таблиця 6.1

Клініко-демографічна характеристика груп хворих залежно від виду уратзнижувальної терапії

Показник		Групи хворих		p
		Хворі на подагру + алопуринол (n=78)	Хворі на подагру + фебуксостат (n=32)	
Вік, роки	M±σ	53,2±9,7	51,2±9,1	0,32
Тривалість захворювання	M±σ	9,7±6,6	8,4±6,7	0,36
Кількість нападів протягом останнього року	M±σ	3,8±2,6	4,1±3,2	0,55
Кількість уражених суглобів	M±σ	8,7±5,2	6,9±5,4	0,10
Кількість тофусів	M±σ	5,9±13,2	4,9±11,5	0,72
Рентгенологічна стадія	n (%)			
I		5 (6,4)	3 (9,3)	0,60
II		39 (50,0)	19 (59,4)	0,37
III		34 (43,6)	10 (31,3)	0,87
ПФС II	n (%)	57 (73,1)	22 (68,8)	0,37

Як свідчать результати, що наведені в таблиці 6.2, у хворих на подагру під впливом УЗТ через 24 тижні спостерігалась достовірна позитивна динаміка клініко-лабораторних даних. У групі хворих, що застосовували

фебуксостат спостерігалось більш виражене зниження показників у порівнянні з групою хворих, що застосовували алопуринол.

Таблиця 6.2

**Динаміка клініко-лабораторних маркерів у хворих на подагру
залежно від виду УЗТ ($M \pm \sigma$) через 24 тижні**

Показник		Групи хворих	
		+ алопуринол (n=78)	+ фебуксостат (n=32)
		1	2
Кількість нападів протягом останнього року	до включення	3,8±2,6	4,1±3,2
	через 24 тижні	2,7±2,3*	2,6±2,7*
	динаміка, %	-28,9±11,5	-36,6±15,6
Кількість уражених суглобів	до включення	8,7±5,2	6,9±5,4
	через 24 тижні	6,9±4,9	5,5±5,2
	динаміка, %	-20,7±5,8	-20,3±3,7
СК в сироватці крові	до включення	455,7±108,3	503,7±123,3
	через 24 тижні	369,4±80,1**	331,0±76,8**
	динаміка, %	-18,9±26,0	-34,3±37,7 [#]
Активність за GAS	до включення	5,83±1,9	6,1±1,9
	через 24 тижні	4,87±1,9*	4,55±2,1**
	динаміка, %	-17,2±0	-26,2±0,1
ВАШ болю, мм	до включення	52,8±24,4	58,9±24,3
	через 24 тижні	35,9±22,3**	33,5±20,2**
	динаміка, %	-32,9±8,6	-43,1±16,8
HAQ	до включення	0,8±0,7	0,7±0,5
	через 24 тижні	0,7±0,6	0,5±0,4
	динаміка, %	-12,5±14,2	-28,6±20

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ та $p < 0,01$ відносно стану до включення;

2. # – $p < 0,05$ відносно динаміки показника в групі 1.

Так, через 24 тижні лікування пацієнти, що приймали фебуксостат відмітили зниження частоти загострень на 36,6 %, тоді як у пацієнтів, що приймали алопуринол, цей показник зменшився на 28,9 %. Кількість уражених суглобів знижувалась в обох групах майже однаково – на 20,7 % у хворих 1-ї групи та на 20,3 % у осіб 2-ї групи. Окрім того, у групі хворих, які застосовували фебуксостат, інтенсивність больового синдрому зменшилась на 43,1 %, тоді як у хворих, які застосовували алопуринол, – на 32,9 %. У хворих під впливом лікування фебуксостатом вміст СК сироватки вірогідно знизився на 34,3 %, у той час, як у хворих першої групи – в 1,9 раза менше – лише на 18,9 % ($p < 0,05$) [9].

Оцінка динаміки інтегрального маркера активності подагри за GAS засвідчила його достовірне зниження: на 26,2 % у хворих, що приймали фебуксостат та на 17,2 % у групі хворих, що приймали алопуринол. В той же час показник функціональної здатності за НАQ вірогідно зменшився на 28,6 та 12,5 % відповідно [9].

Також ми оцінили клініко-лабораторну динаміку через 52 тижні терапії у 49 хворих на подагру, з яких 33 хворих у якості уратзнижувальної терапії отримували алопуринол, а 16 хворих – фебуксостат. Як видно з рис. 6.1, нами зареєстроване поступове достовірне зниження рівня урикемії в обох групах. З'ясувалось, що через 52 тижні динаміка рівня СК у групі хворих, які приймали алопуринол, становила – $27,7 \pm 16,0$ %, тоді як у групі хворих, що використовували для УЗТ фебуксостат, – $33,4 \pm 27,7$ %.

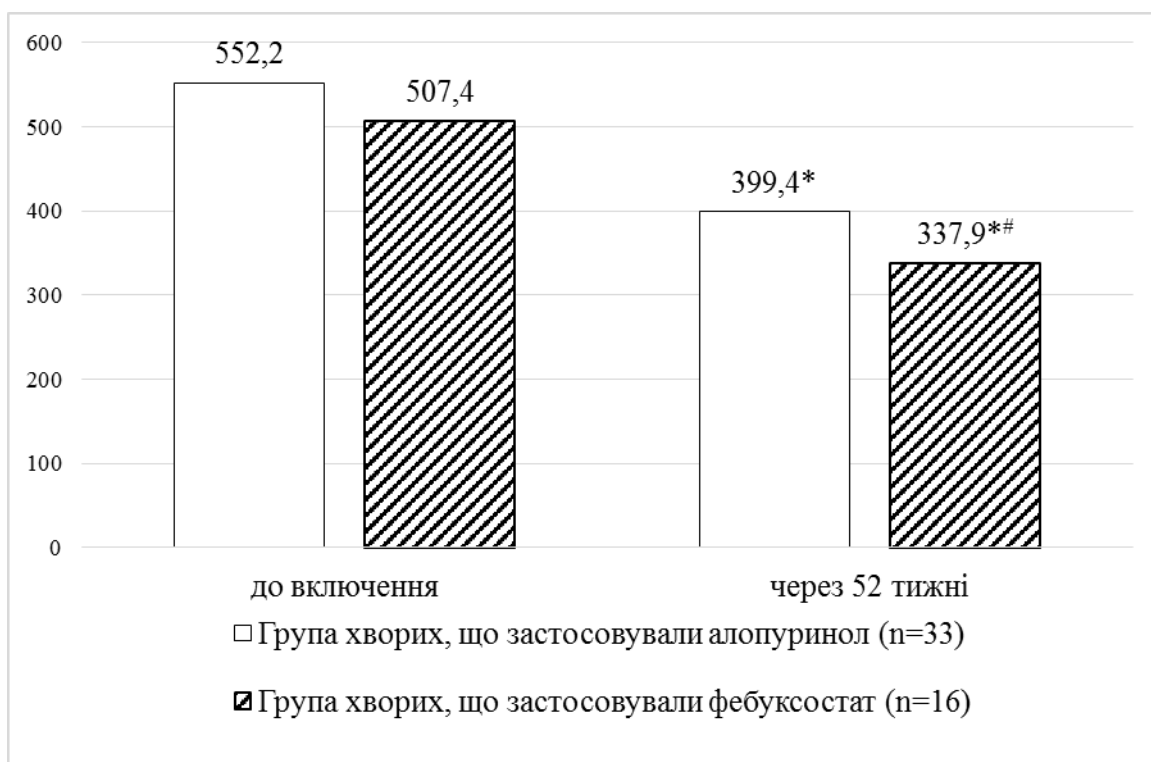


Рис. 6.1. Динаміка вмісту СК у хворих на подагру залежно від виду УЗТ.
Примітка: * – достовірні відмінності $p < 0,05$ у порівнянні з вихідними рівнями;
– достовірні відмінності $p < 0,05$ стосовно групи хворих, що застосовували алопуринол.

Після проведеного лікування в обох групах відмічали зменшення кількості загострень подагричного артриту протягом останнього року майже удвічі – на 48 % у першій та на 42,6 % у другій. У групі хворих, які застосовували алопуринол, кількість атак зменшилась з $5,0 \pm 3,4$ до $2,6 \pm 1,7$, у групі хворих, які застосовували фебуксостат, – з $4,7 \pm 2,8$ до $2,7 \pm 1,7$.

Відмічалось також достовірне зниження кількості уражених суглобів після отриманої терапії. Їх кількість через 52 тижні лікування знизилась на 31,5 % у хворих 1-ї групи та на 38,1 % у осіб 2-ї групи. На момент включення кількість уражених суглобів у групі хворих, які застосовували алопуринол, становила $10,8 \pm 4,1$, через 52 тижні – $7,4 \pm 3,9$, тоді як у групі хворих, що застосовували фебуксостат, їх кількість була $11,3 \pm 7,2$ до лікування і знизилась до $7,0 \pm 5,9$ після лікування.

Аналіз активності захворювання засвідчив позитивну динаміку показника GAS в обох групах хворих (рис. 6.2), однак у групі хворих, які застосовували алопуринол, активність подагри через 52 тижні лікування зменшилась лише на 22,8 %, в той час, як у хворих, що використовували для нормалізації рівня СК фебуксостат, активність зменшилась на 31,4 %.

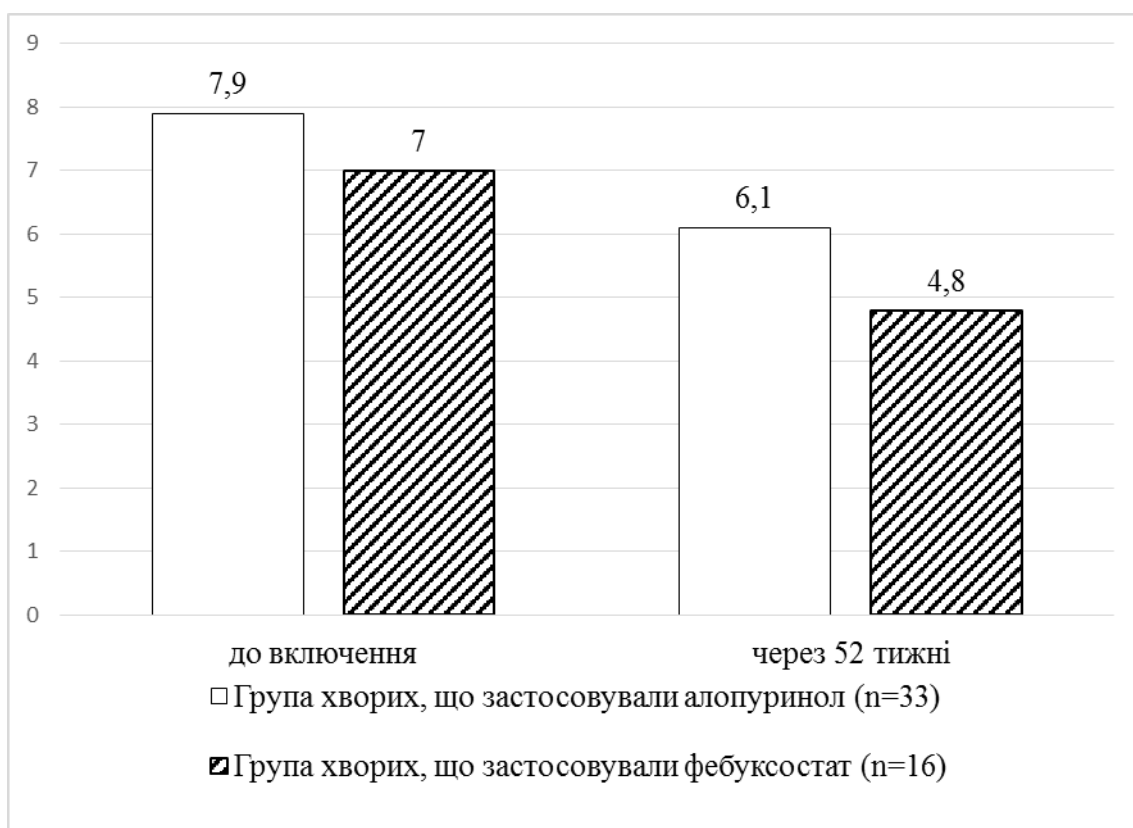


Рис. 6.2. Динаміка активності захворювання за GAS (n=49) до включення та через 52 тижні лікування. Примітка: * – достовірні відмінності $p < 0,05$ стосовно активності захворювання за GAS до включення.

На наступному етапі ми визначили частку хворих, які досягли рівня СК < 360 мкмоль/л. Виявилося (рис. 6.3), що цільового рівня СК у групі хворих, які застосовували алопуринол, досягнуло 42,4 % пацієнта, у той час, як у групі, що застосовували фебуксостат, рівень урикемії знизився нижче ніж 360 мкмоль/л у 68,7 % хворих. Розрахунок шансових відношень засвідчив, що через 52 тижні лікування вірогідність досягнення цільових рівнів СК у хворих на подагру, які застосовують фебуксостат у дозі 80 мг на добу, є втричі вищою

у порівнянні з хворими, які отримують алопуринол у дозі 300 мг на добу (OR=2,98; 95 % ДІ 0,84; 10,55).

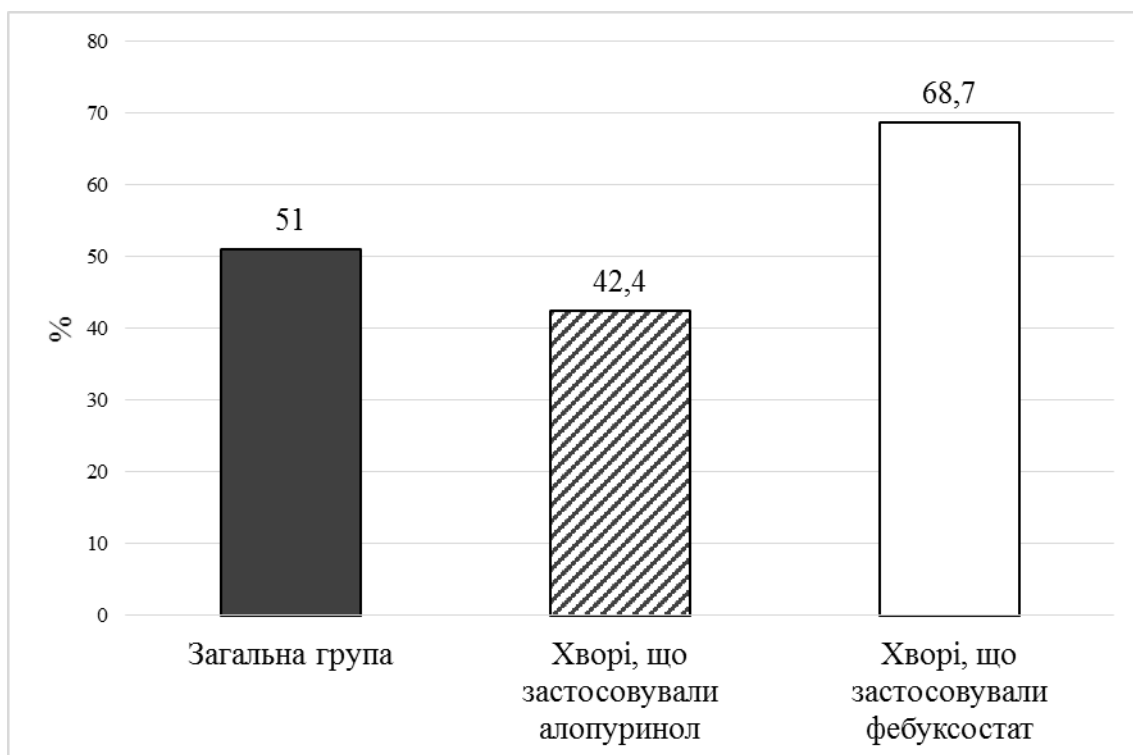


Рис. 6.3. Частка хворих на подагру, які досягли рівня СК <360 мкмоль/л через 52 тижні лікування.

Щодо толерантності хворих стосовно лікування, то слід зазначити, що переносимість терапії була хорошою: лише у 3 хворих, які застосовували алопуринол, відмічали побічні дії – нудоту, діарею та важкість у правому підребер'ї. Вищеперераховані симптоми не потребували відміни препарату чи корекцій дози.

Наступним фрагментом нашої роботи була розробка та валідизація критеріїв ефективності лікування хворих на подагру. Для оцінки ефективності 52-тижневої терапії хворих на подагру нами було запропоновано використовувати такі критерії за Gout Responder Criteria (GRC20):

- 20 % зниження кількості загострень подагричного артриту за останній рік;
- 20 % зниження кількості уражених суглобів;

- 20 % зниження сироваткового рівня СК.

Респондером вважали хворого, у якого досягалось 20 % зниження усіх трьох показників.

З'ясувалось, що 20 % зменшення сироваткового рівня СК через 52 тижні лікування вдалося досягти 69,4 % пацієнтів (табл. 6.3), тоді як кількість загострень подагричного артриту зменшилась на 20 % у 79,6 % хворих. Кількість уражених суглобів зменшилась на 20 % у 77,5 % обстежених хворих.

Таблиця 6.3

Частка респондерів за запропонованими критеріями GRC20, n (%)

Критерій	n (%)
Рівень СК сироватки крові	34 (69,4)
Кількість загострень подагричного артриту за останній рік	39 (79,6)
Кількість болючих суглобів	38 (77,5)

З метою оцінки валідності запропонованих критеріїв GRC20 ми використали кореляційний аналіз. Оцінка зв'язку проводилася між динамікою активності захворювання Δ GAS (різниця динаміки активності за GAS до лікування та після 52 тижнів терапії представлена у %) та динамікою запропонованих критеріїв до (Δ кількості нападів протягом останнього року, Δ кількості уражених суглобів, Δ сироваткового вмісту СК у %) (табл. 6.4). Було встановлено, що динаміка усіх запропонованих показників досить тісно корелювала з динамікою інтегрального показника активності подагри – GAS. Так, визначався прямий кореляційний зв'язок між динамікою активності захворювання за GAS та (рис. 6.6) і динамікою кількості загострень подагричного артриту протягом останнього року (рис. 6.5), динамікою вмісту СК в сироватці крові з коефіцієнтами кореляції ($r = 0,38$; $p < 0,05$) та ($r = 0,49$; $p < 0,001$). Найбільшої сили асоціативний зв'язок був виявлений між Δ GAS та Δ кількості уражених суглобів ($r = 0,66$; $p < 0,001$) (рис. 6.4).

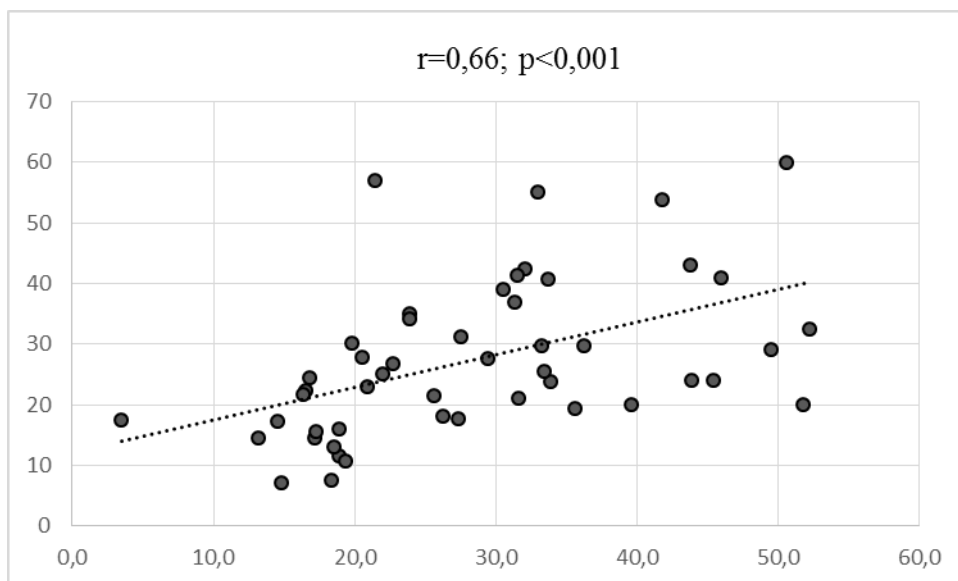


Рис. 6.4. Кореляційний зв'язок між динамікою активності подагри за GAS та динамікою кількості уражених суглобів.

