

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МАХОВСЬКА ОЛЬГА ЮРІЇВНА

УДК 616.72-002.78:616.12-008.331.1:616.379-008.64:616-056.52]-06-08(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ
МУЛЬТИФАКТОРНІСТЬ ПОДАГРИ: ІМУНОЛОГІЧНІ ТА
МЕТАБОЛІЧНІ ВЗАЄМОДІЇ З КОМОРБІДНІСТЮ ТА ЇХ РОЛЬ У
ПРОГРЕСУВАННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

_____ Маховська О. Ю.

Науковий керівник: **Сміян Світлана Іванівна**, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2023

АНОТАЦІЯ

Маховська О. Ю. Мультифакторність подагри: імунологічні та метаболічні взаємодії з коморбідністю та їх роль у прогресуванні захворювання. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної проблеми сучасної медицини – теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання у галузі клінічної медицини щодо оптимізації менеджменту пацієнтів із подагрою шляхом встановлення мультифакторності імунологічних та метаболічних взаємодій з коморбідністю, їх ролі у прогресуванні захворювання.

У дослідженні прийняли участь 136 хворих із подагрою віком ($50,49 \pm 6,39$) роки (100 % чоловіки). Діагноз подагри встановлювали відповідно до класифікаційних критеріїв Американського коледжу ревматології та Європейської ліги проти ревматизму (нині – Європейський альянс асоціацій ревматологів) (ACR / EULAR) 2015 року. Також виділено групу практично здорових осіб чоловічої статі (31 осіб).

В основу роботи було запроваджено комплексний підхід, що включав проведення різних етапів, таких як клініко-лабораторні, імуноферментні та інструментальні дослідження, а також використання спеціалізованих індексів, шкал, опитувань, що дало змогу стратифікувати вагомі фактори ризику виникнення коморбідності у пацієнтів з подагрою та оцінити їх зв'язок з перебігом основного захворювання, метаболічним і імунологічним статусами; з'ясована роль коморбідного статусу на клінічний перебіг подагри та якість

життя; стан інтерлейкінового та адипокінового профілю в аспекті із клініко-лабораторними параметрами подагри та коморбідним статусом; окреслені детермінанти, що впливають на клінічний спектр перебігу коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) у пацієнтів із подагрюю; продемонстрована ретроспективна оцінка менеджменту подагри, коморбідності та його ефективності; визначено предиктори резистентності до протокольного лікування подагри.

Встановлено, що у пацієнтів із подагрюю спостерігається розподіл коморбідності за наступними патернами: 86,03 % – дисметаболічні порушення, 75 % – серцево-судинні захворювання (ССЗ), 44,12 % – шлунково-кишкові проблеми, 37,5 % – ниркові, 7,35 % – легеневі захворювання, а 11,03 % страждають від депресії. Застосування модифікованого індексу коморбідності для подагри (mRDCI) показало високу поширеність коморбідності: 45,59 % мали mRDCI 3-4, 20,59 % – mRDCI 1-2, 19,12 % – mRDCI \geq 5, а 14,7 % – mRDCI 0.

Виявлено, що вищий рівень mRDCI асоціювався із збільшенням індексу маси тіла (ІМТ) ($r=0,63$; $p<0,001$), погіршенням фізичного компоненту здоров'я (ФКЗ) ($r=-0,55$; $p<0,001$) та психологічного компоненту здоров'я (ПКЗ) ($r=-0,34$; $p<0,001$) за опитувальником якості життя 36-Item Short Form Health Survey Questionnaire (SF-36), меншим фізичним функціонуванням за Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) ($r=0,5$; $p<0,001$), вищою активністю подагри ($r=0,4$; $p<0,001$), підвищеними сироватковими рівнями тригліцеролів (ТГ) ($r=0,56$; $p<0,001$), холестеролу ліпопротеїнів низької густини (ХС ЛПНГ) ($r=0,38$; $p<0,001$) та сечової кислоти (СК) ($r=0,37$; $p<0,001$), зменшенням холестеролу ліпопротеїнів високої густини (ЛПВГ) ($r=-0,47$; $p<0,001$), розрахункової швидкості клубочкової фільтрації нирок (рШКФ) ($r=-0,45$; $p<0,001$), кліренсу СК ($r=-0,39$; $p<0,001$) та зниженням добової екскреції СК ($r=-0,28$; $p=0,001$).

Оцінка клінічного спектру перебігу COVID-19 констатувала, що 40,3 % хворих із подагрюю мали середній ступінь тяжкості COVID-19, 28,7 % – легкий

перебіг, 21,7 % – важкий перебіг, а 9,3 % – критичний перебіг. Як з'ясувалося, детермінантами тяжчого клінічного перебігу COVID-19 були вище значення mRDCI (хі-квадрат=53,058; $p < 0,001$) та неконтрольований сироватковий рівень СК (хі-квадрат=37,154; $p < 0,001$) у пацієнтів із подагрою.

Аналіз адипокінового та інтерлейкінового статусу засвідчив, що у хворих із подагрою реєструвались у 1,7 раза нижчий сироватковий рівень адипонектину, у 2,3 раза вища концентрація лептину, у 4,2 раза менше співвідношення адипонектин/лептин (А/Л), у 2,6 раза вищий рівень ІЛ-1 β , у 2,7 раза вищий вміст ІЛ-10, у 4,05 раза вища концентрація ІЛ-8 та у 5,16 раза вищий рівень ІЛ-6 у порівнянні з контрольною групою.

Встановлено, що збільшення активності подагри супроводжувалось підвищенням сироваткового вмісту прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6 ($r=0,68$; $p < 0,001$), лептину ($r=0,55$; $p < 0,001$), ІЛ-8 ($r=0,53$; $p < 0,001$), зниженням протизапальних цитокінів, таких як ІЛ-10 ($r=-0,61$; $p < 0,001$), адипонектину ($r=-0,51$; $p < 0,001$), а також співвідношення А/Л ($r=-0,57$; $p < 0,001$).

Доведено, що дисадипокінемія пов'язана з інтерлейкіновим профілем у пацієнтів із подагрою, при цьому зменшення співвідношення А/Л асоціювалося зі збільшенням циркулюючих рівнів ІЛ-6 ($r=-0,75$; $p < 0,001$) та ІЛ-8 ($r=-0,66$; $p < 0,001$), а також зменшенням ІЛ-10 ($r=0,68$; $p < 0,001$).

Аналіз отриманих даних дозволив підтвердити результати досліджень останніх років, що наявність хронічного системного запалення сприяє розвитку коморбідності за умов подагри на підставі виявлення достовірних взаємозв'язків між mRDCI та підвищеними рівнями ІЛ-6 ($r=0,7$; $p < 0,001$), ІЛ-8 ($r=0,56$; $p < 0,001$), ІЛ-1 β ($r=0,24$; $p=0,005$), лептину ($r=0,83$; $p < 0,001$) та зниженою концентрацією ІЛ-10 ($r=-0,59$; $p < 0,001$), адипонектину ($r=-0,65$; $p < 0,001$) та співвідношення А/Л ($r=-0,8$; $p < 0,001$).

Аналіз висновків ретроспективної оцінки менеджменту хворих із подагрою показав, що пацієнти з неконтрольованою формою подагри потребували ширшого призначення медикаментозного лікування для управління коморбідною патологією протягом доби на тривалий прийом

порівняно з пацієнтами, у яких рівень СК у крові був контрольований (4 (2; 6) проти 1 (0; 3) відповідно, $p < 0,001$). Додатково, оцінка ефективності попереднього лікування подагри та коморбідності показала, що більшість пацієнтів із подагрюю, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією (АГ) та цукровим діабетом (ЦД) не досягали терапевтичної цілі лікування (77,9 %, 83,7 %, 75,5 % та 69,4 % відповідно).

Аналітичний огляд причин недосягнення цільового рівня СК дозволив відокремити дермінанти, такі як вища клінічна інерція лікаря щодо титрування уратознижуючої терапії (УЗТ) порівняно з контрольованою формою подагри (76,41 % проти 26,67 %; $p < 0,01$), нижча частота моніторингу рівня СК в крові протягом останнього року (1 раз проти 2 разів; $p < 0,01$), гірша обізнаність пацієнтів щодо подагри (31,13 % проти 83,33 %; $p < 0,01$), нижча прихильність пацієнтів до лікування (17,92 % проти 66,67 % відповідно; $p < 0,01$).

Перегляд даних щодо досягнення терапевтичної цілі лікування з дотриманням протокольного лікування, не лише подагри, але і коморбідної патології, продемонстрував, що такий підхід сприяв бажаному таргетному результату у 54,4 % для подагри, 52,78 % для ЦД, 45,1 % для АГ та 38,04 % для дисліпідемії після 6 місяців лікування з різницею у збільшенні на 32,3 %, 22,18 %, 20,6 % та 21,74 % при зіставленні з первинним візитом відповідно. Крім того, частка пацієнтів, які досягли цільового рівня СК після 6 місяців терапії фебуксостатом виявилася вищою у порівнянні з прийомом алопуринолу (73,77 % проти 38,67 % відповідно, $p < 0,01$), що підтверджує уратзнижувальні переваги фебуксостату.

Згідно отриманих результатів встановлено, що інформативними предикторами недосягнення цільового сироваткового рівня СК (стану «нереспондер») у найближчі 6 місяців УЗТ у хворих із подагрюю виявилися циркулюючий вміст лептину $\geq 15,68$ нг/мл (чутливість (Se) 88,7 %, специфічність (Sp) 77 %), значення $mRDCI \geq 3$ (Se 80,6 %, Sp 87,8 %), сироваткові рівні ІЛ-6 $\geq 10,03$ пг/мл (Se 80,6 %, Sp 62,2 %) та ІЛ-8 $\geq 14,96$ пг/мл (Se 64,5 %, Sp 67,6 %).

У хворих із подагрою найбільш статистично значущим предиктором стану «респондер» виявилось значення показника дисадипокінемії – співвідношення А/Л \geq 0,56 (Se 86,5 %, Sp 85,5 %). Менш значимими факторами виявились циркулюючі рівні адипонектину \geq 9,07 мкг/мл (Se 82,4 %, Sp 79 %) та ІЛ-10 \geq 5,25 пг/мл (Se 68,9 %, Sp 72,5 %) у найближчі 6 місяців УЗТ.

Основною висновковою частиною наукової роботи стало відокремлення достовірних предикторів ($p < 0,05$) розвитку коморбідності, до яких увійшли: затримка встановлення діагнозу подагра ($B=0,473$), тривалість подагри ($B=0,128$), активність подагри ($B=0,931$), частота контролю рівня СК у крові за останній рік ($B=-0,835$), НАQ-DI ($B=2,181$), ПКЗ за SF-36 ($B=-0,099$), ІМТ ($B=0,276$), рШКФ ($B=-0,032$), сироватковий рівень ХС ЛПНГ ($B=0,746$), С-реактивного білка (СРБ) ($B=0,108$), ІЛ-6 ($B=0,267$), ІЛ-8 ($B=0,192$), та співвідношення А/Л ($B=-0,508$), що дозволило створити модель із врахуванням 98 % факторів ризику розвитку коморбідності (РПК) з високою прогностичною точністю (Se 98,69 %, Sp 91,76 %), а також формувати групи ризику коморбідності у хворих із подагрою.

Наукова новизна одержаних результатів. Набуло подальшого вивчення структури коморбідності у пацієнтів із подагрою, яка представлена дисметаболічним, серцево-судинним, шлунково-кишковим, нирковим, легенеvim патернами та депресією.

Вперше доведена висока поширеність коморбідності згідно mRDCI та показано, що 45,59 % пацієнтів із подагрою мали mRDCI 3-4. Встановлені суттєві асоціації вищого mRDCI із більшим ІМТ, нижчим фізичним функціонуванням за НАQ-DI, зниженням якості життя за SF-36, вищою активністю подагри, дисліпідемічними змінами, гіперурикемією (ГУ), зменшенням рШКФ, кліренсу СК та добової екскреції СК.

Вперше продемонстровано, що mRDCI при подагрі був пов'язаний із хронічним системним запаленням, обумовленим підвищеними циркулюючими рівнями прозапальних ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-1 β , лептину та зниженою концентрацією протизапального ІЛ-10, адипонектину та співвідношення А/Л. Доведено, що

дисбаланс адипокінів був пов'язаний з інтерлейкіновим профілем у пацієнтів із подагрою, причому, зменшення співвідношення А/Л асоціювалося зі збільшенням сироваткових рівнів ІЛ-6 та ІЛ-8, а також зменшенням ІЛ-10.

Вперше на популяції українських пацієнтів із подагрою показано, що 40,3 % хворих із подагрою мали середній ступінь тяжкості COVID-19, 28,7% – легкий перебіг, 21,7% – важкий перебіг, а 9,3% – критичний перебіг. Констатовано, що детермінантами тяжчого клінічного перебігу COVID-19 були вище значення mRDCI та неконтрольований сироватковий рівень СК.

Вперше встановлені достовірні предиктори розвитку коморбідності, а саме: затримка встановлення діагнозу подагра, тривалість, активність подагри, частота контролю рівня СК у крові за останній рік, HAQ-DI, ПКЗ за SF-36, ІМТ, рШКФ, сироваткові рівні ХС ЛПНГ, СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8, та співвідношення А/Л, що дозволило запропонувати оригінальну математичну модель для прогнозування груп ризику коморбідності у хворих із подагрою.

Практичне значення одержаних результатів. Практичне значення полягає у встановленні клініко-патогенетичної, діагностичної та прогностичної цінності детермінантів, що впливали на недосягнення цільового рівня СК, а саме: високих рівнів лептину, ІЛ-6, ІЛ-8 у сироватці крові, високого значення mRDCI, низького показника співвідношення А/Л, низького циркулюючого вмісту адипонектину та ІЛ-10.

Продемонстровано, що використання та дотримання протокольного лікування коморбідності в поєднанні з адекватною дозою УЗТ сприяло досягненню протокольної цілі лікування не лише подагри (54,4 %), а й ЦД (52,78 %), АГ (45,1 %) і в меншій мірі дисліпідемії (38,04 %) через 6 місяців терапії.

Апробована і доведена ефективність своєчасного виявлення груп ризику коморбідності у хворих із подагрою за запропонованою прогностичною формулою:

$$\begin{aligned} \text{ККРК} = & (X1*0,473) + (X2*0,128) + (X3*0,931) - (X4*0,835) + (X5*2,181) - \\ & (X6*0,099) + (X7*0,276) - (X8*0,032) + (X9*0,746) + (X10*0,108) + (X11*0,267) \\ & + (X12*0,192) - (X13*0,508), \end{aligned}$$

де КРРК – коефіцієнт ризику розвитку коморбідності; X1 – затримка встановлення діагнозу подагра; X2 – тривалість подагри; X3 – активність подагри; X4 – частота контролю рівня СК у крові за останній рік; X5 – HAQ-DI; X6 – ПКЗ за SF-36; X7 – ІМТ; X8 – рШКФ; X9 – сироватковий рівень ХС ЛПНГ; X10 – СРБ; X11 – ІЛ-6; X12 – ІЛ-8; X13 – співвідношення А/Л.

Створена модель дозволяє інтерпретувати КРРК наступним чином: 0 ступінь – відсутність РРК (значення $\text{КРРК} \leq 3$), I ступінь – низький РРК ($3 < \text{КРРК} \leq 9$), II ступінь – середній РРК ($9 < \text{КРРК} < 18$), III ступінь – високий РРК ($18 \leq \text{КРРК} < 30$), IV ступінь – критичний РРК ($\text{КРРК} \geq 30$).

Результати дисертаційної роботи впроваджено в лікувально-діагностичний процес Комунального некомерційного підприємства «Тернопільська обласна клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради, Комунального некомерційного підприємства «Підволочиська центральна лікарня» Підволочиської селищної ради Тернопільського району Тернопільської області, а також у навчально-педагогічний процес на кафедрі терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедрі внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету, кафедрі внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, кафедрі внутрішньої медицини № 2 Полтавського державного медичного університету, кафедрі внутрішньої медицини № 3, кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, що підтверджується відповідними актами впровадження.

Ключові слова: подагра, сечова кислота, гіперурикемія, інтерлейкіни, адипонектин, лептин, співвідношення А/Л, коморбідність, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, дисліпідемія, ожиріння, COVID-19, якість життя, прогнозування, лікування.

ABSTRACT

Makhovska O. Yu. Multifactoriality of gout: immunological and metabolic interactions with comorbidity and their role in disease progression. – Qualifying scientific work with manuscript copyrights.

The dissertation for the scientific degree of Doctor of Philosophy, specialization 222 "Medicine" (22 "Health Care"). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

The dissertation is devoted to the solution of the actual problem of modern medicine – the theoretical generalization and innovative solution of an actual scientific task in the field of clinical medicine regarding the optimization of management patients with gout by establishing the multifactorial nature of immunological and metabolic interactions with comorbidity and their role in disease progression.

The study involved 136 male patients with gout, aged (50.49 ± 6.39) years (100% men). The diagnosis of gout was established according to the classification criteria of the American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism (now known as the European Alliance of Associations for Rheumatology) (ACR/EULAR) 2015. Additionally, a group of practically healthy male patients (31 individuals) was also included in the study.

The study was based on a comprehensive approach that included various stages such as clinical, laboratory, immunoassay, and instrumental investigations, as well as the use of specialized indices, scales, and questionnaires. This allowed to stratify

significant risk factors for comorbidity in patients with gout and assess their relationship with the course of the main disease, metabolic, and immunological statuses; the role of comorbid status on the clinical course of gout and quality of life was clarified; the interleukin and adipokine profiles were assessed in relation to clinical and laboratory parameters of gout and comorbid status; the determinants influencing the clinical spectrum of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with gout were identified; retrospective evaluation of gout and comorbidity management, and its effectiveness was demonstrated; predictors of resistance to protocol-based treatment of gout were determined.

It has been established that patients with gout have a distribution of comorbidity according to the following patterns: 86.03 % – metabolic disorders, 75 % – cardiovascular diseases, 44.12 % – gastrointestinal problems, 37.5 % – renal disorders, and 7.35 % have pulmonary diseases, while 11.03 % suffer from depression. The application of the gout-specifically modified Rheumatic Disease Comorbidity Index (mRDCI) revealed a high prevalence of comorbidities: 45.59 % had mRDCI score of 3-4, 20.59 % had mRDCI score of 1-2, 19.12 % had mRDCI score of ≥ 5 , and 14.7 % had mRDCI score of 0.

It has been found that a higher mRDCI score is associated with an increase in body mass index (BMI) ($r=0.63$; $p<0.001$), deterioration of the Physical Component Score (PCS) ($r=-0.55$; $p<0.001$) and the Mental Component Score (MCS) ($r=-0.34$; $p<0.001$) according to the 36-Item Short Form Health Survey Questionnaire (SF-36), lower physical functioning according to the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) ($r=0.5$; $p<0.001$), higher gout activity ($r=0.4$; $p<0.001$), elevated serum levels of triglycerides (TG) ($r=0.56$; $p<0.001$), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ($r=0.38$; $p<0.001$), and uric acid (UA) ($r=0.37$; $p<0.001$), decreased high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels ($r=-0.47$; $p<0.001$), estimated glomerular filtration rate (eGFR) ($r=-0.45$; $p<0.001$), renal clearance of UA ($r=-0.39$; $p<0.001$), and decreased daily urine UA excretion ($r=-0.28$; $p=0.001$).

The assessment of the spectrum of COVID-19 clinical course revealed that 40.3 % of patients with gout had a moderate severity of COVID-19, 28.7 % had a mild course, 21.7 % had a severe course, and 9.3 % had a critical course. It was found that higher mRDCI scores (chi-square=53.058; $p<0.001$) and uncontrolled serum UA levels (chi-square=37.154; $p<0.001$) were determinants of a more severe clinical course of COVID-19 in patients with gout.

The analysis of adipokine and interleukin status indicated that patients with gout had 1.7 times lower serum adiponectin level, 2.3 times higher leptin concentration, 4.2 times lower adiponectin/leptin (A/L) ratio, 2.6 times higher IL-1 β level, 2.7 times higher IL-10 concentration, 4.05 times higher IL-8 level, and 5.16 times higher IL-6 concentration compared to the control group.

We have been established that an increase in gout activity was accompanied by an elevation of serum pro-inflammatory cytokines, particularly IL-6 ($r=0.68$; $p<0.001$), leptin ($r=0.55$; $p<0.001$), IL-8 ($r=0.53$; $p<0.001$), and a decrease in anti-inflammatory cytokines, including IL-10 ($r=-0.61$; $p<0.001$), adiponectin ($r=-0.51$; $p<0.001$), as well as the A/L ratio ($r=-0.57$; $p<0.001$).

It has been determined that dysadipokinemia is associated with the interleukin profile in patients with gout, as a decrease in the adiponectin/leptin (A/L) ratio is associated with higher circulating levels of IL-6 ($r=-0.75$; $p<0.001$) and IL-8 ($r=-0.66$; $p<0.001$), as well as a decrease of IL-10 ($r=0.68$; $p<0.001$).

The analysis of the obtained data confirmed the findings of recent studies that the presence of chronic systemic inflammation contributes to the development of comorbidity in the context of gout, based on the identification of significant correlations between mRDCI and elevated levels of circulating IL-6 ($r=0.7$; $p<0.001$), IL-8 ($r=0.56$; $p<0.001$), IL-1 β ($r=0.24$; $p=0.005$), leptin ($r=0.83$; $p<0.001$), and decreased serum concentrations of IL-10 ($r=-0.59$; $p<0.001$), adiponectin ($r=-0.65$; $p<0.001$), and the A/L ratio ($r=-0.8$; $p<0.001$).

The analysis of the conclusions from the retrospective assessment of management in gouty subjects showed that patients with uncontrolled gout required a broader use of medication for managing comorbid conditions throughout the day on a

long-term basis compared to patients with controlled serum UA levels (4 (2; 6) vs. 1 (0; 3), respectively; $p < 0.001$). Additionally, the evaluation of the effectiveness of previous treatment for gout and comorbidities showed that the majority of patients with gout, dyslipidemia, arterial hypertension, and diabetes mellitus did not achieve the therapeutic treatment goal (77.9 %, 83.7 %, 75.5 %, and 69.4 %; respectively).

The analytical review of the reasons for not achieving the target serum UA level allowed to identify determinants such as higher clinical inertia of the physician regarding titration of urate-lowering therapy (ULT) compared to controlled gout (76.41 % vs. 26.67 %; $p < 0.01$), lower frequency of serum UA levels monitoring in the preceding year (1 time vs. 2 times; $p < 0.01$), a lack of patients' awareness about gout (31.13 % vs. 83.33 %; $p < 0.01$), and decreased patients' adherence to treatment (17.92 % vs. 66.67 % respectively; $p < 0.01$).

The review of data regarding the achievement of therapeutic treatment goals with adherence to protocol-based treatment, not only for gout but also for comorbidities, demonstrated that such an approach led to the desired target outcome in 54.4 % for gout, 52.78 % for diabetes mellitus, 45.1 % for arterial hypertension, and 38.04 % for dyslipidemia after 6 months of treatment, with a difference in an increase of 32.3 % ($p < 0.01$), 22.18 % ($p = 0.09$), 20.6 % ($p < 0.01$), and 21.74 % ($p < 0.01$) respectively, compared to the baseline visit. Additionally, the proportion of patients who achieved the target serum UA level after 6 months of febuxostat therapy was higher compared to allopurinol treatment (73.77 % vs. 38.67 %, $p < 0.01$), confirming the urate-lowering advantages of febuxostat.

According to the obtained results, it has been established that informative predictors of failure to achieve the target serum UA level (characterized as "non-responder") within the next 6 months of ULT in patients with gout were identified as follows: circulating leptin levels ≥ 15.68 ng/mL (sensitivity (Se) 88.7 %, specificity (Sp) 77 %), mRDCI ≥ 3 (Se 80.6 %, Sp 87.8 %), serum IL-6 levels ≥ 10.03 pg/mL (Se 80.6 %, Sp 62.2 %), and IL-8 levels ≥ 14.96 pg/mL (Se 64.5 %, Sp 67.6 %).

In patients with gout, the most statistically significant predictor of the "responder" state was found dysadipokinemia value – A/L ratio ≥ 0.56 (Se 86.5 %,

Sp 85.5 %). Less significant factors were found circulating levels of adiponectin $\geq 9.07 \mu\text{g/mL}$ (Se 82.4 %, Sp 79 %) and IL-10 $\geq 5.25 \text{ pg/mL}$ (Se 68.9 %, Sp 72.5 %) within the next 6 months of ULT.

The main concluding part of the scientific research become identifying significant predictors ($p < 0.05$) for the development of comorbidity. These predictors included delay in the diagnosis of gout ($B = 0.473$), duration of gout ($B = 0.128$), gout activity ($B = 0.931$), frequency of serum UA level monitoring in the preceding year ($B = -0.835$), HAQ-DI ($B = 2.181$), MCS of SF-36 ($B = -0.099$), BMI ($B = 0.276$), eGFR ($B = -0.032$), serum LDL-C levels ($B = 0.746$), C-reactive protein (CRP) ($B = 0.108$), IL-6 ($B = 0.267$), IL-8 ($B = 0.192$), and the A/L ratio ($B = -0.508$). This allowed to create a model considering 98 % of the comorbidity development risk factors with high prognostic accuracy (Se 98,69 %, Sp 91,76 %), as well as to form the comorbidity risk groups in gouty subjects.

Scientific novelty of the obtained results. Further investigation of the comorbidity structure in patients with gout has revealed conditions related to dysmetabolic, cardiovascular, gastrointestinal, renal, pulmonary patterns, and depression.

For the first time, a high prevalence of comorbidity according to mRDCI was demonstrated and showed that 45.59 % of patients with gout having an mRDCI score of 3-4. Significant associations were established between greater mRDCI and higher BMI, lower physical functioning assessed by HAQ-DI, reduced quality of life according to SF-36, increased gout activity, dyslipidemic changes, hyperuricemia, decreased eGFR, reduced renal clearance of UA, and daily urine UA excretion.

We have been also the first to establish that mRDCI in gout is associated with chronic systemic inflammation characterized by elevated circulating levels of pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8, IL-1 β , leptin), decreased concentration of anti-inflammatory cytokines (IL-10, adiponectin), and the A/L ratio. The adipokine imbalance was found to be related to the interleukin profile in gouty subjects, and a decrease in the A/L ratio was associated with increased serum levels of IL-6 and IL-8, as well as a decrease in IL-10.

For the first time in the population of Ukrainian patients with gout, it has been shown that 40.3 % of gouty subjects had a moderate severity of COVID-19, 28.7 % had a mild course, 21.7 % had a severe course, and 9.3 % had a critical course. It was observed that higher values of mRDCI and uncontrolled serum UA levels were determinants of a more severe clinical course of COVID-19.

Significant predictors of comorbidity development were identified for the first time, including delayed diagnosis of gout, disease duration, gout activity, frequency of serum UA monitoring in the preceding year, HAQ-DI, MCS of SF-36, BMI, eGFR, serum LDL-C levels, CRP, IL-6, IL-8, and the A/L ratio. These findings allowed to propose original mathematical model for predicting the comorbidity risk groups in gouty subjects.

The practical significance of the obtained results. Practical significance lies in establishing the clinical-pathogenetic, diagnostic, and prognostic value of determinants that influenced the failure to achieve the target serum UA level, specifically high levels of leptin, IL-6, IL-8 in serum, high mRDCI value, low A/L ratio, low circulating adiponectin level, and IL-10.

It has been demonstrated that the use and adherence to protocol-based treatment of comorbidities, combined with an adequate dose of ULT, contributed to achieving the therapeutic goal not only for gout (54.4 %), but also for diabetes mellitus (52.78 %), arterial hypertension (45.1 %), and to a lesser extent dyslipidemia (38.04 %) within 6 months of therapy.

The timely identification of comorbidity risk groups in patients with gout has been tested and proven, for the purpose of which a prognostic formula has been developed:

$$\begin{aligned} \text{RCCD} = & (X1*0,473) + (X2*0,128) + (X3*0,931) - (X4*0,835) + (X5*2,181) - \\ & (X6*0,099) + (X7*0,276) - (X8*0,032) + (X9*0,746) + (X10*0,108) + (X11*0,267) \\ & + (X12*0,192) - (X13*0,508), \end{aligned}$$

where RCCD – risk coefficient for comorbidity development, X1 – delay diagnosis of gout; X2 – duration of gout; X3 – gout activity; X4 – frequency of serum UA level monitoring in the preceding year; X5 – HAQ-DI; X6 – MCS of SF-36; X7 – BMI; X8 – eGFR; X9 – serum LDL-C level; X10 – CRP; X11 – IL-6; X12 – IL-8; X13 – A/L ratio.

The comorbidity risk degrees according to RCCD are recommended to be interpreted as follows: Degree 0: No comorbidity risk (value of $RCCD \leq 3$); Degree I: Low comorbidity risk ($3 < RCCD \leq 9$); Degree II: Moderate comorbidity risk ($9 < RCCD < 18$); Degree III: High comorbidity risk ($18 \leq RCCD < 30$); Degree IV: Critical comorbidity risk ($RCCD \geq 30$).

The results of the dissertation research have been implemented in the diagnostic and treatment process of the Municipal Non-Commercial Enterprise "Ternopil Regional Clinical Hospital" of the Ternopil Regional Council, the Municipal Non-Commercial Enterprise "Pidvolochyska Central Hospital" of the Pidvolochyska Village Council in the Ternopil District of the Ternopil Region. Additionally, the results have been integrated into the educational process at the Department of Therapy, Family Medicine, Hematology and Transfusiology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, the Department of Internal Medicine with a Respiratory Medicine of the Academic and Research Medical Institute of Sumy State University, the Department of Internal Medicine of Bukovinian State Medical University, the Department of Internal Medicine No. 2 of Poltava State Medical University, the Department of Internal Medicine No. 3, the Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Dermatology and Venereology of the Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. This is confirmed by the relevant implementation documents.

Keywords: gout, uric acid, hyperuricemia, interleukins, adiponectin, leptin, A/L ratio, comorbidity, arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity, COVID-19, quality of life, prediction, treatment.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Smiyan S, Makhovska O. Comorbidity and its impact on the course of gout and COVID-19. Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences. 2022;66(1):148-158. DOI: 10.25040/ntsh2022.01.14
2. Сміян СІ, Маховська ОЮ. Неконтрольована подагра як можлива причина коморбідності та ризик тяжкого перебігу COVID-19. Український ревматологічний журнал. 2022;87(1):1-8. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.87.16902
3. Сміян СІ, Маховська ОЮ. Сироваткові рівні цитокінів та адипокінів у пацієнтів з подагрою та їх зв'язок із коморбідністю. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023;1:176-185. DOI 10.11603/1811-2471.2023.v.i1.13732
4. Сміян СІ, Маховська ОЮ, Сверстюк АС, Мігенько ЛМ, Кулешко П. Прогнозування ризику коморбідності у пацієнтів з подагрою. Український ревматологічний журнал. 2023;92(2):1-7. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.92.17764
5. Перцева ТО, Сміян СІ, Маховська ОЮ, Зв'язок неконтрольованої та коморбідної подагри на перебіг COVID-19. В: Перцева ТО, редактор. Модифікуючі та немодифікуючі фактори ризику розвитку гіперурикемії і подагри. Профілактичні стратегії: монографія. Кривий Ріг: ФОП Чернявський ДО; 2022. Розділ 2, с. 12-22.
6. Маховська ОЮ, Якість життя, як ознака ефективного програмного лікування. Детермінанти погіршення якості життя хворих з подагрою. В: Перцева ТО, редактор. Модифікуючі та немодифікуючі фактори ризику розвитку гіперурикемії і подагри. Профілактичні стратегії: монографія. Кривий Ріг: ФОП Чернявський ДО; 2022. Розділ 11, с. 167-174.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Маховська ОЮ. Подагра в умовах коморбідності. В: Корда ММ, редактор. Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2019 Квіт. 15-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019, с. 16-17.
8. Маховська ОЮ, Маховська ОС. Стратифікація факторів ризику розвитку коморбідних станів у пацієнтів з подагрою. В: Шутьгай АГ, редактор. Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2020 Квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 13.
9. Сміян СІ, Маховська ОЮ, Бідованець ТЮ, Боднар РЯ, Кошак БО, Франчук МВ, Юськевич ВВ. Визначення факторів, що асоціюються з ризиком розвитку коморбідних станів у пацієнтів з дегенеративними і запальними захворюваннями суглобів. В: Матеріали LXIV підсумкової науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 Черв. 11; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 50-52.
10. Smiyan S, Makhovska O. POS 11 75. Impact of COVID-19 on the clinical course of gout and the overall usage of medication in patients with gout. In: Annals of the Rheumatic Diseases. EULAR European Congress of Rheumatology; 2022 Jun 1-4; Copenhagen. Copenhagen, Denmark; 2022. 916 p. DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.4995
11. Маховська ОЮ. Оцінка ефективності лікування подагри: стратифікація факторів неадекватного підходу. В: Корда ММ, редактор. Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 Квіт. 12-14; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 16.
12. Маховська ОЮ. Клінічна інерція, як одна з причин субоптимального менеджменту подагри. В: Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю YOUNG SCIENCE 2.0; 2020 Лист. 20; Київ. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені ПЛ Шупика; 2020, с. 83.