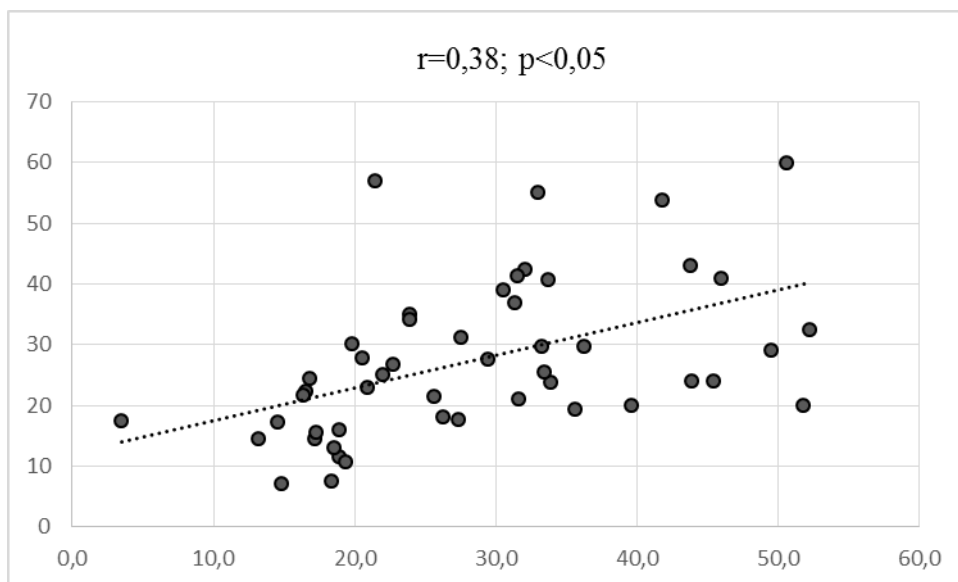


Рис. 6.5. Кореляційний зв'язок між динамікою активності подагри за GAS та динамікою кількості загострень подагричного артриту за останній рік.

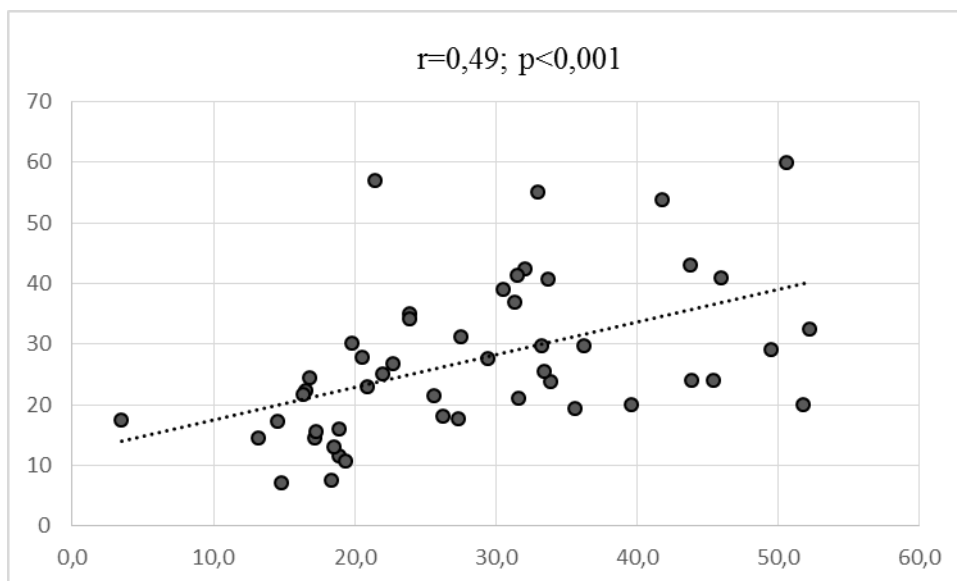


Рис. 6.6. Кореляційний зв'язок між динамікою активності подагри за GAS та динамікою сироваткового вмісту СК.

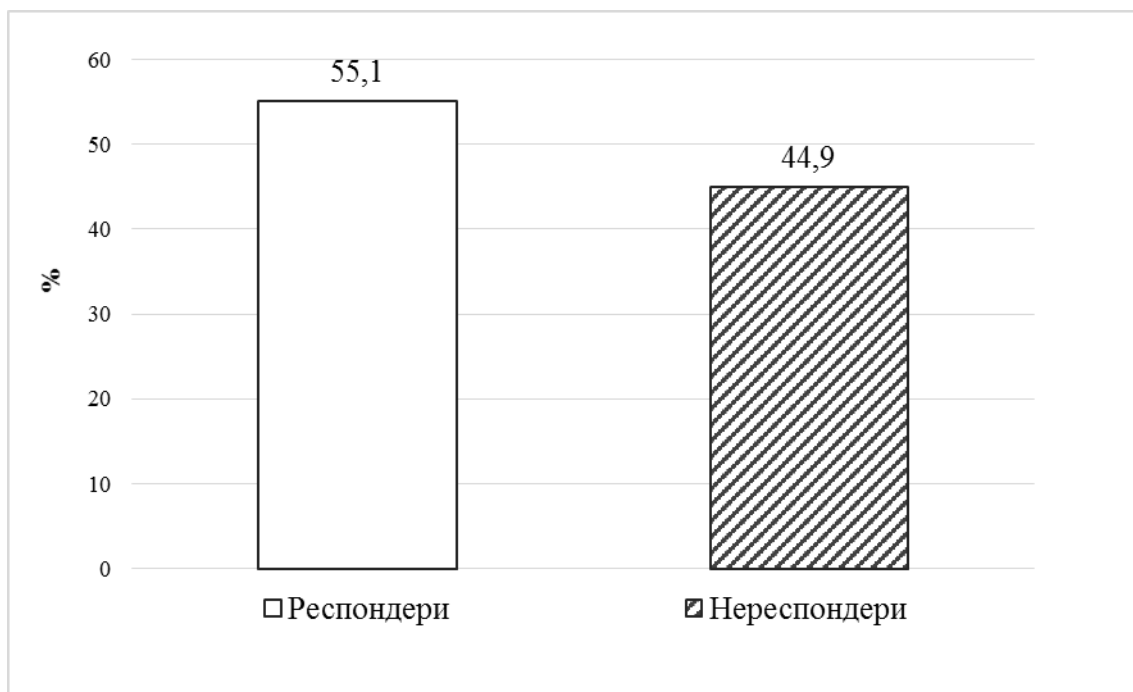


Рис. 6.7. Кількість респондерів за запропонованими критеріями GRC20 у хворих на подагру через 52 тижні проведеної терапії.

Результати засвідчили, що критерієм “респондер” за GRC20 (зниження кількості уражених суглобів, кількості загострень подагричного артриту та

сироваткового рівня СК на 20 %) відповідали 27 пацієнтів, а частка респондерів за рекомендованими критеріями становила 55,1 % (рис.6.7).

На наступному етапі ми оцінили показники адипокінового профілю у хворих на подагру респондерів та нереспондерів. З'ясувалося, що у респондерів показники адипокінового профілю на момент включення в дослідження достовірно відрізнялися від таких у нереспондерів. Не було виявлено статистично достовірних відмінностей між вихідними рівнями TLR4 у хворих респондерів та нереспондерів.

Так, у хворих, які не дали відповідь на стардартну терапію, сироватковий вміст лептину був на 36,5 % вищим, ніж у респондерів і в середньому становив $7,3 \pm 4,4$ та $11,5 \pm 4,4$ нг/мл відповідно (рис. 6.8).

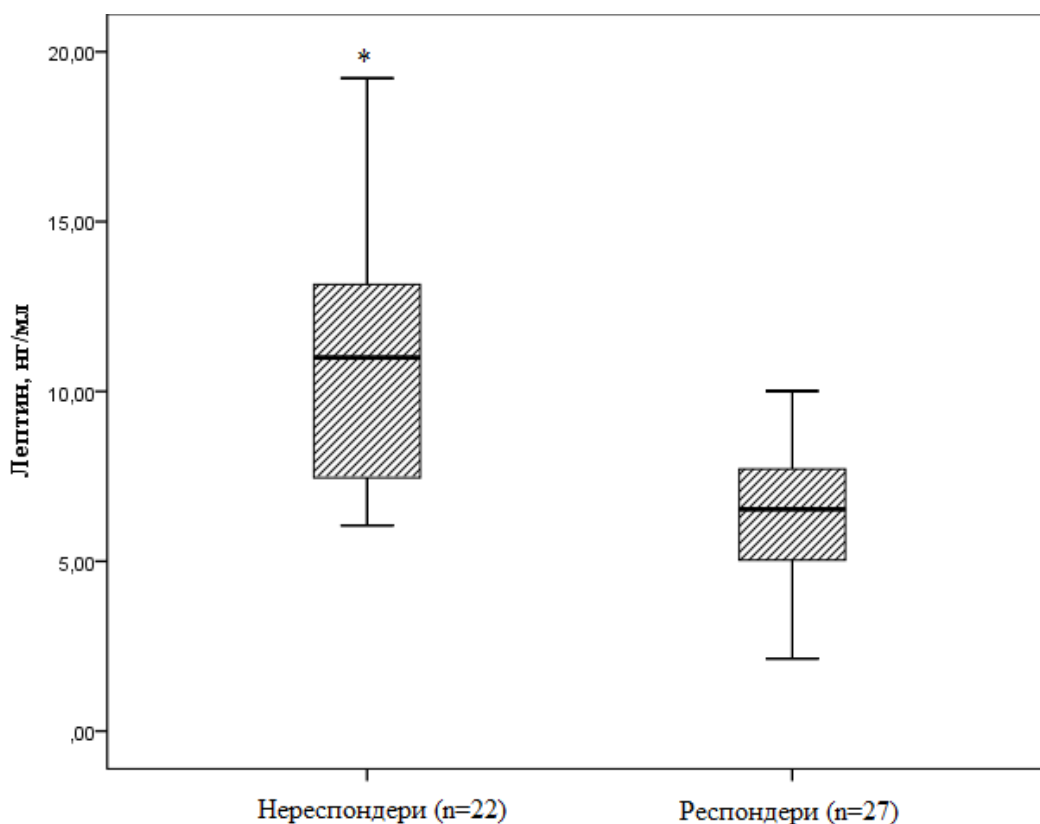


Рис. 6.8. Рівні лептину у хворих на подагру респондерів та нереспондерів до лікування. Примітка. Верхня та нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана. * – $p < 0,001$ відносно групи респондерів.

Так, вихідний рівень адипонектину в сироватці крові був достовірно вищим у респондерів ($p < 0,05$) на 41,4 % та становив $2,9 \pm 1,1$ мкг/мл, у той час як у нереспондерів – $1,7 \pm 0,6$ мкг/мл (рис. 6.9).

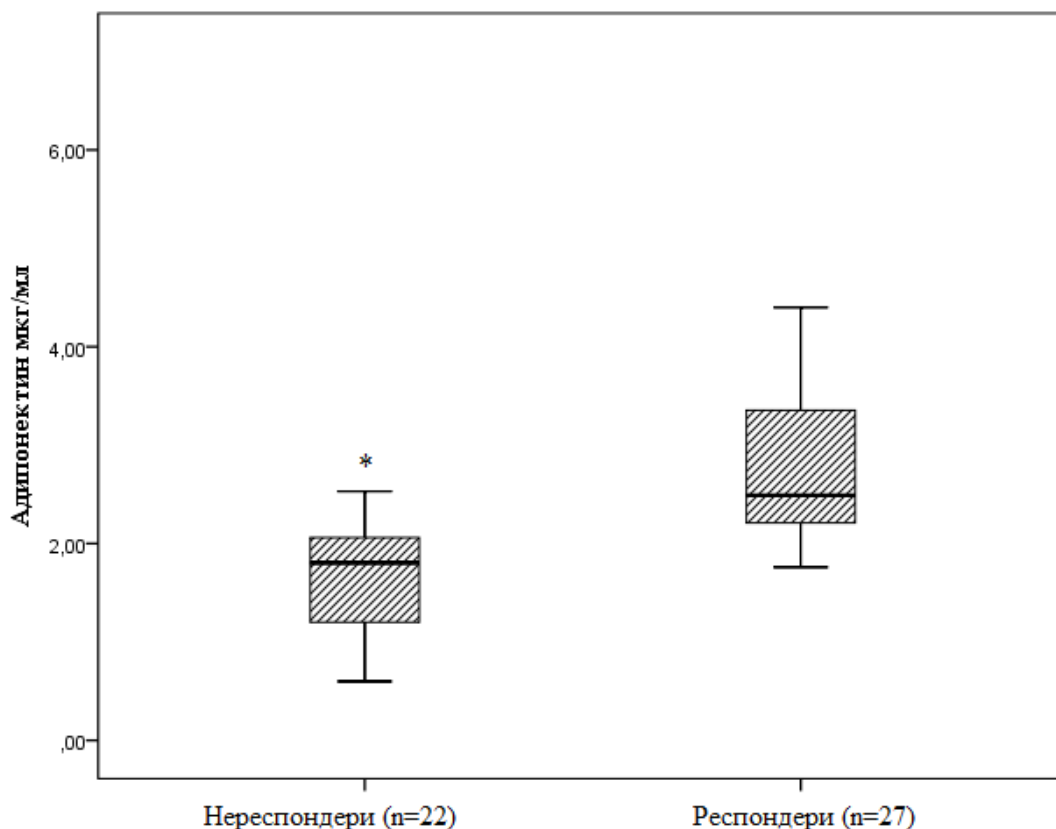


Рис. 6.9. Рівні адипонектину у хворих на подагру респондерів та нереспондерів до лікування. Примітка. Верхня та нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана. * – $p < 0,001$ відносно групи респондерів.

Показник співвідношення А/Л також виявився вищим на 19,2 % у хворих, що дали відповідь на лікування (рис. 6.10). У середньому lg А/Л у респондерів становив $2,6 \pm 0,3$, у нереспондерів – $2,1 \pm 0,2$.

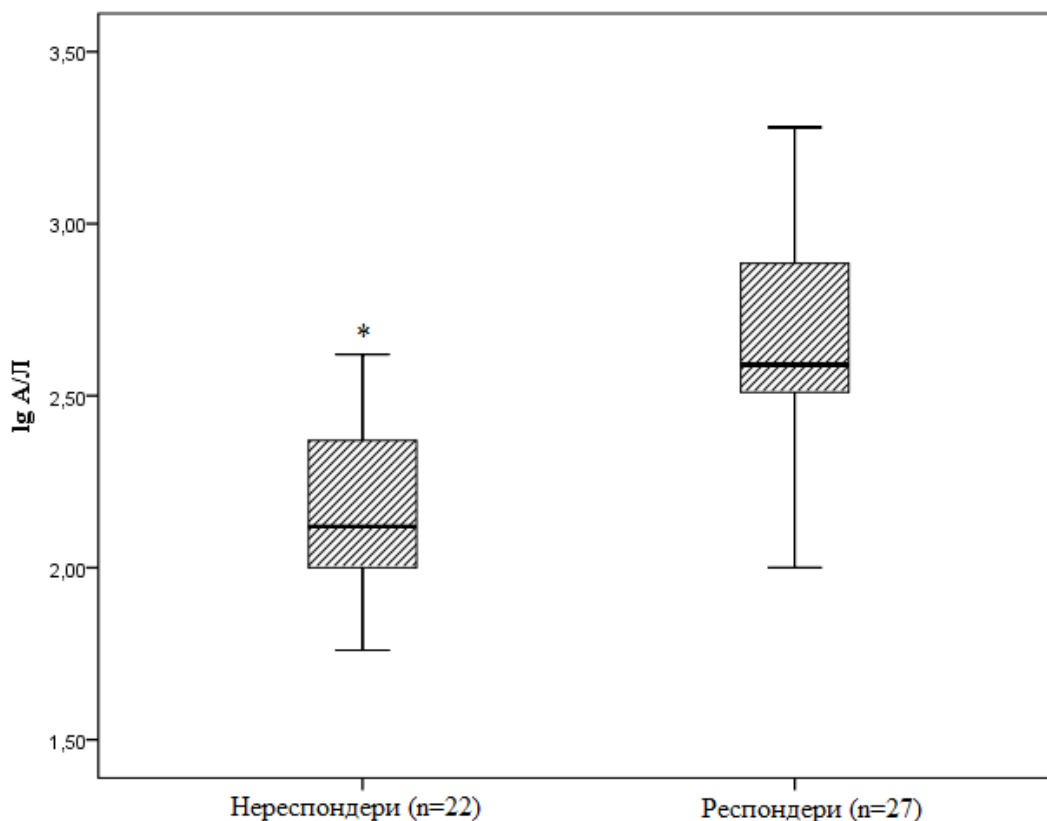


Рис. 6.10. Логарифмоване співвідношення А/Л у хворих на подагру респондерів та нереспондерів до лікування. Примітка. Верхня та нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана. * – $p < 0,001$ відносно групи респондерів.

Обидві групи були зіставними за рівнем TLR 4 та статистично не відрізнялись між собою (рис. 6.11). Вміст TLR 4 в респондерів виявився $305,3 \pm 3,8$ пг/мл, у той час як у нереспондерів – $309,2 \pm 5,5$ пг/мл.

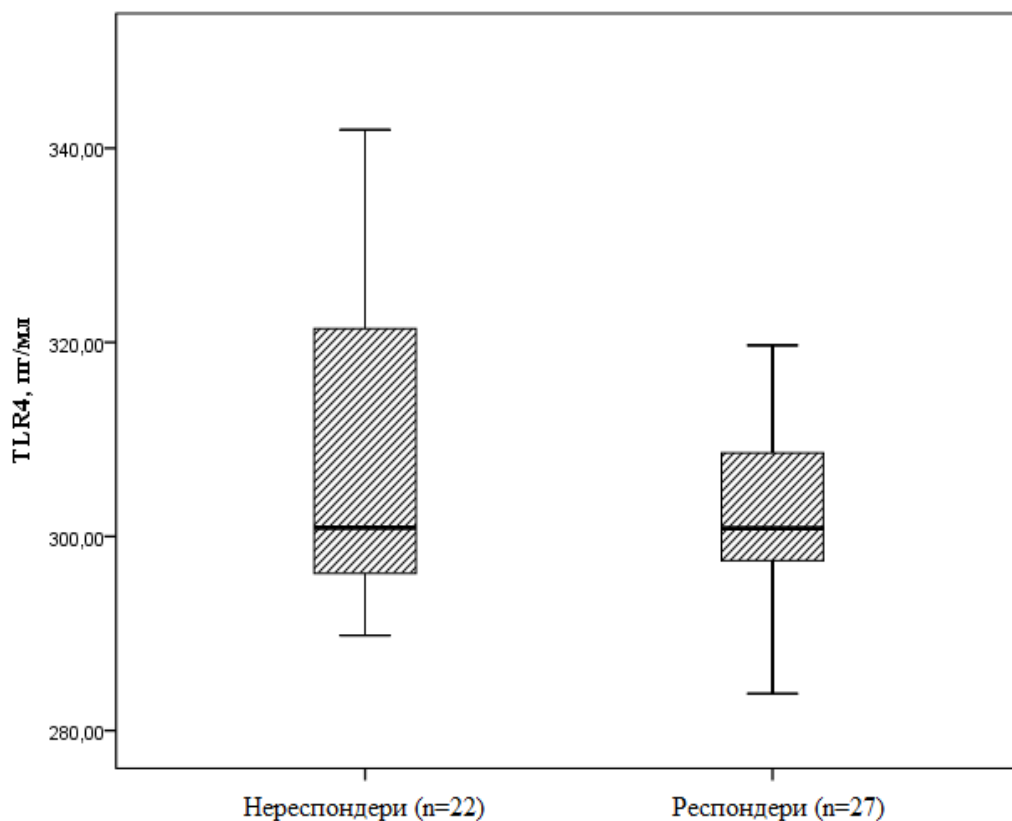


Рис. 6.11. Рівні TLR 4 у хворих на подагру респондерів та нереспондерів до лікування. Примітка. Верхня та нижня межі боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів P_5 та P_{95} , лінія у середині боксів – медіана.

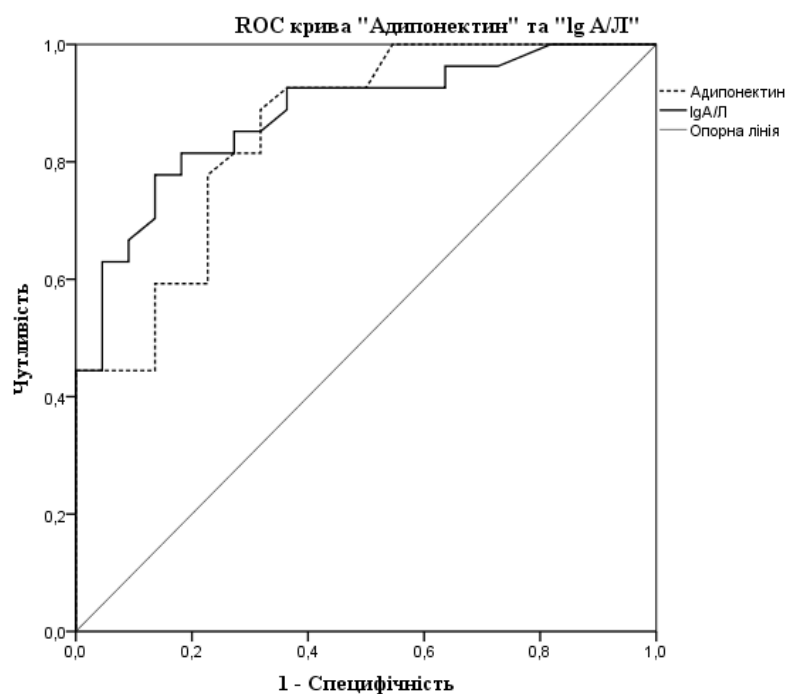


Рис. 6.12. ROC-крива аналізу вмісту адипонектину та Ig A/Л у хворих на подагру.

На наступному етапі ми проаналізували, чи можуть впливати рівні адипокінів та їх логарифмоване співвідношення на ефективність терапії. Для оцінки значимості вибраних факторів нами було використано ROC-аналіз.

Виявилося, що збільшення інтегрального показника дисадипокінемії - lg A/Л є більш інформативним предиктором стану «респондер» у порівнянні з адипонектином. Поріг або точка відсікання (cut-off) становив $>2,42$ з оптимальною чутливістю 81 % та специфічністю 81 %. Згідно з даними табл. 6.5. та рис. 6.12 обраний нами предиктор має площу під кривою (AUC=0,879) з довірчим інтервалом (95 % CI 0,784; 0,974), що вказує на високу якість цієї моделі.

Таблиця 6.5

Показники	lg A/Л	Вміст адипонектину
Точка відсікання (cut-off value)	$> 2,42$	$>2,0$
Чутливість (Se)	0,815	0,778
Специфічність (Sp)	0,818	0,773
Площа під кривою (AUC)	0,879	0,854
Стандартна похибка	0,049	0,054
95% CI	0,784; 0,974	0,749; 0,959
p	$<0,001$	$<0,001$

Щодо адипонектину, то його зростання є інформативним предиктором стану «респондер» з точкою відсікання $>2,0$ мкг/мл з чутливістю 77 % та специфічністю 77 %. Площа під кривою виявилася 0,854 (95 % CI 0,749; 0,959), що вказує на хорошу діагностичну цінність цієї моделі.

За результатами проведеного ROC-аналізу (рис. 6.13) вміст лептину в сироватці хворих на подагру має високу діагностичну цінність щодо виявлення нереспондерів за запропонованими нами критеріями.

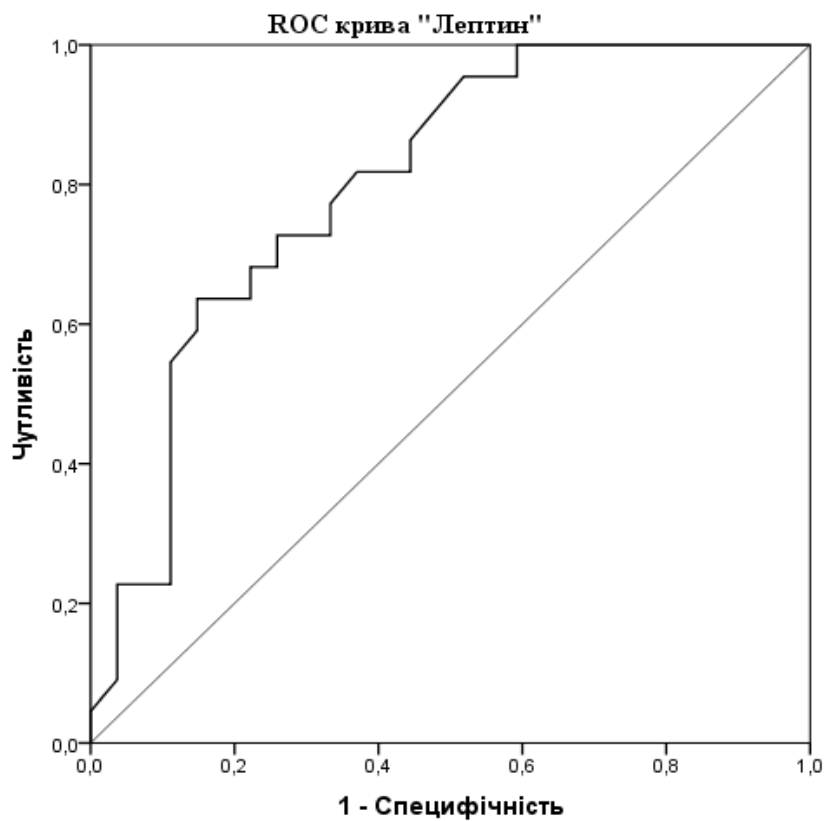


Рис. 6.13. ROC-крива аналізу вмісту лептину в сироватці крові хворих на подагру.

Таблиця 6.6

Показники	Вміст лептину в сироватці крові
Точка відсікання (cut-off value)	> 7,3 нг/мл
Чутливість (Se)	0,773
Специфічність (Sp)	0,667
Площа під кривою (AUC)	0,802
Стандартна похибка	0,063
95 % CI	0,679; 0,925
p	<0,001

Площа під кривою (AUC) становила 0,802 (95 % CI 0,679; 0,925), що свідчить про добру якість моделі. Точка відсікання, що обрана за критерієм максимального балансу між чутливістю та специфічністю, становила $> 7,3$ нг/мл (чутливість 77,3 % та специфічність 66,7 %).

За результатами проведеного ROC-аналізу зміна рівня TLR 4 типу є неінформативною для використання у якості предиктора ефективності лікування (чутливість 0,694, специфічність 0,500). Ураховуючи те, що площа під кривою (AUC) виявилася 0,545 (95 % CI 0,240; 0,703) ця модель не мала достатньої прогностичної значущості ($p=0,805$).

Таким чином, стандартна терапія хворих на подагру з використанням у якості УЗТ алопуринолу чи фебуксостату упродовж 52 тижнів забезпечувала істотний регрес клініко-лабораторних показників. При цьому у когорті хворих, що використовували в якості УЗТ алопуринол, динаміка таких показників, як кількість загострень протягом останнього року, рівень урикемії, інтенсивність болю та функціональна здатність, була менш вираженою у порівнянні з групою хворих, які використовували фебуксостат і загалом була меншою у 1,3–2,3 рази.

На основі встановленого кореляційного взаємозв'язку запропоновані нами критерії GRC20 підтвердили свою надійність та валідність і можуть використовуватись у щоденній клінічній практиці та з науковими цілями для комплексної оцінки ефективності лікування хворих на подагру.

У хворих на подагру предиктором клінічної відповіді на стандартну фармакотерапію виявилось значення інтегрального показника дисадипокінемії – $\lg A/L > 2,42$ (чутливість 81% та специфічність 81%). Менш значимими предикторами виявились рівень адипонектину $> 2,0$ мкг/мл (чутливість 77 % та специфічність 77 %) як предиктор стану «респондер» та рівень лептину $> 7,3$ нг/мл як предиктор стану «нереспондер». Отже, за даними ROC-аналізу, за допомогою вказаних показників, ураховуючи критичні значення точок відсікання, можна прогнозувати відповідь на лікування у хворих на подагру.

Таким чином, нами вперше перекладено та валідизовано опитувальник для оцінки ЯЖ, що є специфічним для хворих на подагру – Gout Impact Scale. Рівні Тол-подібних рецепторів 4 типу та дисадипокінемія у хворих на подагру можуть відігравати важливу роль в патогенезі кристал-індукованого запалення.

Явище дисадипокінемії у хворих на подагру асоціюється з важкістю захворювання, а саме з більшою кількістю уражених суглобів, кількістю загострень подагричного артрити, інтенсивністю больового синдрому, наявністю та кількістю тофусів.

Основні наукові результати розділу висвітлені в таких публікаціях:

1. Орлова ІВ, Станіславчук МА. Ефективність уратознижувальної терапії із застосуванням алопуринолу та фебуксостату у хворих на подагру. Вісник наукових досліджень. 2018;3:34-38. *(Автором проведено відбір пацієнтів, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку).*

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Подагра належить до найбільш поширених захворювань суглобів, що вражає близько 1–4 % загальної популяції [115]. Подагру відносять до захворювань із високим індексом коморбідності [113; 143]. Актуальність проблеми зумовлена зростанням поширеності подагри, зниженням якості життя, ранньою інвалідизацією, підвищеним ризиком розвитку судинних катастроф і смертності.

Останнім часом унаслідок проведення численних досліджень розширилися знання щодо особливостей патогенезу і лікування подагри. Знайдено нові фактори, що сприяють розвитку кристал-індукованого запалення та прогресуванню захворювання. Велика увага приділяється розробці нових препаратів для лікування як гострого подагричного артриту, так і хронічної форми.

Метою нашого дослідження було підвищення ефективності лікування та діагностики хворих на подагру на підставі вивчення рівнів лептину, адипонектину та TLR 4 типу в крові хворих та оцінка зв'язку з перебігом захворювання.

В основу дослідження покладено результати обстеження 151 хворого на подагру, які знаходились на стаціонарному лікуванні у ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова за період 2015–2017 років. Діагноз подагри встановлювали, користуючись критеріями ACR/EULAR 2015 року [142]. Контрольну групу становила 31 практично здорова особа, тієї ж статі, зіставні за віком.

Дослідження схвалено етичною комісією, і всі учасники його підписали відповідну форму інформованої згоди. Критеріями невключення були: жіноча стать, вік молодший ніж 18 років, супутні захворювання в стадії декомпенсації, алкогольна чи наркотична залежність, важкі інфекційні й

онкологічні захворювання. У зв'язку з гендерними відмінностями у перебігу захворювання до дослідження залучались лише особи чоловічої статі.

Вік включених у дослідження хворих на подагру коливався від 29 до 75 років. Медіана середнього віку хворих на подагру становила 53,0 [47,0; 58,0], що вказує на переважання пацієнтів працездатного віку. Тривалість захворювання становила 7,0 [4; 14,0]. Серед обстежених хворих хронічну тофусну подагру діагностовано у 51 (32,7 %) пацієнта. Переважали хворі з поліартритом – 67,5 %. Кількість загострень подагричного артрити протягом останнього року становила 3,0 [2,0; 5,0]. У 51,6 % хворих виявлена II рентгенологічна стадія, у 39,1% - III рентгенологічна стадія. У 71,5 % хворих на подагру порушення функції суглобів відповідали II функціональному класу. У 102 хворих відмічались коморбідні захворювання. В структурі коморбідності переважали артеріальна гіпертензія (58,9 %), ожиріння (67,5 %) та ішемічна хвороба серця (13,8 %).

Середня маса тіла становила $97,3 \pm 11,5$ кг, середній ІМТ $31,8 \pm 3,7$ кг/м², ОТ виявився в середньому $101,4 \pm 12,1$ см, ОТ/ОС – $0,98 \pm 0,09$. У хворих досліджуваної групи маса тіла ІМТ була достовірно вищою у порівнянні з практично здоровими особами. Аналізуючи показники пуринового обміну у хворих на подагру та осіб контрольної групи, було виявлено, що у хворих вірогідно вищим є рівень урикемії та низьким кліренс СК.

Для вивчення клінічних особливостей подагри хворі були розподілені на дві групи: перша (n = 100) – хворі на подагру без тофусів та друга (n = 51) – хворі на хронічну тофусну подагру.

Нами вперше в українській когорті хворих на подагру використано шкалу активності GAS [170]. Активність за GAS у нашій групі хворих виявилася $5,9 \pm 2,1$, тоді як, за даними англійських вчених Jonathan La-Crette та ін., у них у групі хворих цей показник становив $2,9 \pm 0,7$ [116]. Такі відмінності обумовлені клінічними особливостями обстеженої нами групи хворих. Окрім того, активність за GAS у хворих із наявністю тофусів була в 1,8 раза достовірно вищою, аніж у хворих без наявності тофусів.

Вираженість больового синдрому за ВАШ болю в середньому становила $54,8 \pm 24,1$ мм, причому у хворих із тофусною подагрою інтенсивність болю за ВАШ була вищою в 1,3 раза у порівнянні з хворими без тофусів.

У загальній когорті хворих на подагру індекс НАQ виявився $0,8 \pm 0,7$. При аналізі функціональної недостатності за НАQ у хворих на подагру в залежності від наявності тофусів було встановлено, що у хворих із наявністю тофусів індекс є в два рази вищим, ніж у хворих без тофусів. Аналогічні дані стосовно функціональної недостатності у хворих на подагру були отримані й іншими дослідниками [191].

Для вирішення поставлених у роботі завдань пацієнтам проводили комплекс клінічних (збір скарг, анамнезу, об'єктивне обстеження, оцінка артрологічного статусу хворих, виявлення тофусів, підрахунок їх кількості), анкетні (заповнення пацієнтами валідизованих опитувальників) лабораторних (визначення показників пуринового обміну, адипокінів та TLR 4) та інструментальних (рентгенологічне дослідження суглобів). Усім хворим проводилося стандартне лікування згідно з протоколом МОЗ України № 676 «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із подагрою». Контроль ефективності терапії проводили через 24 та 52 тижні від початку лікування.

Нами було проведено переклад і валідизацію україномовної версії шкали GIS, що є частиною опитувальника Gout Assessment Questionnaire 2.0. GIS є єдиним специфічним інструментом для хворих на подагру, що дозволяє оцінити вплив захворювання під час загострень подагричного артриту та в період між нападами. Опитувальник створений американськими вченими J.D Hirsch та співавторами [82] і на сьогодні перекладений лише голландською мовою [183]. Процедура перекладу проводилась згідно з вимогами, що запропоновані Beaton [36].

GIS оцінює вплив подагри в категоріях, що описують загальний вплив подагри, побічну дію ліків, ефективність лікування, самопочуття під час нападу та труднощі під час нападу. Кожна категорія оцінюється окремо від 0

до 100, де 100 – максимальний вплив. Оцінка валідності здійснювалась шляхом зіставлення даних GIS із функціональною недостатністю за НАQ, ЯЖ за SF-36 та клініко-демографічних даних із використанням кореляційного аналізу.

За методом тест-ретест оцінювали надійність україномовної версії GIS із 4-тижневим інтервалом з використанням міжрангового коефіцієнта кореляції (МКК). За вказаним опитувальником було проанкетовано 41 хворого на подагру. Найбільший вплив подагри відмічався у категорії, що характеризує загальний вплив захворювання, найменший – у категорії щодо ефективності лікування. При аналізі надійності GIS тесту-ретесту виявилось, що МКК є прийнятним для всіх категорій GIS у межах від 0,7 до 0,88 ($p < 0,001$).

Кореляційний аналіз засвідчив наявність прямих асоціативних зв'язків категорій GIS з більшістю категорій НАQ, в той час як з фізичним та психічним компонентами опитувальника SF-36 виявлені зворотні асоціативні зв'язки ($p < 0,001$). При дослідженні кореляційних зв'язків GIS з клініко-демографічними характеристиками було виявлено, що зростання впливу захворювання за GIS асоціюється з кількістю нападів протягом останнього року, кількістю уражених суглобів та кількістю тофусів. Подібні дані були отримані американськими вченими [203].

Таким чином, україномовна версія GIS є надійним і валідним інструментом для оцінки ЯЖ у хворих на подагру, оскільки дозволяє стандартизувати суб'єктивний показник оцінки впливу подагри на різні аспекти життя пацієнта.

Наступним фрагментом роботи була оцінка адипокінового статусу у хворих на подагру, яка включала визначення лептину (нг/мл) та адипонектину (мкг/мл) у сироватці крові та розрахунок індексу $\lg A/L$ як інтегрального показника дисадипокінемії [92; 136].

Виявилось, що у хворих на подагру відмічається підвищення вмісту лептину та зниження вмісту адипонектину в сироватці крові, а також формування дисбалансу адипокінів у порівнянні з практично здоровими.

Рівень лептину у контрольній групі становив $3,01 \pm 1,36$ нг/мл, адипонектину - $7,10 \pm 2,86$ мкг/мл, показник lg A/Л - $3,38 \pm 0,08$, у хворих на подагру – $6,56 \pm 4,31$ нг/мл, $3,33 \pm 1,87$ мкг/мл та $2,71 \pm 0,46$ відповідно.

Отримані дані стосовно адипокінового статусу хворих узгоджуються з даними літератури. Так, у масштабному дослідженні ARIRANG Study було встановлено, що рівень лептину у хворих на подагру становить 3,31 нг/мл з міжквартильним інтервалом [2,37; 4,57], адипонектину 5,46 [3,93; 7,46] мкг/мл, а також було засвідчено, що з прогресуванням захворювання вміст лептину підвищується, а адипонектину зменшується [104].

Аналізуючи адипокіновий профіль хворих у залежності від наявності чи відсутності тофусів, нами було встановлено, що у пацієнтів з наявністю підшкірних депозитів СК відмічається у 2,4 раза достовірно вищий рівень лептину, у 1,9 раза нижчий рівень адипонектину та у 1,3 раза виразніший дисбаланс продукції адипоцитокінів ($p < 0,001$).

Ураховуючи вищенаведені дані, нами було проведено аналіз частоти гіперлептинемії (рівень лептину $> 5,91$ нг/мл), гіпоадипонектинемії (рівень адипонектину $< 3,61$ мкг/мл) та дисадипокінемії (lg A/Л $< 3,2$) залежно від наявності тофусів. Виявилось, що у хворих на подагру з наявністю тофусів частота гіперлептинемії, гіпоадипонектинемії та дисадипокінемії була достовірно вищою в 3,9; 1,7 та 1,4 раза вищою, аніж у хворих без тофусів ($p < 0,001$).

На основі квартильного й кореляційного аналізу було встановлено, що зростання вмісту лептину, зниження рівня адипонектину та наростання дисадипокінемії у хворих на подагру асоціюється зі збільшенням антропометричних показників. Отримані нами дані стосовно зв'язку адипокінового профілю з ІМТ знаходять підтвердження і в інших дослідженнях [6].