13. Сміян СІ, Маховська ОЮ, Слаба УС, Гусак СР, Маховська ОС, Франчук МВ, Кошак БО. Скринінг-оцінка прихильності до прийому уратзнижуючої терапії у пацієнтів з подагрою. В: Матеріали LXIII підсумкової науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2020 Черв. 12; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 26-27.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	22
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1 ПРОБЛЕМА ПОЄДНАННЯ ПОДАГРИ ТА КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ ДЛЯ СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКУ, КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ COVID-19 ТА ВИБОРУ АДАПТОВАНОЇ ПРОГРАМИ ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	34
1.1 Причинно-наслідкова та взаємообтяжуюча мультифакторна парадигма поєднання подагри та коморбідної патології	34
1.2 Ролі лептину, адипонектину, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, та ІЛ-10 як про- та протизапальних біомаркерів у контексті клінічного перебігу ревматичного захворювання та патогенезу коморбідності	40
1.3 Клінічний спектр перебігу та наслідків COVID-19 при подагрі	46
1.4 Плейотропні підходи до лікування подагри та коморбідної патології	47
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	54
2.1 Методологія дослідження	54
2.2 Клініко-антропометричні методи обстеження	58
2.3 Лабораторні методи дослідження	62
2.4 Інструментальні методи дослідження	66
2.5 Статистичний аналіз	66
2.6 Оцінка клінічної інерції пацієнта та лікаря у менеджменті подагри	69
2.7 Методи лікування пацієнтів та проспективне спостереження за хворими	71
2.8 Загальна характеристика обстежених хворих	74

РОЗДІЛ 3 КОМОРБІДНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОДАГРОЮ: ПОШИРЕНІСТЬ, ЗВ'ЯЗОК ІЗ ПЕРЕБІГОМ ПОДАГРИ	80
3.1 Сироватковий рівень сечової кислоти як детермінанта клінічного перебігу подагри та метаболічних параметрів у обстежуваних пацієнтів	80
3.2 Структура та поширеність коморбідної патології у хворих із подагрою	84
3.3 Вплив коморбідного статусу на перебіг подагри	90
3.4 Особливості клінічного перебігу COVID-19 у пацієнтів із коморбідною подагрою	95
РОЗДІЛ 4 КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЦИРКУЛЮЮЧИХ РІВНІВ АДИПОНЕКТИНУ, ЛЕПТИНУ, ІЛ-1В, ІЛ-6, ІЛ-8, ТА ІЛ-10 У ПЕРЕБІГУ ПОДАГРИ	98
4.1 Зв'язок сироваткових рівнів адипонектину, лептину, ІЛ-1 β , ІЛ-6 ІЛ-8, та ІЛ-10 з клінічними параметрами подагри	98
4.2 Вплив рівнів адипонектину, лептину, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, та ІЛ-10 у сироватці крові на коморбідний статус у пацієнтів із подагрою	108
РОЗДІЛ 5 ВПЛИВ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ПОДАГРИ, ІНДЕКСУ КОМОРБІДНОСТІ ТА ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОДАГРОЮ	113
РОЗДІЛ 6 РЕТРОСПЕКТИВНА ОЦІНКА ТА ПРОСПЕКТИВНИЙ МОНІТОРИНГ СТРАТЕГІЇ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОДАГРОЮ ТА КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ	125
6.1 Попередній менеджмент подагри та коморбідної патології у реальній клінічній практиці та оцінка його ефективності	125
6.2 Динаміка клініко-лабораторних параметрів подагри, якості життя на фоні диференційованих програм лікування	

подагри та коморбідної патології	133
6.3 Предиктори резистентності до таргетного лікування подагри	143
РОЗДІЛ 7 ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ ІЗ ПОДАГРОЮ	150
7.1 Прогнозування розвитку коморбідності у пацієнтів із подагрою	150
7.2 Верифікація багатофакторної регресійної моделі прогнозованого ризику коморбідності	158
РОЗДІЛ 8 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	162
ВИСНОВКИ	183
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	186
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	187
ДОДАТКИ	214

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГ – артеріальна гіпертензія
А/Л – математичне співвідношення адипонектину до лептину
АС – анкілозивний спондиліт
АТ – артеріальний тиск
ВАШ – візуальна аналогова шкала
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГУ – гіперурикемія
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
ДЕКТ – двохенергетична комп'ютерна томографія
ДІ – довірчий інтервал
ЕКГ – електрокардіографія
ЖА – життєва активність (анг. – Vitality)
ЗЗ – загальний стан здоров'я (анг. – General Health)
ЗХ – загальний холестерол
ІБ – інтенсивність болю (анг. – Bodily Pain)
ІК – індекс коморбідності
ІЛ – інтерлейкін
ІМ – інфаркт міокарда
ІМТ – індекс маси тіла
ІХС – ішемічна хвороба серця
МРТ – магнітно-резонансна томографія
МС – метаболічний синдром
МУН – моноурат натрію
Н-критерій – критерій Краскела-Уолліса
НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати
ОА – остеоартрит
ОС – окружність стегон
ОТ – окружність талії

ПЗ – психологічне здоров'я (анг. – Mental Health)
ПКЗ – психологічний компонент здоров'я (анг. – Mental Component Score)
РА – ревматоїдний артрит
РЕФ – рольове емоційне функціонування (анг. – Role Emotional)
РРК – ризик розвитку коморбідності
РФФ – рольове фізичне функціонування (анг. – Role Physical Functioning)
рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
САТ – систолічний артеріальний тиск
СК – сечова кислота
СКХ – сечокам'яна хвороба
СН – серцева недостатність
СРБ – С-реактивний білок
СС ризик – серцево-судинний ризик
ССЗ – серцево-судинні захворювання
СФ – соціальне функціонування (анг. – Social Functioning)
СЧВ – системний червоний вовчак
ТГ – тригліцероли
ТІА – транзиторна ішемічна атака
УЗД – ультразвукове дослідження
УЗТ – уратознижуюча терапія
ФКЗ – фізичний компонент здоров'я (анг. – Physical Component Score)
ФНП- α – фактор некрозу пухлини альфа
ФФ – фізичне функціонування (анг. – Physical Functioning)
ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень
ХС ЛПВГ – холестерол ліпопротеїнів високої густини
ХС ЛПНГ – холестерол ліпопротеїнів низької густини
ХХН – хронічна хвороба нирок
ЦД – цукровий діабет
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів
ACR – American College of Rheumatology (укр. – Американський коледж ревматології)

AUC – Area Under Curve (укр. – площа під кривою)

COVID-19 – coronavirus disease 2019 (укр. – коронавірусна хвороба 2019)

EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology (укр. – Європейський альянс асоціацій ревматологів)

FSR – French Society of Rheumatology (укр. – Французьке товариство ревматологів)

GAS – Gout Activity Score (укр. – шкала активності подагри)

HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index (укр. – опитувальник стану здоров'я з індексом порушення життєдіяльності)

HbA1c – глікозильований гемоглобін

Me (Q25; Q75) – медіана та її відхилення у вигляді нижнього (25 %) та верхнього (75 %) квантилів

mRDCI – gout-specifically modified Rheumatic Diseases Comorbidity Index (укр. – модифікований індекс коморбідності для подагри)

N або n – кількість пацієнтів

NICE – National Institute for Health and Care Excellence (укр. – Національний інститут здоров'я і досконалості надання медичної допомоги у Великобританії)

NLRP3 – NOD-, LRR- і піриновий домен, що містить протеїн 3

PGA – Patient Global Assessment (укр. – загальна оцінка стану здоров'я пацієнта за останній тиждень)

ROC – Receiver Operating Characteristic

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (укр. – коронавірус-2, що спричиняє тяжкий гострий респіраторний синдром)

SD – standard deviation (укр. – стандартне відхилення)

Se – чутливість

SF-36 – 36-Item Short Form Health Survey Questionnaire (укр. – опитувальник оцінки якості життя за короткою формою з 36 питань)

Sp – специфічність

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Незважаючи на достатньо широке вивчення питання діагностики та ефективного лікування подагри, поширеність та захворюваність даної недуги зростає в усьому світі за рахунок складної взаємодії екологічних, соціально-демографічних, географічних та інших факторів [1].

Існуюча інформація про поширеність подагри широко варіюється залежно від вивченої популяції і коливається від <1 % до 6,8 % [2]

Відомо, що на сьогоднішня подагра розглядається не лише, як гіперурикемічний метаболічний стан, але й захворювання, що має причинно-наслідкову парадигму зі такими кардіометаболічними та нирковими коморбідними захворюваннями, як АГ, інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, ожиріння, гіперліпідемія, ЦД 2 типу та хронічною хворобою нирок (ХХН) [1, 3, 4, 5].

Протягом останніх 20 років спостерігається не лише подвоєння поширеності подагри [6], а й зростаючі тенденції у виникненні коморбідних захворювань, збільшення загальної смертності, медичних витрат, що посилюють глобальний тягар подагри [7].

Пацієнти з ревматичними захворюваннями демонструють високу поширеність ожиріння та, як наслідок, змінений баланс адипокінів у бік прозапального стану порівняно із загальною популяцією. Відомо, що сироваткові рівні адипонектину та лептину асоціюються із розвитком та клінічним перебігом багатьох ревматичних захворювань, проте роль цих адипокінів у контексті патогенезу, клінічного перебігу подагри досі вивчається [8].

Лише поодинокі публікації відзеркалюють різнонаправлені метаболічні ефекти циркулюючих рівнів адипокінів (адипонектину та лептину). Саме тому, співвідношення А/Л менше одного є біомаркером кардіометаболічного ризику [9, 10, 11].

Літературні тенденції останніх років надають переконливі докази того, що подагра – це хронічне системне запальне захворювання. Відомо, що кристалічні та розчинні урати беруть участь у регуляції секреції прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-1 β , ІЛ-8 та ІЛ-17, фактору некрозу пухлини альфа (ФНП- α), а також протизапальних біомаркерів (ІЛ-10, ІЛ-37) [12, 13].

Було підтверджено, що прозапальні цитокіни сприяють гіршому клінічному перебігу подагри [14, 15].

Однак мало досліджень описують асоціацію сироваткового профілю вищезазначених цитокінів (адипокінів та інтерлейкінів) з коморбідними захворюваннями при подагрі [16, 17].

Актуальним є також те, що подагра пов'язана із вищою вірогідністю встановлення діагнозу, госпіталізацією та смертю при COVID-19 [18, 19].

Хворі даної когорти мають підвищений ризик поганих наслідків інфікування COVID-19 через супутні кардіометаболічні стани. Загально визнано, що деякі з коморбідних станів, такі як АГ, ЦД, ССЗ та цереброваскулярні захворювання, а також вік та чоловіча стать є основними факторами ризику для тяжчого клінічного перебігу COVID-19 та летальності [20, 21].

Незалежно від відомого факту, що подагра є потенційно виліковним захворюванням, менеджмент подагри залишається неоптимальним [22]. Так, наприклад Koto R і співавтори (2020 р.) продемонстрували, що УЗТ була рекомендована 80,7 % пацієнтам із подагрою, проте лише менша половина хворих досягли цільового рівня СК [23]. Quilisadio JEC і співавтори (2021 р.) констатують досягнення цільового рівня СК у 36,2 % пацієнтів із подагрою [24].

Не піддається сумніву, що лікування подагри до цілі зменшує і серцево-судинний (СС) ризик у цих пацієнтів [25]. Слід зазначити, що діючі рекомендації включають менеджмент не лише подагри, а й скринінг серцево-судинних факторів ризику та медикаментозне лікування коморбідних захворювань при подагрі [26, 27, 28, 29, 30].

Незважаючи на вищеописане, в клінічній рутинній практиці скринінгом коморбідної патології часто нехтують у пацієнтів із подагрою [31].

Тому, вважається за доцільне продовжити наукові розробки в напрямку персоналізованого підходу до пацієнта із подагрою [32, 33, 34] із врахуванням взаємодії коморбідних захворювань для ефективного контролю за лікуванням, підвищенням його результативності та поліпшення якості життя шляхом стратифікації вагомих чинників неблагоприємного прогнозу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану міжкафедральної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України: «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (номер держреєстрації 0118U000361). Автор є виконавцем фрагменту науково-дослідної роботи за темою дисертаційного дослідження.

Мета дослідження: оптимізація менеджменту пацієнтів із подагрою шляхом встановлення мультифакторності імунологічних та метаболічних взаємодій з коморбідністю та їх ролі у прогресуванні захворювання.

Завдання дослідження:

1. Встановити структуру та поширеність коморбідних захворювань, проаналізувати вплив коморбідного статусу на клінічний перебіг подагри.
2. Окреслити детермінанти, що впливають на клінічний спектр перебігу COVID-19 у хворих із подагрою.
3. Дослідити сироватковий інтерлейкіновий та адипокіновий профіль, а також визначити його зв'язок із клініко-лабораторними параметрами подагри та коморбідним статусом.
4. Вивчити якість життя у хворих із подагрою та оцінити її зв'язок із перебігом подагри, коморбідним статусом, сироватковими рівнями інтерлейкінів та адипокінів.

5. Провести ретроспективну оцінку менеджменту подагри, коморбідності та його ефективності, дослідити тягар застосування фармпрепаратів для терапії коморбідних захворювань із визначенням детермінантів, що впливають на досягнення терапевтичної цілі.

6. Оцінити ефективність стандартних програм комплексного лікування коморбідного пацієнта із подагрою у досягненні терапевтичної цілі.

7. Визначити предиктори недостатньої відповіді на протокольне лікування подагри.

8. Встановити мультифакторні предиктори ризику розвитку коморбідності у хворих із подагрою на підставі створення та апробації прогностичної моделі.

Об'єкт дослідження: первинна подагра та коморбідний статус.

Предмет дослідження: клініко-лабораторні характеристики подагри в умовах коморбідності, сироваткові рівні ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, лептину адипонектину, якість життя, прогноз коморбідного статусу, ефективність лікування, прогнозування результатів лікування.

Методи дослідження: комплексне клінічне обстеження (скарги, анамнез, фізикальне обстеження, вимірювання антропометричних показників), соціально-медичне (дані медичного катанамнезу щодо коморбідного статусу, анкетне опитування (оцінка якості життя за SF-36, оцінка функціонального статусу за HAQ-DI, загальна оцінка стану здоров'я пацієнта за останній тиждень (PGA), скринінг обізнаності пацієнта про подагру та прихильності до лікування); оцінка активності основного захворювання за шкалою активності подагри (GAS); індексація mRDCI; лабораторні (загальний аналіз крові та сечі, дослідження пуринового (СК крові, добової екскреції СК із сечею, кліренс СК) та ліпідного (загального холестеролу (ЗХ), ХС ЛПВГ, ХС ЛПНГ, ТГ) обмінів, сироваткових рівнів креатиніну, трансаміназ печінки, загального білка, загального, прямого та непрямого білірубину, панкреатичної амілази, глюкози натще, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), СРБ, імуноферментне визначення сироваткового вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10, адипонектину та

лептину, математичне співвідношення між вмістом адипонектину (мкг/мл) та лептину (нг/мл) для комплексної оцінки дисадипокінемії); інструментальні (рентгенологічне дослідження суглобів та органів грудної клітки, ультразвукове дослідження (УЗД) суглобів, внутрішніх органів, магнітно-резонансна томографія (МРТ) суглобів, електрокардіографія (ЕКГ), вимірювання систолічного та діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ); статистичні (описові, параметричні, непараметричні, багатофакторний регресійний аналіз, ROC-аналіз (анг. – Receiver Operating Characteristic)).

Наукова новизна одержаних результатів. Набуло подальшого вивчення структури коморбідності у пацієнтів із подагрою, яка представлена дисметаболічним, серцево-судинним, шлунково-кишковим, нирковим, легенеvim патернами та депресією.

Вперше доведена висока поширеність коморбідності згідно mRDCI та показано, що 45,59 % пацієнтів із подагрою мали mRDCI 3-4. Встановлені суттєві асоціації вищого mRDCI із більшим ІМТ, нижчим фізичним функціонуванням за HAQ-DI, зниженням якості життя за SF-36, вищою активністю подагри, дисліпідемічними змінами, ГУ, зменшенням рШКФ, кліренсу СК та добової екскреції СК.

Вперше продемонстровано, що mRDCI при подагрі був пов'язаний із хронічним системним запаленням, обумовленим підвищеними циркулюючими рівнями прозапальних ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-1 β , лептину та зниженою концентрацією протизапального ІЛ-10, адипонектину та співвідношення А/Л. Доведено, що дисбаланс адипокінів був пов'язаний з інтерлейкіновим профілем у пацієнтів із подагрою, причому, зменшення співвідношення А/Л асоціювалося зі збільшенням сироваткових рівнів ІЛ-6 та ІЛ-8, а також зменшенням ІЛ-10.

Вперше на популяції українських пацієнтів із подагрою показано, що 40,3 % хворих із подагрою мали середній ступінь тяжкості COVID-19, 28,7 % – легкий перебіг, 21,7 % – важкий перебіг, а 9,3 % – критичний перебіг. Констатовано, що детермінантами тяжчого клінічного перебігу COVID-19 були вище значення mRDCI та неконтрольований сироватковий рівень СК.

Вперше встановлені достовірні предиктори розвитку коморбідності, а саме: затримка встановлення діагнозу подагра, тривалість, активність подагри, частота контролю рівня СК у крові за останній рік, HAQ-DI, ПКЗ за SF-36, ІМТ, рШКФ, сироваткові рівні ХС ЛПНГ, СРБ, ІЛ-6, ІЛ-8, та співвідношення А/Л, що дозволило запропонувати оригінальну математичну модель для прогнозування груп ризику коморбідності у хворих із подагрою.

Практичне значення одержаних результатів. Практичне значення полягає у встановленні клініко-патогенетичної, діагностичної та прогностичної цінності детермінантів, що впливали на недосягнення цільового рівня СК, а саме: високих рівнів лептину, ІЛ-6, ІЛ-8 у сироватці крові, високого значення mRDCI, низького показника співвідношення А/Л, низького циркулюючого вмісту адипонектину та ІЛ-10.

Продемонстровано, що використання та дотримання протокольного лікування коморбідності в поєднанні з адекватною дозою УЗТ сприяло досягненню терапевтичної цілі лікування не лише подагри (54,4 %), а й ЦД (52,78 %), АГ (45,1 %) і в меншій мірі дисліпідемії (38,04 %) через 6 місяців терапії.

Апробована і доведена ефективність своєчасного виявлення груп ризику коморбідності у хворих з подагрою за запропонованою прогностичною формулою:

$$\begin{aligned} \text{ККРК} = & (X1*0,473) + (X2*0,128) + (X3*0,931) - (X4*0,835) + (X5*2,181) - \\ & (X6*0,099) + (X7*0,276) - (X8*0,032) + (X9*0,746) + (X10*0,108) + (X11*0,267) \\ & + (X12*0,192) - (X13*0,508), \end{aligned}$$

де КРРК – коефіцієнт ризику розвитку коморбідності; X1 – затримка встановлення діагнозу подагра; X2 – тривалість подагри; X3 – активність подагри; X4 – частота контролю рівня СК у крові за останній рік; X5 – HAQ-DI; X6 – ПКЗ за SF-36; X7 – ІМТ; X8 – рШКФ; X9 – сироватковий рівень ХС ЛПНГ; X10 – СРБ; X11 – ІЛ-6; X12 – ІЛ-8; X13 – співвідношення А/Л.

Ступені ризику коморбідності за КРРК рекомендовано інтерпретувати наступним чином: 0 ступінь – відсутність РРК (значення $KPPK \leq 3$), I ступінь – низький РРК ($3 < KPPK \leq 9$), II ступінь – середній РРК ($9 < KPPK < 18$), III ступінь – високий РРК ($18 \leq KPPK < 30$), IV ступінь – критичний РРК ($KPPK \geq 30$).

Результати дисертаційної роботи впроваджено в лікувально-діагностичний процес Комунального некомерційного підприємства «Тернопільська обласна клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради, Комунального некомерційного підприємства «Підволочиська центральна лікарня» Підволочиської селищної ради Тернопільського району Тернопільської області, а також у навчально-педагогічний процес на кафедрі терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедрі внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету, кафедрі внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, кафедрі внутрішньої медицини № 2 Полтавського державного медичного університету, кафедрі внутрішньої медицини № 3, кафедрі інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, що підтверджується відповідними актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота представляє собою індивідуальну наукову працю автора, в якій внесок автора є основним і включає такі етапи як: визначення мети та завдань дослідження, розробка методології дослідження, проведення інформаційно-патентного пошуку та аналізу літератури, здійснення ретроспективного аналізу амбулаторних карток, клінічних та інструментальних обстежень, створення бази даних і їх статистичний аналіз, узагальнення отриманих результатів дослідження та оформлення дисертації. Формулювання висновків та практичних рекомендацій здійснювалося з участю наукового керівника, д.мед.н., професора Сміян С.І. У даній роботі не були використані ідеї та розробки співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднено на XXIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.); науково-практичній конференції «Ревматологічні хвороби – сучасні проблеми лікування та забезпечення моніторингу» (м. Київ, 31 жовтня – 1 листопада 2019 р.); науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2.0» (м. Київ, 20 листопада 2020 р.); LXIII підсумковій науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 12 червня 2020 р.); XXIV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2020 р.); науково-практичній конференції «Інноваційні технології в ревматології: основні напрямки імплементації» (м. Київ, 28-30 жовтня 2020 р.); науково-практичній конференції «Коморбідність в ревматології: особливості діагностики та лікування» (м. Київ, 17-19 березня 2021 р.); XXV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.); LXIV підсумковій науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 11 червня 2021 р.); ревматологічній школі «Інноваційні технології в ревматології» (м. Київ, 10 вересня 2021 р.); науковому симпозиумі з міжнародною участю «Проблемні питання функціональних розладів органів травлення та коморбідності у загальнолікарській практиці, особливості фармацевтичної опіки» (м. Тернопіль, 16-17 грудня 2021 р.); European Congress of Rheumatology (Copenhagen, Denmark, 1-4 June 2022); X Науковому симпозиумі з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (м. Тернопіль, 27-28 вересня 2022 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 13 наукових праць, зокрема 3 статті у наукових фахових виданнях України, 1 – в українському виданні, що індексується наукометричною базою Scopus (Q4), 1 одноосібний розділ монографії, 1 розділ монографії у співавторстві, 7 публікацій у матеріалах конгресів та науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 232 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 241 наукову працю (28 – кирилицею, 213 – латиницею), та додатків. Робота ілюстрована 39 рисунками та 39 таблицями. Список використаних літературних джерел та додатки викладено на 45 сторінках.

РОЗДІЛ 1
ПРОБЛЕМА ПОЄДНАННЯ ПОДАГРИ ТА КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ
ДЛЯ СТРАТИФІКАЦІЇ РИЗИКУ, КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ COVID-19 ТА
ВИБОРУ АДАПТОВАНОЇ ПРОГРАМИ ЛІКУВАННЯ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Причинно-наслідкова та взаємообтяжуюча мультифакторна парадигма поєднання подагри та коморбідної патології

Подагра є поширеним, мультифакторним та потенційно виліковним ревматологічним захворюванням спричиненим ГУ [35, 36].

В останні роки тягар ГУ збільшується, особливо в країнах з високим рівнем доходу та у тих які економічно розвиваються. Частота ГУ суттєво відрізняється у різних географічних районах і коливається від 13 % до 25 % [37]. В Україні поширеність ГУ складає 15-20 % [38].

Клінічні прояви подагри є наслідком тривалої ГУ, що призводить до осадження кристалів моноурату натрію (МУН) у периферичних суглобах та інших тканинах [39] і характеризується гострими нападами артриту, які тривають кілька днів з наступним тривалим безсимптомним періодом. СК є кінцевим продуктом метаболізму пуринів. Надмірне утворення уратів печінкою та недостатнє виведення кишковим чи нирковим шляхами може призвести до ГУ та подагри. Більше того, ГУ частіше асоціюється з компонентами метаболічного синдрому [40].

Ризик розвитку подагри підвищується зі збільшенням концентрації сироваткової СК. Встановлено, що 15-річний ризик розвитку подагри у чоловіків із вхідним сироватковим рівнем $СК < 6$ мг/дл становив 1,1 %, для СК 8,0-8,9 мг/дл – 16,3 %, а із $СК \geq 10$ мг/дл – аж 49 %, що передбачає роль додаткових факторів у патогенезі подагри [41].

Літературні джерела інформують про значні успіхи у розумінні предикторів подагри, а саме ожиріння, спосіб життя, коморбідні захворювання

та генетика. Останнім часом, доведено менший вплив дієти на ризик ГУ у порівнянні з генетикою. Так, дієтичні профілі асоціюються з $\leq 0,3$ % підвищенням сироваткового рівня СК, тоді як одонуклеотидні варіації всього геному пояснюють 23,9 % коливання урикемії [42].

Ідентифіковано 43 гени, що впливають на рівень СК у крові [43]. Виявлено не лише локуси, що підвищують сироватковий рівень СК (ALDH2, уратні транспортери у нирках та кишечнику (GLUT9 (SLC2A9), URAT1 (SLC22A12), ABCG2), а які чітко пов'язані з механізмами розвитку подагри за умов асимптоматичної ГУ (CNTN5, MIR302F та ZNF724) [35, 44].

За даними різних авторів, дієта збагачена солодкими безалкогольними напоями збільшує ризик подагри удвічі, фруктозою – на 62 %, загальними білками – на 27 %, птицею – також на 27 %, рибою та молюсками – на 16 %, але не червоним м'ясом – лише на 0,8 %, тоді як молочні продукти з низьким вмістом жиру, вітамін С і кава знижують цей ризик. Також відомо, що Dietary Approaches to Stop Hypertension дієта зменшує цей ризик на 32 % через 26 років спостереження, а вегетаріанська дієта – на 39-60 % [2].

Близько третини хворих із подагрою повідомили, що їхнє останнє загострення подагри було спровоковано дієтичними факторами ризику або способом життя. Тригерами були вживання алкоголю (14,18 %), споживання червоного м'яса або морепродуктів (6 %), зневоднення (4,91 %), травма або надмірна активність (4,91 %), а також надмірно тепла або холодна погода (4,36 % і 5,45 % відповідно) [45].

На подагру страждає від 0,9 % до 2,5 % усього населення у Європі [22, 46, 47], 3,9 % – у США [48], понад 6 % – у деяких Тихоокеанських етнічних групах [49, 50, 51] та 0,5-6 % – в Україні [38].

Поширеність подагри зростає. Вчені з Данії повідомили, що популяція подагри зросла майже на 130 % у період з 1995 по 2015 рік [52]. У Кореї поширеність подагри підвищилася з 3,49 на 1000 осіб у 2007 році до 7,58 на 1000 осіб у 2015 році [53]. В Україні кількість пацієнтів із подагрою за останні роки також збільшилася та становила у 2009 році 138,0 на 100 тис. населення

[54], тоді як у 2017 році цей показник досяг 190,4 на 100 тис. населення, а серед працездатного – 82,1 та 113,9 на 100 тис. населення відповідно [55].

Подагра – це найпоширеніша форма гострого рецидивуючого та потенційно деструктивного артриту із широкою платформою для коморбідності [1, 35]. Слід окреслити, що коморбідність (лат. Со – разом, morbus – хвороба) – це наявність в одного пацієнта двох чи більше хронічних захворювань, пов'язаних між собою доведеним патогенетичним механізмом. Це поняття передбачає наявність нових механізмів розвитку патологій, додаткової клінічної картини, ускладнень та перебігу, не властивих основній хворобі, а також суттєвий вплив на тривалість та якість життя [56].

Коморбідні стани збільшують захворюваність, загальну передчасну смертність, медичні витрати, втрату працездатності, погіршують якість життя, збільшують імовірність побічних ефектів, пов'язаних з прийомом медичних препаратів, ускладнюють перебіг подагри та COVID-19. Розуміння складної взаємодії факторів ризику подагри та коморбідних захворювань, має важливе значення для пом'якшення тягаря подагри, що постійно зростає [7, 57, 58, 59].

У ретроспективному дослідженні у Швеції порівняли причини смерті 19 497 пацієнтів із подагрою протягом 4,5 років спостереження. Авторами наголошується, що подагра асоціювалася з підвищеним ризиком загальної смертності на 17 %, включаючи захворювання нирок (на 78 %), хвороби травної системи (на 56 %), серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) (на 27 %), інфекції (на 20 %) у порівнянні з контрольною групою [60].

Tseng W. C. і співавтори (2018 р.) підтвержують результати інших дослідників, що сироватковий рівень СК \geq 8 мг/дл або <4 мг/дл незалежно прогнозує більш високу смертність від усіх причин у тому числі і від ССЗ [61].

Існують складні взаємозв'язки між подагрою та коморбідними захворюваннями. Дослідники наголошують, що ГУ є прогностичним фактором розвитку АГ, метаболічного синдрому (МС), ЦД 2 типу, ішемічної хвороби

серця (ІХС), фібриляції передсердь, ІМ, інсульту, серцевої недостатності (СН) та ХХН [62]. Крім того, ожиріння, АГ та вживання діуретиків є факторами ризику виникнення подагри, кожен з яких більш ніж удвічі збільшує ризик у порівнянні з тими, хто не має цих факторів ризику [63].

За даними результатів дослідження Куо СФ і співавторів (2016 р.), подагра пов'язана з індексом коморбідності (ІК). Ризик встановлення діагнозу подагра збільшується на 39 %, 89 % та 151 % якщо значення індексу Чарльсон 1-2, 3-4, та ≥ 5 відповідно. Більше того, середній час до маніфестації першого коморбідного захворювання становив 43 місяці у когорті з подагрою і 111 місяців у контрольній групі. Ці результати підкреслюють не лише високу поширеність коморбідностей при верифікації подагри, а й зростання ризику розвитку коморбідної патології після встановлення ревматологічного діагнозу [64].

За останні роки було досягнуто значних успіхів у розумінні факторів ризику коморбідної патології у хворих із подагрою. Дані свідчать про те, що ниркова дисфункція зменшує екскрецію СК нирками. На сьогодні, експериментальні дані підтверджують те, що ГУ ініціює окислювальний стрес й ендотеліальну дисфункцію, що є причиною клубочкової гіпертензії з підвищенням судинного опору та зниженням ниркового кровообігу. Більше того, підвищений сироватковий рівень СК спричиняє фіброз нирки на клітинному рівні, як при ХХН. Повідомляється про зменшення тубулоінтерстиціальної травми спричиненої ГУ при зниженні рівня СК. Враховуючи ці дані, ГУ може бути пов'язана зі субклінічним ураженням нирок тривалий час, сприяти маніфестації та прогресуванню ХХН [65].

Існує також кілька інших механізмів розвитку ХХН при подагрі. Ураження нирок може бути наслідком коморбідної АГ та ЦД, а також використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). Все частіше наголошується, що запалення при подагрі зберігається і в періоді між гострими спалахами подагри, як це було описано і для інших аутоімунних запальних артропатій, що сприяє вищому СС ризику [66].

Системне відкладення уратів за межами суглобів може вплинути на несприятливі серцево-судинні наслідки. Lee K. A. та співавтори (2018 р.) звертають увагу на те, що об'єм тофусу, виміряний за допомогою двохенергетичної комп'ютерної томографії (ДЕКТ), є незалежним прогностичним фактором 10-ти річного ризику ССЗ за Фремінгемською шкалою, а також кількості компонентів МС у хворих із подагрою [67].

Основними генетичними висновками the Framingham Heart Study and the Hypertension Genetic Epidemiology Network study були: креатинін генетично корелював лише з уратами, а ІМТ – з уратами, САТ та глюкозою [68].

Дослідження, проведене у Taiwan National Health Insurance Database, повідомило про збільшення ризику розвитку АГ у 4,27, ХНН – у 3,29, хронічних захворювань печінки – у 2, ІХС та СН – у 1,57, цереброваскулярних подій – у 1,32, ЦД – у 1,35 разів у пацієнтів із подагрою [69]. Повідомлялося, що ГУ була пов'язана зі збільшенням поширеності стеатозу печінки незалежно від ожиріння у пацієнтів [70].

Низкою авторів наголошується про причинний ефект ГУ на інсулінорезистентність або гіперінсулінемію. Щодо генетичного компоненту, відомий локус SLC2A9 який транспортує одночасно як глюкозу, так і СК (зумовлюючи урикозуричний ефект глюкозурії), підвищує секрецію інсуліну підшлунковою залозою і є фактором ризику розвитку подагри [71]. Експериментальні дослідження підтвердили, що у мишей з дефіцитом SLC2A9 розвиваються ГУ, гіперурикозурія, гіпертензія, дисліпідемія та збільшення жиру в організмі [72].

З іншого боку, метааналіз показав, що ЦД був пов'язаний з низьким ризиком подагри, особливо у чоловіків [73]. Jurashek SP та співавтори (2014 р.) зробили висновок, що рівень СК у крові підвищується до маніфестації ЦД, а кожні 5 років тривалості діабету асоціюються із зниженням СК на 0,10 мг/дл. Це може свідчити про те, що урикозуричний ефект глюкозурії функціонує проти ризику розвитку подагри [74].

Існує також двонаправлений зв'язок між подагрою та дисліпідемією. За даними літератури ГУ та подагру пов'язують із дисліпідемією [75, 76]. Механізми, що лежать в основі розвитку дисліпідемії та ожиріння включають вплив ГУ на зниження окислення жирних кислот, посилення ліпосинтезу, накопичення ТГ та збільшення окислювального стресу [77].

Важливо знати, чи не тільки подагра може сприяти супутнім захворюванням, але й кращий контроль подагри може полегшити деякі чи всі коморбідні стани. Докази того, що подагра сприяє патогенезу коморбідної патології, створюють більшу актуальність для відповідного лікування подагри [78].

Результати Insurance-Claims Database Study демонструють, що неконтрольована подагра має вищий тягар коморбідності (ЦД, ХХН та ССЗ (включаючи СН та фібриляцію передсердь), однак етіологію цієї асоціації до кінця не з'ясовано [79, 80]. Більше того, ожиріння асоціювалося зі збільшенням кількості спалахів подагри на 66 % протягом 5 років спостереження [81]. Депресія та тривожність значною мірою пов'язані з подагрою. Встановлено, що суттєвими тригерами депресії були кількість тофусів, частота спалахів та оліго/поліартикулярна подагра [82].

Ці дані свідчать про високу поширеність та смертність від коморбідних захворювань у даній когорті. Саме тому актуальним залишається питання оцінювання коморбідності у пацієнтів із подагрою. У недавньому дослідженні Spaetgens B та співавтори (2015 р.) порівнювали валідність різних індексів коморбідності у хворих із подагрою, а саме: the Rheumatic Diseases Comorbidity Index (RDCI), mRDCI, the simple co-morbidity count, the Charlson Comorbidity Index, the Functional Comorbidity Index. Відповідно до їхніх висновків, RDCI і mRDCI є обґрунтованими для оцінювання коморбідної патології у хворих із подагрою [83].

1.2 Ролі лептину, адипонектину, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10 як про- та протизапальних біомаркерів у контексті клінічного перебігу ревматичного захворювання та патогенезу коморбідності

Протягом багатьох десятиліть жирова тканина розглядалася як відносно інертний резервуар енергії. Відкриття у 90-х роках ХХ століття адипокінів допомогли розглянути жирову тканину як складний і високоактивний ендокринний орган. Це спричинило нову еру дослідження міжорганної комунікації опосередкованої жировою тканиною [11].

Дійсно, було широко продемонстровано, що адипоцити виробляють плейотропні та багатофункціональні адипокіни, а саме: адипонектин та лептин, які здійснюють ендокринні, паракринні та аутокринні ефекти [8].

Сироватковий рівень адипонектину, на відміну від лептину, обернено пропорційний загальній масі жиру. Так, особи з ожирінням мають підвищений циркулюючий рівень лептину та нижчий рівень адипонектину [11, 84]. У літературі представлений ряд досліджень, що підкреслює зворотній кореляційний взаємозв'язок адипонектину з ожирінням. З іншого боку, ожиріння пов'язане з ГУ та вищим ризиком подагри [85, 86].

Численні докази показали зворотній зв'язок адипонектину та прямий зв'язок розчинного рецептору лептину (sOB-R) зі сироватковим рівнем СК, а також із подагрою, але причинно-наслідковий ефект так і не з'ясований [87]. Проте, згідно з результатами Менделівського рандомізаційного дослідження, адипонектин і розчинний рецептор лептину не відігравали причинної ролі в розвитку ГУ або подагри [88].

Роль лептину в патогенезі подагричного артриту досі вивчається. Як з'ясувалося, сироваткова концентрація лептину у пацієнтів із гострою подагрою значно вища, ніж у пацієнтів із хронічною подагрою та у здорових осіб [89]. У іншому дослідженні підвищені рівні лептину визначалися як у пацієнтів з гострим подагричним артритом, так і з важкою формою подагри [88]. Yiyun Yu. та співавтори (2019 р.) показали, що лептин сприяє гострій запальній реакції

при подагрі як *in vitro*, так і *in vivo*. Взаємодія між кристалами МУН і моноцитами/макрофагами стимулює NOD-, LRR- і піринового домену, що містить протеїн 3 (NLRP3) інфламосоми і таким чином активує про-ІЛ-1 β до ІЛ-1 β , що є ключовим цитокином при гострому подагричному артриті [90].

Циркулюючий вміст різних адипокінів може передбачати індекс тяжкості інших ревматологічних захворювань, а саме ревматоїдного артриту (РА) [91], остеоартриту (ОА) [8], псоріатичного артриту [92], анкілозивного спондиліту (АС) [8] та системного червоного вовчака (СЧВ) [93].