Відомо, що вік є незалежним предиктором зростання вмісту лептину та адипонектину [50]. Однак при проведенні квартильного розподілу адипокінового профілю в залежності від клініко-демографічних показників

було встановлено, що зміни рівнів адипокінів та їх логарифмованого співвідношення у хворих на подагру не залежали від віку.

Зі зростанням вмісту лептину в сироватці крові спостерігалось збільшення тривалості захворювання, збільшення кількості загострень подагричного артриту протягом останнього року, а також вірогідно зростала частка хворих із наявністю та хворих з більшою кількістю тофусів. Серед хворих у 4-му квартилі з рівнем лептину $>7,49$ нг/мл частка хворих з III рентгенологічною стадією становила 77,1 %, тоді як серед хворих у 1-му квартилі з рівнем лептину $<3,44$ нг/мл лише 13,5 %. Підвищення рівня лептину асоціювалось також зі збільшенням виразності больового синдрому за ВАШ та погіршенням функціональної здатності хворих за індексом НАQ.

Існують дані, що синовіальні клітини здатні до експресії лептину [25, 49]. Імовірно, посилення його периферичної продукції може відігравати певну роль в ініціації та підтриманні симптомів подагричного артриту, однак це питання потребує детального вивчення.

При аналізі розподілу клініко-демографічних показників залежно від вмісту адипонектину було виявлено, що зменшення вмісту адипонектину супроводжувалось погіршенням клінічної картини захворювання. Так, у хворих у 1-му квартилі з рівнем адипонектину $<2,00$ мкг/мл кількість нападів подагричного артриту за останній рік була у 2 рази більшою, ніж у хворих, що накопичувались у 4-му квартилі з рівнем адипонектину $>4,30$ мкг/мл. Від 1-го до 4-го квартилю відмічалось поступове зменшення кількості уражених суглобів, зменшення частки хворих з наявністю тофусів та середньої кількості тофусів. Виразність больового синдрому за ВАШ була більшою в 1,4 рази, а показник індексу НАQ був вищим у 2 рази у хворих із низьким рівнем адипонектину в 1-му квартилі, у порівнянні із хворими 4-го квартилю з високим рівнем адипонектину.

На основі квартильного аналізу за інтегральним показником дисадипокінемії - lg A/Л було встановлено, що дисадипокінемія у хворих на подагру не залежить від віку, але асоціюється зі погіршенням клінічної

картини захворювання. Так, зменшення співвідношення А/Л асоціювалось з більшою кількістю нападів подагричного артриту за останні 12 місяців, кількістю уражених суглобів, кількістю тофусів, а також супроводжувалось підвищенням індексу НАQ та зростанням виразності больового синдрому за ВАШ.

З'ясувалось, що в осіб з вираженою дисадипокінемією $<2,34$ спостерігались вищі значення гіперурикемії, значно нижча екскреція СК з сечею, зниження кліренсу та фракційної екскреції СК, тоді як у осіб, у яких показник $\lg A/L$ був більший ніж 3,1, виявлялись нижчі значення урикемії, зі збільшенням урикозурії, кліренсу та фракційної екскреції СК.

Наявність асоціації між рівнем лептину та рівнем СК сироватки крові узгоджується з даними, отриманими французькими науковцями в дослідженні Stanislas Family Study у хворих із метаболічним синдромом [164]. Авторами був виявлений негативний асоціативний зв'язок між рівнем СК сироватки крові та співвідношенням А/Л, що також узгоджується з отриманими нами даними. Bedir, A. та співавтори описують можливий вплив лептину на реабсорбцію уратів у ниркових канальцях [37].

Аналіз зв'язку адипокінового профілю з активністю захворювання засвідчив, що у хворих із високою активністю за GAS ($>7,4$) рівень лептину є достовірно у 3 рази вищим, ніж у хворих з низькою активністю ($<4,5$). Щодо адипонектину, то його вміст виявився вищим у хворих із низькою активністю і був у 1,9 рази більшим, аніж у хворих із високою активністю. Аналогічним чином змінювалося і співвідношення А/Л. Наростання дисбалансу адипокінів асоціювалось з високою активністю і у хворих із показником GAS $>7,4$ логарифмоване співвідношення А/Л становило в середньому $2,3 \pm 0,3$, тоді як у хворих з низькою активністю – $3,0 \pm 0,3$.

Виявилось, що у хворих із високою активністю частота гіперлептинемії (рівень лептину $>5,91$ нг/мл), гіпоадипонектинемії (рівень адипонектину $<3,61$ мкг/мл) та дисадипокінемії ($\lg A/L <3,2$) була найбільшою і становила 97,4;

89,5 та 100 %, тоді як у хворих з низькою активністю за GAS - 8,3; 50,0 та 72,2 % відповідно.

Множинний лінійний регресійний аналіз засвідчив, що у хворих на подагру незалежними предикторами підвищення активності основного захворювання за GAS є lg A/Л ($\beta=-0,42$; $p<0,00$), тривалість захворювання ($\beta=0,23$; $p<0,00$), кількість уражених суглобів ($\beta=0,18$; $p=0,004$) та ІМТ ($\beta=0,18$; $p=0,006$).

У літературі описані дані стосовно участі TLR в розвитку ревматоїдного артрити [150], анкілозивного спондилоартрити [111; 216]. Оскільки саме через систему TLR здійснюється стимуляція кристалами СК синтезу IL-1 β [133], ми вирішили оцінити наявність зв'язку між клінічними маніфестаціями подагри, активністю захворювання та вмістом TLR 4 типу в сироватці крові.

У хворих на подагру рівні TLR 4 виявились достовірно вищими, ніж у практично здорових осіб ($p<0,05$). У загальній когорті хворих на подагру вміст TLR 4 становив 300,0 [294,0; 305,1] пг/мл проти 281,2 [273,5; 287,2] пг/мл у контрольній групі.

Отримані нами дані щодо превалювання більш високих рівнів TLR 4 у хворих на подагру знаходять підтвердження у дослідженні ten Oever та спів. [192].

Аналіз розподілу вмісту TLR 4 залежно від наявності тофусів у хворих на подагру засвідчив, що найвищі рівні були зафіксовані у пацієнтів з наявністю тофусів ($p<0,05$). Також було виявлено, що з прогресуванням рентгенологічної картини захворювання зростає сироватковий вміст TLR 4 типу. Так, у хворих із III рентгенологічною стадією рівень TLR 4 типу виявився 306,2 [289,5; 314,9] пг/мл і був достовірно вищим у порівнянні з хворими, у яких діагностовано I та II стадію ($p<0,05$).

При квартильному розподілі клініко-демографічних показників залежно від рівня TLR 4 було встановлено, що зростання вмісту TLR 4 типу в сироватці крові супроводжувалось збільшенням тривалості захворювання, кількості уражених суглобів, кількості тофусів, наростанням інтенсивності болю за

ВАШ та не асоціювалось з віком, кількістю загострень протягом останнього року, індексом НАQ. Вищенаведені дані підтвердив і кореляційний аналіз. Так, встановлені достовірні прямі асоціативні зв'язки між рівнем TLR 4 типу в сироватці крові та тривалістю захворювання ($r=0,44$; $p<0,001$), кількістю уражених суглобів ($r=0,48$; $p<0,001$), виразністю больового синдрому за ВАШ ($r=0,49$; $p<0,001$), кількістю тофусів ($r=0,31$; $p=0,014$), ОТ ($r=0,25$; $p=0,04$), ОС/ОТ ($r=0,37$; $p=0,003$), рівнем СК сироватки ($r=0,28$; $p=0,026$).

Наступним фрагментом роботи була оцінка зв'язку активності захворювання за розрахунковим індексом активності GAS та вмістом TLR 4 типу в сироватці крові. З'ясувалось, що у хворих з високою активністю захворювання реєструвались достовірно вищі рівні TLR 4 - $312,8 \pm 13,9$ пг/мл у порівнянні з хворими з помірною ($299,2 \pm 7,7$ пг/мл) та низькою активністю ($294,5 \pm 10,7$ пг/мл). Так, підвищення активності захворювання за GAS асоціювалось із рівнем TLR 4 ($r = 0,55$; $p<0,05$).

Множинний лінійний регресійний аналіз засвідчив, що найбільш значущими предикторами підвищення активності за GAS є тривалість захворювання, вміст TLR 4 та кількість уражених суглобів із коефіцієнтами регресії $\beta=0,31$; $0,24$; $0,18$ відповідно ($p<0,01$).

Також ми оцінили показники адипокінового профілю у хворих на подагру залежно від вмісту TLR 4. В різних дослідженнях показано, що лептин може сприяти експресії TLR 4 типу на фагоцитуючих клітинах [141; 171; 177].

Було виявлено, що у хворих на подагру порушення адипокінового статусу асоціюються зі збільшенням вмісту TLR 4 в сироватці крові. Зростання рівня TLR 4 сироватки супроводжувалось збільшенням вмісту лептину, зменшенням адипонектину та зниженням інтегрального показника дисадипокінемії - lg А/Л. У хворих 4-го квартилю з рівнем TLR 4 $>305,15$ пг/мл показники лептину були в 2,3 раза вищими у порівнянні з хворими 1-го квартилю з низьким рівнем TLR 4, меншим ніж $294,0$ пг/мл. Рівень адипонектину, навпаки, був вищим у хворих 1-го квартилю, тоді як у хворих

4-го квартилю він був нижчим у 1,4 раза, а логарифмоване співвідношення А/Л – нижчим у 1,2 раза.

При аналізі частоти гіперлептинемії, гіпоадипонектинемії та дисадипокінемії у хворих на подагру залежно від вмісту TLR 4 було виявлено, що найбільш виразні зміни адипокінового статусу реєструвались у хворих 4-го квартилю і частота гіперлептинемії, гіпоадипонектинемії та дисадипокінемії виявилася 81,25; 87,5; та 100 %, тоді як у хворих у 1-му квартилі – 7,7; 46,2 та 69 % відповідно ($p < 0,05$).

Кореляційний аналіз засвідчив наявність зв'язку адипокінового профілю хворих на подагру з вмістом TLR 4 типу в сироватці крові. Середньої сили прямий зв'язок виявився з рівнем лептину ($r = 0,51$; $p < 0,001$). З рівнем адипонектину та lg А/Л відмічався зворотній асоціативний зв'язок ($r = -0,41$; $p < 0,001$) та ($r = -0,54$; $p < 0,001$) відповідно.

На наступному етапі ми оцінили якість життя хворих на подагру в залежності від клінічних особливостей захворювання. Загальну якість життя оцінювали за допомогою опитувальника SF-36, вплив захворювання на якість життя хворих на подагру за шкалою GIS та вплив тофусів на ЯЖ у хворих із хронічною тофусною подагрою за опитувальником TIQ.

Аналіз категорій опитувальника SF-36 показав, що у хворих на подагру більш суттєво погіршувались показники фізичного здоров'я (RP, P, GH) і меншою мірою змінювались показники психологічного (MH, SF, RE).

В обстежених нами пацієнтів з подагрою показники якості життя за опитувальником SF-36 узгоджувались із такими в інших когортах хворих на подагру. У хворих на подагру з наявністю тофусів сумарні показники фізичного та психічного здоров'я були на 14 % та 14,3 % достовірно меншими у порівнянні із хворими без тофусів. Отримані нами дані стосовно асоціації показників якості життя з наявністю тофусів не суперечать даним літератури.

Щодо опитувальника GIS, то найбільший вплив захворювання відмічався у категоріях, що описують загальний вплив подагри, найменший у категорії щодо ефективності лікування подагри. У дослідженнях, які

проводились американськими вченими, максимальний вплив подагри відмічається у категорії, що описує загальний вплив подагри [102; 179]. За наявності тофусів показник сумарної шкали GIS збільшувався на 33,9 % у порівнянні з хворими без тофусів ($p < 0,05$).

Медіана показника опитувальника TIQ становила 6,4 з інтерквартильним інтервалом [5,0; 7,1]. За даними дослідження, що проводилося Aati та іншими, медіана у хворих із тофусною подагрою становила 6 [2,0;19] [24].

Виявилось, що для хворих із тофусною подагрою найбільший вплив тофусів на якість життя відмічався у хворих із більшою кількістю тофусів (10 і більше тофусів) та був достовірно вищим, у порівнянні з іншими групами хворих, які мають менше ніж 10 тофусів ($p < 0,05$).

Окрім того, ми виявили, що активність захворювання має значний вплив на фізичний та психічний компоненти ЯЖ. У хворих із високою активністю за індексом GAS показники категорій SF-36 були достовірно нижчими у порівнянні з хворими з низькою активністю захворювання ($p < 0,05$), а сумарний показник фізичного та психічного здоров'я був на 18,9 % та 16,3 % меншим, ніж у хворих із низькою активністю за GAS ($p < 0,05$).

У хворих на подагру з високим індексом активності GAS (більше 7,4) дані показників усіх категорій опитувальника GIS були максимальними та достовірно відрізнялися від таких у когорті хворих із низькою активністю (менше ніж 4,5) за індексом GAS ($p < 0,05$).

Збільшення впливу тофусів на якість життя хворих на подагру за опитувальником TIQ асоціювалось зі зростанням комплексного показника активності GAS ($r = 0,49$; $p < 0,01$).

Отримані нами дані збігаються з результатами інших дослідників, зокрема – з результатами дослідження La-Crette J та співавторів [116], які вперше прослідкували зв'язок між активністю подагри за GAS та якістю життя за GIS. Авторами встановлено наявність тісного оберненого зв'язку активності подагри та показників якості життя. Відзначається валідність і чутливість обох використаних опитувальників. Значний вплив активності подагри (GAS) на

якість життя за SF-36 було продемонстровано авторами опитувальника GAS на італійській популяції хворих на подагру [171].

Оскільки нами було встановлено, що дисадипокінемія та високий сироватковий рівень TLR 4 корелює з більшою кількістю уражених суглобів, значною кількістю нападів, інтенсивністю болю, наявністю тофусів та їх кількістю, ми вирішили оцінити, чи впливає зміна рівнів адипокінів та TLR 4 на якість життя хворих на подагру. Нами було проаналізовано сумарні показники якості життя хворих у залежності від сироваткового вмісту лептину, адипонектину, TLR 4 та комплексного показника дисадипокінемії – lg A/Л.

Аналіз розподілу показників якості життя за SF36 за рівнем лептину в сироватці крові засвідчив, що зростання рівня лептину супроводжувалось зниженням сумарного фізичного та психічного компонентів. У хворих у 1-му квартилі сумарний показник фізичного здоров'я був достовірно вищим на 22 %, а психічного здоров'я - на 17 % вищим, ніж у хворих у 4-му квартилі.

Зростання сироваткового вмісту лептину асоціювалось зі збільшенням впливу подагри за GIS. Сумарний показник шкали впливу подагри виявився вищим на 35,6 % у хворих у 4-му квартилі у порівнянні з хворими у 1-му ($p < 0,05$).

При аналізі розподілу показників опитувальника SF36 та шкали впливу подагри GIS залежно від вмісту адипонектину виявилось, що збільшення сироваткового рівня адипонектину супроводжувалось покращенням якості життя хворих на подагру. Так, відмічалось зростання сумарного фізичного та психічного компонентів від 1-го до 4-го квартилю. Покращення якості життя за шкалою GIS було більш вираженим, і загальний показник GIS у хворих у 4-му квартилі був на 30,3 % нижчим, ніж у хворих у 1-му квартилі ($p < 0,05$).

Подібна тенденція показників якості життя відмічалась при квартильному розподілі логарифмованого співвідношення A/Л. Зростання lg A/Л супроводжувалось збільшенням сумарного фізичного та психічного

компонентів опитувальника SF36 та зменшенням впливу захворювання за шкалою GIS.

При аналізі показників якості життя хворих на подагру залежно від сироваткового вмісту TLR 4 не виявлялось достовірних відмінностей між групами.

Кореляційний аналіз клініко-лабораторних показників та якості життя хворих на подагру засвідчив наявність зворотнього асоціативного зв'язку сумарного фізичного компоненту з віком ($r = -0,18$), тривалістю захворювання ($r = -0,33$), кількістю уражених суглобів ($r = -0,26$), наявністю тофусів ($r = -0,31$), кількістю тофусів ($r = -0,27$) та активністю захворювання ($r = -0,34$). Був виявлений достовірний кореляційний зв'язок сумарного фізичного компоненту з маркерами дисадипокінемії хворих на подагру: обернений з рівнем лептину ($r = -0,39$) та прямі з рівнем адипонектину та $\lg A/L$ ($r = 0,20$ та $r = 0,34$ відповідно).

Зв'язки сумарного психічного компоненту з клініко-лабораторними даними були менш значимими. Малої сили асоціативні зв'язки реєструвалися з тривалістю захворювання ($r = -0,25$), кількістю уражених суглобів ($r = -0,23$), наявністю тофусів ($r = -0,30$), кількістю тофусів ($r = -0,26$), активністю захворювання ($r = -0,26$), рівнем лептину ($r = -0,27$), адипонектину ($r = 0,17$) та $\lg A/L$ ($r = 0,24$).

Найбільш значимі асоціації відмічалися з загальним показником шкали впливу подагри GIS. Максимальної сили кореляційні зв'язки виявлені з активністю захворювання ($r = 0,55$), наявністю тофусів ($r = 0,49$), кількістю тофусів ($r = 0,46$) та кількістю уражених суглобів ($r = 0,32$).

Отримані нами дані узгоджуються з даними літератури. У дослідженні Wallace та співавторів відмічався достовірний асоціативний зв'язок між показником загальної шкали GIS та кількістю уражених суглобів ($r = 0,37$), у той же час між сумарним фізичним і психічним компонентом та кількістю уражених суглобів реєструвалися малої сили обернені кореляційні зв'язки ($r = -0,30$ та $r = -0,24$) [203].

Таким чином, нами вперше було показано, що порушення адипокінового профілю у хворих на подагру асоціюються з погіршенням якості життя.

Наступним фрагментом нашої роботи була оцінка ефективності лікування хворих на подагру. Проведено відкрите контрольоване дослідження тривалістю 24 тижні у 110 хворих на подагру. Всі хворі отримували стандартне лікування із застосуванням інгібітора ксантиноксидази (алопуринолу чи фебуксостату), НПЗЗ (німесулід чи диклофенак).

До початку лікування через 24 та 52 тижні оцінювали клініко-лабораторні показники (кількість уражених суглобів, кількість загострень подагричного артриту, рівень СК сироватки, біль за ВАШ, функціональний стан за НАQ, активність захворювання за GAS).

Також ми оцінили ефективність лікування хворих на подагру залежно від виду УЗТ. Хворі були розподілені на дві групи: 1-ша група хворих (n=78) отримувала алопуринол, 2-га група (n=32) отримувала фебуксостат.

Виявилось, що через 24 тижні у групі хворих, які отримували фебуксостат, відмічалась більш виражена динаміка клініко-лабораторних показників у порівнянні з хворими, які отримували алопуринол. Пацієнти, які отримували фебуксостат, відмітили зменшення частоти загострень подагричного артриту на 36,6 %, кількості уражених суглобів на 20,3 %, вираженості больового синдрому на 43,1 %, вмісту СК на 34,3, тоді як у хворих, які застосовували алопуринол, ці показники зменшились на 28,9 %, 20,7 %, 32,9 % та 18,9 % відповідно. Динаміка індексу активності GAS та НАQ у 1-й групі становила 17,2 % та 12,5 %, у 2-й – 26,2 % та 28,6 % відповідно.

Нами проведена оцінка ефективності лікування через 52 тижні у 49 хворих на подагру, з яких 33 пацієнти отримували алопуринол, 16 пацієнтів – фебуксостат.

Через 52 тижні терапії відмічали зменшення рівня урикемії в обох групах. Однак, у групі хворих, які застосовували фебуксостат динаміка зниження сироваткового рівня СК була більшою і становила 33,4 %, тоді як у групі хворих, які отримували алопуринол, – 27,7 %. З'ясувалось, що у когорті

хворих, які застосовували алопуринол цільового рівня СК досягло лише 42,4 %, тоді як у когорті хворих, що застосовували фебуксостат, їх було 68,7 %.