Адипонектин та лептин відомі своїми протилежнонаправленими біологічними ефектами у метаболізмі вуглеводів, ліпідів, функції тромбоцитів, а також у запальному процесі [94].

Адипонектин – це багатофункціональний адипокін із широким спектром впливу на жирову тканину, скелетні м'язи, печінку та серцево-судинну систему. Основними властивостями адипонектину є протизапальна, антиоксидантна, антиапоптозна, судинорозширювальна, кардіопротекторна, антиатерогенна дія та підвищення інсуліночутливості [95].

Адипонектин маючи протизапальну дію, зменшує утворення прозапальних цитокинів (ФНП- α , ІЛ-6), інгібує молекули адгезії та збільшує секрецію протизапальних цитокинів (ІЛ-10) [96]. Саме тому зниження рівня циркулюючого адипонектину асоціюється із ЦД 2 типу, МС, атеросклерозом та ССЗ [94].

Будучи плейотропним цитокиноподібним гормоном, лептин бере участь у регуляції багатьох фізіологічних процесів, включаючи апетит, споживання їжі, енергетичний обмін, термогенез, репродукція, гемостаз, ангіогенез, контроль АТ, нейроендокринні та імунні реакції [11]. Підвищення концентрації лептину, яке часто супроводжується лептинорезистентністю при ожирінні, індукує оксидативний стрес в ендотеліальних клітинах, стимулює секрецію прозапальних цитокинів і перемикає метаболізм глюкози на окислення жирних кислот [97].

Прозапальна дія лептину обумовлена регуляцією Т-клітин, посиленням фагоцитарної функції макрофагів, збільшенням секреції прозапальних цитокінів і стимуляцією активних форм кисню [96]. Так, високий рівень прозапального лептину вважають поганим прогностичним фактором у контексті гіперглікемії, порушення функції нирок, підвищення артеріального тиску (АТ), ендотеліальної дисфункції та проліферації судин [10].

Дискутабельною залишається вплив лептину на серцево-судинні розлади. Високі концентрації лептину пов'язані з ожирінням є предикторами негативних серцево-судинних наслідків через сприяння системному запаленню низького ступеня, гіпертрофії серця, зниження скоротливості серця, збільшення тяжкості СН, посилення активації ренін-ангіотензинової системи, підвищення АТ, порушення серцевого метаболізму, вазоактивної, протромботичної та профіброзної активності [95].

Однак деякі дослідники підкреслюють кардіопротекторні ефекти лептину, а саме: пригнічення гіпертрофії, апоптозу кардіоміоцитів, зменшення розміру ІМ, серцевих ТГ, збільшення скоротливої функції серця через покращення функції мітохондрій і зниження окисного стресу [11]. У групі молодих здорових чоловіків продемонстрований зворотній кореляційний зв'язок між товщиною стінки сонної артерії та сироватковим рівнем лептину, що свідчить про судинну захисну роль лептину [98].

Деякі відомі фармакологічні препарати націлені на зниження рівня лептину, що лежить в основі їх серцево-судинних переваг. Для прикладу, аналог глюкагоноподібного пептиду-1 (ліраглутид), інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2, ангіотензинперетворюючого ферменту (периндоприл), метформін та статини прямо чи опосередковано знижують циркулюючий рівень лептину. Нещодавно було продемонстровано лептиннейтралізуючі антитіла, як перспективу у вивченні серцево-судинної безпеки [11].

Саме тому, комбінований підхід спрямований на збільшення адипонектину та зниження лептину, розглядається як перспектива профілактики МС та ССЗ.

Останнім часом обговорюється роль дисадипокінемії у контексті прогностичного біомаркера метаболічних порушень, а не як маркера запалення, що передбачає індекс тяжкості ревматологічного захворювання [10]. Оскільки адипонектин та лептин мають різнонаправлені ефекти, фізіологічне співвідношення А/Л від одного до чотирьох було запропоновано як маркер метаболічного здоров'я [9].

Зростання інтересу до зниження співвідношення А/Л обумовлене тим, що воно є більш прогностичним біомаркером системного хронічного запалення, дисфункції жирової тканини, метаболічного та серцево-судинного ризику ніж адипонектин або лептин окремо [11, 16].

Науковцями запропоновано класифікацію співвідношення А/Л (із рівнем адипонектину, вираженим в мкг/мл, і концентрацією лептину в нг/мл) для виявлення дисфункції жирової тканини з потенційними метаболічними наслідками. Згідно цієї класифікації, співвідношення $A/L \geq 1,0$ можна вважати нормальним, співвідношення $\geq 0,5 A/L < 1,0$ свідчить про помірно підвищений ризик, а співвідношення $A/L < 0,5$ вказує на значне підвищення кардіометаболічного ризику [16].

Diaz-Torne C. і співавтори (2021 р.) констатували, що рівні ІЛ-18, розчинного рецептору ІЛ-6 (sІЛ-6R), лептину та адипонектину були підвищені у пацієнтів і між спалахами подагри. Це навіть, субклінічне запаленням у пацієнтів з інтермітуючою формою подагри, асоціювалося із серцево-судинними факторами ризику [99].

Актуальним також є те, що пацієнти з ожирінням, ЦД або АГ мають нижче співвідношення А/Л, що може сприяти негативним наслідкам COVID-19. Дослідники наголошують, що співвідношення А/Л знижується у разі запальних станів, починаючи від легкого запалення, пов'язаного з МС, і закінчуючи гострими запальними станами, як при пневмонії COVID-19 [100].

Однак як змінюються сироваткові рівні лептину та адипонектину в умовах запального процесу при подагрі та як вони асоціюються з коморбідністю, вивчено недостатньо.

Хоча урати і розглядаються як антиоксиданти, аналіз нових літературних даних свідчать про те, що кристалічні та розчинні урати активують різні прозапальні шляхи з подальшим вивільненням прозапальних цитокінів (ІЛ-1 та ІЛ-18). ІЛ-1 включає два білка: (1) ІЛ-1 α , який ініціює запалення, індукуючи залучення нейтрофілів, тоді як (2) ІЛ-1 β сприяє залученню та утриманню макрофагів, важливих для поширення запальної відповіді. Відомо, що потенційними механізмами запалення, викликаного кристалами уратів є як (1) незалежне від інфламасом запалення, опосередковане вивільненням нейтрофілами внутрішньоклітинних серинових протеаз, так і (2) NLRP3 інфламасом-залежні механізми, що активують каспазу-1, і як наслідок ініціюють дозрівання запальних цитокінів (ІЛ-1 β) та ІЛ-18) [101, 102, 103].

ІЛ-1 β , ІЛ-18, ФНП- α , адипокіни, простагландини та Toll-подібні рецептори сприяють продукції ІЛ-6, ІЛ-8 та викликають вторинну каскадну запальну відповідь [104, 105].

Прозапальні цитокіни в основному секретуються імунними клітинами та сприяють руйнуванню хрящів та резорбції кісток [106]. Так, ІЛ-6 є прогностичним біомаркером активності подагри, наявності тофусів, деформацій суглобів у пацієнтів із подагрою [14], а ІЛ-1 β та ІЛ-8 асоціюється з наявністю тофусів [15].

Крім того, сироваткові рівні ІЛ-8 підвищуються як під час гострої, так і міжкритичної фази подагри. Це свідчить про те, що подагра – це хронічне системне запальне захворювання [107]. Відомо, що на відміну від гострого запалення, хронічний системний запальний процес низького ступеня, підвищує ризик розвитку або загострення артриту, ССЗ, ЦД, та раку [108, 109].

Літературні джерела інформують про те, що підвищення сироваткового рівня ІЛ-6 пов'язане із збільшенням на 42 % частоти несприятливих серцево-судинних подій (госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії, що потребує

реваскуляризації, застійної СН, серцево-судинної смерті та смертності від усіх причин), а підвищення циркулюючого рівня ІЛ-18 асоціюється із збільшенням серцево-судинного ризику на 15 % у хворих із подагрою [110].

В останні роки зроблено значний внесок у вивченні прозапальної дії ІЛ-8, ФНП- α у патофізіології ЦД 2 типу [111], ІЛ-1 β , ІЛ-6 – при ЦД, ХХН та ССЗ [104].

Саме тому інгібування активності прозапальних інтерлейкінів може розглядатися як нова стратегія терапії не лише гострої подагри, а й коморбідних захворювань. Раніше повідомлялося, що інгібітор дозрівання ІЛ-1 β (канакінумаб) ефективний у терапії та профілактиці гострих спалахів подагри [110]. У клінічному дослідженні протизапальне лікування канакінумабом зменшило ризик повторних ІМ, інсульту або серцево-судинної смерті, ніж плацебо. Отже, пригнічення запалення без впливу на рівень ліпідного профілю може знизити ризик ССЗ [112].

Відомо, що ІЛ-1 β є ключовим цитокіном не лише при подагрі, РА, але і при ЦД 2 типу. У доклінічному дослідженні, вакцина hIL1bQb, що складається з рекомбінантного ІЛ-1 β сприяла індукції ІЛ-1 β -специфічних антитіл. Тоді як у клінічному дослідженні, за участю пацієнтів з ЦД 2 типу, виявлена нейтралізуюча реакція ІЛ-1 β -специфічних антитіл після вакцинації, що асоціювалася зі зниженням глікемії та СРБ. Клінічна ефективність вакцини hIL1bQb є багатообіцяючою. Це може бути актуальним підходом до терапії пацієнтів із ІЛ-1-опосередкованими запальними недугами [113].

Фактором, що зменшує запальний процес є багатофункціональний ІЛ-10. Він інгібує секрецію ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-18 і ФНП- α . Як було показано, у пацієнтів із подагрою вміст ІЛ-10 у суглобовій рідині був значно вищим, ніж у хворих з ОА та у контрольній групі. Це пояснюється тим що, підвищення концентрації протизапального ІЛ-10 бере участь у саморегуляції гострого подагричного запалення [12]. В іншому дослідженні, циркулюючі рівні ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6, та ІЛ-8 у хворих із ремісією подагри були значно нижчими, тоді

як рівні ІЛ-10 – значно вищими при зіставленні з пацієнтами з гострою подагрою [114].

Однак мало досліджень описують асоціацію інтерлейкінів з клінічним перебігом та коморбідними захворюваннями при подагрі.

1.3 Клінічний спектр перебігу та наслідків COVID-19 при подагрі

Коморбідний фон при ревматичних та кістково-м'язових захворюваннях асоціюється з вищою госпіталізацією та летальністю внаслідок COVID-19. Наявність коморбідності у даній когорті становить більший ризик, ніж саме ревматологічне захворювання. Крім того, для пом'якшення цих ризиків рекомендовано активно виявляти та керувати коморбідними захворюваннями, особливо у період пандемії COVID-19, яка повинна привертати увагу до коморбідних захворювань, а не від них [59].

Актуальним на сьогодні залишається створення настанов щодо менеджменту подагри під час COVID-19. Враховуючи часті коморбідні захворювання, пацієнти з подагрою мають один із найвищих ризиків негативних наслідків COVID-19 серед усіх пацієнтів ревматологічного профілю. Міжнародні ревматологічні товариства надали рекомендації щодо клінічного ведення пацієнтів з ревматичними захворюваннями протягом пандемії, але в них відсутня подагра. Можливо тому, що подагра недостатньо представлена у публікаціях, що описують перебіг та наслідки COVID-19 [115].

Дослідження з вивчення механізмів подагричного запалення показали, що прозапальні фактори, такі як ІЛ-1 β , ІЛ-8 та ІЛ-17, NLRP3 інфламасома та ФНП- α , а також протизапальні фактори, як ІЛ-10, ІЛ-37 беруть участь у запальному процесі подагри, спричиненому кристалами МУН [12].

Такий гіперзапальний стан може бути причиною посилення імунної відповіді на інфікування коронавірусом-2, що спричиняє тяжкий гострий респіраторний синдром (анг. – severe acute respiratory syndrome-related

coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Було виявлено подібність між патофізіологією спалахів подагри та запальною реакцією важкої форми COVID-19 [116].

Так, ІЛ-6 та ІЛ-8 були запропоновані як біомаркери тяжкості COVID-19, а в деяких дослідженнях вони були сильними та незалежними предикторами виживання пацієнтів при SARS-CoV-2 інфекції. Також повідомлялося про нормальний рівень ІЛ-10 у пацієнтів з легким та середнім ступенем тяжкості COVID-19, але підвищення у 4,6 рази при важкому перебігу COVID-19 та у 18 разів у пацієнтів з постковідним синдромом у порівнянні з контрольною групою [117, 118].

Доведено, що ГУ асоціюється з гіпоксією, системним запаленням, частим загостренням, тяжкістю, та ускладненнями при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) [119, 120, 121]. Раніше повідомлялося про високий сироватковий рівень СК у дітей із тяжким перебігом COVID-19 [122].

У дослідженні з Великобританії, до якого залучили 15 871 пацієнтів, подагра асоціювалася з діагнозом COVID-19 та була фактором ризику смерті, пов'язаної з COVID-19. Коли пацієнтів із подагрою стратифікували за статусом вакцинації, ризик верифікації COVID-19 був вищим у нещепленій групі [19].

Із огляду на це, досить актуальним залишається вивчення клінічного перебігу COVID-19 у пацієнтів із подагрою із встановленням детермінантів негативних наслідків SARS-CoV-2 інфекції.

1.4 Плейотропні підходи до лікування подагри та коморбідної патології

Досягнення у діагностиці та лікуванні подагри набули форми постійного прогресу. Існують чіткі, але іноді суперечливі настанови щодо терапії подагри від багатьох професійних організацій (ACR від 2020 року, EULAR від 2016 року, Французького товариства ревматологів (анг. – French Society of Rheumatology (FSR) від 2020 року, а також Національного інституту здоров'я і досконалості надання медичної допомоги у Великобританії (анг. – National

Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2022 року), але подагра залишається недостатньо керованою хворобою.

Багато пацієнтів лікуються симптоматично НПЗП або колхіцином і не отримують УЗТ. Справді, EULAR, ACR, FSR та NICE рекомендують УЗТ при рецидивуючих спалахах подагри (≥ 2 на рік), тофусах (≥ 1), уратній артропатії, ХХН ≥ 3 ст., та сечокам'яній хворобі (СКХ). EULAR наголошує на ініціації УЗТ після зняття гострого нападу, тоді як ACR рекомендує розпочинати УЗТ під час гострого спалаху подагри, що збільшує ефективність УЗТ, мотивацію пацієнтів отримувати УЗТ через симптоми пов'язані з гострим спалахом, та зменшує ризик того що пацієнти після купування гострого спалаху не повернуться для початку УЗТ. У настановах NICE початок УЗТ рекомендується через 2–4 тиж після усунення нападу або під час гострого нападу подагри, якщо спостерігаються часті загострення. Проте довгострокова стратегія лікування подагри до цільового сироваткового рівня СК <360 мкмоль/л на фоні УЗТ є рекомендована як EULAR, ACR, FSR так і NICE [26, 27, 28, 29, 30].

Це є важливо, у контексті численних доказів нерозпізаного ускладнення подагри, а саме системного відкладання уратів за даними ДЕКТ [67].

Дослідники звертають увагу на те, що менеджмент подагри залишається неоптимальним [22]. У Австралії серед досліджуваних із подагрою 37,1 % повідомили про те, що отримують алопуринол, тоді як 23,2 % – про попереднє застосування з відміною. Прийом алопуринолу у 51 % пацієнтів був пов'язаний з частими спалахами подагри (≥ 2 за останній рік), що свідчить про неоптимальне титрування УЗТ [51].

Враховуючи, що подагра тісно пов'язана з ССЗ, незрозуміло, чи лікування подагри до цілі зменшує ризик серцево-судинних ускладнень у цій когорті. Дослідження в Іспанії продемонструвало, що сироватковий рівень СК $\geq 0,36$ ммоль/л був пов'язаний з підвищеною загальною та серцево-судинною смертністю більш ніж у 2 рази [123].

Не лише подагра сприяє розвитку коморбідних захворювань, але й кращий контроль подагри може зменшити поширеність та ступінь тяжкості

коморбідних станів. Відомо, що прийом колхіцину на 31 % знижує частоту кінцевої негативної серцево-судинної події у хворих зі стабільною ІХС [124]. Окрім того, прийом алопуринолу протягом 2 років асоціювався із зниженням ризику розвитку інсульту на 12 %, а більше 2 років – на 21 % [125]. У мета-аналізі алопуринол знижував як САТ, так і ДАТ у пацієнтів з ГУ [126].

Як з'ясувалося, застосування алопуринолу, НПЗП та преднізолону асоціювалося зі зниженням ризику депресії у хворих із подагрою [127].

Доведено, що УЗТ та колхіцин покращують ліпідний профіль крові у хворих із подагрою, частково через зниження експресії печінкових генів ($LXR\alpha$, $SREBP-1c$, SCD , FAS , FAE , $ACLY$, та ACC), пов'язаних з ліпогенезом. Це підкреслює необхідність лікування подагри у контексті розвитку гіперліпідемії [128, 129].

Саме тому, рівень сироваткової СК є потенційним модифікуючим фактором підвищеного ризику захворюваності, прогресування коморбідних патологій та смертності у пацієнтів із подагрою у поєднанні з ГУ.

Існує дефіцит знань щодо цільових значень СК серед лікарів та хворих із подагрою, які отримують УЗТ. Так, у Новій Зеландії лікарі не широко (лише у 9 % випадків) застосували підхід "treat-to-target" до лікування ГУ [130]. У іншому дослідженні повідомлялося що лише 14 % пацієнтів із подагрою знали цільовий рівень СК [131].

Ревматологічні професійні організації включають настанови щодо вибору УЗТ враховуючи коморбідний фон. За даними 2020 ACR алопуринол вважається пріоритетною УЗТ, навіть у пацієнтів з $XXH \geq 3$ стадії [27]. Згідно з 2020 FSR рекомендацій слід використовувати алопуринол з обережністю у хворих з рШКФ 30-60 мл/хв/1,73 м², а у випадку $XXH \leq 4$ стадії віддавати перевагу фебуксостату [29].

2020 ACR звертають увагу на те, що пацієнтам із подагрою, які приймають фебуксостат із ССЗ, рекомендовано перехід на альтернативну УЗТ (алопуринол) [27]. За настановами 2020 FSR, слід з обережністю застосовувати фебуксостат пацієнтам із тяжкими ССЗ [29]. Комітет 2022 NICE також

рекомендував алопуринол як лікування першої лінії особам із подагрою, які мають серйозні ССЗ (наприклад, попередній ІМ або інсульт або нестабільну стенокардію) [30].

За рекомендаціями EULAR щодо менеджменту серцево-судинного ризику при ревматичних захворюваннях (2022 р.) у хворих із подагрою не надається перевага конкретному препарату УЗТ з точки зору серцево-судинних подій [132].

Результати дослідження CARES повідомили про вищий ризик смертності від ССЗ при застосуванні фебуксостату у порівнянні з алопуринолом у 2018 році. Проте не було виявлено різниці щодо частоти несприятливих серцево-судинних подій [133]. Описано, що через обмеження дослідження CARES (велика кількість вибулих, відсутність різниці в первинних результатах, більшість подій відбулося після припинення дослідження) EULAR не рекомендує призначати специфічний препарат УЗТ щодо серцево-судинних результатів [132].

Нещодавні повідомлення спростували асоціацію фебуксостату зі серцево-судинною загрозою. Так, фебуксостат у дозах 80-120 мг/добу не поступався алопуринолу при 100-900 мг/добу щодо його впливу на настання негативних серцево-судинних подій та смерті [134, 135].

Беручи до уваги високу поширеність коморбідності при подагрі, проблема вибору терапії комбідної патології залишається актуальною адже необхідно враховувати механізм впливу на пуриновий, ліпідний, вулеводний профіль, рівень АТ, функцію нирок та печінки. Особливості медикаментозного лікування АГ, дисліпідемії та прийому аспірину при подагрі детально описані у провідних ревматологічних настановах (табл. 1.1).

Лікарські препарати, які використовують для терапії коморбідних захворювань при подагрі мають різний вплив на сироватковий рівень СК згідно літературних тенденцій (табл. 1.2). Цей вплив необхідно враховувати у менеджменті коморбідного пацієнта з подагрою.

Таблиця 1.1 – Порівняння настанов щодо менеджменту коморбідних станів при подагрі згідно ACR 2020 р., EULAR 2016 р. та FSR 2020 р.

Рекомендації	EULAR 2016 р. [26]	ACR 2020 р. [27]	FSR 2020 р. [29]
АГ	Розглянути лозартан або блокатори кальцієвих каналів Замінити петльові або тіазидні діуретики, якщо це можливо	Вибір лозартану як антигіпертензивного засобу. Перехід від дієвого інгібітора ангіотензинперетворюючого фермента на лозартан не рекомендується. Перехід гідрохлоротіазиду на альтернативний гіпотензивний засіб, коли це можливо, умовно рекомендується.	Розглянути лозартан або амлодипін Замінити петльові або тіазидні діуретики, якщо це можливо
Гіперліпідемія	Статини або фенофібрат	Не рекомендовано додавати або переходити на фенофібрат, незважаючи на його уратознижуючий ефект, оскільки побічні ефекти переважають потенційні переваги.	Замінити, якщо це можливо, на фенофібрат
Аспірин	-	Не рекомендовано відмінити призначений за відповідними показами	Не рекомендовано відмінити

Таблиця 1.2 – Вплив препаратів для терапії коморбідної патології у пацієнтів із подагрою на сироватковий рівень СК або ризик розвитку подагри

Публікації	Фармакологічна група / медичний препарат	Вплив на рівень СК у крові	Тривалість терапії	Механізм дії. Вплив на сироватковий рівень СК (%) / ризик розвитку подагри (HR)
1	2	3	4	5
Borghi C та ін., 2015 [136]	Інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента	↓		Урикозуричний ефект [136]
Gilowski W та ін., 2018 [137]	Периндоприл	↓	6 міс.	1,7 % ↓ [137]
Kuate LM та ін., 2019 [138]			3 міс.	2,5 % ↓ [138]
Bryant CE та ін., 2021 [139]	Еналаприл	↑	12 міс.	12,57 % ↑ [139]
Juraschek SP та ін., 2020 [140]	Лізиноприл	↔	4,9 років	HR 0,85 [140]
Faruk HALJ та ін., 2018 [141]	Раміприл	↓	4 тижні	23,9 % ↓ [141]
Juraschek SP та ін., 2017 [142]			1 рік	1,2 % ↓ [142]
Wahda BAY та ін., 2013 [143]	Каптоприл	↓	3 міс.	5,5 % ↓ [143]
Wolff ML та ін., 2015 [144]	Блокатори рецепторів ангіотензину II	↑↓		Урикозуричний ефект [144]
Borghi C та ін., 2015 [136]	Лозартан	↓	-	20-25 % ↓ [136]
Sutton BEM та ін., 2020 [145]			4-12 тижні	5-6 % ↓ [145]

Продовження таблиці 1.2

1	2	3	4	5
Wang C та ін., 2020 [146] Sutton BEM та ін., 2020 [145]	Валсартан	↓↑↔	2 міс. 6-12 тижні 6 тижні	10,1 % ↓ [146] 0-1,7 % ↑ [145] 0 % [145]
Sutton BEM та ін., 2020 [145]	Олмесартан	↑	3 міс.	4 % ↑ [145]
Sutton BEM та ін., 2020 [145]	Ірбесартан	↓	6 міс. 3 міс.	6 % ↓ [145] 6,8-8,6 % ↓ [145]
Gilowski W та ін., 2018 [137]	Телмісартан	↓	6 міс.	3,3 % ↓ [137]
Borghì C та ін., 2015 [136]	Блокатори кальцієвих каналів	↓	-	Урикозуричний ефект 3-10 % ↓ [136]
Zhang D та ін., 2021 [147] Juraschek SP та ін., 2017 [142]	Амлодипін	↓	8 тиж. 12 міс.	2,9 % ↓ [147] 2,5 % ↓ [142]
Zhang D та ін., 2021 [147]	Ніфедипін	↓	8 тиж.	2,9 % ↓ [147]
Borghì C та ін., 2015 [136] McAdams DeMarco MA та ін., 2012 [148]	Діуретики	↑	- 9 років	↑ реабсорбції у проксимальних канальцях. 6-19 % ↑ [136] HR 1,48 [148]
McAdams DeMarco MA та ін., 2012 [148] Bruderer S та ін., 2014 [149]	Петльові	↑	9 років 6 міс.	22,8 % ↑ [148] HR 2,64 [149]
Raja R та ін., 2019 [150] Bruderer S та ін., 2014 [149]	Тіазидні	↑	1 рік 6 міс.	11,3-15,7 % ↑ [150] HR 1,7 [149]
Nakagawa N та ін., 2020 [151] Bruderer S та ін., 2014 [149]	Тіазидоподібні	↑	6 міс. 6 міс.	14,5 % ↑ [151] HR 2,3 [149]
Cabrera SE та ін., 2013 [152] Bruderer S та ін., 2014 [149]	Калійзберігаючі	↑	3 роки 6 міс.	7 % ↑ [152] HR 1,06 [149]
Borghì, C та ін., 2015 [136]	β-адрено-блокатори	↑	-	Механізм не з'ясований. 6-9 % ↑ [136]
Juraschek SP та ін., 2017 [142]	Метопролол	↑	12 міс.	3,6 % ↑ [142]
Juraschek SP та ін., 2020 [140]	Атенолол	↑	4,9 років	HR 1,18 [140]
Juraschek SP та ін., 2017 [142]	Пропранолол	↑	3 роки	7,4 % [142]
Borghì C та ін., 2015 [136] Zhang P та ін., 2020 [153] Li JR та ін., 2021 [154]	Ацетил-саліцилова кислота	↑↓	- 2 тиж. 1 міс. 1 міс.	Висока доза є урикозуричною, низька доза підвищує реабсорбцію СК [136]. 6 % ↑ у низьких, ↓ у високих дозах [136] 3,5 % ↓ (50/100 мг) [153] 3,8 % ↑ (50 мг) [154] 2,2 % ↑ 100 мг [154]
Nardin M та ін., 2016 [155]	Клопідогрель	↓	3 міс.	3,4 % ↓ [155]
Nardin M та ін., 2016 [155]	Тікагрелол	↑	3 міс.	3,8 % ↑ [155]
Borghì C та ін., 2015 [136]	Інгібітори ферменту 3-гідроксил-3-метилглутарил-коферменту А – редуктази	↓	-	Урикозуричний ефект. 3,6–12 % ↓ [136]
Takagi H та ін., 2012 [156]	Аторвастатин	↓	3-6 міс.	3,8-12,5 % ↓ [156]
Takagi H та ін., 2012 [156]	Розувастатин	↓	4-6 міс.	2-5,3 % ↓ [156]
Takagi H та ін., 2012 [156]	Симвастатин	↔	3 міс.	0 % [156]
Borghì C та ін., 2015 [136] Takagi H та ін., 2012 [156] Waldman B та ін., 2018 [40]	Фенофібрат	↓	- 2,5-6 міс. 1 рік	Інгібує транспортер урату 1. 20 % ↓ [136] 20,4-23,8 % ↓ [156] 20,1 % ↓ через 1 рік [40]
Veenstra F та ін., 2020 [157]	Метформін	↔	-	0% [157]

Продовження таблиці 1.2

1	2	3	4	5
Fralick M та ін., 2020 [158]	Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2			Пригнічує реабсорбцію СК у проксимальних канальцях нирок [158]. Знижує інцидент подагри на 40 % у порівнянні з агоністом рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 [158]
Ferreira JP та ін., 2022 [159] Kohler S та ін., 2016 [160]	Емпагліфлозин	↓	7 міс. - 4 р. 6 міс. - 2 р.	7-12,3 % ↓ [159] 10,3-11,2 % ↓ [160]
Нao Z та ін., 2018 [161]	Дапагліфлозин	↓	-	19,5 % ↓ [161]
	Агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду 1			Механізм не з'ясований
Tonneijck L та ін., 2018 [162]	ліраглутид	↓	3 міс.	1,8 % ↓ [162]
Okamoto A та ін., 2021 [163]	семаглутид	↓	6 міс.	6,3 % ↓ [163]

Підсумовуючи викладане, можна відзначити, що менеджмент подагри включає таргетне ведення основної недуги (зниження та підтримання СК у сироватці крові нижче цільового рівня), скринінг, лікування коморбідних захворювань і факторів серцево-судинного ризику. Доцільним є поглиблене вивчення мультифакторності імунологічних та метаболічних взаємодій з клінічним перебігом подагри, коморбідним статусом та ефективністю лікування подагри з метою стратифікації чинників неблагоприємного прогнозу.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Методологія дослідження

Дослідження проведене на кафедрі внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, на базі ревматологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради (нині – Комунальне некомерційне підприємство «Тернопільська обласна клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради). Договір про співпрацю від 23.10.2019 р.

Дисертаційна робота виконувалася впродовж 2018–2022 рр. і є фрагментом міжкафедральної науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (номер держреєстрації 0118U000361).

При виконанні дослідження дотримувалися основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини» (1964–2008 рр.), міжнародних етичних та наукових стандартів належної клінічної практики GCP (1996 р.), настанов Конвенції Ради Європи щодо захисту прав та гідності людини у зв'язку із використанням досягнень біології та медицини (від 04.04.1997 р.), наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., кодексу ученого України (2009 р.).

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 73 від 03.04.2023 р.) підтверджено дотримання морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи. Усі пацієнти були поінформовані щодо

мети та завдань дослідження, підписали двосторонню інформовану добровільну згоду на включення у дослідження, використання результатів діагностики та лікування у науковій роботі, інформовану добровільну згоду на проведення обстеження та лікування, інформовану добровільну згоду на обробку персональних даних.

Подальші наші взаємопов'язані наукові дослідження носили поетапний характер. На початковому етапі дослідження було обстежено 136 хворих із подагрою віком від 30 до 65 років (середній вік ($M \pm SD$) становив $(50,49 \pm 6,39)$ роки). Серед них віком менше рівне 40 років – 23 пацієнти (16,91 %), 41-50 років – 41 пацієнт (30,15 %), 51-60 років – 58 пацієнтів (42,65 %), більше 60 років – 14 (10,29 %) пацієнтів. Щодо розподілу за віком, включені пацієнти з подагрою здебільшого були особами молодшими за 60 років. Це слід інтерпретувати як молодий та середній вік за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Медико-соціальна роль цих вікових груп полягає у збереженні соціальної активності, працездатності пацієнтів шляхом первинної, вторинної та третинної профілактики загальної захворюваності та смертності.

До контрольної групи увійшло 31 практично здорова особа чоловічої статі середнім віком $(50,33 \pm 5,74)$ роки, відбір яких проводився із урахуванням відсутності хронічних захворювань.

Діагноз подагри встановлювали відповідно до класифікаційних критеріїв ACR / EULAR 2015 року [164].

Критеріями залучення пацієнтів у дослідження були:

- особи віком від 19 до 65 років;
- встановлений діагноз подагри;
- верифікація коморбідності після діагностування подагри;
- отримання інформованої згоди;
- чоловіча стать.

Критеріями незалучення хворих у дослідження були:

- асимптоматична ГУ;

- інші кристалічні артропатії;
- коморбідні захворювання у стадії декомпенсації;
- псоріаз;
- термінальна стадія ниркової недостатності;
- зловживання алкогольними або наркотичними речовинами;
- неможливість контакту для проспективного спостереження.

Коморбідні захворювання були верифіковані згідно: (1) анамнестичних даних наявної коморбідності за попередніми медичними записами, (2) консультативних висновків суміжних спеціалістів у КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОО за діючими на час включення пацієнтів у дослідження настановами, (3) приймання рекомендованих гіпотензивних, антиангінальних, гіпоглікемічних, ліпідознижувальних ліків, (4) результатів ліпідного сироваткового профілю, чи (5) антропометричних даних (ІМТ) [165, 166, 167, 168, 169, 170].

Обчислення коморбідного статусу кожного окремого пацієнта проводили за допомогою mRDCI, що вміщає 13 коморбідних станів (0–12 балів) (табл. 2.1). Він був спеціально створений не лише для оцінки коморбідності при ревматичних захворюваннях, зокрема для подагри, але й для прогнозування витрат на охорону здоров'я [83].

Відповідно до значень mRDCI (0, 1-2, 3-4 чи ≥ 5 балів) хворі з подагрою були розподілені на 4 групи: пацієнти без коморбідності, з низьким, середнім та високим ІК.

З метою визначення причин та наслідків нетаргетного лікування подагри ми провели поділ нашої вибірки на дві групи: контрольована (сироватковий рівень СК < 360 мкмоль/л) та неконтрольована подагра (СК ≥ 360 мкмоль/л). У групі з неконтрольованою подагрою ми додатково виділили її такі підгрупи за рівнем СК у крові: 360–479 мкмоль/л, 480–599 мкмоль/л, та ≥ 600 мкмоль/л. При розподілі на підгрупи керувалися діагностичними критеріями подагри ACR / EULAR, 2015 року [164].

Таблиця 2.1 – Модифікований ІК для подагри (mRDCI)

Кількість балів	Коморбідні захворювання
1	Захворювання легень
2	ІМ, інші ССЗ або інсульт
чи 1	АГ
1	Виразкова хвороба чи інші гастроінтестинальні хвороби (ураження печінки, жовчного міхура та інші захворювання шлунка)
2	Захворювання нирок (рШКФ менше 60 мл/хв/1,73 м ²)
1	Ожиріння I ступеня (ІМТ >30 кг/м ²)
чи 2	Ожиріння II-III ступеня (ІМТ >35 кг/м ²)
1	ЦД
1	Перелом
1	Депресія
1	Злоякісне новоутворення

Розроблено протокол обстеження кожного пацієнта з метою ретельного збору усіх даних хворих та детального аналізу отриманих результатів досліджень. Ці дані включені до «Карти обстеження пацієнта», яка складалася із кількох розділів: паспоротної частини, скарг, анамнезу хвороби, анамнезу життя, фізикального огляду по органах та системах, результатів лабораторного та інструментального дослідження, заключного клінічного основного та супутнього діагнозу, рекомендованого лікування, результатів оцінки функціонального статусу, якості життя та стану здоров'я, а також щоденників основних та проміжних візитів.

Загальні клініко-лабораторні методи дослідження здійснювали відповідно до (1) клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим із подагрою, наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. [171], (2) актуальних настанов менеджменту та діагностики подагри згідно ACR 2020 р. [27], EULAR 2016 р. [26], FSR 2020 р. [28, 29] та NICE 2022 р. [30].

У ході роботи були проведені наступні методи дослідження:

1) загальноклінічне обстеження: бесіда з пацієнтами для збору скарг, оцінки статусу тютюнокуріння, клінічного перебігу подагри, збір катанамнезу за попередніми медичними записами, об'єктивне дослідження (антропометричні дані, вимірювання АТ, підрахунок кількості уражених суглобів, наявність та кількість підшкірних тофусів);

2) лабораторне обстеження: загальний клінічний аналіз крові та сечі, серологічний пуриновий та ліпідний профіль, глюкоза натще, HbA1c, сечовина та креатинін, загальний білок, трансамінази печінки, загальний, прямий та непрямий білірубін, панкреатична амілаза, СРБ, імуноферментне визначення циркулюючого рівня ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, лептину, адипонектину, добової екскреції СК із сечею);

3) інструментальні методи дослідження: рентгенографія уражених суглобів та органів грудної клітки, УЗД внутрішніх органів, суглобів, ЕКГ, МРТ суглобів);

4) індексація коморбідного статусу за mRDCI;

5) анкетування з метою оцінки функціонального статусу за HAQ-DI, якості життя за SF-36, стану здоров'я за PGA. Визначення груп високого ризику депресії та показів до консультації психіатром проводили згідно Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), оцінюючи кожен із 9 пунктів від «0» (не турбували взагалі) до «3» (майже щодня). Діапазон балів PHQ-9 становить 0–27. Повідомлялося, що показник $PHQ-9 \geq 10$ балів має Sp 88 % і Se 88 % для виявлення депресії [172];

б) математична та статистична обробка.