Розрахунок шансових відношень засвідчив, що через 52 тижні лікування вірогідність досягнення цільових рівнів СК у хворих на подагру, які застосовують фебуксостат, є втричі вищою у порівнянні з хворими, які отримують алопуринол ($OR=2,98$; 95 % ДІ 0,84; 10,55). Подібні результати були отримані італійськими науковцями при оцінці ефективності УЗТ фебуксостатом та алопуринолом, і вірогідність зниження рівня СК до цільового становила 2,5 ($OR=2.5$, 95 % CI: 2.14-2.84) [54].

Після проведеного лікування відмічалось зменшення кількості нападів подагричного артриту на 48 % у групі хворих, які отримували алопуринол та на 42,6 % у групі, що отримували для УЗТ фебуксостат. Динаміка кількості уражених суглобів також була зіставною в обох групах. У пацієнтів, які отримували алопуринол, кількість уражених суглобів зменшилась на 31,5 % та на 38,1 % у групі хворих, що отримували фебуксостат.

Відмічалися достовірні відмінності між групами стосовно динаміки інтегрального показника активності. Так, у групі хворих, які застосовували алопуринол, GAS зменшився на 22,8 %, тоді як у групі, що застосовували фебуксостат, – на 31,4 %.

Лікування подагри залишається до кінця не вирішеним завданням, незважаючи на чіткі рекомендації.

У 2017 році була висунута ініціатива щодо менеджменту подагри з використанням стратегії «treat to target» (T2T) [103]. Цей підхід був запропонований при ряді інших ревматичних захворювань [181]. Підхід «treat to target» базується на оцінці активності та важкості захворювання. Однак термін «важкість» захворювання є не точним щодо пацієнтів із подагрою і відзеркалює різні параметри, зокрема такі, як частота загострень подагричного артриту, кількість залучених суглобів, кількість і розмір тофусів, а також наявність коморбідної патології. Певний крок у цьому напрямку зробили

італійські вчені, запропонувавши шкалу активності захворювання [170]. Але оцінка ефективності лікування досі не є стандартизованою. Через брак стратегічних випробувань у хворих на подагру наявні терапевтичні можливості є досить невизначеними. OMERACT рекомендує у якості потенційних критеріїв ремісії подагри використовувати такі, як інтенсивність больового синдрому, рівень СК сироватки крові, відсутність загострень артриту та відсутність тофусів [185].

На сьогодні запропоновані критерії ефективності лікування для хворих на ревматоїдний артрит [64] та остеартроз [38]. Нами запропоновано критерії для оцінки ефективності тривалого лікування хворих на подагру Gout Responder Criteria (GRC20). Орієнтуватись лише на зниження сироваткового рівня СК ми не могли, оскільки відомо, що у пацієнтів із різким зниженням сироваткового вмісту СК ризик загострень зростає до 80 % [153]. У якості можливих критеріїв були розглянуті такі, як кількість загострень подагричного артриту за останній рік, кількість уражених суглобів, інтенсивність болю за ВАШ, ШОЕ, сироватковий рівень СК. Було оцінено валідність кожного показника шляхом зіставлення з динамікою інтегрального показника активності за GAS (різниця динаміки активності за GAS до лікування та після 52 тижнів терапії, представленої у %). З'ясувалось, що достовірні асоціативні зв'язки були виявлені між Δ GAS та динамікою (Δ) кількості нападів протягом останнього року, кількості уражених суглобів, сироваткового вмісту СК у % з коефіцієнтами кореляції ($r = 0,38$; $r = 0,66$; $r = 0,49$; $p < 0,05$). Саме тому для оцінки ефективності лікування хворого на подагру через 52 тижні були обрані такі показники, як кількість загострень подагричного артриту за останній рік, кількість уражених суглобів та вміст СК в сироватці крові. Як і критерії ефективності лікування хворих на ревматоїдний артрит, ці критерії базуються на змінах показників, що виражені у відсотках.

Таким чином, респондером за GSR20 можна вважати хворого, у якого відмічається 20 % зниження усіх трьох показників через 52 тижні стандартної терапії з використанням урикодепресантів.

Виявилось, що через 52 тижні лікування сироватковий рівень СК зменшився на 20 % у 69,4 % хворих, в той же час кількість уражених суглобів та кількість загострень подагричного артриту зменшилась на 20 % у 77,5 % та 79,6 % відповідно. Серед нашої групи хворих на подагру, які отримували лікування протягом 52 тижнів, респондерів за цими критеріями, у яких досягалось 20 % зниження усіх трьох показників виявилось 27 %, а частка хворих становила 55,1 %. Отже, запропоновані критерії GSR20 є надійними та валідними для оцінки ефективності лікування.

Виявилось, що у нереспондерів відмічаються більш виражені порушення адипокінового статусу у порівнянні з респондерами. Так, у нереспондерів відмічався достовірно вищий рівень лептину, нижчий рівень адипонектину та нижче співвідношення А/Л у порівнянні з респондерами. Однак між рівнями TLR4 не відмічалось достовірних відмінностей.

Проведений ROC-аналіз засвідчив, що предиктором недостатньої клінічної відповіді на стандартну терапію є вміст лептину $>7,3$ нг/мл (чутливість 77,3 % та специфічність 66,7 %). В свою чергу зростання вмісту адипонектину $>2,0$ мкг/мл (чутливість 77 %, специфічність 77 %) та збільшення показника дисадипокінемії $\lg$ А/Л $>2,42$ (чутливість 81 %, специфічність 81 %) є інформативними предикторами стану «респондер».

Аналіз та узагальнення результатів проведеного дослідження дали змогу сформулювати представлені далі висновки.

ВИСНОВКИ

У дисертації подано теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання у галузі клінічної медицини, а саме ревматології – на підставі вивчення вмісту TLR 4 та адипокінів у крові хворих на подагру уточнено їх клініко-патогенетичну роль у розвитку та прогресуванні кристал-індукованого запалення й у формуванні резистентності до фармакотерапії, а також запропоновано нові критерії оцінки ефективності лікування хворих на подагру.

1. У хворих на подагру ($n=151$, 100 % чоловіки, середній вік $52,4 \pm 9,2$ років) гіперлептинемія (рівень лептину $>5,91$ нг/мл) виявлялась у 49,7 % осіб, гіпоадипонектинемія (рівень адипонектину $<3,61$ мкг/мл) – у 66,9 % та дисадипокінемія ($\lg A/L <3,2$) – у 82,1%. Частота гіперлептинемії, гіпоадипонектинемії та дисадипокінемії була достовірно вищою у хворих на подагру з наявністю тофусів у 3,9; 1,7 та 1,4 раза ($p<0,001$). Явище дисадипокінемії асоціювалось зі збільшенням важкості клінічної картини захворювання – більшою кількістю уражених суглобів, більшою кількістю загострень подагричного артриту протягом року, вищою інтенсивністю болю за ВАШ, та вищим рівнем СК сироватки крові ($r = -0,23; -0,24; -0,35; -0,44; p<0,01$).

2. У хворих на подагру зареєстровано підвищені рівні TLR 4 в сироватці крові ($p<0,001$). Хворі з високими рівнями TLR 4 ($>305,15$ пг/мл) характеризувались більшою кількістю загострень подагричного артриту за останній рік, більшою кількістю уражених суглобів, виразнішим больовим синдромом за ВАШ (в 1,9-2,4 рази, $p<0,05$) на відміну від хворих з рівнем TLR 4 $<294,0$ пг/мл. Маркери дисадипокінемії та високі рівні TLR 4 у хворих на подагру асоціювались з високою активністю подагри за розрахунковою шкалою GAS. На підставі множинного регресійного аналізу встановлено, що підвищений вміст TLR 4 типу та зниження показника дисадипокінемії $\lg A/L$ є предикторами підвищення активності захворювання ($\beta = 0,24; -0,42; p<0,001$).

3. Здійснено валідацію та крос-культуральну адаптацію україномовної версії опитувальника GIS для оцінки якості життя хворих на подагру. Валідність версії підтверджена наявністю тісного кореляційного зв'язку між показниками GAS і SF-36.

4. Встановлено, що у хворих на подагру погіршення показників якості життя за опитувальниками GIS та SF-36 асоціювалось із підвищенням активності захворювання за шкалою GAS та з наростанням дисадипокінемії за $\lg A/L$.

5. Стандартна терапія у хворих на подагру з використанням у якості уратознижувальної терапії алопуринолу чи фебуксостату забезпечувала істотне зниження вмісту сечової кислоти. У когорті хворих, що використовували алопуринол цільового рівня СК досягнуло в 42,4 % пацієнтів проти 68,7 % у групі хворих, що застосовували фебуксостат. Вірогідність досягнення цільових рівнів СК у хворих, що застосовували фебуксостат у дозі 80 мг на добу була втричі вищою у порівнянні з хворими, що отримували алопуринол у дозі 300 мг на добу ($OR=2,98$; 95 % ДІ 0,84; 10,55).

6. Запропоновано критерії оцінки ефективності лікування хворих на подагру, що дозволяють кваліфікувати хворих у категорії: респондер і нереспондер. Предиктором достатньої клінічної відповіді на лікування є значення показника дисадипокінемії – $\lg A/L > 2,42$ з чутливістю 81 % та специфічністю 81 %. Рівень адипонектину $> 2,0$ мкг/мл з чутливістю 77 % та специфічністю 77 % також є предиктором стану респондер, а рівень лептину $> 7,3$ нг/мл - предиктором стану нереспондер (чутливість 77,3 % і специфічність 66,7 %).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки якості життя, що пов'язана зі здоров'ям у хворих на подагру, рекомендується застосовувати україномовну версію специфічного для подагри опитувальника Gout Impact Scale.

2. У хворих на подагру для оцінки ефективності лікування рекомендується застосовувати Gout Responder Criteria 20: 20 % зниження кількості уражених суглобів, 20 % зниження кількості загострень подагричного артриту за останній рік та 20 % зниження сироваткового рівня СК). Респондерами вважати хворих, у яких досягнуто 20 % зниження усіх трьох показників.

3. Хворим на подагру доцільно визначати рівень лептину, адипонектину та їх логарифмоване співвідношення А/Л. Хворі з рівнем адипонектину $>2,0$ мкг/мл та $\lg \text{ А/Л } >2,42$ мають високу ймовірність досягнення категорії респондер у відповідь на стандартну терапію, а хворих із рівнем лептину $>7,3$ нг/мл можна віднести до категорії потенційних нереспондерів з необхідністю своєчасної корекції лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Борткевич ОП, Білявська ЮВ. Подагра: сучасний стан проблеми, підходи до діагностики та шляхи корекції. Здоров'я України. 2011;2(17):69-71.
2. Головач ІЮ. Гиперурикемия, подагра и артериальная гипертензия: просто совпадение или закономерное сочетание? Здоров'я України. 2014;4:59-61.
3. Головач ІЮ. Современная терапия подагры сквозь призму эффективности и безопасности. Боль. Суставы. Позвоночник. 2015;2 (18):37-43.
4. Головач І. Уратзнижуюча терапія при подагрі у практиці сімейного лікаря. Ліки України. 2016;10 (206):5-11.
5. Коваленка ВМ, Корнацького ВМ. Актуальні проблеми здоров'я та мінімізація їх в умовах збройного конфлікту в Україні. Київ.2018;165-166.
6. Мітченко О.І., Романов В.Ю., Яновська К.О., Гельмедова М.М., Якушко Л.В., Беляєва, Т.В. та ін. Індекс лептин/адипонектин як новий додатковий сурогатний маркер атеросклеротичного ураження. Український кардіологічний журнал. 2012;2:40-47.
7. Орлова ІВ, Станіславчук МА, Гунько ІП. Оцінка впливу тофусів на життя пацієнтів з хронічною тофусною подагрою за допомогою опитувальника Torhus Impact Questionnaire (TIQ-20) та зв'язку з клінічними характеристиками перебігу захворювання. Актуальні питання сучасної медицини: матеріали науково-практичної конференції. 2017 листопад 22-23 Вінниця. Вінниця:2017. с. 99-100.
8. Орлова ІВ, Станіславчук МА, Гунько ІП. Якість життя хворих на подагру: зв'язок із клінічними проявами та коморбідністю. Український ревматологічний журнал. Матеріали всеукраїнського Конгресу ревматологів України; 2017 жовтень 18-20; Київ. Київ: 2017;3(69). с. 69.

9. Орлова ІВ, Станіславчук МА. Ефективність уратознижувальної терапії із застосуванням алопуринолу та фебуксостату у хворих на подагру. Вісник наукових досліджень. 2018;3:34-38.
10. Орлова ІВ, Станіславчук МА. Оцінка якості життя хворих на подагру та її зв'язок з клінічними характеристиками перебігу захворювання. Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього. Матеріали XIV міжнародної науково-практичної студентської конференції; 2016 квітня 20-23; Ужгород. Ужгород: 2016, с. 160.
11. Орлова ІВ, Станіславчук МА. порушення пуринового обміну у хворих на подагру: зв'язок з дисадипокінемією. ScienceRise. Medical Science. 2018;3 (23):18-22.
12. Орлова ІВ, Станіславчук МА. Рівні лептину у хворих на подагру: зв'язок з перебігом захворювання. Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб. Матеріали науково-практичної конференції; 2016 квітень 27-28; Вінниця. Вінниця: 2016, с. 53–54.
13. Орлова ІВ, Станіславчук МА. TLR4-рівні у хворих на подагру: зв'язок з активністю захворювання. Вісник наукових досліджень. 2018;1:30-33.
14. Орлова ІВ. Вплив активності захворювання на якість життя хворих на подагру. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;5(14):127-131.
15. Поворознюк ВВ, Дубецька ГС. Гіперурикемія та подагра в людей різного віку та статі. Боль. Суставы. Позвоночник. Київ. 2011;1:73-79.
16. Станіславчук МА, Орлова ІВ, Гунько ІП. Крос-культуральна адаптація та валідація україномовної версії Gout Impact Scale. Український ревматологічний журнал. 2017;№4(70):42-46.
17. Станіславчук МА, Орлова ІВ, Гунько ІП. Оцінка впливу наявності тофусів на якість життя пацієнтів з хронічною тофусною подагрою та зв'язку з клінічними характеристиками перебігу захворювання. Здоров'я та суспільні виміри в академічному просторі та поза ним. Матеріали міжнародної конференції; 2017 жовт. 6; Вінниця. Вінниця: 2017. с. 53-54.

18. Станіславчук МА, Орлова ІВ, Гунько ІІ. Оцінка якості життя хворих з хронічною тофусною подагрою: зв'язок з перебігом захворювання. Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб. Матеріали науково-практичної конференції 2017 квітн. 25-26; Вінниця. Вінниця: 2017, с. 79-80.
19. Стыгарь МВ, Станиславчук МА. Уровни адипокинов у больных ревматоидным артритом: связь с активностью заболевания. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013;1(45):95-98.
20. Триполка СА, Головач ІЮ. Трудности и ошибки ведения пациента с подагрой. Боль. Суставы. Позвоночник. 2016;4 (24):37-42.
21. Шуба НМ, Воронова ТД. Подагра—мультиморбидная патология. Український ревматологічний журнал. 2015;1:72-83.
22. Шуба НМ. Гиперурикемия—мультиморбидная патология в ревматологии. Український ревматологічний журнал. 2013;2:14-22.
23. Яременко ОБ, Микитенко АМ. Подагра и гиперурикемия: что нового? Therapia. 2013;2(77):11-18.
24. Aati O, Taylor W, Seigert R, Horne A, House M, Tan P et al. SAT0530 Development of A Patient Reported Outcome Measure of Tophus Burden: the Tophus Impact Questionnaire (TIQ-20). Annals of the Rheumatic Diseases. 2014;73(Suppl 2):783.1-783.
25. Abella V, Scotece M, Conde J, Pino J, Gonzalez-Gay M, Gómez-Reino J et al. Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. Nature Reviews Rheumatology. 2017;13(2):100-109.
26. Ahmad R, Al-Mass A, Atizado V, Al-Hubail A, Al-Ghimlas F, Al-Arouj M et al. Elevated expression of the toll like receptors 2 and 4 in obese individuals: its significance for obesity-induced inflammation. Journal of Inflammation. 2012;9(1):48.
27. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen Recognition and Innate Immunity. Cell. 2006;124(4):783-801.

28. Aleidi S, Issa A, Bustanji H, Khalil M, Bustanji Y. Adiponectin serum levels correlate with insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2015;23(3):250-256.
29. Almasi S, Aslani S, Poormoghim H, Jamshidi AR, Poursani S, Mahmoudi M. Gene expression profiling of toll-like receptor 4 and 5 in peripheral blood mononuclear cells in rheumatic disorders: ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2016;1:87-92
30. Álvarez-Hernández E, Peláez-Ballestas I, Vázquez-Mellado J, Terán-Estrada L, Bernard-Medina A, Espinoza J et al. Validation of the Health Assessment Questionnaire disability index in patients with gout. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;59(5):665-669.
31. Ambarus C, Yeremenko N, Tak P, Baeten D. Pathogenesis of spondyloarthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2012;24(4):351-358.
32. Banu S, Jabir N, Mohan R, Manjunath N, Kamal M, Vinod Kumar K et al. Correlation of Toll-Like Receptor 4, Interleukin-18, Transaminases, and Uric Acid in Patients With Chronic Periodontitis and Healthy Adults. *Journal of Periodontology*. 2015;86(3):431-439.
33. Baraf H, Yood R, Ottery F, Sundy J, Becker M. Infusion-Related Reactions With Pegloticase, a Recombinant Uricase for the Treatment of Chronic Gout Refractory to Conventional Therapy. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2014;20(8):427-432.
34. Bardin T, Bouée S, Clerson P, Chalès G, Flipo R, Lioté F et al. Prevalence of Gout in the Adult Population of France. *Arthritis Care & Research*. 2016;68(2):261-266.
35. Batra A, Pietsch J, Fedke I, Glauben R, Okur B, Stroh T et al. Leptin-Dependent Toll-Like Receptor Expression and Responsiveness in Preadipocytes and Adipocytes. *The American Journal of Pathology*. 2007;170(6):1931-1941.
36. Beaton D, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz M. Guidelines for the Process of Cross-Cultural Adaptation of Self-Report Measures. *Spine*.

2000;25(24):3186-3191.

37. Bedir A, Topbas M, Tanyeri F, Alvur M, Arik a. Leptin Might be a Regulator of Serum Uric Acid Concentrations in Humans. *Japanese Heart Journal*. 2003;44(4):527-536.

38. Bellamy N. Evaluation of WOMAC 20, 50, 70 response criteria in patients treated with hylan G-F 20 for knee osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(6):881-885.

39. Bron M, Guerin A, Latremouille-Viau D, Ionescu-Ittu R, Viswanathan P, Lopez C et al. Distribution and drivers of costs in type 2 diabetes mellitus treated with oral hypoglycemic agents: a retrospective claims data analysis. *Journal of Medical Economics*. 2014;17(9):646-657.

40. Brown M, Hughes K, Moossavi S, Robins A, Mahida Y. Toll-like receptor expression in crypt epithelial cells, putative stem cells and intestinal myofibroblasts isolated from controls and patients with inflammatory bowel disease. *Clinical & Experimental Immunology*. 2014;178(1):28-39.

41. Calabrese L, Kavanaugh A, Yeo A, Lipsky P. Frequency, distribution and immunologic nature of infusion reactions in subjects receiving pegloticase for chronic refractory gout. *Arthritis Research & Therapy*. 2017;19(1).

42. Carvalheiro T, Gomes D, Pinto L, Inês L, Lopes A, Henriques A et al. Sera from patients with active systemic lupus erythematosus patients enhance the toll-like receptor 4 response in monocyte subsets. *Journal of Inflammation*. 2015;12(1).

43. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Ramírez B, Rotellar F, Valentí V et al. Increased Tenascin C And Toll-Like Receptor 4 Levels in Visceral Adipose Tissue as a Link between Inflammation and Extracellular Matrix Remodeling in Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(10):E1880-E1889.

44. Changchien T, Yen Y, Lin C, Lin M, Liang J, Kao C. High Risk of Depressive Disorders in Patients With Gout. *Medicine*. 2015;94(52):e2401.

45. Chen C, Tsai C, Lee P, Lee S. Long-term Etanercept Therapy Favors Weight Gain and Ameliorates Cachexia in Rheumatoid Arthritis Patients: Roles of Gut Hormones and Leptin. *Current Pharmaceutical Design*. 2013;19(10):1956-1964.
46. Chiou W, Wang M, Huang D, Chiu H, Lee Y, Lin J. The Relationship between Serum Uric Acid Level and Metabolic Syndrome: Differences by Sex and Age in Taiwanese. *Journal of Epidemiology*. 2010;20(3):219-224.
47. Chow W, Cheung B, Tso A, Xu A, Wat N, Fong C et al. Hypoadiponectinemia as a Predictor for the Development of Hypertension. *Hypertension*. 2007;49(6):1455-1461.
48. Cleophas M, Crişan T, Joosten L. Factors modulating the inflammatory response in acute gouty arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2017;29(2):163-170.
49. Clockaerts S, Bastiaansen-Jenniskens Y, Feijt C, De Clerck L, Verhaar J, Zuurmond A et al. Cytokine production by infrapatellar fat pad can be stimulated by interleukin 1 β and inhibited by peroxisome proliferator activated receptor α agonist. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(6):1012-1018.
50. Cnop M, Havel P, Utzschneider K, Carr D, Sinha M, Boyko E et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003;46(4):459-469.
51. Colwell H, Hunt B, Pasta D, Palo W, Mathias S, Joseph-ridge N. Gout Assessment Questionnaire: initial results of reliability, validity and responsiveness. *International Journal of Clinical Practice*. 2006;60(10):1210-1217.
52. Conde J, Scotece M, López V, Abella V, Hermida M, Pino J et al. Differential expression of adipokines in infrapatellar fat pad (IPFP) and synovium of osteoarthritis patients and healthy individuals. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;73(3):631-633.
53. Crişan T, Cleophas M, Oosting M, Lemmers H, Toenhake-Dijkstra H, Netea M et al. Soluble uric acid primes TLR-induced proinflammatory cytokine

production by human primary cells via inhibition of IL-1Ra. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;75(4):755-762.

54. Cutolo M., Cimmino M. A., Perez-Ruiz, F. (2017). Potency on lowering serum uric acid in gout patients: a pooled analysis of registrative studies comparing febuxostat vs. allopurinol. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017. Vol. 21(18). P. 4186-4195.

55. Davis M, LeVan T, Yu F, Sayles H, Sokolove J, Robinson W et al. Associations of toll-like receptor (TLR)-4 single nucleotide polymorphisms and rheumatoid arthritis disease progression: An observational cohort study. *International Immunopharmacology*. 2015;24(2):346-352.

56. Dehlin M, Stasinopoulou K, Jacobsson L. Validity of gout diagnosis in Swedish primary and secondary care - a validation study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2015;16(1).

57. Deng Y, Scherer P. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1212(1):E1-E19.

58. Diaz-Torné C, Perez-Herrero N, Perez-Ruiz F. New medications in development for the treatment of hyperuricemia of gout. *Current Opinion in Rheumatology*. 2015;27(2):164-169.

59. Dinarello C. The Role of the Interleukin-1–Receptor Antagonist in Blocking Inflammation Mediated by Interleukin-1. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(10):732-734.

60. Edwards N, So A. Emerging Therapies for Gout. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2014;40(2):375-387.

61. Elloumi N, Fakhfakh R, Ayadi L, Sellami K, Abida O, Ben Jmaa M et al. The Increased Expression of Toll-Like Receptor 4 in Renal and Skin Lesions in Lupus Erythematosus. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2017;65(7):389-398.

62. El-Zawawy H, Mandell B. Update on Crystal-Induced Arthritides. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2017;33(1):135-144.

63. Feld J, Nissan S, Eder L, Rahat M, Elias M, Rimar D et al. Increased Prevalence of Metabolic Syndrome and Adipocytokine Levels in a Psoriatic Arthritis Cohort. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2018;24(6):302-307.
64. Felson D, Anderson J, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C et al. American college of rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1995;38(6):727-735.
65. Fernández-Riejos P, Najib S, Santos-Alvarez J, Martín-Romero C, Pérez-Pérez A, González-Yanes C et al. Role of Leptin in the Activation of Immune Cells. *Mediators of Inflammation*. 2010;2010:1-8.
66. Fortis Á, García-Macedo R, Maldonado-Bernal C, Alarcón-Aguilar F, Cruz M. The role of innate immunity in obesity. *Salud Pública de México*. 2010;54(2):171-177.
67. Fraile J, Puig J, Torres R, de Miguel E, Martínez P, Vázquez J. Uric Acid Metabolism in Patients with Primary Gout and the Metabolic Syndrome. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2010;29(4-6):330-334.
68. Franklin B, Mangan M, Latz E. Crystal Formation in Inflammation. *Annual Review of Immunology*. 2016;34(1):173-202.
69. Fresno M, Alvarez R, Cuesta N. Toll-like receptors, inflammation, metabolism and obesity. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2011;117(3):151-164.
70. Fukawa T, Shintani T, Daizumoto K, Fukumori T, Takahashi M, Kanayama H. MP98-20 THE ROLE OF TOLL-LIKE RECEPTOR 4 IN BLADDER CANCER PROGRESSION. *The Journal of Urology*. 2017;197(4):e1319.
71. Fulda S, Linseisen J, Wolfram G, Himmerich S, Gedrich K, Pollmacher T et al. Leptin Plasma Levels in the General Population: Influence of Age, Gender, Body Weight and Medical History. *Protein & Peptide Letters*. 2010;17(11):1436-1440.
72. Furst D, Clarke A, Fernandes A, Bancroft T, Gajria K, Greth W et al. Resource utilization and direct medical costs in adult systemic lupus erythematosus patients from a commercially insured population. *Lupus*. 2013;22(3):268-278.

73. García-Méndez S, Rivera-Bahena C, Montiel-Hernández J, Xibillé-Friedmann D, Álvarez-Hernández E, Peláez-Ballestas I et al. A Prospective Follow-Up of Adipocytokines in Cohort Patients With Gout. *Medicine*. 2015;94(26):e935.
74. Ghosh P, Cho M, Rawat G, Simkin P, Gardner G. Treatment of Acute Gouty Arthritis in Complex Hospitalized Patients With Anakinra. *Arthritis Care & Research*. 2013;65(8):1381-1384.
75. Gillen M, Valdez S, Zhou D, Kerr B, Lee C, Shen Z. Effects of renal function on pharmacokinetics and pharmacodynamics of lesinurad in adult volunteers. *Drug Design, Development and Therapy*. 2016;Volume 10:3555-3562.
76. Girardet JL, Miner JN. Urate crystal deposition disease and gout—new therapies for an old problem. In *Annual Reports in Medicinal Chemistry*. 2014;49:151-164.
77. Gout. Dalbeth, N. et al. *Lancet* 388. 2016 P. 2039–2052.
78. Guo Z, Jiang H, Xu X, Duan W, Mattson M. Leptin-mediated Cell Survival Signaling in Hippocampal Neurons Mediated by JAK STAT3 and Mitochondrial Stabilization. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;283(3):1754-1763.
79. Hall J, Gillen M, Yang X, Shen Z. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Tolerability of Concomitant Administration of Verinurad and Febuxostat in Healthy Male Volunteers. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2018.
80. Hardy O, Kim A, Ciccarelli C, Hayman L, Wiecha J. Increased Toll-like receptor (TLR) mRNA expression in monocytes is a feature of metabolic syndrome in adolescents. *Pediatric Obesity*. 2012;8(1):e19-e23.
81. Hatterer E, Shang L, Simonet P, Herren S, Daubeuf B, Teixeira S et al. A specific anti-citrullinated protein antibody profile identifies a group of rheumatoid arthritis patients with a toll-like receptor 4-mediated disease. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18(1).

82. Hirsch J, Lee S, Terkeltaub R, Khanna D, Singh J, Sarkin A et al. Evaluation of an Instrument Assessing Influence of Gout on Health-Related Quality of Life. *The Journal of Rheumatology*. 2008;35(12):2406-2414.
83. Hirsch J, Terkeltaub R, Khanna D, Singh J, Sarkin A, Shieh M, Lee S J. Gout disease-specific quality of life and the association with gout characteristics. *Patient Related Outcome Measures*. 2010;1.
84. Hollis-Moffatt J, Phipps-Green A, Chapman B, Jones G, van Rij A, Gow P et al. The renal urate transporter SLC17A1 locus: confirmation of association with gout. *Arthritis Research & Therapy*. 2012;14(2):R92.
85. Hosoya T, Ohno I, Nomura S, Hisatome I, Uchida S, Fujimori S et al. Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2014;18(6):876-884.
86. Huang Z, Du S, Huang L, Li J, Xiao L, Tong P. Leptin promotes apoptosis and inhibits autophagy of chondrocytes through upregulating lysyl oxidase-like 3 during osteoarthritis pathogenesis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2016;24(7):1246-1253.
87. Hung S, Chung W, Liou L, Chu C, Lin M, Huang H et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005;102(11):4134-4139.
88. Hwa Cho H, Bae Y, Jung J. Role of Toll-Like Receptors on Human Adipose-Derived Stromal Cells. *Stem Cells*. 2006;24(12):2744-2752.
89. Inokuchi T, Tsutsumi Z, Takahashi S, Ka T, Moriwaki Y, Yamamoto T. Increased Frequency of Metabolic Syndrome and Its Individual Metabolic Abnormalities in Japanese Patients With Primary Gout. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2010;16(3):109-112.
90. Jackson R, Shiozawa A, Buysman E, Altan A, Korrer S, Choi H. Flare frequency, healthcare resource utilisation and costs among patients with gout in a

managed care setting: a retrospective medical claims-based analysis. *BMJ Open*. 2015;5(6):e007214.

91. Jialal I, Huet B, Kaur H, Chien A, Devaraj S. Increased Toll-Like Receptor Activity in Patients With Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*. 2012;35(4):900-904.

92. Jung C, Rhee E, Choi J, Bae J, Yoo S, Kim W et al. The Relationship of Adiponectin/Leptin Ratio with Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance Index and Metabolic Syndrome in Apparently Healthy Korean Male Adults. *Korean Diabetes Journal*. 2010;34(4):237.

93. Jung J, Song W, Kim Y, Joo K, Lee K, Kim S et al. HLA-B58 can help the clinical decision on starting allopurinol in patients with chronic renal insufficiency. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(11):3567-3572.

94. Juraschek S, Kovell L, Miller E, Gelber A. Gout, Urate-Lowering Therapy, and Uric Acid Levels Among Adults in the United States. *Arthritis Care & Research*. 2015;67(4):588-592.

95. Kang H, Jee Y, Kim Y, Lee C, Jung J, Kim S et al. Positive and negative associations of HLA class I alleles with allopurinol-induced SCARs in Koreans. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2011;21(5):303-307.

96. Kapoor S. Comorbidities associated with leptin and psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(5): 515-515.

97. Kawasaki T, Kawai T. Toll-Like Receptor Signaling Pathways. *Frontiers in Immunology*. 2014;5.

98. Kayagaki N, Wong M, Stowe I, Ramani S, Gonzalez L, Akashi-Takamura S et al. Noncanonical Inflammasome Activation by Intracellular LPS Independent of TLR4. *Science*. 2013;341(6151):1246-1249.

99. Keenan R, Schlesinger N. New and Pipeline Drugs for Gout. *Current Rheumatology Reports*. 2016;18(6).

100. Khanna D, Fitzgerald J, Khanna P, Bae S, Singh M, Neogi T et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1:

Systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(10):1431-1446.

101. Khanna D, Khanna P, Fitzgerald J, Singh M, Bae S, Neogi T et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: Therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2012;64(10):1447-1461.

102. Khanna D, Sarkin A, Khanna P, Shieh M, Kavanaugh A, Terkeltaub R et al. Minimally important differences of the gout impact scale in a randomized controlled trial. *Rheumatology*. 2011;50(7):1331-1336.

103. Kiltz U, Smolen J, Bardin T, Cohen Solal A, Dalbeth N, Doherty M et al. Treat-to-target (T2T) recommendations for gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;76(4):632-638.

104. Kim J, Ahn S, Yoon J, Koh S, Yoon J, Yoo B et al. Prospective Study of Serum Adiponectin and Incident Metabolic Syndrome: The ARIRANG study. *Diabetes Care*. 2012;36(6):1547-1553.

105. Kim Y, Kang J, Kim G. Prevalence of hyperuricemia and its associated factors in the general Korean population: an analysis of a population-based nationally representative sample. *Clinical Rheumatology*. 2018;37(9):2529-2538.

106. Kim Y, Shin J, Nahm M. NOD-Like Receptors in Infection, Immunity, and Diseases. *Yonsei Medical Journal*. 2016;57(1):5.

107. Kontny E, Zielińska A, Księżopolska-Orłowska K, Głuszek P. Secretory activity of subcutaneous abdominal adipose tissue in male patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis – association with clinical and laboratory data. *Reumatologia/Rheumatology*. 2016;5:227-235.

108. Koskinen-Kolasa A, Vuolteenaho K, Korhonen R, Moilanen T, Moilanen E. Catabolic and proinflammatory effects of leptin in chondrocytes are regulated by suppressor of cytokine signaling-3. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18(1).

109. Kotani K, Sakane N. Leptin:Adiponectin Ratio and Metabolic Syndrome in the General Japanese Population. *The Korean Journal of Laboratory Medicine*. 2011;31(3):162.
110. Köttgen A, Albrecht E, Teumer A, Vitart V, Krumsiek J, Hundertmark C, Yang Q. Genome-wide association analyses identify 18 new loci associated with serum urate concentrations. *Nature genetics*. 2013;45(2):145.
111. Kragstrup T, Andersen T, Holm C, Schiøttz-Christensen B, Jurik A, Hvid M et al. Toll-like receptor 2 and 4 induced interleukin-19 dampens immune reactions and associates inversely with spondyloarthritis disease activity. *Clinical & Experimental Immunology*. 2015;180(2):233-242.
112. Kumagai T, Ota T, Tamura Y, Chang W, Shibata S, Uchida S. Time to target uric acid to retard CKD progression. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2016;21(2):182-192.
113. Kuo C, Grainge M, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;75(1):210-217.
114. Kuo C, Grainge M, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *British Dental Journal*. 2014;216(4):187-187.
115. Kuo C, Grainge M, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nature Reviews Rheumatology*. 2015;11(11):649-662.
116. La-Crette J, Jenkins W, Fernandes G, Valdes A, Doherty M, Abhishek A. First validation of the gout activity score against gout impact scale in a primary care based gout cohort. *Joint Bone Spine*. 2018;85(3):323-325.
117. Latourte A, Bardin T, Richette P. Prophylaxis for acute gout flares after initiation of urate-lowering therapy. *Rheumatology*. 2014;53(11):1920-1926.
118. Li C, Chu N, Wang B, Wang J, Luan J, Han L et al. Polymorphisms in the Presumptive Promoter Region of the SLC2A9 Gene Are Associated with Gout in a Chinese Male Population. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e24561.

119. Liu-Bryan R, Pritzker K, Firestein G, Terkeltaub R. TLR2 Signaling in Chondrocytes Drives Calcium Pyrophosphate Dihydrate and Monosodium Urate Crystal-Induced Nitric Oxide Generation. *The Journal of Immunology*. 2005;174(8):5016-5023.
120. López López C, Lugo E, Alvarez-Hernández E, Peláez-Ballesteros I, Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J. Severe tophaceous gout and disability: changes in the past 15 years. *Clinical Rheumatology*. 2016;36(1):199-204.
121. Love B, Barrons R, Veverka A, Snider K. Urate-Lowering Therapy for Gout: Focus on Febuxostat. *Pharmacotherapy*. 2010;30(6):594-608.
122. Lyn-Cook B, Xie C, Oates J, Treadwell E, Word B, Hammons G et al. Increased expression of Toll-like receptors (TLRs) 7 and 9 and other cytokines in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: Ethnic differences and potential new targets for therapeutic drugs. *Molecular Immunology*. 2014;61(1):38-43.
123. Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation. *ImmunoTargets and Therapy*. 2016;47.
124. Margiotta D, Navarini L, Vadacca M, Basta, F, Lo Vullo M, Pignataro F, Afeltra A. Relationship between leptin and regulatory T cells in systemic lupus erythematosus: preliminary results. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2016;20(4):636-641.
125. Martel-Pelletier J, Raynauld J, Dorais M, Abram F, Pelletier J. The levels of the adipokines adiponectin and leptin are associated with knee osteoarthritis progression as assessed by MRI and incidence of total knee replacement in symptomatic osteoarthritis patients: a post hoc analysis. *Rheumatology*. 2015;55(4):680-688.
126. Matarese G, Moschos S, Mantzoros C. Leptin in Immunology. *The Journal of Immunology*. 2005;174(6):3137-3142.
127. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, Wada K, Otsuka R, Takefuji S et al. Comparison of Circulating Adiponectin and Proinflammatory Markers Regarding Their Association With Metabolic Syndrome in Japanese Men. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006;26(4):871-876.

128. McCormack W, Parker A, O'Neill L. Toll-like receptors and NOD-like receptors in rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy*. 2009;11(5):243.
129. McDermott M, Kingsbury S, Conaghan. The role of the NLRP3 inflammasome in gout. *Journal of Inflammation Research*. 2011:39.
130. McKinney C, Stamp L, Dalbeth N, Topless R, Day R, Kannangara D et al. Multiplicative interaction of functional inflammasome genetic variants in determining the risk of gout. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17(1).
131. Merriman T, Dalbeth N. The genetic basis of hyperuricaemia and gout. *Joint Bone Spine*. 2011;78(1):35-40.
132. Merriman T. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17(1).
133. Midwood K, Sacre S, Piccinini A, Inglis J, Trebault A, Chan E et al. Tenascin-C is an endogenous activator of Toll-like receptor 4 that is essential for maintaining inflammation in arthritic joint disease. *Nature Medicine*. 2009;15(7):774-780.
134. Miller R, Belmadani A, Ishihara S, Tran P, Ren D, Miller R et al. Damage-Associated Molecular Patterns Generated in Osteoarthritis Directly Excite Murine Nociceptive Neurons Through Toll-like Receptor 4. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(11):2933-2943.
135. Miner J, Tan P, Hyndman D, Liu S, Iverson C, Nanavati P et al. Lesinurad, a novel, oral compound for gout, acts to decrease serum uric acid through inhibition of urate transporters in the kidney. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18(1).
136. Mirza S, Qu H, Li Q, Martinez P, Rentfro A, McCormick J et al. Adiponectin/leptin ratio and Metabolic Syndrome in a Mexican American population. *Clinical & Investigative Medicine*. 2011;34(5):290.
137. Miyata H, Takada T, Toyoda Y, Matsuo H, Ichida K, Suzuki H. Identification of Febuxostat as a New Strong ABCG2 Inhibitor: Potential Applications and Risks in Clinical Situations. *Frontiers in Pharmacology*. 2016;7.