2.2 Клініко-антропометричні методи обстеження

При проведенні комплексного загальноклінічного обстеження враховували стать та вік пацієнта, соціальний статус, місце проживання, рівень освіти, характер скарг хворих, час їх першої появи, тривалість подагри,

затримку встановлення діагнозу подагри та знання терапевтичної цілі лікування подагри.

Статус щодо тютюнокуріння (курить, не курить, курець у минулому) встановлювали враховуючи відповіді на запитання: «Чи викурили Ви 100 сигарет протягом життя?», «Чи курите Ви щодня чи в окремі дні чи зовсім не курите?». Пацієнта, який викурив більше ніж 1 сигарету за останні 30 днів інтерпретували як курця; пацієнта, який викурив більше 100 сигарет протягом життя, але не курил протягом останніх 30 днів – як курця у минулому [173].

Оцінка попереднього катанамнезу включала:

- збирання даних щодо клінічного перебігу подагри (частота загострень подагри за останні 12 місяців, клінічна стадія захворювання, частота контролю сироваткового рівня СК за останній рік);

- з'ясування прихильності до гіпопуринової дієти та рекомендованого прийому патогенетичного лікування подагри (початок УЗТ, добова доза алопуринолу або фебуксостату, тривалість та регулярність прийому УЗТ);

- амбулаторна симптоматична терапія подагри протягом останніх 6 місяців акцентуючи увагу на вживання колхіцину, глюкокортикоїдів, НПЗП;

- наявність діагностованої коморбідної патології за даними медичної документації;

- фонове медикаментозне лікування коморбідної патології, специфічно звертаючи увагу на приймання діуретиків, блокаторів рецепторів ангіотензину II, інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту, блокаторів кальцієвих каналів, бета-блокаторів, антиагрегантів, антикоагулянтів, інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктази (статинів), нітратів, пероральних цукрознижуючих препаратів, інгібіторів протонової помпи, лужного цитрату й інгаляційних β 2-міметиків;

- врахування спадковості (наявність подагри та коморбідності у кровних родичів).

При повторному чи проміжному візиті до ревматолога проаналізовано вищезгадану когорту щодо факту інфікування SARS-CoV-2, а також тяжкість

перебігу COVID-19 у залежності від рівня СК (у період з 1 березня 2020 року до 30 січня 2022 року) за попередньою медичною документацією. Також проведено дослідження клінічного перебігу подагри (порівняльний аналіз кількості гострих спалахів подагри, показників активності подагри за GAS), прийому УЗТ та симптоматичної терапії подагри 6 місяців до та 6 місяців після перенесеної SARS-Cov-2 інфекції у хворих із подагрою.

Діагноз COVID-19 був підтверджений позитивною полімеразною ланцюговою реакцією зі зворотньою транскрипцією на назофарингеальних або орофарингеальних зразках. Тяжкість перебігу COVID-19 визначали згідно настанов ВООЗ [174] та Наказу Міністерства охорони здоров'я України Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування COVID-19» № 762 з 02.04.2020 р. зі змінами і доповненнями у період від 10.04.2020 р. по 30.12.2021 р. [175].

Фізикальне обстеження проводили за стандартною методикою [176]. Усім пацієнтам здійснювали антропометричне вимірювання ваги тіла, зросту, окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС) для подальшого визначення ІМТ та співвідношення ОТ/ОС. Масу тіла вимірювали за допомогою механічної медичної ваги, а зріст – вертикального ростоміра. ІМТ, також відомий як індекс Кетле (Quetelet), розраховували шляхом ділення ваги в кілограмах на квадрат зросту у метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$).

Інтерпретацію отриманих показників ІМТ здійснювали за критеріями ВООЗ, 2000 р. [170]:

- дефіцит маси – ІМТ менше $18,5 \text{ кг}/\text{м}^2$;
- нормальна маса тіла – ІМТ $18,5\text{-}24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$;
- надлишкова маса тіла – ІМТ $25,0\text{-}29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$;
- ожиріння I ступеня – ІМТ $30,0\text{-}34,9 \text{ кг}/\text{м}^2$;
- ожиріння II ступеня – ІМТ $35,0\text{-}39,9 \text{ кг}/\text{м}^2$;
- ожиріння III ступеня – ІМТ $40,0$ і більше $\text{кг}/\text{м}^2$.

Додатково вимірювали ОТ у положенні стоячи, на середині відстані між нижнім кінцем грудної клітки та гребенем клубової кістки по середній пахвовій

лінії. ОС вимірювали на рівні великого вертлюга у положенні стоячи. Визначення ОТ та ОС проводили за допомогою гнучкої сантиметрової стрічки. Згідно критеріїв Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, 2006) [177] та ВООЗ наявність центрального типу ожиріння верифікували за показником $OT \geq 94,0$ см та $OT/OC > 0,9$ см у чоловіків [178].

Загальну оцінку стану здоров'я пацієнта за останній тиждень проводили за 10-бальною шкалою PGA згідно відповіді на запитання: «Якщо враховувати вплив артриту на всі аспекти вашої діяльності, як Ви почувалися протягом останнього тижня?» (1 – дуже добре, 10 – дуже погано) [179].

Визначення інтенсивності болю оцінювали за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ), де 0 см – це відсутність болю, а 10 см – нестерпний біль [180].

Для визначення функціонального статусу користувалися опитувальником стану здоров'я HAQ-DI, що складається з 20 запитань щодо активності пацієнта у повсякденному житті. Відповіді на запитання оцінювали за шкалою від 0 до 3 балів (0 – без труднощів, 1 – з деякими труднощами, 2 – з великими труднощами, 3 – не можу виконати). Окрім 20 основних запитань, згрупованих у 8 шкал, опитувальник має додаткові запитання щодо використання спеціальних пристосувань. Позитивна відповідь на одне з таких питань додає 1 бал у підсумку. Значення від 0,0 до 2,0 класифікували як мінімальні порушення функціонального статусу пацієнта, від 1,1 до 2,0 – помірні, а від 2,1 до 3,0 – як виражені порушення фізичного функціонування [57].

Для аналізу активності подагри використовували валідизовану та перекладену на українську мову формулу шкали активності захворювання (2.1) запропоновану Scire SA та співавторами [181, 182]:

$$GAS_{3\text{-step-c}} = 0,09 \times \text{кількість нападів за останні 12 місяців} + 1,01 \times \sqrt{СК} + 0,34 \times \text{ВАШ пацієнта} + 0,53 \times \ln(1 + \text{кількість тофусів}) \quad (2.1)$$

де GAS – Gout Activity Score;

СК – сечова кислота (мг/дл);

ВАШ – візуальна аналогова шкала болю (см).

Ми виділили три групи хворих із подагрою за GAS. Перша група – пацієнти з низькою активністю подагри ($GAS \leq 4$), друга група – це пацієнти з помірною активністю подагри ($4 < GAS < 7$) та третя група – пацієнти з високою активністю подагри ($GAS \geq 7$).

Для оцінки якості життя проводили анкетування за опитувальником SF-36, що складається з восьми категорій:

- (1) фізичне функціонування (ФФ) (анг. – Physical Functioning),
- (2) роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (рольове фізичне функціонування (РФФ)) (анг. – Role Physical Functioning),
- (3) інтенсивність болю (ІБ) (анг. – Bodily Pain),
- (4) загальний стан здоров'я (ЗЗ) (анг. – General Health),
- (5) життєва активність (ЖА) (анг. – Vitality),
- (6) соціальне функціонування (СФ) (анг. – Social Functioning),
- (7) роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (рольове емоційне функціонування, РЕФ) (анг. – Role Emotional),
- (8) психологічне здоров'я (ПЗ) (анг. – Mental Health).

Вищезазначені шкали згруповані у два компоненти здоров'я: перші 4 параметри у ФКЗ, а наступні 4 позиції – у ПКЗ. Показники кожної шкали приймали значення від 0 до 100 балів, чим вищий був показник, тим вищою була якість життя за цим параметром [183].

2.3 Лабораторні методи дослідження

Спектр показників загальних клінічних аналізів крові та сечі, біохімічного дослідження крові (СК, креатиніну, трансаміназ печінки, загального білка, загального, прямого та непрямого білірубіну, панкреатичної амілази, глюкози натще, HbA1c, СРБ, ЗХ, ХС ЛПВГ, ТГ, екскреції СК із сечею) досліджувався на базі сертифікованої клініко-діагностичної лабораторії КНП

«Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОВ. У якості референтних значень при аналізі лабораторних результатів використовували стандарти біохімічних лабораторій.

Забір крові хворих проводився із ліктьової вени вранці натще (не менше ніж після 12 годин голодування). Використовувався ізотермічний контейнер для транспортування. Аналіз крові здійснювали за умов відсутності ознак гемолізу після центрифугування цільної крові.

Дослідження загального аналізу крові виконували за стандартною методикою на автоматичному гематологічному аналізаторі КТ-6610 (GenruiBiotechInc, Китай) та включало визначення кількості еритроцитів, вмісту гематокриту, гемоглобіну, вмісту тромбоцитів, кількості лейкоцитів, лейкоцитарної формули і швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). Загальний аналіз сечі з мікроскопією осаду визначали на аналізаторі LabAnalyt 1600 +1280 (Granum, Китай) за загальноприйнятою методикою.

Рівні СК, ЗХ, ХС ЛПВГ, ТГ у сироватці крові, концентрацію СК у сечі визначали ферментативно-колориметричним методом на аналізаторі Cobas Integra 800 тест-системою Roche Diagnostics (Німеччина).

Концентрацію ХС ЛПНГ (ммоль/л) розраховували за формулою Фрідвальда (2.2) враховуючи показники ліпідограми [184]:

$$\text{ХС ЛПНГ} = \text{ЗХ} - \text{ХС ЛПВГ} - \text{ТГ} / 2,2 \quad (2.2)$$

Визначення рівня СРБ у плазмі венозної крові проводили імунотурбідиметричним методом із латексним підсиленням. Сироватковий вміст глюкози натще та через 2 години після прийому їжі (постпрандіальної глікемії) визначали ферментативним методом з використанням гексокінази з використанням наборів фірми Roche Diagnostics (Німеччина) на аналізаторі Cobas Integra 800.

Рівень HbA1c визначали на зразку крові, що автоматично піддавався гемолізу. Використовували турбідиметричний інгібіторний імуноаналіз на

аналізаторі Cobas c 311 за допомогою наборів фірми Roche Diagnostics (Німеччина).

Визначення сироваткової концентрації креатиніну проводили кінетичним колометричним методом на аналізаторі Cobas Integra 800, білірубіну та його фракцій – колориметричним діазометодом на аналізаторі Cobas c 701, аланінамінотрансферази – оптичним тестом з піридоксальфосфатом, аспартатамінотрансферази – спектрофотометричним методом, амілази – ферментативно-колориметричним методом на аналізаторі Cobas c 311, загального білка – колориметричним методом на аналізаторі Cobas Integra 800 за допомогою наборів фірми Roche Diagnostics (Німеччина).

Беручи до уваги результати рівня СК у сироватці та у добовій сечі обчислювали кліренс СК (мл/хв) за формулою 2.3 [185]:

$$\text{кліренс СК} = U \times V / P \times 1440 \quad (2.3)$$

де U – рівень СК у сечі (ммоль/л);

P – вміст СК у сироватці крові (ммоль/л);

V – добовий об'єм сечі (мл);

1440 – число хвилин у добі.

Функцію нирок оцінювали згідно рШКФ, яку розраховували за допомогою рівняння Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) з використанням сироваткового рівня креатиніну [186] й онлайн калькулятора (https://qxmd.com/calculate/calculator_251/egfr-using-ckd-epi).

Для встановлення особливостей взаємообтяження цитокінового профілю та клінічного перебігу подагри було досліджено сироваткові рівні адипокінів та інтерлейкінів залежно від клініко-лабораторних характеристик подагри.

Концентрацію цитокінів у сироватці крові проводили на імуноферментному аналізаторі «Multiskan FC 357» у Міжкафедральній навчально-дослідній лабораторії Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Рівень інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10) у сироватці крові пацієнтів визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу із застосуванням моно- та поліклональних антитіл. Імобілізовані антитіла вносили в лунки, де відбувалася реакція, цитокіни в сироватках крові пацієнтів утворювали комплекс антиген-антитіло, зв'язувалися з кон'югантом і зафарбовувалися розчином тетраметилбензидину. Ступінь жовтого забарвлення була пропорційна вмісту цитокінів у досліджуваних зразках.

Референтними значеннями концентрації ІЛ-1 β в сироватці крові вважали до 11 пг/мл; для ІЛ-6 – до 10 пг/мл; для ІЛ-8 – до 10 пг/мл; для ІЛ-10 – до 31 пг/мл.

Двохступеневе імуноферментне, типу «сэндвіч», визначення циркулюючого вмісту адипокінів проводили за допомогою стандартних наборів фірми «Diagnostics Biochem Canada Inc.». Принцип тесту полягав у зв'язуванні адипонектину або лептину присутнього у зразках та стандартах із імобілізованими та біотинільованими антитілами, утворюючи таким чином сэндвіч-комплекс. На наступному етапі додавали кон'югат стрептавідин-HRP, який зв'язувався із будь-яким зв'язаним біотинільованим антитілом. Після чого додавали ферментний субстрат (ТМВ), внаслідок чого утворювався розчин синього кольору, що був прямопропорційний кількості адипонектину або лептину. Ферментативна реакція зупинялася додаванням стоп-розчину і синій колір перетворювався у жовтий. Поглинання визначалося на зчитувачі при 450 нм. Набір стандартів адипонектину та лептину використовували для побудови стандартної кривої, з якої був вирахований вміст адипонектину та лептину відповідно у досліджуваних зразках та контролі.

Для комплексної оцінки дисадипокінемії розраховували співвідношення між вмістом адипонектину у мкг/мл та лептину у нг/мл.

Референтними значеннями сироваткової концентрації лептину вважали до 5,6 нг/мл у пацієнтів з нормальним ІМТ; адипонектину – залежно від ІМТ (для ІМТ < 25 кг/м² – від 3,4 мкг/мл до 19,5 мкг/мл, при ІМТ 25–30 кг/м² – у межах від 2,6 мкг/мл до 13,7 мкг/мл, для ІМТ \geq 30 кг/м² – від 1,8 мкг/мл до 9,4 мкг/мл).

2.4 Інструментальні методи дослідження

Реєстрацію АТ проводили методом Короткова М.С. механічним тонометром UA-100 («AND», Японія) вранці між восьмою та одинадцятою годинами після п'ятихвилинного відпочинку в положенні сидячи. Вимірювали АТ два рази на одній і тій же руці з інтервалом у 2 хвилини. Якщо величина АТ різнилася більше як на 5 мм. рт. ст. між отриманими показниками проводили третє вимірювання та розраховували середнє значення із двох чи трьох вимірювань відповідно.

Рентгенографічне обстеження суглобів та органів грудної клітки здійснювали за допомогою рентген апарату Moviplan IC, виробник Villa Sistemi Medicali (Італія), ЕКГ – із застосуванням комп'ютерного кардіографічного комплексу «КардіоЛаб», номер – 10423230 (Україна). УЗД внутрішніх органів та суглобів проводили апаратом Acuson Antares (Siemens) із застосуванням високочастотного широкосмугового датчика з робочою частотою 7-12 МГц. МРТ суглобів – із використанням магнітно-резонансного томографа AIRIS Mate, виробник НІТАСНІ М.С. (Японія) у кабінеті комп'ютерної томографії «ПроХелс» на базі КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР.

2.5 Статистичний аналіз

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням універсальних статистичних програм «Microsoft Exel 2016» та «STATISTICA 12.0» (StatSoft. Inc.). Оцінку нормальності розподілу ознак проводили за критеріями Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Уїлка.

Кількісні дані у випадку правильного розподілу ознак подавали у вигляді середнього значення (M) та його довірчих інтервалів (95 % ДІ) або розраховували середнє значення (M) та стандартне відхилення (SD); у випадку неправильного розподілу – як медіана (Me) та міжквартильний розмах (25-й–

75-й перцентилі (Q25; Q75). Якісні дані представлені в абсолютній (n) та відносній кількості (%).

Статистичні відмінності кількісних ознак з нормальним розподілом визначали за критерієм Ст'юдента, а з ненормальним розподілом – за критерієм Манна-Уїтні для двох непов'язаних вибірок. Достовірність відмінностей кількісних ознак трьох і більше незалежних підгруп з ненормальним розподілом оцінювали за допомогою рангового однофакторного аналізу Краскела-Уолліса (H-критерій). Порівняння категорійних показників між групами проводилося з використанням критерію χ^2 Пірсона, а при значеннях менше 5 з частотою більше 20 % – точного критерію Фішера.

Критерій Вілкоксона використовували для оцінки динамічних змін всередині вибірки при порівнянні двох пов'язаних груп (до і після лікування) для кількісних даних з ненормальним розподілом, а з нормальним розподілом – за критерієм Ст'юдента для залежних груп.

Для визначення зв'язків між показниками використовувався кореляційний аналіз Спірмена між двома змінними з ненормальним розподілом або кореляційний аналіз Пірсона між двома змінними з нормальним розподілом. Оцінювали силу взаємозв'язку та напрям (прямий, зворотний). Кореляційні зв'язки вважали слабкими, якщо коефіцієнт кореляції $r \leq 0,29$, середньої сили – $r = 0,30 - 0,69$, а сильними – $r \geq 0,7$. Значення p менше 0,05 вважали статистично значущим.

Регресійний аналіз (англ. – Regression analysis) – це метод визначення відокремленого і спільного впливу факторів на результативну ознаку та кількісної оцінки цього впливу шляхом використання відповідних критеріїв. Цей аналіз використовується для прогнозу, тестування гіпотез та виявлення прихованих взаємозв'язків даних. У регресійному аналізі досліджується форма залежності (модель зв'язку, вираженої у функції регресії) між незалежними змінними. Регресійний аналіз проводиться на основі побудованого рівняння регресії і визначає внесок кожної незалежної змінної у варіацію досліджуваної (прогнозованої) залежної змінної величини.

Завдання регресійного аналізу пов'язані з визначення впливу факторів на результативну ознаку, а саме встановлення аналітичних залежностей між змінною Y і однією або декількома змінними x_1, x_2, \dots, x_n , які носять кількісний характер. Спочатку необхідно отримати та обґрунтувати рівняння зв'язку, що відповідає характеру аналітичної стохастичної залежності між досліджуваними ознаками. Рівняння регресії показує як в середньому змінюється результативна ознака (Y) під впливом зміни факторних ознак (x).

Побудова багатофакторної регресійної моделі для визначення коефіцієнту ризику розвитку коморбідності (КРРК) була проведена у вигляді рівняння (2.4):

$$Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n, \quad (2.4)$$

де Y – результативна залежна змінна (КРРК);

b_0 – константа;

b_1, b_2, \dots, b_n – коефіцієнти регресії;

x_1, x_2, \dots, x_n – фактори (предиктори).

Для розробки та верифікації математичної моделі прогнозування РРК обстежено 136 хворих із подагрою та 31 практично здорового чоловіка. Методом покрокового аналізу виявлено найбільш потенційні демографічні, клініко-анамнестичні та лабораторні фактори, які впливають на розвиток і прогресування коморбідності у хворих із подагрою.

Проводився багатофакторний регресійний аналіз для побудови прогностичної моделі РРК у пацієнтів із подагрою. Початковий етап включав побудову кореляційної матриці для підтвердження відсутності мультиколінеарних зв'язків між факторами РРК ($r > 0,7$). Після чого, обчислено коефіцієнти регресії «В», які показують для кожного окремого предиктора відношення, щодо впливу на РРК. Фактори у яких рівень значущості $p > 0,05$ були поетапно виключені з багатофакторної регресійної моделі.

Для перевірки якості прогностичної моделі використовували критерій детермінації Нейджелкерка (R^2), для оцінки прийнятності моделі – аналіз ANOVA. Оцінювали Se , Sp і точність прогнозування. Для визначення

прогностичної цінності математичної моделі прогнозування РРК проведено ROC-аналіз, побудовано ROC-криві та оцінено площі під кривими (Area Under Curve (AUC)).

Для оцінки діагностичного та прогностичного значення коморбідного статусу та цитокінового профілю у досягненні таргетного сироваткового рівня СК у найближчі 6 місяців терапії проведено ROC-аналіз. Побудовано ROC-криві, проаналізовано AUC, інформативні точки відсікання (cut-off value) для прогнозування статусу «респондер» та «нереспондер» на протокольне лікування подагри [187, 188, 189].

2.6 Оцінка клінічної інерції пацієнта та лікаря у менеджменті подагри

Статус прихильності до виконання рекомендацій та лікування подагри встановлювали шляхом задавання питань:

1. Чи Ви вважаєте, що зрозуміли усі рекомендації, попередньо отримані від лікаря щодо лікування подагри? Так або ні.
2. Чи Ви виконували ці рекомендації? Так або ні.

Респондерам пропонували відповісти на розроблені нами наступні питання, які наведені у таблиці 2.2 та 2.3, що оцінили б їх обізнаність про подагру та прихильність до менеджменту недуги відповідно (гіпопуринової дієти, прийому та титрування УЗТ, регулярного контролю СК у крові та знання пацієнтом цілі лікування подагри).

На ґрунті відповідей, якщо пацієнт не називав (1) перелік продуктів які слід обмежити при подагрі (червоне м'ясо, субпродукти, м'ясні та рибні бульйони, морепродукти, каву, алкогольні та солодкі газовані напої), (2) препарати, які знижують СК у крові (алопуринол, фебуксостат), тривалість прийому (постійно), (3) цільовий рівень СК у крові (менше 360 мкмоль/л), (4) частоту контролю сироваткового рівня СК (1-2 рази на рік) та (5) колхіцин або НПЗП надавали по 1 балу за кожну негативну відповідь. Отримані бали після цього підсумовувались і обчислювався бал обізнаності, де вищий бал означав

гірший рівень обізнаності про подагру. Якщо респондер набрав 0-1 бал у підсумку, його інтерпретували як пацієнта, який зрозумів рекомендації.

Таблиця 2.2 – Скринінг щодо обізнаності пацієнта про подагру (анкета знань про подагру)

Перелік питань
1. Чи Ви змогли б назвати продукти харчування, які слід обмежити при подагрі?
2. Який препарат може знизити сечову кислоту в крові та як довго потрібно приймати цей препарат?
3. Який цільовий рівень сечової кислоти Вам слід досягнути на фоні дієти з обмеженням білка та/або прийому препаратів для зниження рівня сечової кислоти в крові?
4. Як часто Вам слід контролювати рівень сечової кислоти у крові, якщо Ви відчуваєтеся задовільно?
5. Який препарат показано під час гострого нападу подагри?

Таблиця 2.3 – Скринінг щодо прихильності пацієнта до лікування подагри

Перелік питань
1. Чи Ви дотримувалися дієти з обмеженням червоного м'яса, субпродуктів (печінка, нирки, легені), м'ясних та рибних бульйонів, морепродуктів, кави й алкогольних напоїв?
2. Чи можете назвати рекомендовані Вам препарати, які приймали протягом останнього місяця?
3. Чи Ви пропускали прийом рекомендованих ліків 1-3 рази на тиждень протягом останнього місяця?
4. Чи Ви відміняли самостійно собі препарати, якщо почувалися добре?
5. Чи контролюєте Ви рівень сечової кислоти у крові 1-2 рази на рік, якщо відчуваєтеся задовільно?

На ґрунті відповідей, якщо пацієнт не дотримувався (1) рекомендованої гіпопуринової дієти, (2) не називав рекомендованих ліків згідно з попередніми записами у медичній документації, (2) пропускав прийом рекомендованих препаратів, (3) самостійно відміняв ліки та (4) не контролював

СК 1-2 рази на фоні повного здоров'я або частіше у разі загострень надавали респондеру по 1 балу за кожну вищеописану відповідь. Отримані бали після цього підсумовувались і обчислювався бал комплаєнсу, де вищий бал означав гірший рівень прихильності. Якщо респондер набирив 0-1 бал у підсумку, його інтерпретували як пацієнта прихильного до лікування.

Дослідження клінічної інерції лікаря в ініціації або титруванні УЗТ проводили з врахуванням попередніх медичних записів.

2.7 Методи лікування та проспективне спостереження за хворими

Лікування подагри, оцінку ефективності УЗТ здійснювали відповідно до клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим із подагрою, наказу МОЗ № 676 від 12.10.2006 р. [171], актуальних настанов менеджменту подагри згідно ACR 2020 р. [27], EULAR 2016 р. [26], FSR 2020 р. [28, 29] та NICE 2022 р. [30].

Терапію коморбідних захворювань, ефективність лікування АГ, дисліпідемії, ЦД оцінювали за цільовими рівнями АТ відповідно до наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р. [190], рекомендацій Міжнародного товариства гіпертонії 2020 р. (анг. – 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines) [191], ХС ЛПНЩ згідно з наказом МОЗ України № 564 від 13.06.2016 р. [192], за настановами Європейського товариства кардіологів та атеросклерозу 2019 р. (анг. – 2019 European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk) [166], глікемії та Hb1Ac відповідно до наказу МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. [193], стандартів медичної допомоги при ЦД, а саме Американської діабетичної асоціації 2021 року (анг. – 2021 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes) [194].

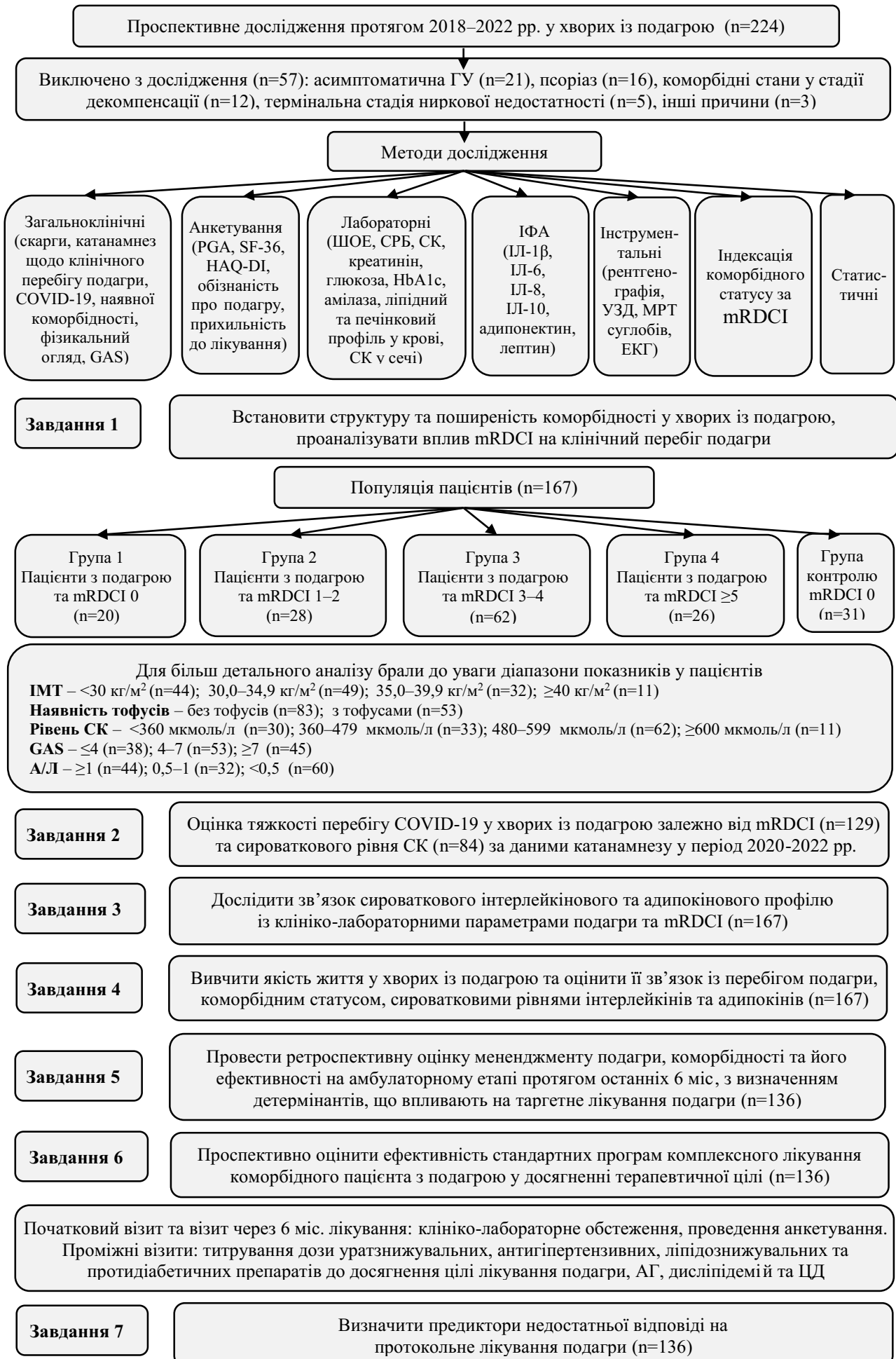
Проспективне спостереження за станом хворих проводилося на першому візиті та на візиті через 6 місяців лікування з проведенням клініко-лабораторного обстеження та анкетування.

Метою проміжних візитів було титрування дози уратзнижувальних, антигіпертензивних, ліпідознижувальних та протидіабетичних препаратів до досягнення протокольної цілі лікування.

Для оцінки ефективності терапії коморбідного пацієнта з подагрою через 6 міс. використані наступні критерії:

- кількість уражених суглобів у порівнянні з вихідними даними;
- кількість загострень подагри;
- загальна оцінка стану здоров'я пацієнта за останній тиждень за 10-бальною шкалою PGA порівняно з початковим візитом;
- визначення функціонального статусу за опитувальником стану здоров'я HAQ-DI;
- показники якості життя за опитувальником SF-36;
- обізнаність пацієнта про подагру;
- прихильність хворого до лікування;
- сироватковий рівень СК;
- концентрація СРБ у крові;
- динаміка активності подагри за GAS;
- добова екскреція СК із сечею;
- рШКФ;
- кількість пацієнтів, які досягли цільового рівня СК, АТ, ХС ЛПНЩ та глікемії.

Для вирішення поставленої мети і завдань, аналізуючи всі критерії залучення та незалучення, розроблено дизайн дослідження, що представлений на рисунку 2.1. Проведено 24-тижневе, одноцентрове, відкрите, проспективне, поперечне, вибіркоче, поточне та періодичне дослідження.



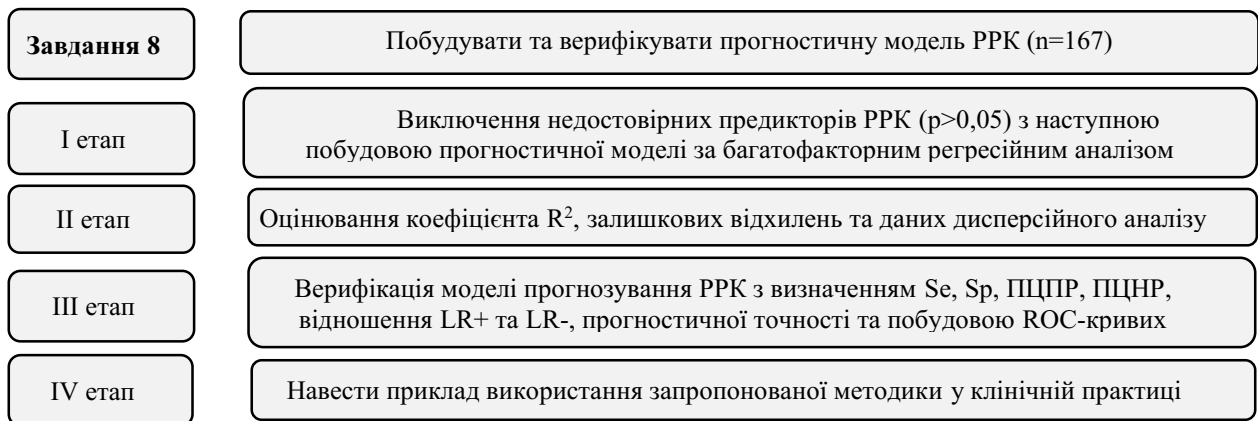


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

2.8 Загальна характеристика обстежених хворих

У дослідження було включено 136 хворих із подагрою чоловічої статі (табл. 2.4). Вік обстежених коливався від 30 до 65 років і в середньому становив ($50,49 \pm 6,39$) роки. Щодо розподілу за віком, пацієнти з подагрою здебільшого були працездатного віку. Переважали особи віком від 51 до 60 років (42,65 %). Найменше обстежуваних було віком більше 60 років (10,29 %). Серед всіх включених 59 (43,38 %) хворих мали вищу освіту, а 77 (56,62 %) – середню. Працювало 77 (56,62 %) осіб, не працювало – 25 (18,38 %) пацієнтів, хворих пенсійного віку – 34 (25 %).

Медіана тривалості подагри становила 8,5 (5; 15) роки у період дослідження. До того ж тривалість недуги до 5 років виявлено в 40 осіб (29,41 %), 6–10 років – у 34 осіб (25 %), 11–15 років – у 30 осіб (22,06 %), 16–20 років – у 22 осіб (16,18 %), більше 20 років – у 10 осіб (7,35 %). Слід зазначити, що вік дебюту подагри був у середньому 40 (36; 45) років, а медіана затримки встановлення діагнозу подагра – 4,0 (3; 6) роки. Включені пацієнти були переважно з хронічною формою подагри (73,52 %), а близько 40 % – мали тофусну подагру.

Клінічна та рентгенологічна характеристика пацієнтів наведена у табл. 2.5. Медіана частоти загострень подагри за останні 12 місяців складала 4

(1,5; 6) рази. Причому у 11 (8,09 %) пацієнтів були відсутні напади протягом останнього року, 38 (27,94 %) хворих мали 1-2 гострих спалахів подагри, 68 (50 %) пацієнтів – 3-6 подагричних атак, тоді як більше ніж 7 нападів за рік – 19 (13,97 %) хворих.

Таблиця 2.4 – Характеристика хворих із подагрою

Показник	Значення	
Вік, роки	M ± SD	50,49 ± 6,39
30–40	n (%)	23 (16,91)
41–50	n (%)	41 (30,15)
51–60	n (%)	58 (42,65)
>60	n (%)	14 (10,29)
Місце проживання		
Місто	n (%)	77 (56,62)
Село	n (%)	59 (43,38)
Тютюнокуріння		
Не курить	n (%)	64 (47,06)
Курить	n (%)	31 (22,79)
Кинув	n (%)	41 (30,15)
Тривалість подагри, роки	Me (Q25; Q75)	8,5 (5; 15)
Затримка встановлення діагнозу подагра, роки	Me (Q25; Q75)	4,0 (3; 6)
Вік дебюту подагри, роки	Me (Q25; Q75)	40 (36; 45)
Клінічна форма подагри		
Гострий напад	n (%)	25 (18,38)
Інтермітуюча форма	n (%)	11 (8,08)
Хронічна форма	n (%)	100 (73,52)

Медіана кількості уражених суглобів становила 8 (4; 11). Крім того у 71,32 % хворих патологічним процесом було уражено 5 і більше суглобів. У хворих із подагрою спостерігалось ураження суглобів за локалізацією з наступною частотою:

- перший плеснофаланговий суглоб стопи – у 126 (92,65 %);
- гомілковостопний – 76 (55,88 %);
- інші суглоби стопи – 69 (50,73 %);

- колінний – 35 (25,73 %);
- суглоби кистей – 29 (21,32 %);
- ліктювий – 26 (19,12 %);
- променево-зап'ясний – 11 (8,09 %);
- плечовий – 3 (2,2 %);
- кульшовий – 2 (1,47 %).

Таблиця 2.5 – Клініко-рентгенологічні показники обстежених пацієнтів із подагрою

Показник	Значення	Показник
Кількість загострень подагри за останній рік	Me (Q25; Q75)	4 (1,5; 6)
Присутність тофусів	n (%)	53 (38,97)
1–5	n (%)	6 (11,32)
6–10	n (%)	14 (26,42)
>10	n (%)	33 (62,26)
Кількість тофусів	Me (Q25; Q75)	0 (0; 14)
Кількість уражених суглобів	Me (Q25; Q75)	8 (4; 11)
Моноартрит	n (%)	12 (8,83)
Олігоартрит (2-4 суглоби)	n (%)	27 (19,85)
Поліартрит (5 і більше суглобів)	n (%)	97 (71,32)
PGA	Me (Q25; Q75)	5 (3; 7)
Шкала активності подагри (GAS)	Me (Q25; Q75)	4,86 (4,02; 7,34)
Рентгенологічна стадія		
I	n (%)	20 (14,71)
II	n (%)	73 (53,68)
III	n (%)	43 (31,62)
Функціональна недостатність суглобів		
I ступінь	n (%)	28 (20,59)
II ступінь	n (%)	85 (62,5)
III ступінь	n (%)	23 (16,91)

У переважної більшості обстежених пацієнтів верифіковано функціональну недостатність суглобів II ступеня (62,5 %). Встановлено, що

кожен другий мав II рентгенологічну стадію подагри, а кожен третій – III рентгенологічну стадію процесу.

До контрольної групи увійшло 31 практично здорова особа середнім віком ($50,33 \pm 5,74$) роки. Критеріями включення до групи порівняння були: (1) чоловіча стать, (2) відсутність скарг, (3) хронічних захворювань, (4) патологічних змін при фізикальному огляді та (5) відхилень ІМТ.

У таблиці 2.6 наявна клінічна характеристика хворих із подагрою та осіб у контрольній групі, які були репрезентативними за віком та зростом. Нами було проаналізовано антропометричні показники у досліджуваних групах хворих. Медіани значень маси тіла, ІМТ, ОТ/ОС та частоти $\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$, $\text{ОТ} \geq 94 \text{ см}$, $\text{ОТ/ОС} \geq 0,9$ виявилися достовірно вищим у хворих із подагрою, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

Таблиця 2.6 – Клінічна характеристика хворих із подагрою та осіб у контрольній групі

Показники	Контрольна група (n=31)	Хворі з подагрою (n=136)
Вік, роки	$50,33 \pm 5,74$	$50,49 \pm 6,39$
Маса, кг	84 (76,5; 87,5)	98 (87,5; 110)*
Зріст, м	1,75 (1,71; 1,8)	1,76 (1,71; 1,8)
ІМТ, кг/м^2	27,08 (25,65; 28,08)	31,45 (28,35; 35,4)*
$\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$	0 (0)	92 (67,65)*
ОТ, см	86,92 (79,14; 92,6)	100,28 (89,34; 113,52)
$\text{ОТ} \geq 94 \text{ см}$	3 (9,68)	97 (71,32)*
ОТ/ОС	0,89 (0,83; 0,94)	0,98 (0,88; 1,08)*
$\text{ОТ/ОС} \geq 0,9$	3 (9,68)	89 (65,44)*
САТ, мм рт. ст.	$130,8 \pm 8,92$	$148,5 \pm 17,25^*$
ДАТ, мм рт. ст.	$80,4 \pm 8,4$	$94,62 \pm 11,47^*$
HAQ-DI	0 (0; 13)	0,63 (0,38; 1)*
Примітка. Кількісні дані у випадку правильного розподілу ознак наведено як середнє значення (M) \pm стандартне відхилення (SD), у випадку неправильного розподілу – як медіана (Me) та її відхилення у вигляді нижнього (25 %) та верхнього (75 %) кватилів: Me (Q25; Q75). Категорійні змінні представлені в абсолютній та відносній кількості (n (%)). * - статистично вірогідна різниця між досліджуваними групами ($p < 0,05$).		

У пацієнтів із подагрою реєструвалася більша маса тіла (на 16,67 %), ОТ (на 15,37 %) та ОТ/ОС (на 10,11 %). Медіана ІМТ у хворих із подагрою становила 31,45 (28,35; 35,4) кг/м². Нормальну масу тіла мали 7 (5,15 %) пацієнтів, надлишкову – 37 (27,2 %) пацієнтів, ожиріння I ступеня – 49 (36,03 %) пацієнтів, ожиріння II ступеня – 32 (23,53 %) пацієнтів, ожиріння III ступеня – 11 (8,09 %) пацієнтів. В осіб контрольної групи медіана ІМТ була 27,08 (25,65; 28,08) кг/м². Нормальну масу тіла мали 12 (38,71 %) осіб, а надлишкову – 19 (61,29 %) осіб, але не було осіб з ожирінням.

У групі хворих із подагрою реєстрували статистично вищі рівні САТ (на 13,53 %) та ДАТ (на 17,69 %). Гірше фізичне функціонування виявилось у хворих із подагрою, адже медіана HAQ-DI була достовірно вищою у групі пацієнтів із подагрою (0,63 (0,38; 1)), ніж у групі практично здорових осіб (0 (0; 13), $p < 0,05$).

Порівняльний аналіз показників крові та сечі пацієнтів із подагрою та осіб контрольної групи зображено в таблиці 2.7. Встановлено достовірну різницю між групами за сироватковим рівнем глюкози, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, ЗХ, ХС ЛПВГ, ХС ЛПНГ, ТГ ($p < 0,05$), що вказує на вищу поширеність ЦД, патології печінки та дисліпідемії у хворих із подагрою.

Таблиця 2.7 – Біохімічні та розрахункові параметри досліджуваних груп

Показники	Контрольна група (n=31)	Хворі з подагрою (n=136)
1	2	3
Глюкоза, ммоль/л	4,61 ± 0,36	5,92 ± 2,02*
Аланінамінотрансфераза, Од/л	21,35 ± 8,32	28,93 ± 19,87*
Аспартатамінотрансфераза, Од/л	20,47 ± 7,76	27,39 ± 16,45*
Загальний білок, г/л	71,54 ± 8,26	70,32 ± 9,15
Загальний білірубін, мкмоль/л	11,36 ± 5,43	12,85 ± 6,48
Прямий білірубін, мкмоль/л	3,72 ± 1,13	3,56 ± 1,02
Панкреатична амілаза, Од/л	40,73 ± 7,52	42,52 ± 8,75

Продовження таблиці 2.7

1	2	3
ЗХ, ммоль/л	4,05 (3,77; 4,75)	5,67 (5,01; 6,15)*
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,42 (1,29; 1,57)	1,06 (0,91; 1,31)*
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,41 (2,22; 2,64)	3,5 (2,91; 4,06)*
ТГ, ммоль/л	1,22 (1; 1,35)	2,18 (1,33; 3,21)*
Сироватковий рівень СК, мкмоль/л	319 (309; 343)	488 (399,5; 545)*
Екскреція СК із сечею, ммоль/24 год	3,07 (2,27; 3,54)	2,94 (1,93; 3,6)
Кліренс СК, мл/хв	10,04 (8,28; 11;65)	6,51 (3,16; 8,76)*
рШКФ, мл/хв/1,73 м ²	107,16 ± 10,77	88,6 ± 22,8*
ШОЕ, мм/год	12 (7,5; 16)	26 (18; 36)*
СРБ, мг/л	2,04 (1,43; 3,68)	10,6 (6,87; 16,6)*
Примітка. Кількісні дані у випадку правильного розподілу ознак наведено як середнє значення (М) ± стандартне відхилення (SD), у випадку неправильного розподілу – як медіана (Me) та її відхилення у вигляді нижнього (25 %) та верхнього (75 %) кватилів: Me (Q25; Q75). Категорійні змінні представлені в абсолютній та відносній кількості (n (%)). * - статистично вірогідна різниця між досліджуваними групами (p<0,05).		

Аналіз пуринового профілю у крові та сечі показав, що в пацієнтів із подагрою сироватковий рівень СК був вищим на 152,98 % ніж в осіб з контрольної групи за даними медіани (488 (399,5; 545) проти 319 (309; 343) відповідно, p<0,05), тоді як кліренс СК – на 35,16 % нижчим (6,51 (3,16; 8,76) проти 10,04 (8,28; 11;65) відповідно, p<0,05).

Слід зазначити, що хоча не було встановлено достовірної різниці між групами щодо добової екскреції СК із сечею, все ж таки нижчий показник реєструвався у хворих із подагрою.

Середнє значення рШКФ у пацієнтів із подагрою було нижчим на 17 % (p<0,05) при зіставленні з особами групи контролю, що пояснюється порушенням функції нирок в основній групі з подагрою. Показники неспецифічного запального профілю (СРБ, ШОЕ) виявилися достовірно вищими у хворих із подагрою, ніж у контрольній групі.

РОЗДІЛ 3

КОМОРБІДНІ ЗАХВОРЮВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОДАГРОЮ: ПОШИРЕНІСТЬ, ЗВ'ЯЗОК З ПЕРЕБІГОМ ПОДАГРИ

3.1 Сироватковий рівень сечової кислоти як детермінанта клінічного перебігу подагри та метаболічних параметрів у обстежуваних пацієнтів

За результатами нашого дослідження встановлено (табл. 3.1, 3.2), що переважна кількість хворих (77,94 %) мали неконтрольовану подагру. Клінічний перебіг подагри у пацієнтів із $СК \geq 360$ мкмоль/л характеризувався вищою частотою загострень подагри за останній рік у 5 разів ($p < 0,001$), більшою кількістю уражених суглобів у 4,5 рази ($p < 0,001$), кількістю тофусів ($p < 0,001$) та вищою активністю подагри за GAS на 79,06 % ($p < 0,001$), ніж у хворих із контрольованим рівнем СК.

Аналіз даних у двох групах також виявив, що у пацієнтів із $СК \geq 360$ мкмоль/л достовірно вищі показники за віком ($p = 0,03$). Порівнювальні вибірки не відрізнялися за тривалістю подагри ($p = 0,14$), терміном дебюту подагри ($p = 0,37$) та місцем проживання ($p = 0,4$).

Слід зазначити, що статус тютюнокуріння ($p = 0,015$) та клінічна стадія подагри ($p < 0,001$) також асоціювалися з неконтрольованим рівнем СК. Частота гострої подагри (33,33 % vs 14,15 %, $p = 0,017$) та інтермітуючої форми артриту (36,67 % vs 0 %, $p < 0,001$) була вищою у хворих із $СК < 360$ мкмоль/л, тоді як частота хронічної форми артриту (85,85 % vs 30 %, $p < 0,001$) вищою у пацієнтів із $СК \geq 360$ мкмоль/л, ніж у пацієнтів із іншої групи відповідно.

За даними медіани HAQ-DI, порушення фізичного функціонування класифікували як мінімальні у всіх пацієнтів. Крім того, у групі з неконтрольованою подагрою спостерігалися вищі значення медіани HAQ-DI у 3 рази ($p < 0,001$), а отже нижчий рівень функціонального статусу суглобів ніж у групі з контрольованою подагрою. Загальна оцінка стану здоров'я пацієнта за останній тиждень за PGA була також гірша у хворих із сироватковим рівнем

СК \geq 360 мкмоль/л у порівнянні з іншою групою (6 (4; 7) vs 2 (2; 3) відповідно, $p < 0,001$).

Таблиця 3.1 – Основні демографічні, анамнестичні та клінічні характеристики хворих із подагрою залежно від сироваткового рівня СК

Показник, одиниці вимірювання	СК<360 мкмоль/л	СК \geq 360 мкмоль/л	p
Кількість хворих, n (%)	30 (22,06)	106 (77,94)	<0,001
Вік, років	48,33 \pm 2,18	51,1 \pm 1,24	0,03
Місце проживання, n (%)			0,4
Місто	19 (63,33)	58 (54,72)	
Село	11 (36,67)	48 (45,28)	
Тютюнокуріння, n (%)			0,015
Не курить	17 (56,67)	47 (44,34)	0,23
Курить	1 (3,33)	30 (28,3)	0,003
Кинув	12 (40)	29 (27,36)	0,18
Тривалість подагри, років	6,5 (4; 14)	9,0 (5; 15)	0,14
Вік дебюту подагри, років	40 (35; 42)	40 (36; 46)	0,37
Затримка встановлення діагнозу подагра, років	3 (2– 4)	5 (3 – 7)	0,009
Клінічна стадія подагри, n (%)			<0,001
Гостра	10 (33,33)	15 (14,15)	0,017
Інтермітуюча	11 (36,67)	0 (0)	0,000
Хронічна	9 (30)	91 (85,85)	0,000
Кількість загострень подагри за останній рік	1 (0; 1)	5 (3; 6)	<0,001
Кількість уражених суглобів	2 (1; 3)	9 (7; 12)	<0,001
PGA, бали	2 (2; 3)	6 (4; 7)	<0,001
Присутність тофусів, n (%)	0 (0)	53 (50)	<0,001
Кількість тофусів	0 (0; 0)	2 (0; 18)	<0,001
GAS	3,2 (3; 3,54)	5,73 (4,56; 7,55)	<0,001
HAQ-DI	0,25 (0,25; 0,5)	0,75 (0,5; 1)	<0,001
Примітка. Кількісні дані у випадку правильного розподілу ознак наведено як середнє значення (M) \pm стандартне відхилення (SD), у випадку неправильного розподілу – як медіана (Me) та її відхилення у вигляді нижнього (25 %) та верхнього (75 %) квантилів: Me (Q25; Q75).			

Дослідження показників метаболічного статусу в залежності від сироваткового рівня СК (табл. 3.2) констатувало, що у хворих з

неконтрольованою ГУ спостерігалася тенденція до підвищення рівня ІМТ на 12,64 % ($p < 0,001$), САТ на 7,79 % ($p = 0,002$), ДАТ на 7,01 % ($p = 0,01$), глюкози на 16,19 % ($p = 0,007$), ЗХ на 13,93 % ($p = 0,004$), ХС ЛПНГ на 17,26 % ($p = 0,009$), ТГ на 96,06 % ($p < 0,001$) та зниження рівня ХС ЛПВГ на 20,93 % ($p < 0,001$), кліренсу СК на 39,65 % ($p < 0,001$) та рШКФ на 16,67 % ($p < 0,001$) на відміну з такими при рівні СК < 360 мкмоль/л.

Підвищення сироваткової концентрації СК асоціювалося із зниженням добової екскреції СК із сечею на 5,3% без суттєвої різниці ($p = 0,25$).

Вищеописані результати демонструють тренд до погіршення метаболічних показників у хворих із подагрою при сироватковому рівні СК ≥ 360 мкмоль/л у порівнянні з СК < 360 мкмоль/л.

Таблиця 3.2 – Основні параметри метаболічного статусу пацієнтів із подагрою у залежності від рівня СК у сироватці крові

Показник, одиниці вимірювання	СК < 360 мкмоль/л	СК ≥ 360 мкмоль/л	P
ІМТ, кг/м ²	28,4 (27,3; 31,9)	31,99 (30; 35,8)	$< 0,001$
САТ, мм рт. ст.	140 \pm 9,88	150,91 \pm 18,14	0,002
ДАТ, мм рт. ст.	89,67 \pm 6,39	95,96 \pm 12,18	0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,25 \pm 1,58	6,1 \pm 2,1	0,007
ЗХ, ммоль/л	5,17 (4,96; 5,51)	5,89 (5,11; 6,21)	0,004
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,29 (1,11; 1,44)	1,02 (0,87; 1,18)	$< 0,001$
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,07 (2,75; 3,65)	3,6 (3,01; 4,13)	0,009
ТГ, ммоль/л	1,27 (1,06; 2,73)	2,49 (1,52; 3,35)	$< 0,001$
Сироватковий рівень СК, мкмоль/л	340 (301; 351)	510,5 (468; 557)	$< 0,001$
Екскреція СК із сечею, ммоль/24 год	3,02 (2,67; 3,19)	2,86 (1,7; 3,7)	0,25
Кліренс СК, мл/хв	8,12 (3,94; 10,93)	4,9 (2,71; 6,59)	$< 0,001$
рШКФ, мл/хв/1,73 м ²	105 (96; 110)	87,5 (72; 105)	$< 0,001$
Примітка. Кількісні дані у випадку правильного розподілу ознак наведено як середнє значення (M) \pm стандартне відхилення (SD), у випадку неправильного розподілу – як медіана (Me) та її відхилення у вигляді нижнього (25 %) та верхнього (75 %) квантилів: Me (Q25; Q75).			

Наявність зв'язку між демографічними, клініко-анамнестичними, метаболічними показниками та сироватковим рівнем СК у пацієнтів із подагрою підтверджено даними кореляційного аналізу (табл. 3.3). Встановлено, що ГУ значуще асоціюється із кількістю загострень подагри за останній рік, уражених суглобів, тофусів, активністю подагри за GAS. Одночасно констатовані зворотні взаємозв'язки – між сироватковим рівнем СК та кліренсом СК і рШКФ.

Таблиця 3.3 – Результати кореляційного аналізу між рівнем СК крові та демографічними, клінічними і метаболічними показниками у пацієнтів з коморбідною подагрою

Показник	Рівень СК у крові	
	r	p
Вік	0,26	0,003
Тривалість подагри	0,23	0,008
Вік дебюту подагри	0,05	0,56
Затримка встановлення діагнозу подагра	0,29	0,001
Кількість загострень подагри за останній рік	0,86	<0,001
Кількість уражених суглобів	0,75	<0,001
Кількість тофусів	0,81	<0,001
PGA	0,46	<0,001
HAQ-DI	0,57	<0,001
ІМТ	0,28	0,001
САТ	0,24	0,007
ДАТ	0,17	0,04
Глюкоза	0,27	0,002
ЗХ	0,29	0,001
ХС ЛПВГ	-0,31	<0,001
ХС ЛПНГ	0,25	0,004
ТГ	0,37	<0,001
GAS	0,94	<0,001
Кліренс СК	-0,72	<0,001
рШКФ	-0,41	<0,001
Примітка. Для визначення зв'язків між показниками використовувалися кореляційний аналіз Спірмена між двома змінними з ненормальним розподілом або кореляційний аналіз Пірсона між двома змінними з нормальним розподілом.		

Слід зазначити, що спостерігалось також взаємообтяження середньої сили між вмістом СК у крові та функціональним статусом за HAQ-DI, загальним станом здоров'я пацієнта за PGA, рівнем глюкози, атерогенною дисліпідемією.

Констатовані також прямі залежні відношення між концентрацією СК у крові та віком, тривалістю подагри, затримкою встановлення діагнозу подагра, ІМТ, показниками АТ ($r \leq 0,29$; $p < 0,05$) та зворотні – з ХС ЛПВГ ($r = -0,24$; $p = 0,02$). Щодо віку дебюту подагри значущого взаємозв'язку не встановлено.

3.2 Структура та поширеність коморбідної патології у хворих із подагрою

Засвідчена патологічна роль ГУ на метаболічне здоров'я була підставою для детального вивчення поширеності коморбідності у пацієнтів, шляхом аналізу їх частоти та структури. Констатована висока поширеність коморбідної патології у когорті обстежених пацієнтів (рис. 3.1). Слід підкреслити, що 116 (85,29 %) з них мали ≥ 1 коморбідного захворювання.

Найбільш частими коморбідними захворюваннями були ССЗ, патерн яких був представлений великою часткою пацієнтів із АГ ($n=102$ (75 %)), а також ІХС ($n=20$ (14,7 %)), аритміями ($n=22$ (16,18 %)), хронічною СН ($n=21$ (15,44 %)). У 13 (9,56 %) та 3 (2,2 %) пацієнтів було діагностовано ІМ та інсульт анамнестично відповідно.

Дисметаболічні порушення були констатовані у більшості обстежених, що проявлялися дисліпідемією ($n=93$ (68,38 %)), в тому числі гіпертригліцеролемією ($n=74$ (54,41 %)), а також ожирінням ($n=92$ (67,65 %)). У кожного четвертого було верифіковано ЦД ($n=36$ (26,47 %)).

Ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) були представлені наступними нозологіями: у кожного третього – неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) ($n=39$ (28,68 %)), у кожного четвертого – хронічний гастрит/дуоденіт ($n=34$ (25 %)), у кожного сьомого – хронічний панкреатит ($n=18$ (13,23 %)), у кожного десятого – калькульозний холецистит ($n=15$

(11,03 %), пептична виразка (n=14 (10,29 %) та криптогенний цироз печінки (n=3 (2,2 %)).



Рисунок 3.1 – Відсоток поширеності коморбідної патології у хворих із подагрою

Примітка. *: пептична виразка шлунка/дванадцятипалої кишки.

У 31 (22,79 %) хворих було верифіковано доброякісну гіперплазію передміхурової залози. Майже кожен третій пацієнт мав СКХ (n=37 (27,2 %), а лише 22 (16,18 %) пацієнтів – ХХН 3-4 ступеня (рШКФ категорія G3-G4).

У 10 (7,35 %) хворих із подагрою діагностовані ХОЗЛ або бронхіальна астма. Серед обстежених кожний десятий мав ознаки депресії (n=15 (11,03 %), 5 (3,68 %) пацієнтів – кісткові високоенергетичні переломи та 4 (2,94 %) пацієнти – попередні онкологічні захворювання.

У сукупності ці результати вказують на те, що структура коморбідного статусу у пацієнтів із подагрою представлена дисметаболічним (86,03 %),

серцево-судинним (75 %), шлунково-кишковим (44,12 %), нирковим (37,5 %) та легенеvim патернами (7,35 %) (див. рис. 3.1).

Встановлено, що поширеність коморбідних захворювань у пацієнтів із подагрою суттєво відрізнялася за сироватковим рівнем СК і розподілилася наступним чином. У хворих із рівнем $СК \geq 360$ мкмоль/л у сироватці крові спостерігалася достовірно вища поширеність коморбідних патологій ($p < 0,05$) при зіставленні з групою із рівнем $СК < 360$ мкмоль/л (табл. 3.4), а саме: АГ, дисліпідемії, гіпертригліцеролемії, ожиріння, хронічної СН, ЦД, ураження ШКТ (гастриту/дуоденіту, НАЖХП), СКХ, ХХН 2, 3-4 стадій та депресії.

Таблиця 3.4 – Поширеність коморбідної патології залежно від сироваткового рівня СК у пацієнтів із подагрою (n=136)

Коморбідні захворювання	СК<360 мкмоль/л (n=30), n (%)	СК≥360 мкмоль/л (n=106), n (%)	P
АГ	16 (53,33)	86 (81,13)	0,03
Дисліпідемія	12 (40)	80 (75,47)	<0,001
Гіпертригліцеридемія	8 (26,67)	66 (62,26)	0,007
Ожиріння	12 (40)	80 (75,47)	<0,001
ІХС	2 (6,67)	18 (16,98)	0,24
ІМ	1 (3,33)	12 (11,32)	0,3
Хронічна СН	1 (3,33)	20 (18,87)	0,04
Аритмія	3 (10)	19 (17,92)	0,4
Інсульт / ТІА	0 (0)	7 (6,60)	0,34
ЦД	2 (6,67)	34 (32,08)	0,005
Будь-яке ураження ШКТ	6 (20)	54 (50,94)	0,003
Гастрит/дуоденіт	3 (10)	31 (29,24)	0,03
Пептична виразка	1 (3,33)	13 (12,26)	0,3
НАЖХП	3 (10)	35 (33,02)	0,01
Калькульозний холецистит	2 (6,67)	13 (12,26)	0,52
Хронічний панкреатит	3 (10)	15 (14,15)	0,76
СКХ	3 (10)	34 (32,08)	0,02
ХХН 1 стадія (рШКФ категорія G1)	28 (93,33)	51 (48,11)	<0,001
ХХН 2 стадія (рШКФ категорія G2)	2 (6,67)	33 (31,13)	0,008
ХХН 3-4 стадія (рШКФ категорія G3-G4)	0 (0)	22 (20,75)	0,004
ХОЗЛ	0 (0)	10 (9,43)	0,12
Депресія	0 (0)	15 (14,15)	0,04

Слід зазначити, що хоча не було встановлено достовірної різниці між групами щодо поширеності ІХС, ІМ, аритмії, інсульту/транзиторної ішемічної атаки (ТІА), калькульозного холециститу, хронічного панкреатиту, ХОЗЛ, все ж таки вищі показники реєструвалися у хворих із подагрою.

З метою аналізу поширеності коморбідних захворювань у групі з неконтрольованою ГУ ми додатково виділили її такі підгрупи за сироватковим рівнем СК: 360–479 мкмоль/л, 480–599 мкмоль/л, та ≥ 600 мкмоль/л (рис. 3.2). Звертає увагу, що у більше половини хворих із подагрою ($n=73$ (53,68 %)) концентрація СК у крові була вище 480 мкмоль/л, а у майже кожного четвертого ($n=33$ (24,26 %)) – у межах від 360 до 479 мкмоль/л.

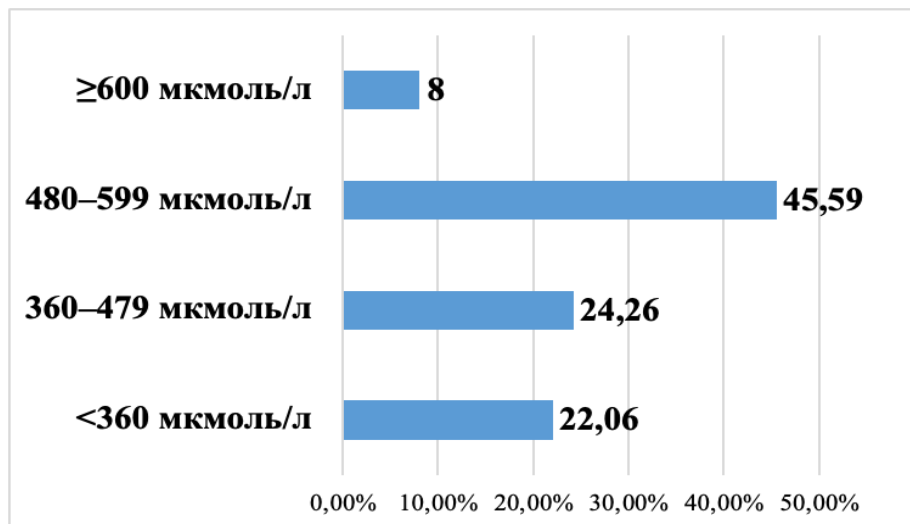


Рисунок 3.2 – Частота контрольованого та неконтрольованого сироваткового рівня СК у хворих із подагрою (%)

Розподіл коморбідних захворювань у даній категорії пацієнтів у залежності від вмісту СК у сироватці крові зображено на рис. 3.3. Нами відзначено стійку тенденцію до зростання поширеності СКХ (хі-квадрат=26,15; $p<0,001$), ЦД (хі-квадрат=20,37; $p<0,001$), гіпертригліцеридемії (хі-квадрат=16,54; $p<0,001$), ожиріння (хі-квадрат=15,38; $p=0,002$), ХХН 3-4 стадії (рШКФ категорія G3-G4) (хі-квадрат=14,47; $p=0,002$), дисліпідемії (хі-квадрат=13,69; $p=0,003$), патології ШКТ (хі-квадрат=11,97; $p=0,007$), ХХН 2 стадії (рШКФ категорія G2) (хі-

квадрат=9,79; $p=0,02$), ССЗ (хі-квадрат=12,47; $p=0,005$), серед яких АГ (хі-квадрат=10,35; $p=0,016$), хронічна СН (хі-квадрат=7,95; $p=0,04$), ІХС (хі-квадрат=5,76; $p=0,12$), ІМ (хі-квадрат=2,51; $p=0,47$), аритмія (хі-квадрат=2,05; $p=0,61$), інсульт/ТІА (хі-квадрат=1,33; $p=0,72$) при вищому значенні сироваткової концентрації СК (рис. 3.3).

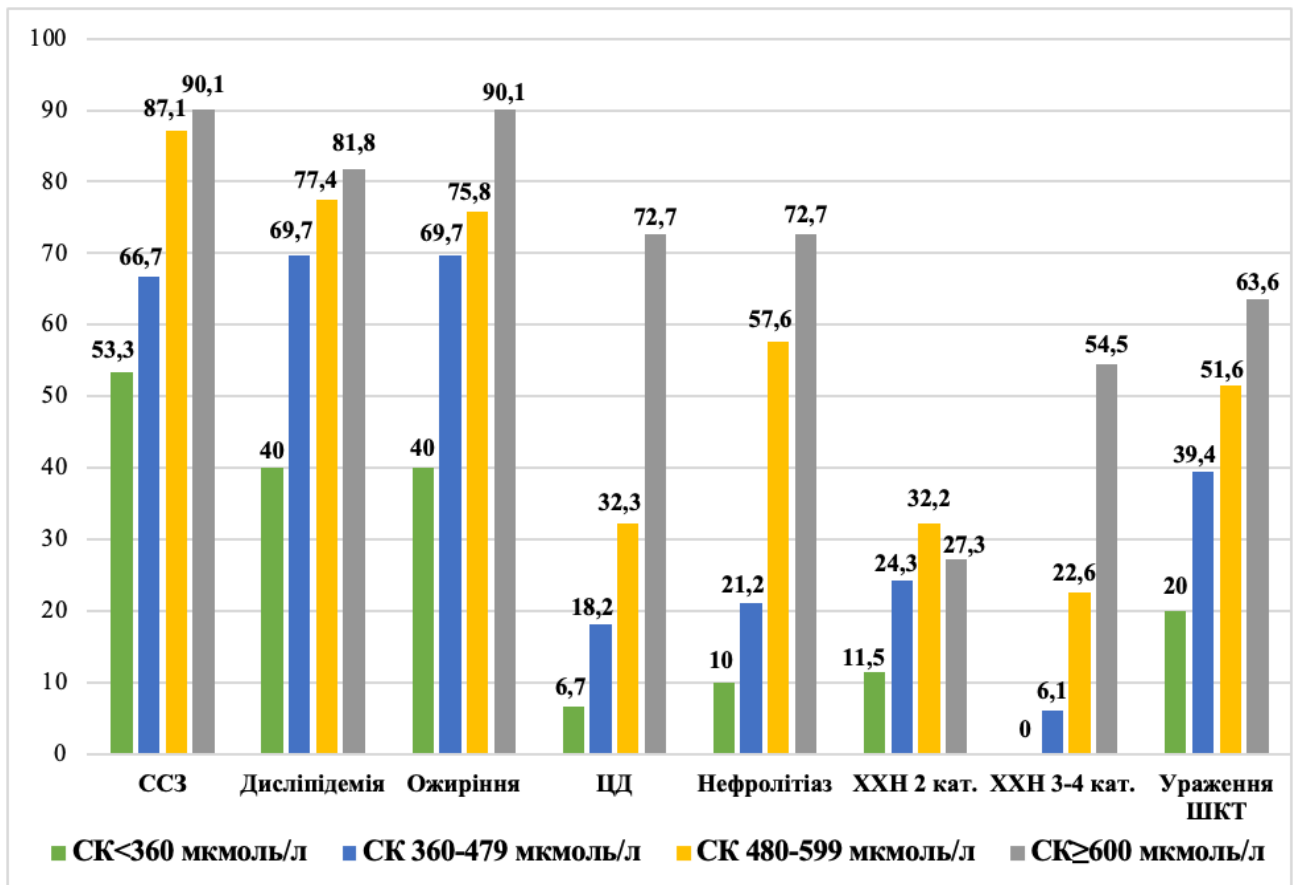


Рисунок 3.3 – Поширеність коморбідної патології (%) залежно від сироваткового рівня СК у хворих із подагрою

Встановлено, що поширеність ССЗ зростає на 13,4 %, 20,4 %, 3 %, частота дисліпідемії – на 29,7 %, 7,7 %, 4,4 %, гіпертригліцеролемії – на 21,83 %, 17,6 %, 15,67 %, ожиріння – на 29,7 %, 6,1 %, 14,3 %, ЦД – на 11,5 %, 14,1 %, 40,4 %, частота СКХ – на 11,2 %, 36,4 %, 15,1 %, патологія ШКТ – на 19,4 %, 12,2 %, 12 %, ХХН 3-4 стадії – на 6,1 %, 16,5 %, 31,9 %, тоді як ХХН 2 стадії – збільшується на 12,8 %, 7,9 %, але зменшується на 4,9 % у напрямку від

циркулюючого рівня $СК < 360$ мкмоль/л, $360 \leq СК \leq 479$ мкмоль/л, $480 \leq СК \leq 599$ мкмоль/л до $СК \geq 600$ мкмоль/л відповідно.

Вищеописані результати дозволили зробити припущення щодо лінійного тренду до підвищення поширеності коморбідних захворювань при вищих значеннях неконтрольованої ГУ у хворих із подагрою.

У подальшому проаналізовано коморбідний статус кожного окремого пацієнта використовуючи індекс коморбідності mRDCI, що вміщає 13 коморбідних станів (0–12 балів). Результати нашого дослідження підкреслюють високу поширеність коморбідності згідно значень mRDCI (Me (Q25; Q75) становить 3 (2; 4)).

Відповідно до мети дослідження сформовано чотири групи хворих із подагрою залежно від отриманих значень mRDCI (рис. 3.4):

- перша група – пацієнти без коморбідності (mRDCI 0);
- друга група – пацієнти з низьким ІК (mRDCI 1-2);
- третя група – пацієнти з середнім ІК (mRDCI 3-4);
- четверта група – пацієнти з високим ІК (mRDCI ≥ 5).