138. Nakashima R, Yamane K, Kamei N, Nakanishi S, Kohno N. Low serum levels of total and high-molecular-weight adiponectin predict the development of metabolic syndrome in Japanese-Americans. *Journal of endocrinological investigation*. 2011;34(8):615-619.
139. Nakazawa T, Iwanaga T, Ohashi T, Saito K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics study of topiroxostat by oral administration in subjects with renal impairment. *Jpn Pharmacol Ther*. 2015;43(1):639-645.
140. Nayak B, Ramsingh D, Gooding S, Legall G, Bissram S, Mohammed A et al. Plasma adiponectin levels are related to obesity, inflammation, blood lipids and insulin in type 2 diabetic and non-diabetic Trinidadians. *Primary Care Diabetes*. 2010;4(3):187-192.
141. Naylor C, Petri W. Leptin Regulation of Immune Responses. *Trends in Molecular Medicine*. 2016;22(2):88-98.
142. Neogi T, Jansen T, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher H, Berendsen D et al. 2015 Gout Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(10):2557-2568.
143. Nyberg F, Horne L, Morlock R, Nuevo J, Storgard C, Aiyer L et al. Comorbidity Burden in Trial-Aligned Patients with Established Gout in Germany, UK, US, and France: a Retrospective Analysis. *Advances in Therapy*. 2016;33(7):1180-1198.
144. Obeidat A, Ahmad M, Haddad F, Azzeh F. Leptin and uric acid as predictors of metabolic syndrome in jordanian adults. *Nutrition Research and Practice*. 2016;10(4):411.
145. Oda N, Imamura S, Fujita T, Uchida Y, Inagaki K, Kakizawa H et al. The ratio of leptin to adiponectin can be used as an index of insulin resistance. *Metabolism*. 2008;57(2):268-273.
146. Orlova I, Stanislavchuk M, Bereziuk O. Association of dysadipokinemia with TLR4 serum concentration in gout patients. *Georgian medical news*. 2018;(283):59-62.

147. Orlova I, Stanislavchuk M. The level of leptin in patients with gout and its association with the gout activity score. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;V77 (Suppl 2):660-660.
148. Orlova I, Stanislavchuk M. Relationship between joint pain and quality of life in patients with gout. EFIC 2016 Topical Symposium on Acute and Chronic Joint Pain; 2016, September 21-23; Dubrovnik. Dubrovnik: 2016, p. 58.
149. Orlova IV, Stanislavchuk MA, Gunko IP. Dysadipokinemia in patients with gout and its association with the disease activity. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*. 2018;71(2 pt 2):289-294.
150. Ospelt C, Brentano F, Rengel Y, Stanczyk J, Kolling C, Tak P et al. Overexpression of toll-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from patients with early rheumatoid arthritis: Toll-like receptor expression in early and longstanding arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(12):3684-3692.
151. Otero M, Lago R, Gomez R, Dieguez C, Lago F, Gómez-Reino J et al. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology*. 2006;45(8):944-950.
152. Pandey G, Shihabudeen M, David H, Thirumurugan E, Thirumurugan K. Association between hyperleptinemia and oxidative stress in obese diabetic subjects. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2015;14(1).
153. Perez-Ruiz F, Moreno-Lledó A, Urionagüena I, Dickson A. Treat to target in gout. *Rheumatology*. 2017;57(suppl_1):i20-i26.
154. Piñeiro R, Iglesias M, Gallego R, Raghay K, Eiras S, Rubio J et al. Adiponectin is synthesized and secreted by human and murine cardiomyocytes. *FEBS Letters*. 2005;579(23):5163-5169.
155. Pope R, Tschopp J. The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: Implications for therapy. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(10):3183-3188.
156. Procaccini C, Jirillo E, Matarese G. Leptin as an immunomodulator. *Molecular Aspects of Medicine*. 2012;33(1):35-45.
157. Qing Y, Zhang Q, Zhou J, Jiang L. Changes in toll-like receptor (TLR)4–NFκB–IL1β signaling in male gout patients might be involved in the

pathogenesis of primary gouty arthritis. *Rheumatology International*. 2013;34(2):213-220.

158. Rasheed H, McKinney C, Stamp L, Dalbeth N, Topless R, Day R et al. The Toll-Like Receptor 4 (TLR4) Variant rs2149356 and Risk of Gout in European and Polynesian Sample Sets. *PLOS ONE*. 2016;11(1):e0147939.

159. Rempel J, Packiasamy J, Dean H, McGavock J, Janke A, Collister M et al. Preliminary analysis of immune activation in early onset type 2 diabetes. *International Journal of Circumpolar Health*. 2013;72(1):21190.

160. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Coyfish M et al. SAT0531 Updated Eular Evidence-Based Recommendations for the Management of Gout. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(Suppl 2):783.2-783.

161. Robinson PC, Stamp LK. The management of gout: much has changed. *Australian family physician*. 2016;45(5):299.

162. Rock K, Kataoka H, Lai J. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012;9(1):13-23.

163. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheumatic Disease Clinics*. 2014;40(2):155-175.

164. Samara A, Herbeth B, Aubert R, Berrahmoune H, Fumeron F, Siest G et al. Sex-dependent Associations of Leptin With Metabolic Syndrome-related Variables: The Stanislas Study. *Obesity*. 2010;18(1):196-201.

165. Saokaew S, Tassaneeyakul W, Maenthaisong R, Chaiyakunapruk N. Cost-Effectiveness Analysis of HLA-B*5801 Testing in Preventing Allopurinol-Induced SJS/TEN in Thai Population. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e94294.

166. Sattui S, Gaffo A. Treatment of hyperuricemia in gout: current therapeutic options, latest developments and clinical implications. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2016;8(4):145-159.

167. Schlesinger N, De Meulemeester M, Pikhlak A, Yücel A, Richard D, Murphy V et al. Canakinumab relieves symptoms of acute flares and improves health-related quality of life in patients with difficult-to-treat Gouty Arthritis by

suppressing inflammation: results of a randomized, dose-ranging study. *Arthritis Research & Therapy*. 2011;13(2):R53.

168. Schroder K, Zhou R, Tschopp J. The NLRP3 Inflammasome: A Sensor for Metabolic Danger?. *Science*. 2010;327(5963):296-300.

169. Schulze P, Kratzsch J, Linke A, Schoene N, Adams V, Gielen S et al. Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2003;5(1):33-40.

170. Scirè C, Carrara G, Viroli C, Cimmino M, Taylor W, Manara M et al. Development and First Validation of a Disease Activity Score for Gout. *Arthritis Care & Research*. 2016;68(10):1530-1537.

171. Scirè C, Manara M, Cimmino M, Govoni M, Salaffi F, Punzi L et al. Gout impacts on function and health-related quality of life beyond associated risk factors and medical conditions: results from the KING observational study of the Italian Society for Rheumatology (SIR). *Arthritis Research & Therapy*. 2013;15(5):R101.

172. Shahid H, Singh J. Investigational drugs for hyperuricemia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2015;24(8):1013-1030.

173. Shehzad A, Iqbal W, Shehzad O, Lee Y. Adiponectin: Regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones*. 2012;11(1):8-20.

174. Shen Z, Gillen M, Miner J, Bucci G, Wilson D, Hall J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of verinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in healthy adult male subjects. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017;Volume 11:2077-2086.

175. Shi J, Zhao Y, Wang K, Shi X, Wang Y, Huang H et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*. 2015;526(7575):660-665.

176. Shi Y, Evans J, Rock K. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature*. 2003;425(6957):516-521.

177. Simopoulou T, Malizos K, Iliopoulos D, Stefanou N, Papatheodorou L, Ioannou M et al. Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-

Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2007;15(8):872-883.

178. Singh J, Akhras K, Shiozawa A. Comparative effectiveness of urate lowering with febuxostat versus allopurinol in gout: analyses from large U.S. managed care cohort. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17(1).

179. Singh J, Bharat A, Khanna D, Aquino-Beaton C, Persselin J, Duffy E et al. Racial differences in health-related quality of life and functional ability in patients with gout. *Rheumatology*. 2016;56(1):103-112.

180. Singh J. Racial and Gender Disparities Among Patients with Gout. *Current Rheumatology Reports*. 2012;15(2).

181. Smolen J, Braun J, Dougados M, Emery P, FitzGerald O, Helliwell P et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;73(1):6-16.

182. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(6):1791-1799.

183. Spaetgens B, van der Linden S, Boonen A. The Gout Assessment Questionnaire 2.0: cross-cultural translation into Dutch, aspects of validity and linking to the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Rheumatology*. 2013;53(4):678-685.

184. Stamp L, Taylor W, Jones P, Dockerty J, Drake J, Frampton C et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: A proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(8):2529-2536.

185. Stamp L, Zhu X, Dalbeth N, Jordan S, Edwards N, Taylor W. Serum Urate as a Soluble Biomarker in Chronic Gout—Evidence that Serum Urate Fulfills the OMERACT Validation Criteria for Soluble Biomarkers. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2011;40(6):483-500.

186. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay R et al. Plasma Adiponectin Concentration Is Associated With Skeletal Muscle Insulin Receptor Tyrosine Phosphorylation, and Low Plasma Concentration

Precedes a Decrease in Whole-Body Insulin Sensitivity in Humans. *Diabetes*. 2002;51(6):1884-1888.

187. Sun X, Wei J, Tang Y, Wang B, Zhang Y, Shi L et al. Leptin-induced migration and angiogenesis in rheumatoid arthritis is mediated by reactive oxygen species. *FEBS Open Bio*. 2017;7(12):1899-1908.

188. Sundy J. S., Baraf H. S., Yood R. A., Edwards N. L., Gutierrez-Urena S. R., Treadwell E. L., Huang W. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *Jama*. 2011. Vol. 306(7). P. 711-720.

189. Sutter AG, Palanisamy AP, Lench JH, Jessmore AP, Chavin KD. Development of steatohepatitis in Ob/Ob mice is dependent on Toll-like receptor 4. *Annals of Hepatology: Official Journal of the Mexican Association of Hepatology*. 2015;14(5).

190. Taniguchi T, Ashizawa N, Matsumoto K, Iwanaga T, Saitoh K. Uricosuric agents decrease the plasma urate level in rats by concomitant treatment with topiroxostat, a novel xanthine oxidoreductase inhibitor. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2015;68(1):76-83.

191. ten Klooster P, Oude Voshaar M, Gandek B, Rose M, Bjorner J, Taal E et al. Development and evaluation of a crosswalk between the SF-36 physical functioning scale and Health Assessment Questionnaire disability index in rheumatoid arthritis. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2013;11(1):199.

192. ten Oever J, Kox M, van de Veerdonk F, Mothapo K, Slavcovici A, Jansen T et al. The discriminative capacity of soluble Toll-like receptor (sTLR)2 and sTLR4 in inflammatory diseases. *BMC Immunology*. 2014;15(1):55.

193. Thorand B, Zierer A, Baumert J, Meisinger C, Herder C, Koenig W. Associations between leptin and the leptin/adiponectin ratio and incident Type 2 diabetes in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg Study 1984-2002. *Diabetic Medicine*. 2010;27(9):1004-1011.

194. Tian G, Liang J, Wang Z, Zhou D. Emerging role of leptin in rheumatoid arthritis. *Clinical & Experimental Immunology*. 2014;177(3):557-570.

195. Titov VN. Phylogenetic theory of general pathology. Pathogenesis of metabolic pandemics. *Diabetes. Moscow. 2014. INFRA-M.*
196. Toussiot É, Michel F, Binda D, Dumoulin G. The role of leptin in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Life Sciences.* 2015;140:29-36.
197. Towarowski A, Krug A, Britsch S, Rothenfusser S, Hornung V, Bals R et al. Toll-like receptor expression reveals CpG DNA as a unique microbial stimulus for plasmacytoid dendritic cells which synergizes with CD40L to induce high amounts of IL-12. *European Journal of Cancer.* 2001;37:36.
198. Trifirò G, Morabito P, Cavagna L, Ferrajolo C, Pecchioli S, Simonetti M et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005–2009: a nationwide population-based study. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2012;72(5):694-700.
199. Tu H, Chen C, Lee C, Tivosia S, Ko A, Wang S et al. The SLC22A12 gene is associated with gout in Han Chinese and Solomon Islanders. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2009;69(6):1252-1254.
200. Uslu S, Kebapçı N, Kara M, Bal C. Relationship between adipocytokines and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2012;4(1):113-120.
201. Vadacca M, Zardi E, Margiotta D, Rigon A, Cacciapaglia F, Arcarese L et al. Leptin, adiponectin and vascular stiffness parameters in women with systemic lupus erythematosus. *Internal and Emergency Medicine.* 2011;8(8):705-712.
202. Vuolteenaho K, Koskinen A, Moilanen E. Leptin - A Link between Obesity and Osteoarthritis. *Applications for Prevention and Treatment. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* 2013;114(1):103-108.
203. Wallace B, Khanna D, Aquino-Beaton C, Singh J, Duffy E, Elashoff D et al. Performance of Gout Impact Scale in a longitudinal observational study of patients with gout. *Rheumatology.* 2016;55(6):982-990.
204. Waller A, Jordan K. Use of febuxostat in the management of gout in the United Kingdom. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease.* 2016;9(2):55-64.

205. Wang H, Wei Y, Kong X, Xu D. Effects of Urate-Lowering Therapy in Hyperuricemia on Slowing the Progression of Renal Function: A Meta-Analysis. *Journal of Renal Nutrition*. 2013;23(5):389-396.
206. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015;23(1):22-30.
207. Wertheimer A, Morlock R, Becker M. A Revised Estimate of the Burden of Illness of Gout. *Current Therapeutic Research*. 2013;75:1-4.
208. Wood R, Fermer S, Ramachandran S, Baumgartner S, Morlock R. Patients with Gout Treated with Conventional Urate-lowering Therapy: Association with Disease Control, Health-related Quality of Life, and Work Productivity. *The Journal of Rheumatology*. 2016;43(10):1897-1903.
209. Wortmann R, MacDonald P, Hunt B, Jackson R. Effect of Prophylaxis on Gout Flares After the Initiation of Urate-Lowering Therapy: Analysis of Data From Three Phase III Trials. *Clinical Therapeutics*. 2010;32(14):2386-2397.
210. Wu E, Forsythe A, Guérin A, Yu A, Latremouille-Viau D, Tsaneva M. Comorbidity Burden, Healthcare Resource Utilization, and Costs in Chronic Gout Patients Refractory to Conventional Urate-Lowering Therapy. *American Journal of Therapeutics*. 2012;19(6):e157-e166.
211. Wu J, Xu J, Wang K, Zhu Q, Cai J, Ren J et al. Associations between circulating adipokines and bone mineral density in patients with knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2018;19(1).
212. Xue Y, Jiang L, Cheng Q, Chen H, Yu Y, Lin Y et al. Adipokines in Psoriatic Arthritis Patients: The Correlations with Osteoclast Precursors and Bone Erosions. *PLoS ONE*. 2012;7(10):e46740.
213. Yamagishi K, Tanigawa T, Kitamura A, Kottgen A, Folsom A, Iso H. The rs2231142 variant of the ABCG2 gene is associated with uric acid levels and gout among Japanese people. *Rheumatology*. 2010;49(8):1461-1465.
214. Yan M., Zhang J., Yang H., Sun Y. The role of leptin in osteoarthritis. *Medicine*. 2018. Vol. 97(14).

215. Yang H, Wei C, Li Q, Shou T, Yang Y, Xiao C et al. Association of TLR4 gene non-missense single nucleotide polymorphisms with rheumatoid arthritis in Chinese Han population. *Rheumatology International*. 2012;33(5):1283-1288.
216. Yang Z, Liang Y, Zhu Y, Li C, Zhang L, Zeng X et al. Increased expression of Toll-like receptor 4 in peripheral blood leucocytes and serum levels of some cytokines in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical & Experimental Immunology*. 2007;149(1):48-55.
217. Zaletel J., Barlovic D. P., Prezelj J. (2010). Adiponectin-leptin ratio: a useful estimate of insulin resistance in patients with Type 2 diabetes. *Journal of endocrinological investigation*. 2010. Vol. 33(8). P. 514-518.
218. Zamudio-Cuevas Y, Martínez-Flores K, Fernández-Torres J, Loissell-Baltazar Y, Medina-Luna D, López-Macay A et al. Monosodium urate crystals induce oxidative stress in human synoviocytes. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18(1):117.
219. Zhang J, Yang Y, He W, Sun L. Necrosome core machinery: MLKL. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2016;73(11-12):2153-2163.
220. Zhu Y, Pandya B, Choi H. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(10):3136-3141.

Додаток А
Список опублікованих праць
за темою дисертації

1. Орлова ІВ. Вплив активності захворювання на якість життя хворих на подагру. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;5(14):127-131. *(Особистий внесок: проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, підготовка тез до друку).*
2. Орлова ІВ, Станіславчук МА. TLR4-рівні у хворих на подагру: зв'язок з активністю захворювання. Вісник наукових досліджень. 2018;1:30-33. *(Особистий внесок: автором проведено відбір пацієнтів, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку).*
3. Станіславчук МА, Орлова ІВ, Гунько ІП. Крос-культуральна адаптація та валідація україномовної версії Gout Impact Scale. Український ревматологічний журнал. 2017;4(70):42-46. *(Особистий внесок: обстеження хворих, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка матеріалу до друку).*
4. Орлова ІВ, Станіславчук МА. Ефективність уратознижувальної терапії із застосуванням алопуринолу та фебуксостату у хворих на подагру. Вісник наукових досліджень. 2018;3:34-38. *(Особистий внесок: автором проведено відбір пацієнтів, проаналізовано результати, написано статтю та підготовлено до друку).*
5. Орлова ІВ, Станіславчук МА. Порушення пуринового обміну у хворих на подагру: зв'язок з дисадипокінемією. ScienceRise. Medical Science. 2018;3 (23):18-22. *(Особистий внесок: обстеження хворих, обробка даних і їх аналіз, написання та підготовка статті до друку).*
6. Orlova IV, Stanislavchuk MA, Gunko IP. Dysadipokinemia in patients with gout and its association with the disease activity. Wiadomosci lekarskie. 2018;71(2 pt 2):289-294. *(Особистий внесок: обстеження хворих, провів відбір пацієнтів, виконав обробку та аналіз даних, підготував статтю до друку).*

7. Orlova I, Stanislavchuk M, Andruschko I, Bereziuk O. Association of dysadipokinemia with TLR4 serum concentration in gout patients. Georgian medical news. 2018;10(283):59-62. *(Особистий внесок: обстеження хворих, провів відбір пацієнтів, виконав обробку та аналіз даних, підготував статтю до друку).*

8. Орлова ІВ, Станіславчук МА, Гунько ІП. Оцінка впливу тофусів на життя пацієнтів з хронічною тофусною подагрою за допомогою опитувальника Torhus Impact Questionnaire (TIQ-20) та зв'язку з клінічними характеристиками перебігу захворювання. Актуальні питання сучасної медицини: матеріали науково-практичної конференції. 2017 листопад 22-23 Вінниця. Вінниця:2017. с. 99-100. *(Особистий внесок: проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, підготовка тез до друку).*

9. Орлова ІВ, Станіславчук МА, Гунько ІП. Якість життя хворих на подагру: зв'язок із клінічними проявами та коморбідністю. Український ревматологічний журнал. Матеріали всеукраїнського Конгресу ревматологів України; 2017 жовтень 18-20; Київ. Київ: 2017;3(69). с. 69. *(Особистий внесок: виконав відбір та обстеження хворих, аналіз даних, здійснив написання та підготовку тез до друку).*

10. Орлова ІВ, Станіславчук МА. Оцінка якості життя хворих на подагру та її зв'язок з клінічними характеристиками перебігу захворювання. Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього. Матеріали XIV міжнародної науково-практичної студентської конференції; 2016 квітень 20-23; Ужгород. Ужгород: 2016, с. 160. *(Особистий внесок: відбір пацієнтів та їх обстеження, аналіз та статистична обробка даних, написання тез).*

11. Орлова ІВ, Станіславчук МА. Рівні лептину у хворих на подагру: зв'язок з перебігом захворювання. Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб. Матеріали науково-практичної конференції; 2016 квітень 27-28; Вінниця. Вінниця: 2016, с. 53–54. *(Особистий внесок: виконав*

відбір та обстеження хворих, аналіз даних, здійснив написання та підготовку тез до друку).