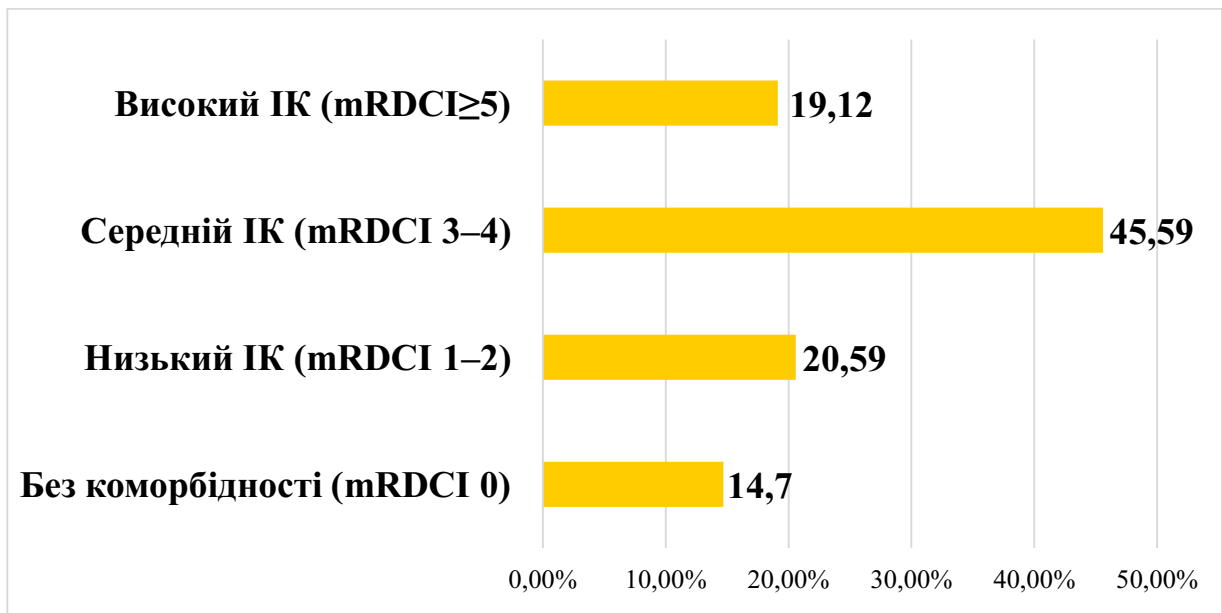


Рисунок 3.4 – Коморбідний статус пацієнтів із подагрою згідно mRDCI

При аналізі значень mRDCI виявлено, що майже кожен другий хворий із подагрою (n=62 (45,59 %)) мав середній ІК, кожен п'ятий (n=26 (19,12 %)) –

високий ІК, 28 (20,59 %) – низький ІК, а кожен сьомий ($n=20$ (14,7%)) був без коморбідності.

Таким чином, у пацієнтів із подагрою часто зустрічався обтяжливий коморбідний статус за mRDCI.

3.3 Вплив коморбідного статусу на перебіг подагри

На наступному етапі ми проаналізували наявність зв'язку між коморбідним статусом та клініко-метаболічними параметрами у хворих із подагрою. З цією метою ми використали вищезазначений розподіл за mRDCI.

Встановлено, що у пацієнтів із подагрою залежно від ступеня ІК (у напрямку від без коморбідності до високого ступеня ІК) спостерігався достовірний лінійний тренд до збільшення затримки встановлення подагри (Н-критерій Краскела-Уолліса становив 35,64; $p<0,001$), кількості уражених суглобів (Н-критерій=31,22; $p<0,001$), частоти загострень подагри за останній рік (Н-критерій=23,41; $p<0,001$), активності недуги за GAS (Н-критерій=21,32; $p<0,001$), тривалості подагри (Н-критерій=17,36; $p=0,006$), кількості тофусів (Н-критерій=15,79; $p=0,001$) та віку (Н-критерій=8,13; $p=0,04$), тоді як рівень фізичного функціонування за HAQ-DI (Н-критерій=28,81; $p<0,001$) та загальний стан здоров'я пацієнта за PGA (Н-критерій=18,14; $p<0,001$) – тенденцію до погіршення. Клінічна стадія подагри також асоціювалася із mRDCI (хі-квадрат=13,45; $p=0,03$): частота хронічної форми артриту збільшувалася на 22,86 %, 11,17 %, 9,43 %, тоді як частота гострої форми – зменшувалася на 13,57 %, 5,3 %, 8,44 % у напрямку від mRDCI 0, mRDCI 1-2, mRDCI 3-4 до mRDCI ≥ 5 (табл. 3.5).

Кореляційні взаємообтяження між коморбідним статусом та клінічними характеристиками подагри, загалом, були прямими та середньої сили (рис. 3.5). Із них, найсильніші взаємозв'язки виявлено між збільшенням mRDCI та погіршенням функціонального статусу за HAQ-DI ($r=0,5$; $p<0,001$), більшою кількістю уражених суглобів ($r=0,48$; $p<0,001$), затримкою встановлення

подагри ($r=0,45$; $p<0,001$), вищою активністю захворювання за GAS ($r=0,4$; $p<0,001$).

Таблиця 3.5 – Демографічні, анамнестичні та клінічні характеристики хворих із подагрою у залежності від значення mRDCI

Показник, одиниці вимірювання	mRDCI 0 (n=20)	mRDCI 1-2 (n=28)	mRDCI 3-4 (n=62)	mRDCI \geq 5 (n=26)
Вік, років	47,9 \pm 5,2	48,5 \pm 5,25	50,53 \pm 6,7	54,6 \pm 5,83 *#&
Тривалість подагри, років	5 (3; 9)	6,5 (3,5; 14)	9 (5; 15)*	14 (6; 21)*#&
Вік дебюту подагри, років	39 (35; 43,5)	40 (36; 45)	41 (37; 48)	41 (38; 49)
Затримка встановлення діагнозу подагра, років	3 (2; 4)	3 (2; 5)	4 (3; 7)*	7 (5; 8)*#&
Клінічна стадія подагри				
Гостра, n (%)	7 (35)	6 (21,43)	10 (16,13)	2 (7,69)*
Інтермітуюча, n (%)	4 (20)	3 (10,71)	3 (4,84)*	1 (3,85)
Хронічна, n (%)	9 (45)	19 (67,86)	49 (79,03)*	23 (88,46)*#
Кількість загострень подагри за останній рік	1 (1; 5)	3 (1; 4)	4,5 (2; 6)*#	6 (3; 8)*#&
Кількість уражених суглобів	3,5 (2; 9,5)	6 (3; 8)	8 (5; 11)*#	12 (9; 17)*#&
PGA, бали	3 (2; 6)	4 (3; 5,5)	5 (4; 7)*#	7 (4; 8)*#
Присутність тофусів, n (%)	4 (20)	8 (28,57)	24 (38,71)	17 (65,38)*#&
Кількість тофусів	0 (0; 0)	0 (0; 5)	0 (0; 12)	12 (0; 24)*#&
GAS	3,61 (3,19; 5,53)	4,39 (3,71; 6,19)	5,18 (4,05; 7,42)*#	7,25 (4,61; 8,18)*#&
HAQ-DI	0,44 (0,31; 0,57)	0,52 (0,4; 0,64)	0,72 (0,63; 0,81)*#	0,95 (0,82; 1,09)*#&
Примітка. Кількісні дані у випадку правильного розподілу ознак наведено як середнє значення (M) \pm стандартне відхилення (SD), у випадку неправильного розподілу – як медіана (Me) та її відхилення у вигляді нижнього (25 %) та верхнього (75 %) квантилів: Me (Q25; Q75). * – статистично вірогідна різниця порівняно з групою пацієнтів із mRDCI 0 ($p<0,05$); # – статистично вірогідна різниця у порівнянні з групою із mRDCI 1-2 ($p<0,05$); & – статистично вірогідна різниця порівняно з групою із mRDCI 3-4 ($p<0,05$).				

Достовірні прямі асоціативні зв'язки mRDCI спостерігалися із кількістю загострень подагри за останній рік ($r=0,39$; $p<0,001$), загальним станом здоров'я

пацієнта за PGA ($r=0,38$; $p<0,001$), віком ($r=0,35$; $p<0,001$), тривалістю подагри ($r=0,34$; $p<0,001$) та кількістю тофусів ($r=0,31$; $p=0,001$). Для віку дебюту подагри не встановлено статистично значимих кореляційних зв'язків із mRDCI.

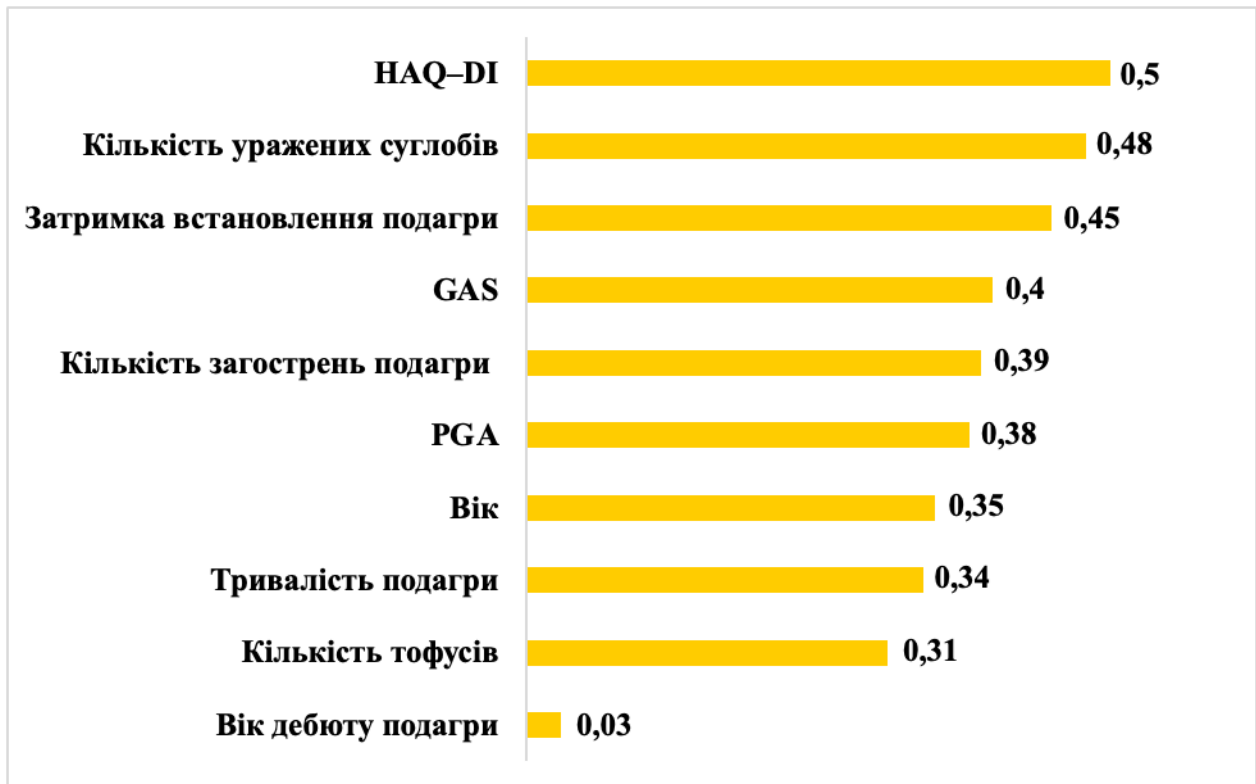


Рисунок 3.5 – Кореляційні взаємозв'язки між mRDCI та клінічним перебігом подагри

Примітка. Коефіцієнти кореляції Спірмена наведені в кінці кожного горизонтального стовпчика. Усі кореляції були статистично значущими ($p\leq 0,001$), окрім кореляційних зв'язків між mRDCI та віком дебюту подагри ($p>0,05$).

Основні метаболічні параметри залежно від коморбідного статусу в хворих із подагрою наведено в табл. 3.6.

Як видно з результатів, при зростанні значення mRDCI у напрямку від mRDCI 0, mRDCI 1-2, mRDCI 3-4 до mRDCI ≥ 5 спостерігалася тенденція до погіршення метаболічних показників, а саме: збільшення ІМТ (Н-критерій=50,8; $p<0,001$), ДАТ (Н-критерій=45,21; $p<0,001$), ТГ (Н-критерій=42,09; $p<0,001$), САТ (Н-критерій=35,34; $p<0,001$), ЗХ (Н-критерій=25,41; $p<0,001$), сироваткового рівня глюкози (Н-критерій=24,21; $p<0,001$), ХС ЛПНГ (Н-критерій=24,17; $p<0,001$), СК (Н-критерій=21,62;

$p < 0,001$) і зменшення ХС ЛПВГ (Н-критерій=35,54; $p < 0,001$), рШКФ (Н-критерій=32,07; $p < 0,001$), кліренсу СК (Н-критерій=28,03; $p < 0,001$) та добової екскреції СК (Н-критерій=16,05; $p = 0,001$).

Таблиця 3.6 – Показники метаболічного статусу досліджуваних груп залежно від значення mRDCI

Показник, одиниці вимірювання	mRDCI 0 (n=20)	mRDCI 1-2 (n=28)	mRDCI 3-4 (n=62)	mRDCI \geq 5 (n=26)
ІМТ, кг/м ²	27,22 (26,45; 28,05)	30,05 (27,5; 32,25)*	32,6 (30,1; 35,8)*#	35,4 (32,08; 36,7)*#&
САТ, мм рт. ст.	131,5 \pm 9,71	144,5 \pm 17,97	151,24 \pm 14,7*#	159,4 \pm 16,3*#&
ДАТ, мм рт. ст.	82,8 \pm 5,71	91,78 \pm 9,79	95,8 \pm 9,75*#	103,6 \pm 11,8*#&
Глюкоза, ммоль/л	4,85 \pm 0,23	5,05 \pm 0,41	5,97 \pm 2,11*	7,53 \pm 2,53*#&
ЗХ, ммоль/л	5,01 (4,89; 5,14)	5,53 (4,33; 6,13)	5,8 (5,28; 6,16)*	6,17 (5,59; 6,66)*#&
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,31 (1,12; 1,44)	1,08 (1,01; 1,48)	1,05 (0,91; 1,25)*#	0,86 (0,82; 1,03)*#&
ХС ЛПНГ, ммоль/л	2,91 (2,8; 3,04)	3,39 (2,06; 4,18)	3,6 (3,26; 4,06)*	3,86 (3,46; 4,23)*#
ТГ, ммоль/л	1,31 (1,12; 1,44)	1,26 (1,09; 2,83)	2,56 (1,55; 3,28)*#	3,28 (2,51; 4,56)*#&
Сироватковий рівень СК, мкмоль/л	351,5 (345,5; 488,5)	466 (394; 534,5)	503,5 (433; 537)*#	560,5 (489; 601)*#&
Екскреція СК із сечею, ммоль/24 год	2,99 (2,47; 3,2)	3,05 (2,37; 4,1)	3,1 (2,05; 3,62)	1,84 (1,5; 2,53)*#&
Кліренс СК, мл/хв	8,29 (5,58; 10,14)	7,57 (4,65; 8,16)	5,41 (4,9; 7,36)*#	4,77 (4,22; 5,6)*#&
рШКФ, мл/хв/1,73 м ²	103,5 (94,5; 110,5)	96,5 (87; 105)	94 (81; 106)*	58 (44; 75)*#&
Примітка. Кількісні дані у випадку правильного розподілу ознак наведено як середнє значення (M) \pm стандартне відхилення (SD), у випадку неправильного розподілу – як медіана (Me) та її відхилення у вигляді нижнього (25 %) та верхнього (75 %) квантилів: Me (Q25; Q75). * – статистично вірогідна різниця порівняно з групою пацієнтів із mRDCI 0 ($p < 0,05$); # – статистично вірогідна різниця у порівнянні з групою із mRDCI 1-2 ($p < 0,05$); & – статистично вірогідна різниця порівняно з групою із mRDCI 3-4 ($p < 0,05$).				

На основі кореляційного аналізу було підтверджено, що зростання значення mRDCI асоціюється із збільшенням метаболічного дисбалансу у хворих із подагрою (рис. 3.6).

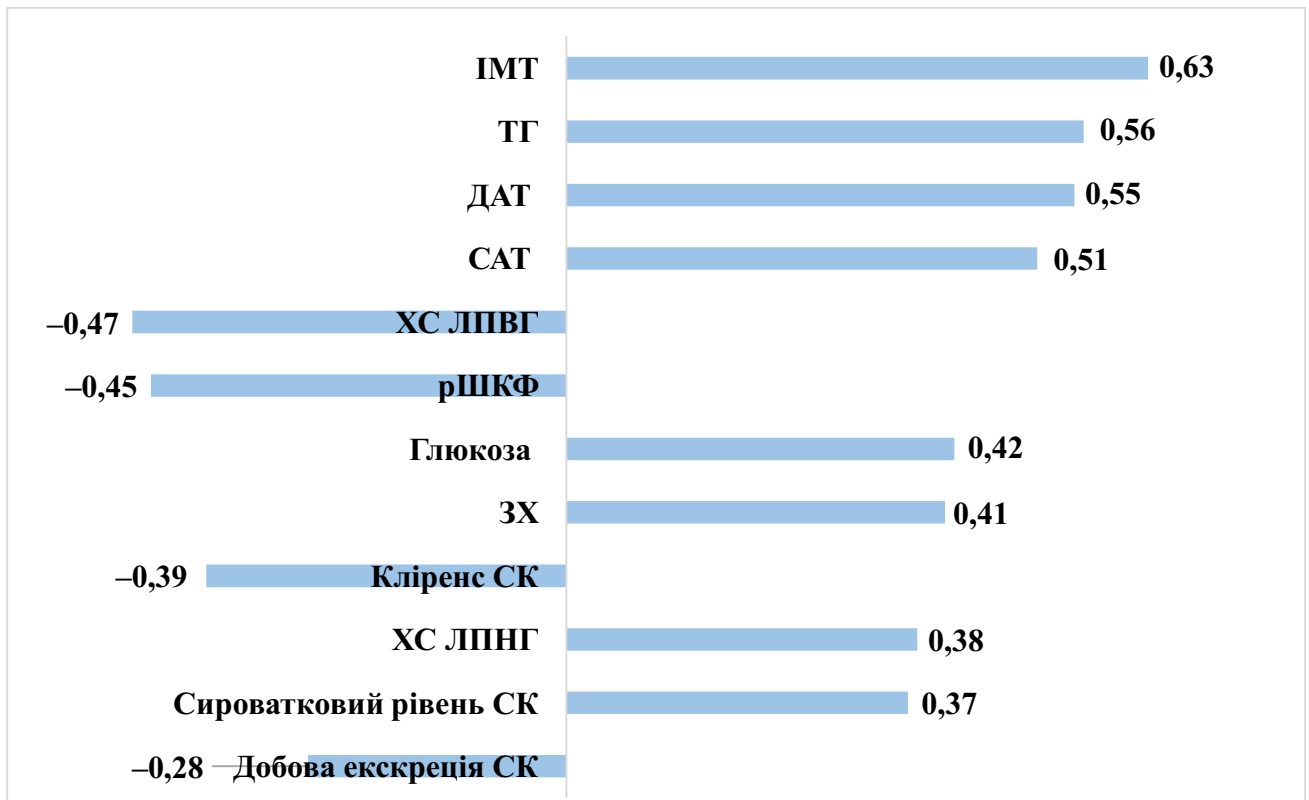


Рисунок 3.6 – Кореляційні взаємозв'язки між mRDCI та метаболічними параметрами у хворих із подагрою

Примітка. Коефіцієнти кореляції Спірмена наведені на початку або в кінці кожного горизонтального стовпчика залежно від зворотнього чи прямого зв'язку між ознаками відповідно. Усі кореляції були статистично значущими ($p \leq 0,001$).

Встановлено, що між mRDCI та метаболічними показниками реєструвались прямі асоціативні достовірні взаємозв'язки з показниками ІМТ, САТ, дисметаболічних змін (сироваткова концентрація глюкози, атерогенних ліпідів (ТГ, ЗХ, ХС ЛПНГ) та СК, а з рівнями ХС ЛПВГ у крові, показниками рШКФ та кліренсу СК – обернені. Щодо добової екскреції СК спостерігалось зворотнє взаємообтяження слабкої сили з mRDCI ($r = -0,28$; $p = 0,001$).

3.4 Особливості клінічного перебігу COVID-19 у пацієнтів з коморбідною подагрою

Пандемія COVID-19 внесла ще один супутній патологічний стан в структуру коморбідності при подагрі, тому ми вважали за доцільне вивчити особливості перебігу даної патології у пацієнтів з коморбідною подагрою. За даними катанамнезу з медичної документації встановлено, що 129 (94,8 %) пацієнтів із подагрою перенесли COVID-19. Більшість хворих із подагрою (n=52 (40,3 %)) мали середній ступінь тяжкості COVID-19, кожен третій (n=37 (28,7 %)) – легкий перебіг, кожен п'ятий (n=28 (21,7 %)) – тяжкий перебіг, а 12 (9,3 %) – критичний перебіг.

Згідно з аналізом розподілу пацієнтів із подагрою за значенням mRDCI (0, 1-2, 3-4 та ≥ 5) та клінічним перебігом SARS-Cov-2 інфекції (легкий, середньої тяжкості, важкий та критичний) спостерігали вищі значення mRDCI за умов більш тяжкого клінічного перебігу COVID-19 (хі-квадрат=53,058; $p < 0,0001$) (рис. 3.7).

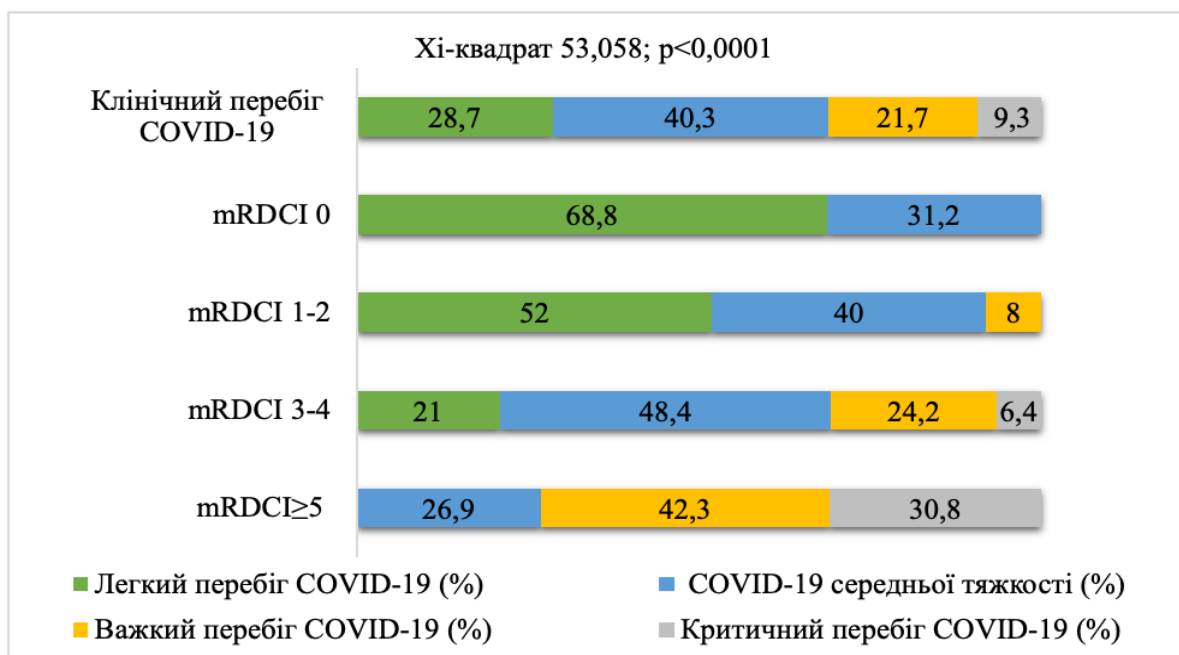


Рисунок 3.7 – Клінічний перебіг COVID-19 у пацієнтів із подагрою залежно від mRDCI (n=129)

Частота верифікації легкого перебігу SARS-CoV-2 інфекції у групі з mRDCI 3-4 була нижча на 31 % та 47,8 % при зіставленні з mRDCI 1-2 та mRDCI 0 відповідно. Проте частота діагностики COVID-19 середнього ступеня тяжкості мала тенденцію, що зростала у напрямку від mRDCI 0 до mRDCI 1-2 на 8,8 % та у групі з mRDCI 2-3 при зіставленні з mRDCI 0 на 17,2 %. Аналогічний тренд збільшення частоти важкого перебігу COVID-19 на 16,2 % та 34,3 % констатували у напрямку від mRDCI 1-2 до mRDCI 3-4 та у групі з mRDCI \geq 5 у порівнянні з mRDCI 1-2 відповідно. Щодо критичного перебігу SARS-CoV-2 інфекції, який був верифікованим лише при значеннях mRDCI \geq 3, причому частка відношення верифікації у групі з mRDCI \geq 5 була на 24,4 % вищою при зіставленні з групою mRDCI 3-4.

Аналогічні закономірності спостерігали при дослідженні зв'язку між сироватковим рівнем СК та клінічним перебігом COVID-19 серед 84 пацієнтів із подагрою. Як з'ясувалося, тяжкий клінічний перебіг COVID-19 пов'язаний з вищим рівнем СК у сироватці (хі-квадрат=37,154; $p < 0,0001$) (рис. 3.8).

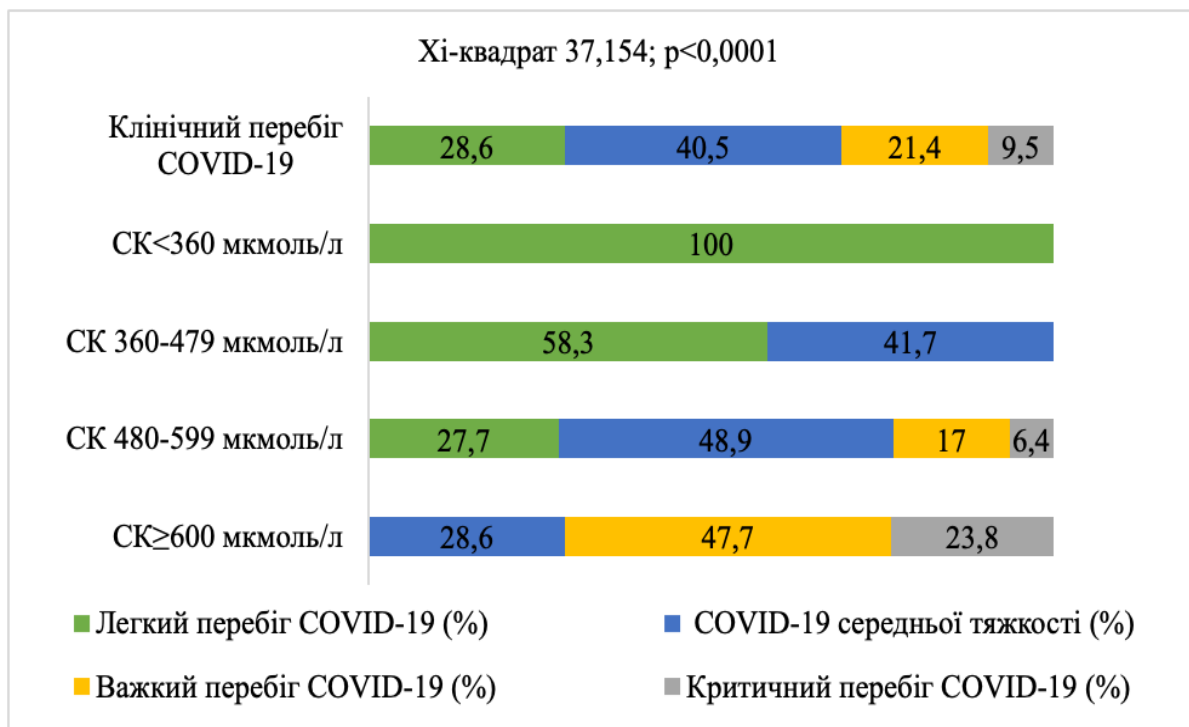


Рисунок 3.8 – Клінічний перебіг COVID-19 у пацієнтів із подагрою (n=84) залежно від сироваткового рівня СК

Легкий перебіг SARS-CoV-2 інфекції виявився нижчим у групі пацієнтів з рівнем СК в межах 480-599 мкмоль/л: на 30,6 % та 72,3 %, ніж за умов наявності діапазону <360 мкмоль/л та 360–479 мкмоль/л відповідно. У напрямку від СК 360–479 мкмоль/л до СК 480–599 мкмоль/л прослідковувалося підвищення частоти верифікації перебігу COVID-19 середнього ступеня тяжкості на 7,2 %, тоді як у напрямку від СК 480–599 мкмоль/л до СК \geq 600 мкмоль/л – зниження на 20,3 % за рахунок частішої діагностики важкого та критичного перебігу COVID-19. Важкий та критичний перебіг SARS-CoV-2 інфекції спостерігали лише при значення СК більше 480 мкмоль/л. Причому, важкий клінічний перебіг верифікували на 30,7 % частіше у групі із СК \geq 600 мкмоль/л у порівнянні з групою із СК 480–599 мкмоль/л, як і критичний – на 17,4 % відповідно.

Ми виявили факт, який відображає складну взаємодію між СК та тяжкістю перебігу COVID-19.

Таким чином, результати проведеного дослідження встановили патологічну роль ГУ щодо прогресування клінічного перебігу захворювання, що характеризується фактом взаємобтяження підвищення рівня СК у сироватці крові та ступенем тяжкості подагри, погіршення функціонального статусу з одночасним дисметаболічним впливом у хворих з коморбідною подагрою.

Висока поширеність та тягар коморбідної патології при подагрі за mRDCI виявляють суттєві взаємообтяжливі асоціації між ГУ і структурою та частотою коморбідних захворювань.

Констатовано, що до детермінантів, які впливають на клінічний спектр перебігу SARS-Cov-2 інфекції у когорті пацієнтів, що взяли участь в дослідженні, можна віднести більший ІК з та вищі значення ГУ.

Результати, описані в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [195, 196, 197, 198, 199, 200].

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЦИРКУЛЮЮЧИХ РІВНІВ АДИПОНЕКТИНУ, ЛЕПТИНУ, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 ТА ІЛ-10 У ПЕРЕБІГУ ПОДАГРИ

4.1 Зв'язок сироваткових рівнів адипонектину, лептину, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-10 з клінічними параметрами подагри

Аналіз отриманих даних продемонстрував, що циркулюючі рівні лептину, адипонектину в осіб контрольної групи та пацієнтів із подагрою достовірно відрізнялися. Медіана сироваткової концентрації адипонектину у хворих із подагрою була у 1,7 рази нижчою у порівнянні з групою практично здорових осіб (9,98 (6,2; 15,62) мкг/мл проти 16,94 (15,08; 21,31) мкг/мл, $p < 0,001$), тоді як лептину – у 2,3 рази вищою (15,95 (10,47; 22,13) нг/мл проти 6,93 (6,16; 8,06) нг/мл відповідно, $p < 0,001$).

Результати нашого дослідження констатували дисбаланс вмісту гормонів жирової тканини. Медіана співвідношення А/Л у пацієнтів із подагрою становила 0,63 (0,28; 1,51), тоді як у практично здорових осіб – 2,65 (1,96; 3,52), і була нижчою у 4,2 рази ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою. Звертаємо увагу, що 44 (32,35 %), 32 (23,53 %) та 60 (44,12 %) пацієнтів із подагрою належали до групи зі співвідношенням $A/L \geq 1,0$, $0,5 \geq A/L < 1,0$ та $A/L < 0,5$ відповідно.

Встановлено, що медіана сироваткової концентрації ІЛ-1 β у хворих із подагрою була у 2,6 рази вищою при зіставленні з групою практично здорових осіб (2,08 (1,3; 2,72) пг/мл проти 0,8 (0,43; 1,13) пг/мл відповідно, $p < 0,001$), циркулюючий вміст ІЛ-8 – у 4,05 рази (14,23 (10,83; 20,73) пг/мл проти 3,51 (2,32; 5,28) пг/мл відповідно, $p < 0,001$), рівень ІЛ-6 – у 5,16 рази (11,57 (5,79; 23,12) пг/мл проти 2,24 (1,19; 3,11) пг/мл відповідно, $p < 0,001$), як і концентрація ІЛ-10 – у 2,7 рази вищою (4,95 (3,16; 7,28) пг/мл проти 1,83 (1,09; 2,23) пг/мл відповідно, $p < 0,001$).

У подальшому проаналізовано цитокиновий профіль залежно від наявності тофусів у хворих із подагрою (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Сироваткові рівні ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, адипонектину, лептину та співвідношення А/Л в осіб контрольної групи та у пацієнтів із подагрою залежно від наявності тофусів

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група (n=31)	Хворі з подагрою без тофусів (n=83)	Хворі з подагрою та тофусами (n=53)
ІЛ-1 β , пг/мл	0,8 (0,43; 1,13)	1,95 \pm 0,97*	2,26 \pm 0,96*
ІЛ-6, пг/мл	2,24 (1,19; 3,11)	7,24 (4,18; 13,03)*	24,64 (15,56; 31,85)*#
ІЛ-8, пг/мл	3,51 (2,32; 5,28)	12,34 (8,43; 16,94)*	20,68 (14,83; 30,83)*#
ІЛ-10, пг/мл	1,83 (1,09; 2,23)	6,35 (4,61; 8,7)*	3,08 (2,51; 4,14)*#
Адипонектин, мкг/мл	16,94 (15,08; 21,31)	11,94 (7,7; 17,25)*	7,58 (5,28; 10,42)*#
Лептин, нг/мл	6,93 (6,16; 8,06)	12,19 (9,07; 18,17)*	21,72 (18,72; 28,85)*#
Співвідношення А/Л	2,65 (1,96; 3,52)	1,07 (0,47; 1,83)*	0,37 (0,19; 0,52)*#
Примітка. * – p<0,05 відносно групи контролю; # – p<0,05 відносно групи хворих із подагрою без тофусів. Кількісні дані у випадку правильного розподілу ознак наведено як середнє значення (M) \pm стандартне відхилення (SD), у випадку неправильного розподілу – як медіана (Me) та її відхилення у вигляді нижнього (25 %) та верхнього (75 %) квантилів: Me (Q25; Q75).			

Нами встановлено достовірну тенденцію до збільшення сироваткових рівнів ІЛ-6 (Н-критерій=102,574; p<0,0001), ІЛ-8 (Н-критерій=93,617; p<0,0001), лептину (Н-критерій=73,152; p<0,0001) у напрямку від групи практично здорових осіб, групи пацієнтів із подагрою без тофусів до групи пацієнтів з наявністю тофусів, тоді як статистично значимий лінійний тренд до зниження вмісту ІЛ-10 у крові (Н-критерій=93,811; p<0,0001), співвідношення А/Л (Н-критерій=77,293; p<0,0001), циркулюючих рівнів адипонектину (Н-критерій=56,698; p<0,0001) відповідно. Щодо сироваткових рівнів ІЛ-1 β простежувалося наступне (Н-критерій=48,754; p<0,0001): циркулюючий вміст ІЛ-1 β у пацієнтів із подагрою без тофусів був лише достовірно підвищений у

2,43 рази ($p < 0,001$) при зіставленні з цим показником у групі контролю, а у пацієнтів з тофусами – у 2,82 рази ($p < 0,001$) відповідно.