12. Станіславчук М.А, Орлова ІВ, Гунько ІП. Оцінка якості життя хворих з хронічною тофусною подагрою: зв'язок з перебігом захворювання. Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб. Матеріали науково-практичної конференції 2017 квітн. 25-26; Вінниця. Вінниця: 2017, с. 79-80. *(Особистий внесок: провів набір матеріалу, статистичну обробку даних та підготував тези до друку).*

13. Станіславчук МА, Орлова ІВ, Гунько ІП. Оцінка впливу наявності тофусів на якість життя пацієнтів з хронічною тофусною подагрою та зв'язку з клінічними характеристиками перебігу захворювання. Здоров'я та суспільні виміри в академічному просторі та поза ним. Матеріали міжнародної конференції; 2017 жовт. 6; Вінниця. Вінниця: 2017. с. 53-54. *(Особистий внесок: відбір пацієнтів та їх обстеження, аналіз та статистична обробка даних, написання тез).*

14. Orlova I, Stanislavchuk M. Relationship between joint pain and quality of life in patients with gout. EFIC 2016 Topical Symposium on Acute and Chronic Joint Pain; 2016, September 21-23; Dubrovnik. Dubrovnik: 2016, p. 58. *(Особистий внесок: проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, підготовка тез до друку).*

15. Orlova I, Stanislavchuk M. The level of leptin in patients with gout and its association with the gout activity score. Annals of the Rheumatic Diseases. 2018;V77 (Suppl 2):660-660. *(Особистий внесок: проведено відбір пацієнтів та їх обстеження, статистичне опрацювання та аналіз даних, підготовка тез до друку).*

Додаток Б

Відомості про апробацію

Основні положення дисертації доповідались та представлялись в рамках 1st EFIC Topical symposium on Acute and Chronic Joint Pain (Дубровнік, Хорватія, вересень 2016); конгресі EULAR (Амстердам, червень 2018); на науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування внутрішніх хвороб», (Вінниця, квітень 2017); у рамках VII національного конгресу ревматологів України (Київ, жовтень 2017); міжнародній конференції «Здоров'я та суспільні виміри в академічному просторі та поза ним» (Вінниця, жовтень 2017); на XIV міжнародній науково-практичній конференції «Uzhhorod Medical Students Conference» (Ужгород, квітень 2016); науково-практичній конференції «Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб (Вінниця, квітень 2016);

Ключові положення дисертації були заслухані на спільному засіданні кафедр внутрішньої медицини № 1, внутрішньої медицини № 2, внутрішньої медицини № 3, пропедевтики внутрішньої медицини, внутрішньої медицини медичного факультету № 2, кафедри клінічної фармакології та фармації, кафедри біологічної та загальної хімії, кафедри медичної реабілітації та медико-соціальної експертизи Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (2018 року).

Додаток В

Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар КУ
«Запорізька обласна клінічна
лікарня» ЗОР
« 09 » 10 2018р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** для підвищення ефективності діагностики у хворих на подагру доцільно визначати сироваткові рівні лептину, адипонектину, їх логарифмоване співвідношення адипонектин/лептин.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Орлова Інна Вікторівна.
3. **Джерела інформації:**
Orlova, I. V., Stanislavchuk, M. A., & Gunko, I. P. (2018). Dysadipokinemia in patients with gout and its association with the disease activity. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 71(2 pt 2), 289-294.
Orlova, I., & Stanislavchuk, M. (2018). Порушення пуринового обміну у хворих на подагру: зв'язок з дисадипокінемією. *ScienceRise. Medical Science*, (3 (23)), 18-22.
4. **Впроваджено** в роботу ревматологічного відділення ревматології з Центром імунобіологічної терапії Запорізької обласної клінічної лікарні.
5. **Результати впровадження:** - позитивні (кількість спостережень) – 22 хворих; негативні – не виявлено.
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 роки.
7. **Загальна кількість спостережень:** 22 хворих
8. **Ефективність впровадження:** У хворих на подагру доцільно визначення логарифмованого співвідношення адипонектин/лептин для покращення діагностики та прогнозування перебігу.
9. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач ревматологічного відділення з

Центром імунобіологічної терапії Запорізької обласної клінічної лікарні

д. мед. н, професор

Д.Г. Рекалов

« 09 » 10 2018 р.



ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Запорізький державний
 медичний університет
 Проректор з науково-педагогічної
 роботи д.мед.н., професор Візір В.А.

» 10 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** для підвищення ефективності діагностики у хворих на подагру доцільно визначати сироваткові рівні лептину, адипонектину, їх логарифмоване співвідношення адипонектин/лептин та рівні TLR4.

2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Орлова Інна Вікторівна.

3. **Джерела інформації:**

Orlova, I. V., Stanislavchuk, M. A., & Gunko, I. P. (2018). Dysadipokinemia in patients with gout and its association with the disease activity. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 71(2 pt 2), 289-294.

Orlova, I., & Stanislavchuk, M. (2018). Порушення пуринового обміну у хворих на подагру: зв'язок з дисадипокінемією. *ScienceRise. Medical Science*, (3 (23)), 18-22.

Orlova, I. V., & Stanislavchuk, M. A. (2018). TLR4-рівні у хворих на подагру: зв'язок з активністю захворювання. *Вісник наукових досліджень*, (1).

4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини №3 ДВНЗ «Запорізький державний медичний університет».

5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Станіславчука М.А. та Орлової І.В. в навчальному процесі дозволяють поглибити знання студентів щодо діагностики подагри.

6. **Термін впровадження:** 2017 – 2018 навчальний роки.

7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у навчальний процес при проходженні теми «Подагра».

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри внутрішньої медицини №3
 Запорізький державний
 медичний університет.
 д.мед.н.

« 11 » 10 2018 р.

Рекалов Д.Г.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Головний лікар КУ
«Запорізька обласна клінічна
лікарня» ЗОР

« 09 » 10 2018р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Оцінка якості життя хворих на подагру за допомогою специфічного опитувальника Gout Impact Scale, що є валідизованим та перекладеним українською мовою.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Орлова Інна Вікторівна.
3. **Джерела інформації:** Станіславчук, М.А., Орлова І.В., Гунько І.П. (2017). Крос-культуральна адаптація та валідизація україномовної версії Gout Impact Scale. Український ревматологічний журнал. №70 (4) 2017
4. **Впроваджено** в роботу ревматологічного відділення ревматології з Центром імунобіологічної терапії Запорізької обласної клінічної лікарні.
5. **Результати впровадження:** - позитивні (кількість спостережень) – 29 хворих; негативні – не виявлено.
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 роки.
7. **Загальна кількість спостережень:** 29 хворих
8. **Ефективність впровадження:** У хворих на подагру доцільно застосовувати перекладений та валідизований опитувальник Gout Impact Scale з метою покращення діагностики.
9. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач ревматологічного відділення з
Центром імунобіологічної терапії
Запорізької обласної клінічної лікарні
д. мед. н, професор

« 09 » 10 2018 р.

Д.Г. Рекалов

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Ректор ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний
університет» МОЗ України
Заслужений діяч науки і техніки
України, д. мед. н., професор
Рожко М.М.
« 6 » _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** підвищення ефективності діагностики у хворих на подагру доцільно визначати сироваткові рівні лептину, адипонектину, їх логарифмоване співвідношення адипонектин/лептин та рівні TLR4.

2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Орлова Інна Вікторівна.

3. **Джерела інформації:**
Orlova, I. V., Stanislavchuk, M. A., & Gunko, I. P. (2018). Dysadipokinemia in patients with gout and its association with the disease activity. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 71(2 pt 2), 289-294.
Orlova, I., & Stanislavchuk, M. (2018). Порушення пуринового обміну у хворих на подагру: зв'язок з дисадипокінемією. *ScienceRise. Medical Science*, (3 (23)), 18-22.
Orlova, I. V., & Stanislavchuk, M. A. (2018). TLR4-рівні у хворих на подагру: зв'язок з активністю захворювання. *Вісник наукових досліджень*, (1).

4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини №1 з курсом клінічної імунології та алергології ім. Є.М.Нейка ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Станіславчука М.А. та Орлової І.В. в навчальному процесі дозволяють поглибити знання студентів щодо діагностики подагри.

6. **Термін впровадження:** 2017 – 2018 навчальний роки.

7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у навчальний процес при проходженні теми «Подагра».

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри внутрішньої медицини №1
з курсом клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка
ДВНЗ «Івано-Франківський національний
медичний університет»

д.мед.н.

« 6 » _____ 2018 р.

Яцишин Р.І.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Ректор ДВНЗ «Тернопільський
державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського»
Заслужений діяч науки і техніки
України, д. мед. н., професор
Корда М.М.
«10» 06 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** для підвищення ефективності діагностики у хворих на подагру доцільно визначати сироваткові рівні лептину, адипонектину, їх логарифмоване співвідношення адипонектин/лептин та рівні TLR4.

2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Орлова Інна Вікторівна.

3. **Джерела інформації:**

Orlova, I. V., Stanislavchuk, M. A., & Gunko, I. P. (2018). Dysadipokinemia in patients with gout and its association with the disease activity. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 71(2 pt 2), 289-294.

Orlova, I., & Stanislavchuk, M. (2018). Порушення пуринового обміну у хворих на подагру: зв'язок з дисадипокінемією. *ScienceRise. Medical Science*, (3 (23)), 18-22.

Orlova, I. V., & Stanislavchuk, M. A. (2018). TLR4-рівні у хворих на подагру: зв'язок з активністю захворювання. *Вісник наукових досліджень*, (1).

4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини №2 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»

5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Станіславчука М.А. та Орлової І.В. в навчальному процесі дозволяють поглибити знання студентів щодо діагностики подагри.

6. **Термін впровадження:** 2017 – 2018 навчальний роки.

7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у навчальний процес при проходженні теми «Подагра».

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №2

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського»

д.мед.н., професор

«10» 06 2018 р.

Сміян С.І.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
Хмельницької обласної лікарні
А.С.Флаксемберг

«16» _____ 2018р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** для підвищення ефективності діагностики у хворих на подагру доцільно визначати сироваткові рівні лептину, адипонектину, їх логарифмоване співвідношення адипонектин/лептин.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Орлова Інна Вікторівна.
3. **Джерела інформації:**
Orlova, I. V., Stanislavchuk, M. A., & Gunko, I. P. (2018). Dysadipokinemia in patients with gout and its association with the disease activity. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 71(2 pt 2), 289-294.
Orlova, I., & Stanislavchuk, M. (2018). Порушення пуринового обміну у хворих на подагру: зв'язок з дисадипокінемією. *ScienceRise. Medical Science*, (3 (23)), 18-22.
4. **Впроваджено в роботу** ревматологічного відділення Хмельницької обласної лікарні
5. **Результати впровадження:** - позитивні (кількість спостережень) – 22 хворих; негативні – не виявлено.
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 роки.
7. **Загальна кількість спостережень:** 22 хворих
8. **Ефективність впровадження:** У хворих на подагру доцільно визначення логарифмованого співвідношення адипонектин/лептин для покращення діагностики та прогнозування перебігу.
9. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:
завідувач ревматологічного відділення
Хмельницької обласної лікарні,

к.мед.н.

«16» _____ 2018 р.

Н.Б.Урсол

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар
Хмельницької обласної
лікарні

А.С.Флаксемберг

«16» _____ 2018р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Оцінка якості життя хворих на подагру за допомогою специфічного опитувальника Gout Impact Scale, що є валідизованим та перекладеним українською мовою.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Орлова Інна Вікторівна.
3. **Джерела інформації:** Станіславчук, М.А., Орлова І.В., Гунько І.П. (2017). Крос-культуральна адаптація та валідизація україномовної версії Gout Impact Scale. Український ревматологічний журнал. №70 (4) 2017
4. **Впроваджено в роботу ревматологічного відділення Хмельницької обласної лікарні.**
5. **Результати впровадження:** - позитивні (кількість спостережень) – 34 хворих; негативні – не виявлено.
6. **Термін впровадження:** 2017-2018 роки.
7. **Загальна кількість спостережень:** 34 хворих
8. **Ефективність впровадження:** У хворих на подагру доцільно застосовувати перекладений та валідизований опитувальник Gout Impact Scale з метою покращення діагностики.
9. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач ревматологічного відділення

Хмельницької обласної лікарні,

к.мед.н.

«16»

10

2018 р.

Н.Б.Урсол



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова»

академік НАМН України, д. мед. н., професор

В.М. Мороз

« 7 » 06 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального процесу

1. **Назва пропозиції для впровадження:** підвищення ефективності діагностики у хворих на подагру доцільно визначати сироваткові рівні лептину, адипонектину, їх логарифмоване співвідношення адипонектин/лептин та рівні TLR4.

2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Орлова Інна Вікторівна.

3. **Джерела інформації:**

Orlova, I. V., Stanislavchuk, M. A., & Gunko, I. P. (2018). Dysadipokinemia in patients with gout and its association with the disease activity. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 71(2 pt 2), 289-294.

Orlova, I., & Stanislavchuk, M. (2018). Порушення пуринового обміну у хворих на подагру: зв'язок з дисадипокінемією. *ScienceRise. Medical Science*, (3 (23)), 18-22.

Orlova, I. V., & Stanislavchuk, M. A. (2018). TLR4-рівні у хворих на подагру: зв'язок з активністю захворювання. *Вісник наукових досліджень*, (1).

4. **Впроваджено** на кафедрі внутрішньої медицини № ДВНЗ «Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова».

5. **Результати впровадження:** використання результатів дослідження Станіславчука М.А. та Орлової І.В. в навчальному процесі дозволяють поглибити знання студентів щодо діагностики подагри.

6. **Термін впровадження:** 2017 – 2018 навчальний роки.

7. **Зауваження та пропозиції:** зауважень немає, рекомендовано для впровадження у навчальний процес при проходженні теми «Подагра».

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри внутрішньої медицини №1

ДВНЗ «Вінницький національний медичний

університет імені М.І. Пирогова».

д.мед.н., професор

« 7 » 06 2018 р.

Станіславчук М.А.



„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І.Пирогова

Жупанов О.Б. _____

« 25 » _____ 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Оцінка якості життя хворих на подагру за допомогою специфічного опитувальника Gout Impact Scale, що є валідизованим та перекладеним українською мовою.
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Орлова Інна Вікторівна.
3. **Джерела інформації:** Станіславчук, М.А., Орлова І.В., Гунько І.П. (2017). Крос-культуральна адаптація та валідизація україномовної версії Gout Impact Scale. Український ревматологічний журнал. №70 (4) 2017
4. **Де і коли впроваджено:** у ревматологічному відділенні Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова.
5. **Результати впровадження:** - позитивні (кількість спостережень) – 34 хворих; негативні – не виявлено.
6. **Термін впровадження:** 2018 рік.
7. **Загальна кількість спостережень:** 34 хворих
8. **Ефективність впровадження:** У хворих на подагру доцільно застосовувати перекладений та валідизований опитувальник Gout Impact Scale з метою покращення діагностики.
9. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

зав. ревматологічним відділенням ВОКЛ
ім. М.І. Пирогова

С.Г. Криворучко.

« 25 » _____ 2018 р.



„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Головний лікар Вінницької обласної
клінічної лікарні ім. М.І.Пирогова
Жупанов О.Б.

« 25 » серпня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** для підвищення ефективності діагностики у хворих на подагру доцільно визначати сироваткові рівні лептину, адипонектину, їх логарифмоване співвідношення адипонектин/лептин
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Орлова Інна Вікторівна.
3. **Джерела інформації:**
Orlova, I. V., Stanislavchuk, M. A., & Gunko, I. P. (2018). Dysadipokinemia in patients with gout and its association with the disease activity. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 71(2 pt 2), 289-294.
Orlova, I., & Stanislavchuk, M. (2018). Порушення пуринового обміну у хворих на подагру: зв'язок з дисадипокінемією. *ScienceRise. Medical Science*, (3 (23)), 18-22.
4. **Впроваджено** в роботу ревматологічного відділення Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова
5. **Результати впровадження:** - позитивні (кількість спостережень) – 26 хворих; негативні – не виявлено.
6. **Термін впровадження:** 2018 рік.
7. **Загальна кількість спостережень:** 26 хворих
8. **Ефективність впровадження:** У хворих на подагру доцільно визначення логарифмованого співвідношення адипонектин/лептин для покращення діагностики та прогнозування перебігу.
9. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

завідувач ревматологічного відділення
Вінницької обласної лікарні
ім. М.І. Пирогова

« 25 » серпня 2018 р.

С.Г. Криворучко.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
Директор науково-дослідного
інституту реабілітації осіб з інвалідністю
(науково-навчально-лікувальний комплекс)
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
д.м.н., проф. Шевчук В.І.

2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** для підвищення ефективності діагностики у хворих на подагру доцільно визначати сироваткові рівні лептину, адипонектину, їх логарифмоване співвідношення адипонектин/лептин
- Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018; д. мед. н., професор Станіславчук Микола Адамович; аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 Орлова Інна Вікторівна.
- Джерела інформації:**
Orlova, I. V., Stanislavchuk, M. A., & Gunko, I. P. (2018). Dysadipokinemia in patients with gout and its association with the disease activity. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 71(2 pt 2), 289-294.
Orlova, I., & Stanislavchuk, M. (2018). Порушення пуринового обміну у хворих на подагру: зв'язок з дисадипокінемією. *ScienceRise. Medical Science*, (3 (23)), 18-22.
- Впроваджено в роботу** ревматологічного відділення Науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю (ннлк) ВНМУ ім. М.І.Пирогова.
- Результати впровадження:** - позитивні (кількість спостережень) – 23 хворих; негативні – не виявлено.
- Термін впровадження:** 2018 рік.
- Загальна кількість спостережень:** 23 хворих.
- Ефективність впровадження:** У хворих на подагру доцільно визначення логарифмованого співвідношення адипонектин/лептин для покращення діагностики та прогнозування перебігу.
- Зауваження, пропозиції:** зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:
завідувач ревматологічного відділення
науково-дослідного
інституту реабілітації осіб з інвалідністю
(науково-навчально-лікувальний комплекс)
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова,
к.мед.н.

Галютіна О.Ю.

« 20 » червня 2018 р.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Директор науково-дослідного
 інституту реабілітації осіб з інвалідністю
 (науково-навчально-лікувальний комплекс)
 Вінницького національного медичного
 університету ім. М.І.Пирогова
 д.м.н., проф. Шевчук В.І.



2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Оцінка якості життя хворих на подагру за допомогою специфічного опитувальника Gout Impact Scale, що є валідизованим та перекладеним українською мовою.
2. **Установа-розробник, її адреса, виконавці:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, кафедра внутрішньої медицини №1; м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, 21018, Україна; Орлова І.В.
3. **Джерела інформації:** Станіславчук, М.А., Орлова І.В., Гунько І.П. (2017). Крос-культуральна адаптація та валідизація україномовної версії Gout Impact Scale. Український ревматологічний журнал. №70 (4) 2017.
4. **Впроваджено** в роботу ревматологічного відділення Науково-дослідного інституту реабілітації осіб з інвалідністю (ннлк) ВНМУ ім. М.І.Пирогова.
5. **Результати впровадження:**
 - Термін впровадження: 8 місяців.
 - Загальна кількість спостережень: 25 хворих
 - Результати застосування методу:
 - позитивні (кількість спостережень) – 25 хворих
 - негативні – не виявлено
6. **Ефект впровадження:** У хворих на подагру доцільно застосовувати перекладений та валідизований опитувальник Gout Impact Scale з метою покращення діагностики.
7. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач ревматологічного відділення
 науково-дослідного
 інституту реабілітації осіб з інвалідністю
 (науково-навчально-лікувальний комплекс)
 Вінницького національного медичного
 університету ім. М.І. Пирогова,
 к.мед.н.

« 20 » червня 2018 р.

Галютіна О.Ю.