Оцінка інтерлейкінового та адипокінового спектру в осіб контрольної групи та пацієнтів із подагрою у залежності від ІМТ засвідчила статистично значимі відмінності між рівнями ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, адипонектину, лептину у сироватці крові та співвідношенням А/Л у групах (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Сироватковий інтерлейкіновий та адипокіновий профіль у осіб контрольної групи та пацієнтів із подагрою залежно від ІМТ

Показник, одиниці вимірювання	Контрольна група ІМТ<30 кг/м ² (n=31)	Хворі з подагрою			
		ІМТ<30 кг/м ² (n=44)	ІМТ 30,0– 34,9 кг/м ² (n=49)	ІМТ 35,0– 39,9 кг/м ² (n=32)	ІМТ \geq 40 кг/м ² (n=11)
ІЛ-1 β , пг/мл	0,8 (0,43; 1,13)	1,67 (1,3; 2,4)*	2,2 (1,21; 2,83)*	2,33 (1,49; 2,93)*	2,69 (1,29; 3,7)*
ІЛ-6, пг/мл	2,24 (1,19; 3,11)	5,19 (3,58; 8,56)*	11,41 (8,1; 21,5)*#	18,4 (11,06; 28,91)*#	30,7 (16,01; 34,28)*#&^
ІЛ-8, пг/мл	3,51 (2,32; 5,28)	10,01 (6,49; 14,07)*	14,3 (11,03; 18,94)*#	18,21 (14,1; 23,03)*#&	22,5 (15,04; 31,83)*#&
ІЛ-10, пг/мл	1,83 (1,09; 2,23)	7,47 (4,95; 9,76)*	4,61 (2,91; 6,83)*#	4,58 (2,86; 5,22)*#	2,59 (2,1; 3,84)*#&^
Адипонектин, мкг/мл	16,94 (15,1; 21,31)	14,68 (10,3; 18,92)*	9,08 (7,58; 13,57)*#	6,74 (4,55; 10,27)*#&	5 (4,1; 5,4)*#&^
Лептин, нг/мл	6,93 (6,16; 8,06)	8,78 (6,87; 11,13)*	16,23 (12,8; 20,56)*#	22,41 (18,7; 29,53)*#&	28,9 (27,02; 30,8)*#&^
Співвідно- шення А/Л	2,65 (1,96; 3,52)	1,84 (1,14; 2,27)*	0,62 (0,41; 1,02)*#	0,26 (0,18; 0,49)*#&	0,18 (0,14; 0,2)*#&^

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно групи контролю; # – $p < 0,05$ відносно хворих із подагрою та ІМТ<30 кг/м²; & – $p < 0,05$ відносно хворих із подагрою та ІМТ 30,0-34,9 кг/м²; ^ – $p < 0,05$ відносно хворих із подагрою та ІМТ 35,0-39,9 кг/м². Кількісні дані наведено як медіана (Ме) та її відхилення у вигляді нижнього (25 %) та верхнього (75 %) квантилів: Ме (Q25; Q75).

Слід звернути увагу, що ми реєстрували достовірно вищу медіану циркулюючих концентрацій ІЛ-10 (у 4,08 рази), ІЛ-8 (у 2,85 рази), ІЛ-6 (у 2,32 рази), ІЛ-1 β (у 2,08 рази), лептину (у 1,27 рази) у хворих із подагрою та ІМТ<30 кг/м² порівняно з особами у контрольній групі, тоді як достовірно

нижче співвідношення А/Л (у 1,44 рази) та сироваткові рівні адипонектину (у 1,15 рази) відповідно.

У групах хворих із подагрою залежно від значень ІМТ (у напрямку від $ІМТ < 30$ кг/м² до $ІМТ \geq 40$ кг/м²) спостерігався суттєвий лінійний тренд до підвищення медіани циркулюючих рівнів лептину (Н-критерій=72,425; $p < 0,0001$), ІЛ-6 (Н-критерій=45,216; $p < 0,0001$), ІЛ-8 (Н-критерій=37,08; $p < 0,0001$), проте зменшення медіани співвідношення А/Л (Н-критерій=75,423; $p < 0,0001$), сироваткового вмісту адипонектину (Н-критерій=51,332; $p < 0,0001$) та ІЛ-10 (Н-критерій=36,098; $p < 0,0001$) відповідно. Слід відмітити, що хоча не було встановлено достовірної різниці сироваткового вмісту ІЛ-1 β між групами за ІМТ у хворих із подагрою, вищі показники цього прозапального ІЛ реєструвалися при збільшенні ступеня ожиріння (Н-критерій=6,039; $p = 0,11$).

На основі кореляційного аналізу було підтверджено, що зростання значення ІМТ асоціюється із збільшенням дисадипокінемії та меншою мірою прозапального інтерлейкінового статусу у хворих із подагрою (рис. 4.1).

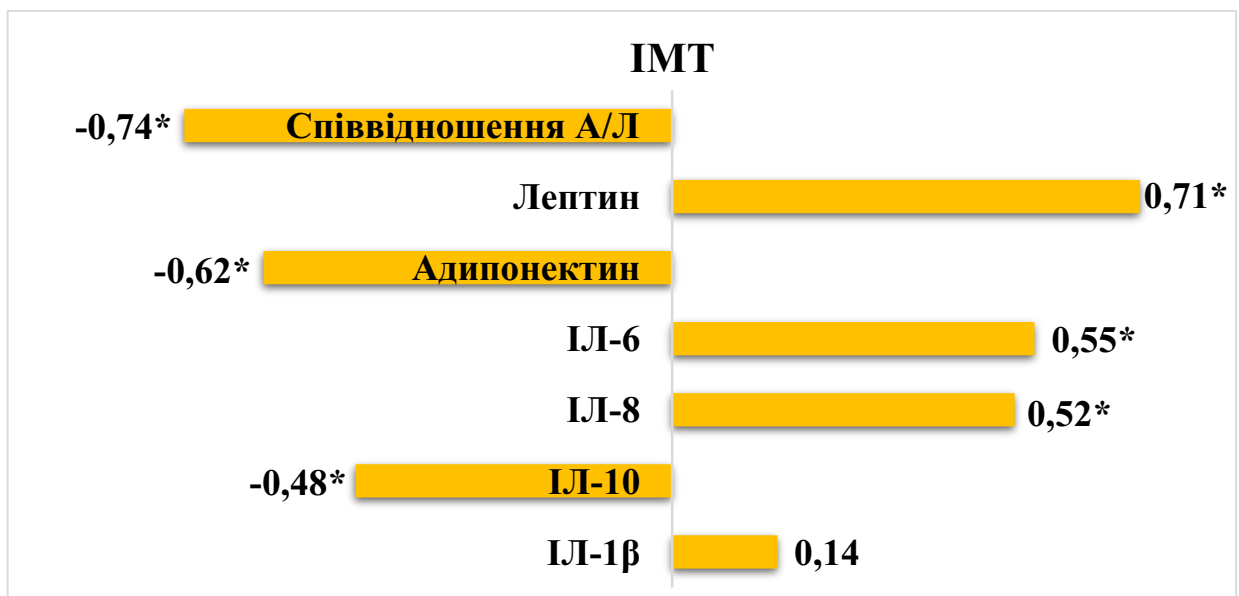


Рисунок 4.1 – Кореляційні взаємозв'язки між ІМТ та інтерлейкіно-адипокіновим профілем у хворих із подагрою (n=136)

Примітка. Коефіцієнти кореляції Спірмена наведені на початку або в кінці кожного горизонтального стовпчика залежно від зворотнього чи прямого зв'язку між ознаками відповідно. * – статистично значущі кореляції ($p < 0,05$).

Встановлено, що між ІМТ та співвідношенням А/Л реєструвались зворотні сильні асоціативні достовірні взаємозв'язки ($r=-0,74$; $p<0,001$), тоді як прямі сильні – між ІМТ та циркулюючими рівнями лептину ($r=0,71$; $p<0,001$). Виявлений зворотній кореляційний зв'язок середньої сили між ІМТ та вмістом адипонектину ($r=-0,62$; $p<0,001$), ІЛ-10 ($r=-0,48$; $p<0,001$) у крові та прямий середньої сили – ІМТ із сироватковими рівнями ІЛ-6 ($r=0,55$; $p<0,001$) та ІЛ-8 ($r=0,52$; $p<0,001$). Для концентрації ІЛ-1 β у сироватці крові не спостерігалось статистично значимого взаємообтяження із ІМТ ($r=0,14$; $p>0,05$).

Нами проведено оцінку сироваткового цитокинового спектру залежно від пуринового профілю у крові та виявлено певні закономірності (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Вміст ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, адипонектину, лептину у сироватці крові та співвідношення А/Л у хворих із подагрою залежно від сироваткового рівня СК

Показник, одиниці вимірювання	СК<360 мкмоль/л (n=30)	360≤СК<479 мкмоль/л (n=33)	480≤СК≤599 мкмоль/л (n=62)	СК≥600 мкмоль/л (n=11)
ІЛ-1 β , пг/мл	1,77 (1,3; 2,82)	1,81 ± 0,79	2,4 (1,14; 2,81)	2,7 ± 0,77*#
ІЛ-6, пг/мл	3,85 (3,39; 9,03)	7,24 (5,95; 13,03)*	17,97 (11,36; 26,54)*#	31,03 (28,35; 35,28)*#&
ІЛ-8, пг/мл	9,14 (6,56; 13,49)	12,34 (9,83; 18,02)*	16,68 (13,12; 22,43)*#	22,01 (17,53; 31,83)*#&
ІЛ-10, пг/мл	7,47 (6,21; 9,45)	5,24 (3,82; 8,14)*	3,93 (2,6; 5,51)*#	2,84 (2,51; 3,82)*#
Адипонектин, мкг/мл	16,85 (11,32; 19,71)	8,97 (6,39; 15,48)*	9,05 (6,04; 11,7)*	5,3 (4,1; 7,59)*#&
Лептин, нг/мл	10,17 (7,4; 13,13)	15,64 (11,6; 20,02)*	20,02 ± 8,88*#	26,02 (18,72; 32,46)*#
Співвідно- шення А/Л	1,91 (1,09; 2,38)	0,67 (0,35; 1,14)*	0,46 (0,23; 1,03)*	0,19 (0,14; 0,41)*#&
Примітка. * – $p<0,05$ відносно групи з СК<360 мкмоль/л; # – $p<0,05$ відносно групи з 360≤СК<479 мкмоль/л; & – $p<0,05$ відносно групи з 480≤СК≤599 мкмоль/л. Кількісні дані у випадку правильного розподілу ознак наведено як середнє значення (M) ± стандартне відхилення (SD), у випадку неправильного розподілу – як медіана (Me) та її відхилення у вигляді нижнього (25 %) та верхнього (75 %) кватилів: Me (Q25; Q75).				

Зі зростанням циркулюючих рівнів ІЛ-6 (Н-критерій=56,375; $p<0,0001$), ІЛ-8 (Н-критерій=35,282; $p<0,0001$) та лептину (Н-критерій=33,071; $p<0,0001$), зменшенням вмісту ІЛ-10 у сироватці крові (Н-критерій=41,532; $p<0,0001$), співвідношення А/Л (Н-критерій=40,304; $p<0,0001$) та сироваткових рівнів адипонектину (Н-критерій=34,039; $p<0,0001$) у хворих із подагрою спостерігалось зростання ГУ. Підвищення вмісту СК у крові, загалом, асоціювалося зі збільшенням на рівні недостовірної тенденції циркулюючих рівнів ІЛ-1 β між чотирма досліджуваними групами (Н-критерій=7,119; $p=0,07$), хоча медіана сироваткового вмісту ІЛ-1 β у групі із $СК\geq 600$ мкмоль/л була у 1,52 рази вищою у порівнянні з контрольованою подагрою ($p<0,05$) та у 1,49 рази вищою при зіставленні з групою із $360\leq СК\leq 479$ мкмоль/л ($p<0,05$).

У хворих із подагрою ми також дослідили асоціацію активності подагри та циркулюючих рівнів адипокінів, інтерлейкінів (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Рівні ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, адипонектину, лептину у сироватці крові та співвідношення А/Л у хворих із подагрою залежно від активності подагри за GAS

Показник, одиниці вимірювання	GAS \leq 4 (n=38)	4<GAS<7 (n=53)	GAS \geq 7 (n=45)
ІЛ-1 β , пг/мл	1,89 \pm 0,88	1,93 \pm 1,01	2,39 \pm 0,96* [#]
ІЛ-6, пг/мл	5,34 (3,51; 9,06)	10,28 (5,86; 18,39)*	26,4 (18,1; 33,17)* [#]
ІЛ-8, пг/мл	11,1 (8,19; 13,54)	13,4 (10,85; 18,02)*	21,06 (14,97; 31,6)* [#]
ІЛ-10, пг/мл	7,18 (6,05; 9,17)	5,24 (3,82; 8,4)*	3,06 (2,4; 4,05)* [#]
Адипонектин, мкг/мл	15,64 (10,03; 19,6)	10,18 (6,39; 15,67)*	7,1 (5; 9,07)* [#]
Лептин, нг/мл	10,91 (8,13; 15,1)	13,5 (9,07; 20,3)*	22,06 (19,7; 29,7)* [#]
Співвідно- шення А/Л	1,43 (0,7; 2,13)	0,97 (0,35; 1,5)*	0,32 (0,18; 0,45)* [#]
Примітка. * – $p<0,05$ відносно групи з GAS \leq 4; # – $p<0,05$ відносно групи з 4<GAS<7. Кількісні дані у випадку правильного розподілу ознак наведено як середнє значення (M) \pm стандартне відхилення (SD), у випадку неправильного розподілу – як медіана (Me) та її відхилення у вигляді нижнього (25 %) та верхнього (75 %) кватилів: Me (Q25; Q75).			

Отримані дані констатували достовірні відмінності всіх досліджуваних рівнів цитокінів між трьома групами хворих за GAS. У хворих з низькою активністю подагри, рівень ІЛ-10 був вищим у 1,37 та у 2,35 рази у порівнянні з хворими з середньою та високою активністю подагри відповідно ($H=51,959$; $p<0,0001$). У пацієнтів з низькою активністю подагри, медіана співвідношення А/Л виявилася у 1,47 та у 4,47 рази вищою при зіставленні з пацієнтами із середньою та високою активністю (H -критерій= $45,88$; $p<0,0001$), як і медіана сироваткових рівнів адипонектину – у 1,53 та у 2,2 рази відповідно (H -критерій= $35,049$; $p<0,0001$).

Протилежні закономірності спостерігали у контексті змін сироваткових рівнів прозапальних інтерлейкінів та лептину залежно від GAS. Так, у пацієнтів з $GAS \geq 7$ циркулюючий вміст ІЛ-6 виявився підвищеним у 2,57 та у 4,94 рази при зіставленні з хворими з $4 < GAS < 7$ та $GAS \leq 4$ (H -критерій= $62,604$; $p<0,0001$), як і вміст лептину у 1,63 та у 2,02 рази (H -критерій= $45,001$; $p<0,0001$), ІЛ-8 – у 1,57 та у 1,9 рази (H -критерій= $38,754$; $p<0,0001$), а також ІЛ-1 β – у 1,24 та у 1,26 рази відповідно (H -критерій= $6,392$; $p=0,04$).

Кореляційний аналіз між активністю подагри та цитокіновим статусом (рис. 4.2) засвідчив наявність достовірного прямого взаємозв'язку середньої сили GAS із сироватковими рівнями ІЛ-6 ($r=0,68$; $p<0,001$), лептином ($r=0,55$; $p<0,001$), ІЛ-8 ($r=0,53$; $p<0,001$) та зворотнього асоціативного зв'язку – GAS із вмістом ІЛ-10 у крові ($r=-0,61$; $p<0,001$), співвідношенням А/Л ($r=-0,57$; $p<0,001$) та циркулюючою концентрацією адипонектину ($r=-0,51$; $p<0,001$). Для рівня ІЛ-1 β у крові не простежувалося статистично значимого кореляційного взаємообтяження із GAS ($r=0,16$; $p>0,05$).

Враховуючи асоціацію GAS з циркулюючими рівнями інтерлейкінів та адипокінів, проаналізовано взаємозв'язок цих цитокінів між собою (табл. 4.5). Констатовано, що у групі з співвідношенням А/Л $<0,5$, медіана циркулюючого вмісту ІЛ-6 виявилася вищою у 1,95 та 4,38 рази порівняно з групою із співвідношенням А/Л 0,5-1 та А/Л ≥ 1 (H -критерій= $63,123$; $p<0,0001$), як і рівень ІЛ-8 у 1,23 та у 1,95 рази відповідно (H -критерій= $48,697$; $p<0,0001$).

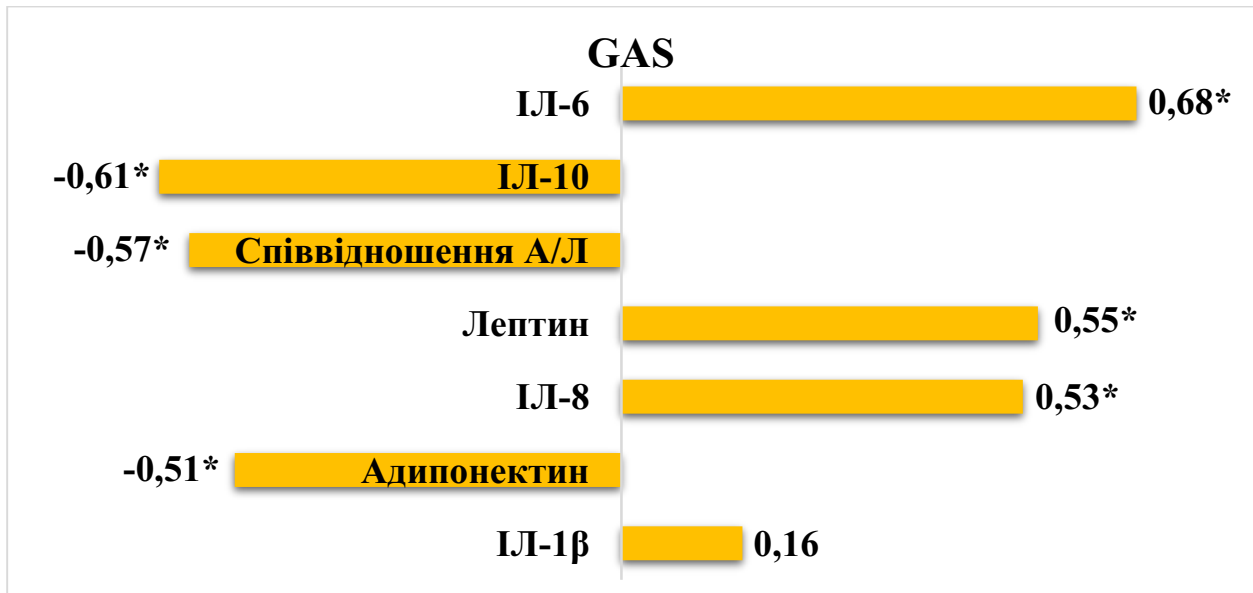


Рисунок 4.2 – Кореляційні взаємозв'язки між активністю подагри (GAS) та інтерлейкіно-адипокіновим профілем у хворих із подагрою (n=136)

Примітка. Коефіцієнти кореляції Спірмена наведені на початку або в кінці кожного горизонтального стовпчика залежно від зворотнього чи прямого зв'язку між ознаками відповідно. * – статистично значущі кореляції (p<0,05).

Таблиця 4.5 – Сироваткові рівні ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-8, та ІЛ-10 залежно від ступеня дисадипокінемії у хворих із подагрою

Показник, одиниці вимірювання	Співвідношення А/Л \geq 1 (n=44)	Співвідношення А/Л 0,5-1 (n=32)	Співвідношення А/Л<0,5 (n=60)
ІЛ-1β, пг/мл	1,87 \pm 0,86	2,09 \pm 1,14	2,25 \pm 0,98*
ІЛ-6, пг/мл	5,08 (3,63; 8,74)	11,41 (8,06; 18,1)*	22,28 (14,51; 30,58)*#
ІЛ-8, пг/мл	9,83 (7,05; 13,15)	15,62 (12,34; 17,64)*	19,22 (14,58; 27,01)*#
ІЛ-10, пг/мл	7,42 (5,41; 9,45)	5,27 (3,7; 6,37)*	3,14 (2,53; 4,67)*#

Примітка. * – p<0,05 відносно групи із співвідношенням А/Л \geq 1; # – p<0,05 відносно групи із співвідношенням А/Л 0,5-1. Кількісні дані у випадку правильного розподілу ознак наведено як середнє значення (M) \pm стандартне відхилення (SD), у випадку неправильного розподілу – як медіана (Me) та її відхилення у вигляді нижнього (25 %) та верхнього (75 %) квантилів: Me (Q25; Q75).

Слід зазначити, що підвищення сироваткової концентрації ІЛ-1β пов'язане зі зменшенням співвідношення А/Л на рівні недостовірної тенденції між трьома групами (Н-критерій=4,499; p=0,1), хоча медіана вмісту ІЛ-1β у

крові статистично відрізнялася лише між групою із співвідношенням $A/L \geq 1$ та $A/L < 0,5$ (Н-критерій=4,693; $p=0,03$).

У хворих із фізіологічним співвідношенням A/L , рівень ІЛ-10 був вищим у 1,41 та у 2,36 рази при зіставленні з групою із співвідношенням $A/L 0,5-1$ та $A/L < 0,5$ відповідно (Н-критерій=53,331; $p < 0,0001$).

Оцінка результатів кореляційного аналізу показника дисадипокінемії з циркулюючими цитокінами показала зворотній сильний взаємозв'язок співвідношення A/L із сироватковими рівнями ІЛ-6 ($r=-0,75$; $p < 0,001$), зворотній середньої сили – із ІЛ-8 ($r=-0,66$; $p < 0,001$), зворотній слабкої сили – із ІЛ-1 β ($r=-0,12$; $p > 0,05$), але прямий середньої сили – із ІЛ-10 ($r=0,68$; $p < 0,001$) (рис. 4.3).

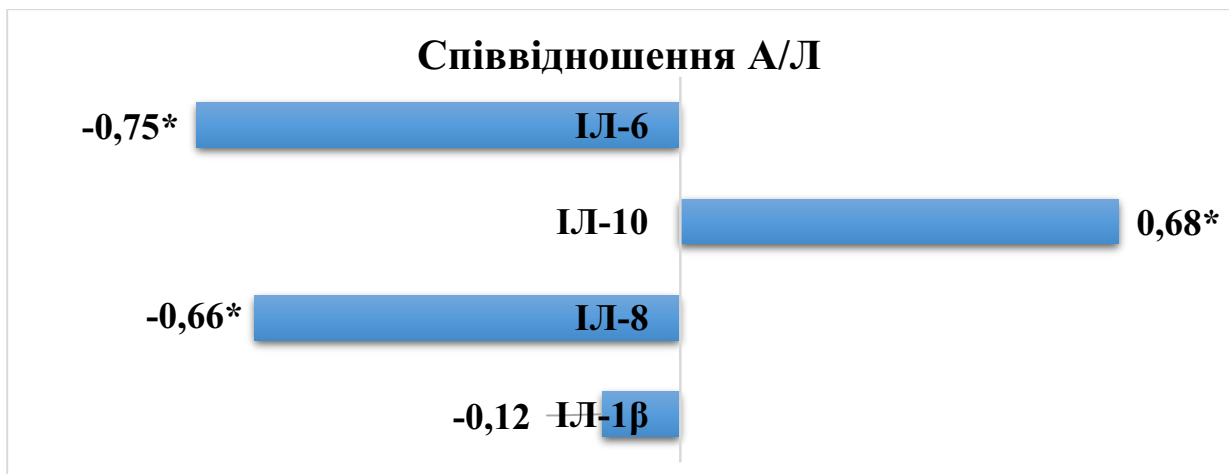


Рисунок 4.3 – Кореляційні взаємозв'язки між співвідношенням A/L та інтерлейкіновим профілем у хворих із подагрою ($n=136$)

Примітка. Коефіцієнти кореляції Спірмена наведені на початку або в кінці кожного горизонтального стовпчика залежно від зворотнього чи прямого зв'язку між ознаками відповідно. * – статистично значущі кореляції ($p < 0,05$).

Отже, з посиленням дисадипокінемії за показником співвідношення A/L простежувалось достовірно зростання сироваткових рівнів прозапальних ІЛ-6, ІЛ-8 та зниження протизапального ІЛ-10 у пацієнтів із подагрою.

Для ідентифікації незалежних факторів, що збільшують активність подагри був проведений багатофакторний регресійний аналіз. Після

виключення мультиколінеарних чинників, серед можливих предикторів GAS були обрані вік, тривалість недуги, затримка встановлення діагнозу подагра, циркулюючий вміст СК, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 й адипонектин.

Отримані дані багатофакторного регресійного аналізу показали, що незалежними інформативними предикторами підвищення активності подагри за GAS були наступні показники: сироваткові рівні СК ($\beta=0,77$; $p<0,001$) та ІЛ-6 ($\beta=0,21$; $p<0,001$). Вищевказані предиктори за величиною коефіцієнта детермінації ($R^2=0,836$) охоплюють 83,6 % дисперсії залежної змінної (GAS). Крім того, значення коефіцієнту Фішера та його значимість ($F=338,94$; $p<0,00001$) підтверджує інформативність запропонованої моделі (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Предиктори активності подагри (GAS) за результатами багатофакторного регресійного аналізу

Назва предикторів	Коефіцієнт регресії (β)	Стандартна похибка (β)	Коефіцієнт регресії (B)	Стандартна похибка B	Значення, p
Константа			-2,299	0,366	0,000000
Сироватковий рівень СК	0,768	0,045	0,015	0,001	0,000000
Циркулюючий вміст ІЛ-6	0,21	0,045	0,037	0,008	0,000007
Примітка. Коефіцієнт детермінації Нейджелкерка $R^2=0,836$. $F(2,133)=338,94$; $p<0,00001$; стандартна похибка оцінки моделі: 0,767.					

За даними графічного аналізу більшість фактичних та прогностичних значень групуються відносно лінії регресії без вираженого розсіювання, що є підтвердженням достовірності такої моделі (рис. 4.4).

Отже, підвищення сироваткових рівнів прозапальних ІЛ-6, ІЛ-8, лептину, зниження протизапальних ІЛ-10, адипонектину, а також співвідношення А/Л асоціювалось із тофусною подагрою, порушенням пуринового профілю крові, збільшенням активності подагри та ІМТ. Поглиблення дисадипокінемії було пов'язане з прозапальним інтерлейкіновим статусом. За результатами багатофакторного регресійного аналізу встановлено, що підвищення

сироваткових рівнів СК та ІЛ-6 мають прогностичне значення у підвищенні активності подагри.

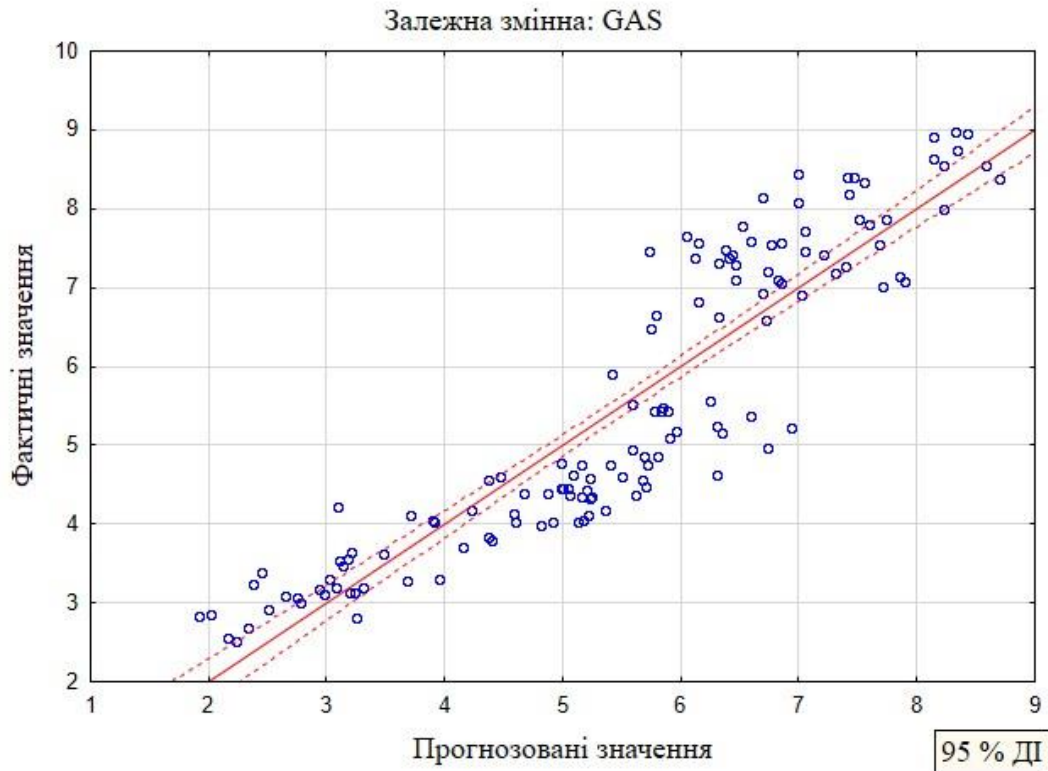


Рисунок 4.4 – Графік розсіювання фактичних та прогнозованих значень GAS відносно лінійної регресії з 95 % ДІ

4.2 Вплив рівнів адипонектину, лептину, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, та ІЛ-10 у сироватці крові на коморбідний статус у пацієнтів із подагрою

З метою встановлення особливостей зв'язку коморбідного статусу із цитокіновим профілем було досліджено сироваткові рівні інтерлейкінів та адипокінів у групах пацієнтів із подагрою залежно від значень mRDCI (табл. 4.7).

Простежувалася тісна асоціація циркулюючих рівнів гормонів жирової тканини та коморбідним статусом. У хворих із подагрою концентрація адипонектину в сироватці крові мала тенденцію до зниження ($p < 0,001$), тоді як вміст лептину – протилежну тенденцію ($p < 0,001$) залежно від ступеня ІК (у

напрямку від без коморбідності до високого ступеня ІК). Співвідношення А/Л знижувалося у напрямку від mRDCI 0, mRDCI 1-2, mRDCI 3-4 до mRDCI \geq 5 (на 43,07 %, 58,26 % та 54,17 % відповідно).

Таблиця 4.7 – Рівні ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, адипонектину, лептину у сироватці крові у хворих із подагрою та їх зв'язок із mRDCI

Показник, одиниці вимірювання	mRDCI 0 (n=20)	mRDCI 1-2 (n=28)	mRDCI 3-4 (n=62)	mRDCI \geq 5 (n=26)
ІЛ-1 β , пг/мл	1,4 (1,08; 2,16)*	1,68 (1,49; 2,37)*	2,21 (1,22; 2,93)*	2,69 (2,2; 3,06)*#&
ІЛ-6, пг/мл	3,97 (3,24; 5,14)*	5,72 (3,87; 8,23)*#	15,28 (10,06; 25,42)*#&	26,54 (19,94; 30,42)*#&^
ІЛ-8, пг/мл	8,14 (5,93; 9,6)*	9,59 (8,2; 12,9)*#	17,06 (13,54; 21,59)*#&	21,18 (15,6; 33,16)*#&^
ІЛ-10, пг/мл	8,61 (6,53; 9,95)*	8,2 (5,13; 10,17)*	4,05 (2,86; 6,05)*#&	2,89 (2,36; 4,55) *#&^
Адипонектин, мкг/мл	15,71 (13,26; 20,18)	10,54 (8,94; 18,8)*#	9,21 (6,35; 12,64)*#&	5,28 (3,21; 7,1)*#&^
Лептин, нг/мл	7,48 (6,38; 9,01)	10,98 (8,67; 15,37)*#	18,98 (13,8; 22,82)*#&	31,4 (19,7; 36,07)*#&^
Співвідношення А/Л	2,02 (1,86; 2,39)*	1,15 (0,68; 1,69)*#	0,48 (0,28; 1,01)*#&	0,18 (0,09; 0,29)*#&^
Примітка. * – статистично вірогідна різниця порівняно з контрольною групою (p<0,05); # – статистично вірогідна різниця порівняно з підгрупою пацієнтів із подагрою та mRDCI 0 (p<0,05); & – статистично вірогідна різниця порівняно з групою із mRDCI 1-2 (p<0,05); ^ – статистично вірогідна різниця порівняно з групою із mRDCI 3-4 (p<0,05). Кількісні дані наведено як медіана (Me) та її відхилення у вигляді нижнього (25 %) та верхнього (75 %) квантилів: Me (Q25; Q75).				

При проведенні кореляційного аналізу (рис. 4.5, 4.6) з'ясувалося, що у хворих із подагрою між mRDCI та циркулюючим рівнем лептину спостерігався прямий сильний зв'язок ($r=0,83$; $p<0,001$), тоді як між mRDCI та співвідношенням А/Л – зворотній сильний зв'язок ($r=-0,8$; $p<0,001$). А у випадку з адипонектином коефіцієнт кореляції з mRDCI був також зворотній, але середньої сили ($r=-0,65$; $p<0,001$).

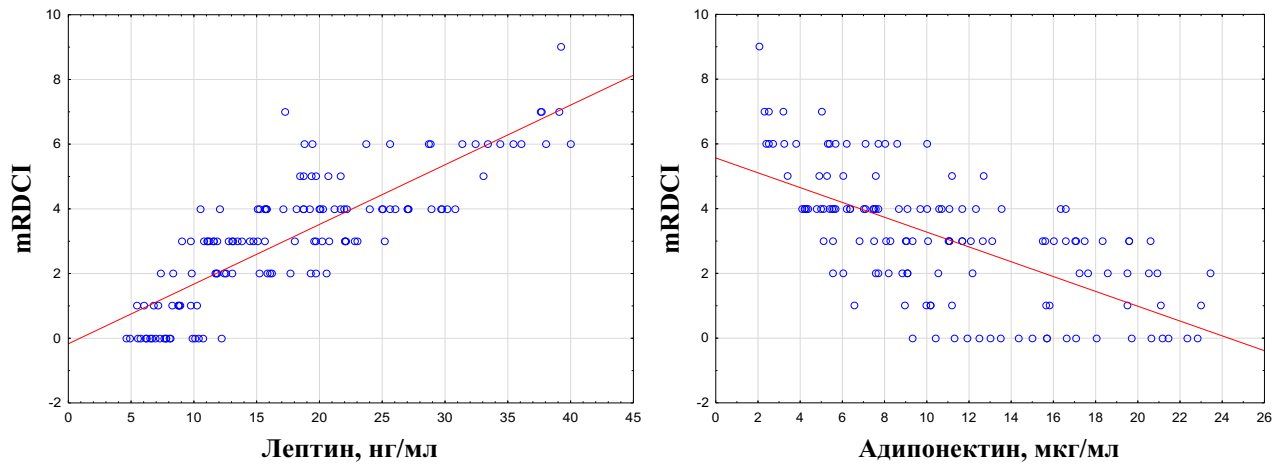


Рисунок 4.5 – Кореляційний зв'язок між mRDCI та сироватковими рівнями лептину ($r=0,83$; $p<0,001$), адипонектину ($r=-0,65$; $p<0,001$)

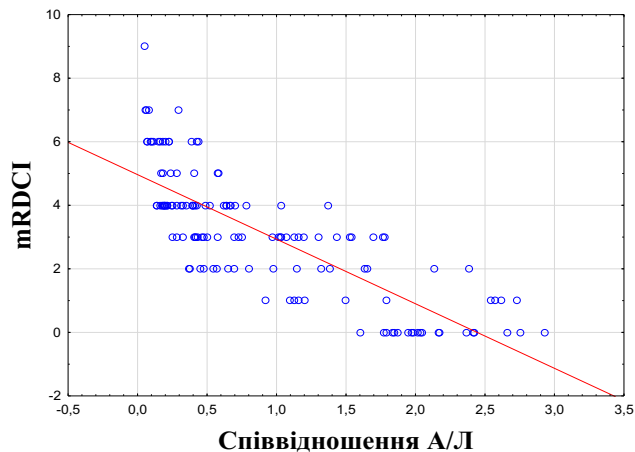


Рисунок 4.6 – Кореляційний зв'язок між mRDCI та співвідношенням А/Л ($r=-0,8$; $p<0,001$)

Проведено порівняльне дослідження сироваткового рівня інтерлейкінового профілю у пацієнтів із подагрою у наступній частині дослідження (див. табл. 4.7).

Нами відзначено стійку тенденцію до зростання циркулюючих рівнів прозапальних ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, але зниження протизапального ІЛ-10 при вищому значенні mRDCI у хворих із подагрою. Виявилося, що ІЛ-1 β зростає на 20 %, 31,55 %, 21,72 % у напрямку від mRDCI 0, mRDCI 1-2, mRDCI 3-4 до

mRDCI \geq 5, ІЛ-6 – на 44,08 %, 67,13 %, 73,69 %, ІЛ-8 – на 17,81 %, 77,89 %, 24,15 %, тоді як ІЛ-10 знижується на 4,76 %, 50,61 % та 28,64 % відповідно.

Ретельна оцінка взаємообтяження між коморбідним статусом та прозапальними інтерлейкінами (рис. 4.7, 4.8) засвідчила наявність достовірного прямого сильного асоціативного зв'язку mRDCI з концентрацією ІЛ-6 у сироватці крові ($r=0,7$; $p<0,0001$), середньої сили – з ІЛ-8 ($r=0,56$; $p<0,0001$), а взаємозв'язок слабкої сили – з ІЛ-1 β ($r=0,24$; $p=0,005$).

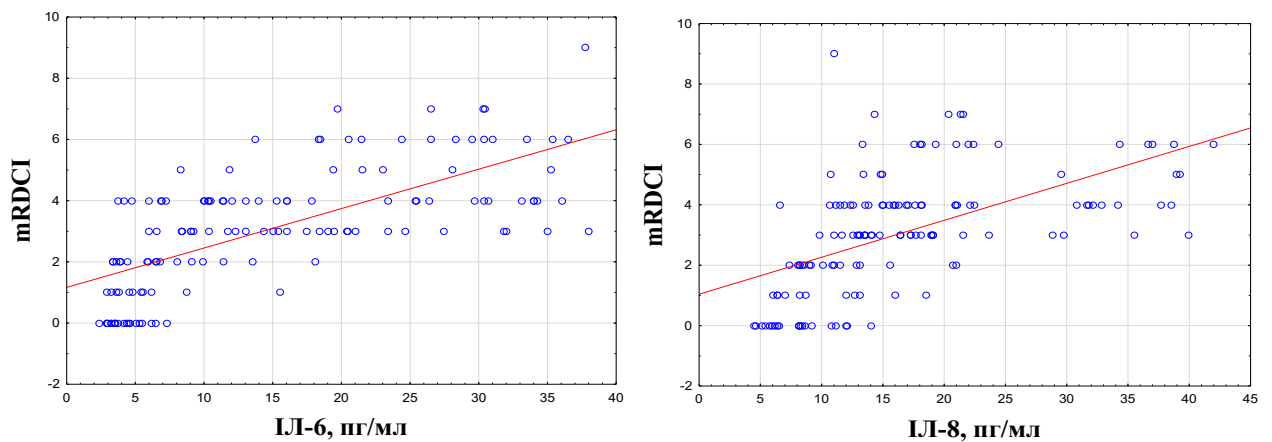


Рисунок 4.7 – Кореляційний зв'язок між mRDCI та сироватковими рівнями ІЛ-6 ($r=0,7$; $p<0,001$) та ІЛ-8 ($r=0,56$; $p<0,001$)

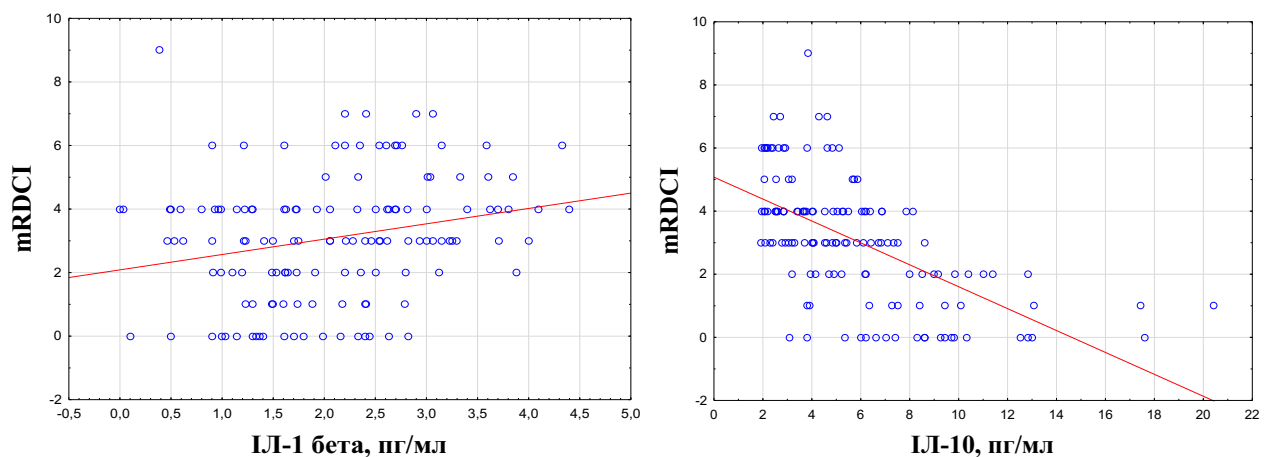


Рисунок 4.8 – Кореляційний зв'язок між mRDCI та циркулюючим вмістом ІЛ-1 β ($r=0,24$; $p=0,005$), ІЛ-10 ($r=-0,59$; $p<0,001$)

Достовірні зворотні асоціативні зв'язки середньої сили спостерігалися між mRDCI та протизапальним ІЛ-10 ($r=-0,59$; $p<0,001$) (див. рис. 4.8).

Таким чином, підвищення сироваткових рівнів прозапальних ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, лептину та зниження протизапальних ІЛ-10, адипонектину, а також співвідношення А/Л відображає запальний тягар у пацієнтів із подагрою та вищим mRDCI.

Результати, описані в даному розділі, опубліковані в науковій праці автора [201].

РОЗДІЛ 5

**ВПЛИВ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ПОДАГРИ,
ІНДЕКСУ КОМОРБІДНОСТІ ТА ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ НА
ЯКІСТЬ ЖИТТЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОДАГРОЮ**

Оцінка якості життя є важливою кінцевою точкою у дослідженнях у галузі охорони здоров'я, що дозволяє зрозуміти наслідки недуги та лікування. Термін «якість життя, що пов'язана зі здоров'ям» часто описується як: «міра впливу хвороби, травми, лікування на інвалідність, повсякденне функціонування, сприйняття захворювання, можливості пацієнта, а також вплив здоров'я на здатність людини жити повноцінним життям [202].

З огляду на це, проведено оцінку якості життя серед хворих із подагрою та практично здорових осіб за опитувальником SF-36 з метою стратифікації факторів, які на неї впливають.

Ретельний аналіз показників якості життя у пацієнтів із подагрою виявив зниження усіх складових за опитувальником SF-36 (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Результати оцінки якості життя у пацієнтів із подагрою залежно від значення mRDCI та у групі контролю за опитувальником SF-36

Показник	Група контролю (n=31)	Когорта пацієнтів із подагрою (n=136)	Пацієнти з подагрою та mRDCI 0 (n=20)	Пацієнти з подагрою та mRDCI 1-2 (n=28)	Пацієнти з подагрою та mRDCI 3-4 (n=62)	Пацієнти з подагрою та mRDCI ≥5 (n=26)
1	2	3	4	5	6	7
ФКЗ	54,66 ± 4,12	35,25 ± 6,84*	41,26 ± 6,01*	38,27 ± 6,07*	34,15 ± 6,02*#&	29,93 ± 5,05*#&^
ПКЗ	50,1 ± 7,21	41,54 ± 5,47*	44,10 ± 5,72*	43,3 ± 5,42*	41,15 ± 5,14*#	38,7 ± 4,86*#&^
ФФ	89 ± 5,63	47,18 ± 13,6*	55,53 ± 8,8*	51,43 ± 8,7*	46,05 ± 14,37*#&	39,23 ± 14,4*#&^
РФФ	86,67 ± 12,69	29,26 ± 17,95*	40,79 ± 17,1*	33,93 ± 15,54*	27,82 ± 17*#	19,23 ± 17,76*#&^
ІБ	93,73 ± 11,81	38,46 ± 13,7*	44,42 ± 8,79*	41,28 ± 12,01*	37,32 ± 15,65*#	33,77 ± 11,61*#&

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6	7
ЗЗ	79,87 ± 13,07	45,36 ± 18,89*	47,21 ± 19,48*	46,68 ± 17,88*	44,98 ± 18,73*	43,46 ± 20,7*
ЖА	67,67 ± 15,85	42,68 ± 10,22*	47,63 ± 13,78*	45,07 ± 10,08*	42,1 ± 8,71*	37,88 ± 8,85*#&^
СФ	88,75 ± 11,99	51,47 ± 10,73*	52,95 ± 10,79*	52,28 ± 10,92*	51,66 ± 11,25*	49,04 ± 9,3*
РЕФ	80,0 ± 16,61	33,33 ± 23,39*	40,35 ± 23,78*	36,9 ± 22,84*	32,26 ± 24,12*	26,92 ± 21,12*
ПЗ	73,07 ± 16,87	58,76 ± 10,88*	60,21 ± 10,87*	59,43 ± 10,87*	58,52 ± 11,11*	57,54 ± 10,79*
Примітка. * – статистично вірогідна різниця у порівнянні з контрольною групою (p<0,05); # – статистично вірогідна різниця порівняно з групою пацієнтів із mRDCI 0 (p<0,05); & – статистично вірогідна різниця порівняно з групою пацієнтів із mRDCI 1-2 (p<0,05); ^ – статистично вірогідна різниця порівняно з групою пацієнтів із mRDCI 3-4 (p<0,05). Кількісні дані наведено як середнє значення (M) ± стандартне відхилення (SD).						

У цілому, фізичне здоров'я у хворих із подагрою було порушено більше, адже значення сумарного ФКЗ опитувальника SF-36 було нижче на 15,14 %, ніж ПКЗ. Серед показників ФКЗ найнижчі значення спостерігалися у параметрах рольового фізичного функціонування та інтенсивності болю, що підтверджує фізичні обмеження у повсякденній роботі, а серед категорій ПКЗ – у доменах рольового емоційного функціонування та життєвої активності, що демонструє обмеження життєдіяльності через погіршення емоційного стану.

За результатами дослідження виявлено, що всі показники шкали SF-36 були достовірно нижчі в групі із подагрою при зіставленні з групою практично здорових осіб (рис. 5.1). За віком та статтю групи суттєво не відрізнялися (p>0,05). Щодо сумарного ФКЗ та його компонентів прослідковується наступне: показники ФКЗ у хворих із подагрою мали гірші значення у порівнянні з групою контролю на 35,5 % (p<0,0001), як і рольового фізичного функціонування – на 66,2 % інтенсивності болю – на 58,9 % (p<0,0001), фізичного функціонування – на 47 % (p<0,0001), та загального стану здоров'я – на 43,2 % (p<0,0001). Сумарний ПКЗ у пацієнтів із подагрою був нижчим у порівнянні з практично здоровими особами на 17,1 % (p<0,0001). Схожа

тенденція спостерігалася і у складових ПКЗ: рольове емоційне функціонування – на 58,3 % ($p<0,0001$), соціальне функціонування – на 42 % ($p<0,0001$), життєва активність – на 36,9 % ($p<0,0001$), та психологічне здоров'я – на 19,6 % ($p<0,0001$) відповідно.

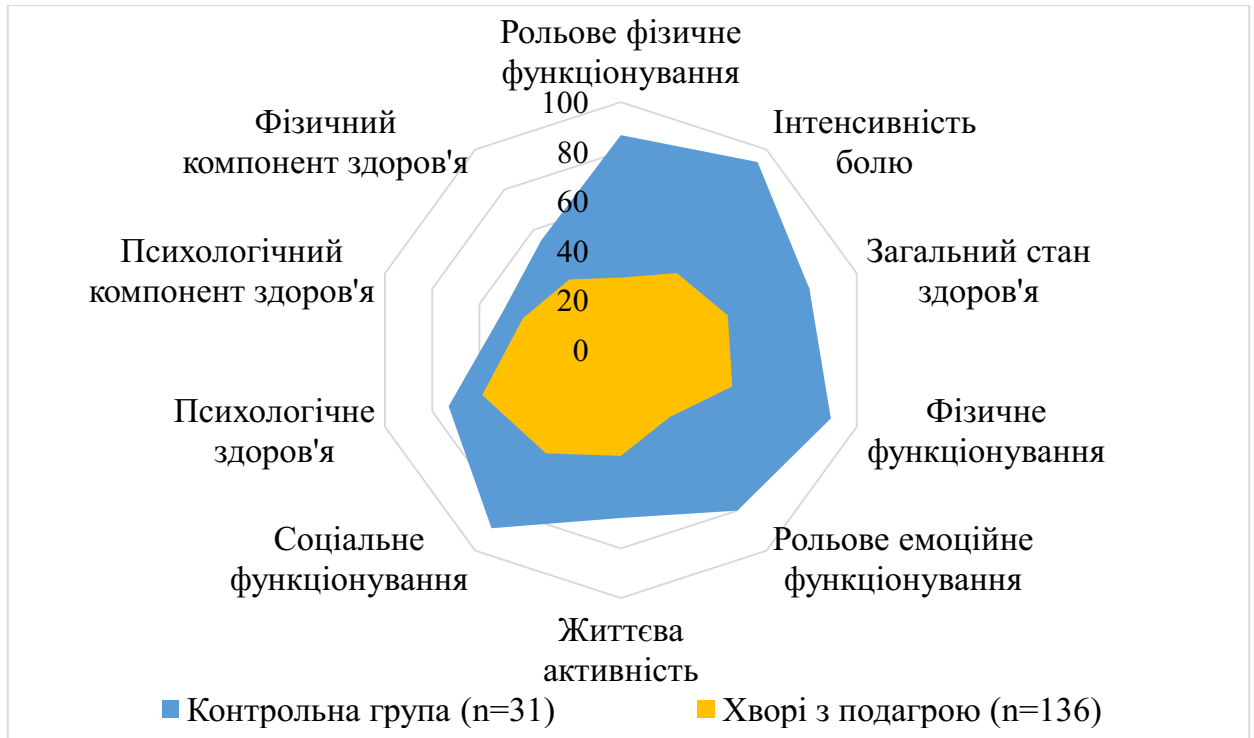


Рисунок 5.1 – Показники середніх значень усіх доменів якості життя за опитувальником SF-36 у досліджуваних групах

При проведенні аналізу взаємозв'язків виявлено достовірну залежність між клінічним перебігом подагри, метаболічними показниками, цитокіновим профілем та якістю життя за SF-36 у хворих із подагрою (рис. 5.2, 5.3).

Асоціативні кореляційні взаємообтяження між SF-36 ФКЗ та клініко-лабораторними характеристиками подагри, загалом, були зворотніми та середньої сили (рис. 5.2). З підвищенням загальної кількості уражених суглобів ($r=-0,63$; $p<0,001$), значень сироваткового рівня СК ($r=-0,59$; $p<0,001$), частоти загострень подагри за останні 12 місяців ($r=-0,53$; $p<0,001$), кількості тофусів ($r=-0,46$; $p<0,001$), СРБ ($r=-0,41$; $p<0,001$) та ШОЕ ($r=-0,26$; $p<0,001$) знижувався

показник SF-36 ФКЗ. Це свідчить про гірший ступінь функціональних порушень у повсякденному житті у хворих з вищою активністю подагри за GAS ($r=-0,57$; $p<0,001$).

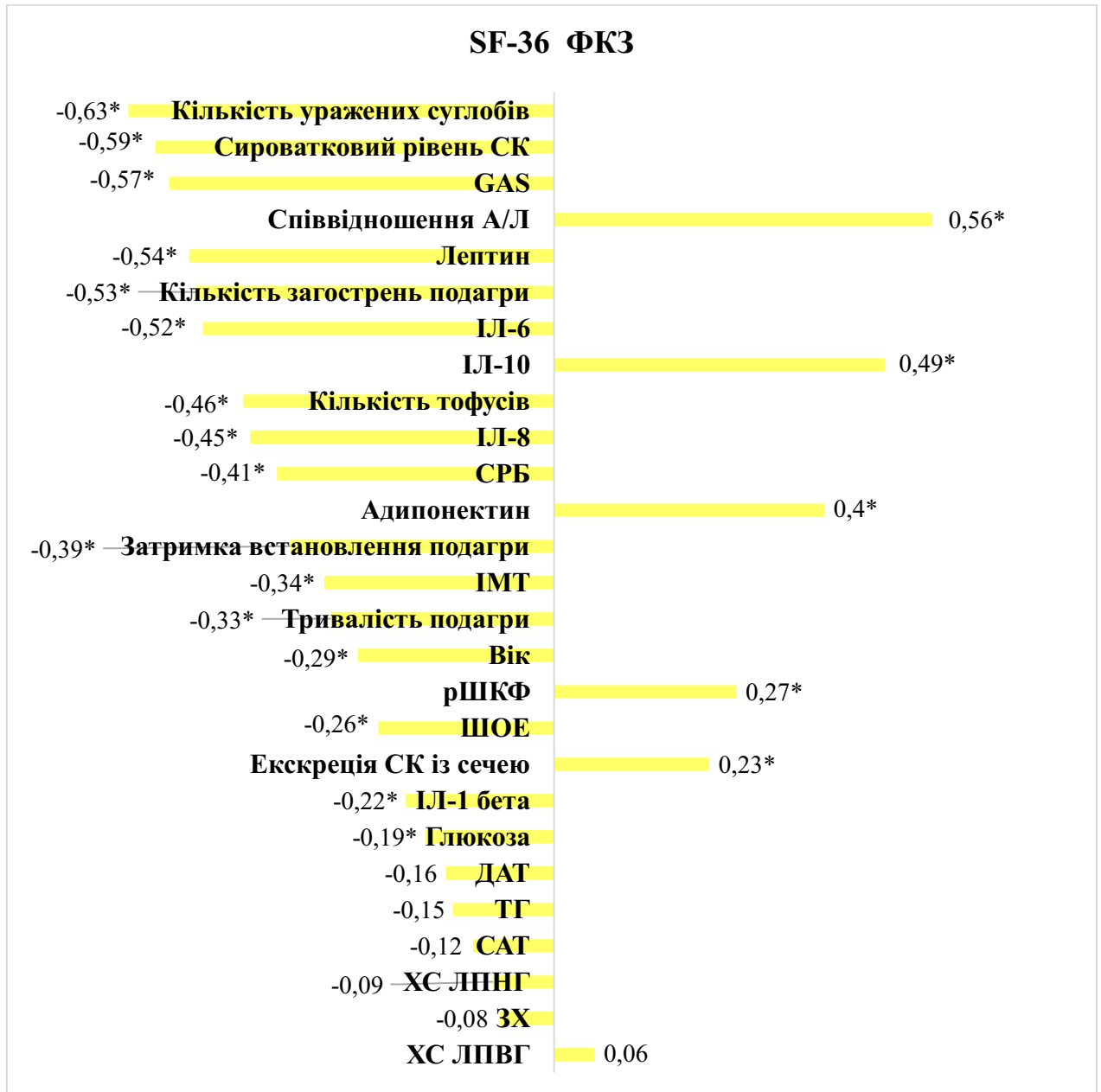


Рисунок 5.2 – Кореляційний аналіз між сумарним ФКЗ за шкалою якості життя SF-36 та віком, клініко-лабораторними характеристиками подагри, метаболічними показниками, цитокіновим профілем

Примітка. Коефіцієнти кореляції Спірмена наведені на початку або в кінці кожного горизонтального стовпчика залежно від зворотнього чи прямого зв'язку між ознаками відповідно. * – статистично значущі кореляції ($p<0,05$).

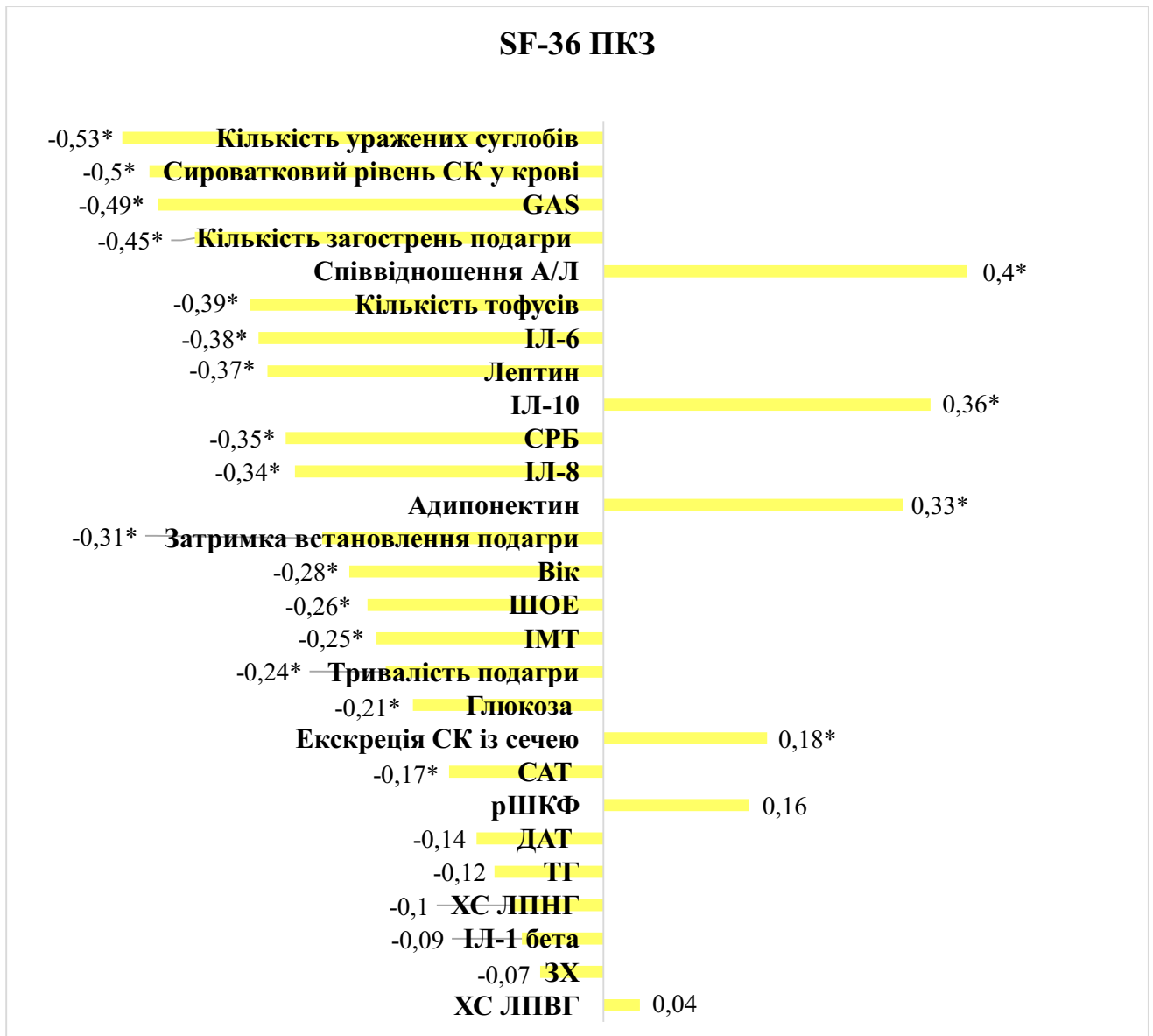


Рисунок 5.3 – Кореляційний аналіз між сумарним ПКЗ за шкалою якості життя SF-36 та віком, клініко-лабораторними характеристиками подагри, метаболічними показниками, цитокіновим профілем

Примітка. Коефіцієнти кореляції Спірмена наведені на початку або в кінці кожного горизонтального стовпчика залежно від зворотнього чи прямого зв'язку між ознаками відповідно. * – статистично значущі кореляції ($p < 0,05$).

Щодо цитокінового профілю, а саме: співвідношення А/Л, сироваткових концентрацій ІЛ-10 й адипонектину спостерігалось пряме взаємообтяження середньої сили з SF-36 ФКЗ ($r=0,56$; $r=0,49$; $r=0,4$; $p < 0,001$ відповідно), тоді як зворотнє середньої та слабкої сили – між рівнем лептину, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-1 β з SF-36 ФКЗ ($r=-0,54$; $r=-0,52$; $r=-0,45$; $p < 0,001$; $r=-0,22$; $p < 0,05$ відповідно). Таким

чином, підвищення прозапальних цитокінів (лептину, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-1 β) та зниження протизапальних біомаркерів (адипонектину, співвідношення А/Л, ІЛ-10) у контексті неконтрольованого хронічного запального процесу погіршує ФКЗ.

Оцінка взаємообтяження якості життя та метаболічних параметрів засвідчив наявність суттєвого зворотнього асоціативного зв'язку ФКЗ із ІМТ, сироватковим рівнем глюкози та прямого – ФКЗ із рШКФ та добовою екскрецією СК із сечею. Виявлений недостовірний зворотній кореляційний взаємозв'язок між ФКЗ та показниками АТ, атерогенними ліпідами.

Стосовно немодифікуючих факторів, таких як тривалість подагри та вік, також простежувався їх від середнього до слабкого зворотній кореляційний зв'язок із ФКЗ.

Оцінка значень опитувальника якості життя SF-36 ПКЗ показала, загалом, середній зворотній кореляційний взаємозв'язок із клініко-лабораторними параметрами подагри (рис. 5.3), а саме: кількістю уражених суглобів ($r=-0,53$; $p<0,001$), сироватковим рівнем СК ($r=-0,5$; $p<0,001$), активністю подагри за GAS ($r=-0,49$; $p<0,001$), частою загострень недуги за останній рік ($r=-0,45$; $p<0,001$) кількістю тофусів ($r=-0,39$; $p<0,001$), СРБ ($r=-0,35$; $p<0,001$) та слабкий зворотній – із ШОЕ. Наші дані аналізу свідчать про те, що неконтрольований клініко-лабораторний перебіг подагри погіршує ПКЗ у досліджуваній когорті.

Встановлено, що хронічне запалення, опосередковане дисадипокінемією, підвищенням про- та зниженням протизапальних факторів, негативно впливає на ПКЗ у пацієнтів із подагрою, про що свідчили достовірні зв'язки ($p<0,001$) між ПКЗ та сироватковими концентраціями цитокінів, при цьому з рівнями ІЛ-6 ($r=-0,38$), лептину ($r=-0,37$), ІЛ-8 ($r=-0,34$) – зворотні асоціативні взаємозв'язки, а зі співвідношенням А/Л ($r=0,4$), рівнями ІЛ-10 ($r=0,36$) й адипонектину ($r=0,33$) – прямі.

Слід зазначити, що зі збільшенням віку хворого та тривалості подагри показник ПКЗ зменшується, що може бути причиною тривожних станів та частих депресій.

Щодо метаболічних параметрів, спостерігалися статистично значимі ($p < 0,05$) асоціативні зворотні зв'язки слабкої сили ПКЗ із ІМТ ($r = -0,25$), рівнем глюкози у крові ($r = -0,21$), САТ ($r = -0,17$), але прямі – із добовою екскрецією СК із сечею ($r = 0,18$). Для інших метаболічних показників (рШКФ, ДАТ, ліпідним профілем) не встановлено статистично значимого взаємообтяження із ПКЗ.

Беручи до уваги часту асоціацію подагри з коморбідною патологією, було здійснено оцінку якості життя за опитувальником SF-36 залежно від коморбідного статусу в хворих із подагрою (див. табл. 5.1).

Як видно з результатів, при зростанні значення mRDCI у напрямку від mRDCI 0, mRDCI 1-2, mRDCI 3-4 до mRDCI ≥ 5 спостерігався достовірний лінійний тренд до погіршення показників як ФКЗ (Н-критерій=39,07; $p < 0,001$) так і ПКЗ (Н-критерій=14,76; $p = 0,002$).

Щодо складових ФКЗ встановлені наступні дані: показники фізичного функціонування (Н-критерій=23,18; $p < 0,001$), ролі фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (Н-критерій=17,61; $p < 0,001$) й інтенсивності болю (Н-критерій=13,11; $p = 0,004$) мають статистично значиму тенденцію до нижчих значень у напрямку від без коморбідності до високого ступеня ІК у пацієнтів із подагрою. Слід зазначити, що хоча не було виявлено достовірної різниці загального стану здоров'я між групами за mRDCI у пацієнтів із подагрою (Н-критерій=5,02; $p = 0,17$), гірші показники реєструвалися із вищим ІК.

Щодо компонентів ПКЗ спостерігалось наступне: лише показники життєвої активності (Н-критерій=15,51; $p = 0,0014$) мали статистично значиму тенденцію до гірших значень у напрямку від mRDCI 0, mRDCI 1-2, mRDCI 3-4 до mRDCI ≥ 5 . Не встановлено достовірної різниці між вищезазначеними групами щодо категорій ролі емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності

(Н-критерій=4,39; $p=0,22$), соціального функціонування (Н-критерій=1,41; $p=0,7$) та психологічного здоров'я (Н-критерій=1,24; $p=0,74$).

Додаткові докази зв'язку коморбідного статусу з якістю життя були отримані за результатами кореляційного аналізу (рис. 5.4). Виявлено, що кількість коморбідних захворювань за mRDCI має значний вплив на компоненти якості життя – збільшення значень mRDCI супроводжується зниженням у більшій мірі ФКЗ ($r=-0,55$; $p<0,001$) та його компонентів, а не ПКЗ ($r=-0,34$; $p<0,001$), що підтверджується їх достовірним зворотнім асоціативним зв'язком середньої сили.

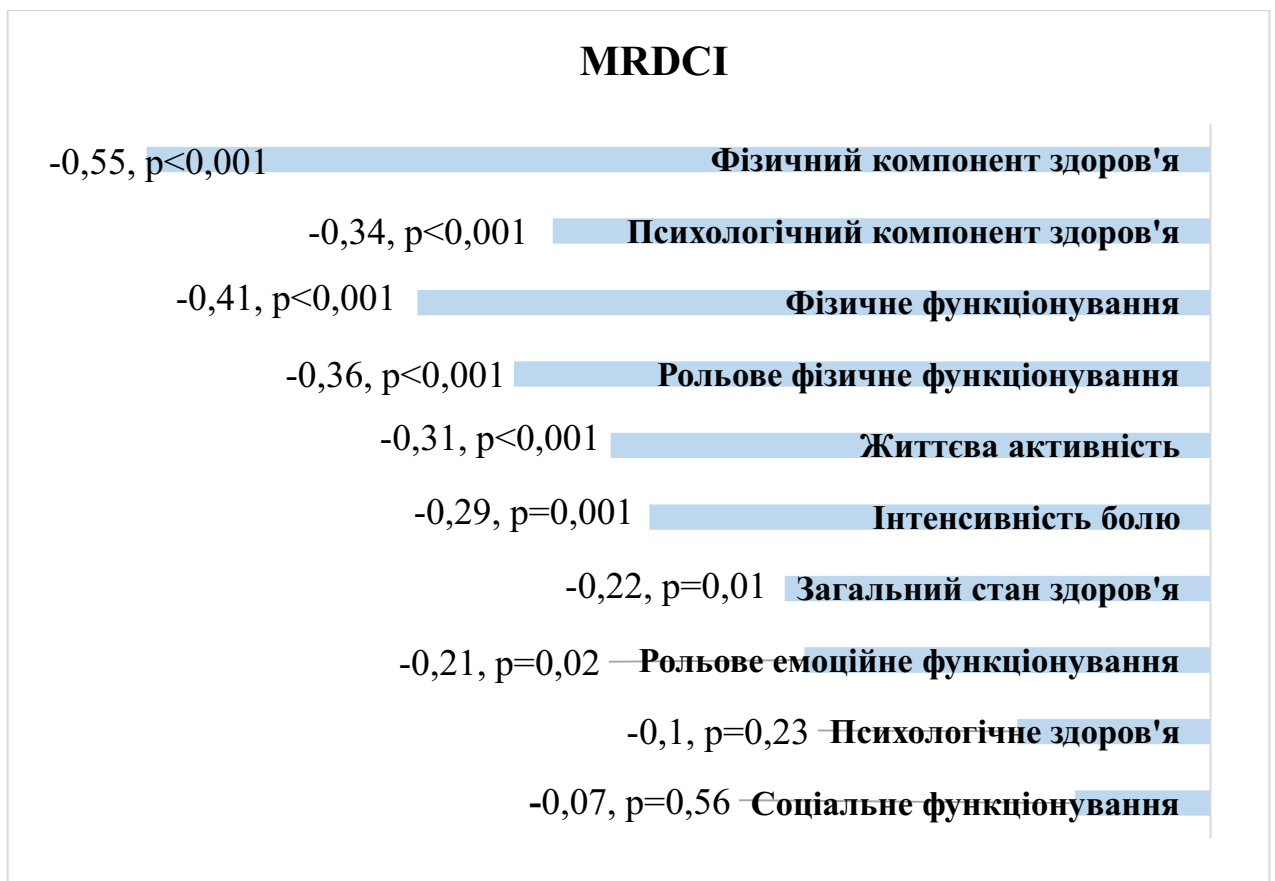


Рисунок 5.4 – Кореляційний аналіз між компонентами шкали якості життя SF-36 та mRDCI

Примітка. Коефіцієнти кореляції Спірмена та значення p наведені на початку кожного горизонтального стовпчика.

З'ясувалося, що між mRDCI та складовими ФКЗ, а саме: фізичним функціонуванням ($r=-0,41$; $p<0,001$), рольовим фізичним функціонуванням ($r=-$

0,36; $p < 0,001$) реєструвався достовірний зворотній взаємозв'язок середньої сили, а з інтенсивністю болю ($r = -0,29$; $p = 0,001$) та загальним станом здоров'я ($r = -0,22$; $p = 0,01$) – слабкої сили.

Щодо компонентів ПКЗ, прослідковувався зворотній кореляційний зв'язок між mRDCI та життєвою активністю ($r = -0,31$; $p < 0,001$), рольовим емоційним функціонуванням ($r = -0,21$; $p = 0,02$). Водночас, достовірних кореляцій між іншими складовими ПКЗ та mRDCI не виявлено.

Отже, спостерігався взаємообтяжливий кореляційний асоціативний зв'язок погіршення якості життя за опитувальником SF-36 з (1) неконтрольованими клініко-лабораторними характеристиками подагри (вища активність недуги за GAS та її складових, сироваткових рівнів СК, СРБ); (2) метаболічними показниками (збільшенням ІМТ, рівнів глюкози у крові, зменшенням рШКФ, добової екскреції СК); (3) прозапальним цитокіновим профілем (опосередкованим підвищенням лептину, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, зниженням адипонектину, співвідношення А/Л, ІЛ-10), (4) коморбідним тягарем (вищим значенням mRDCI) та (5) немодифікуючими показниками (більша тривалість подагри та вік) у хворих із подагрою.

Для виділення найбільш значущих предикторів, що погіршують якість життя у пацієнтів із подагрою, був проведений багатофакторний регресійний аналіз. Початковий етап включав побудову кореляційної матриці та видалення мультиколінеарних чинників, які мають між собою сильний кореляційний зв'язок ($r > 0,7$). Після чого, обчислено коефіцієнти регресії β , які показують для кожного окремого предиктора відношення, щодо впливу на якість життя в обстежених пацієнтів. Фактори у яких рівень значущості $p > 0,05$ були поетапно виключені з багатофакторного регресійного аналізу.

У підсумку, серед 27 проаналізованих предикторів відібрано лише достовірні фактори, що найвагомніше впливали на ФКЗ та ПКЗ. Для перевірки якості прогностичної моделі використали коефіцієнт детермінації Нейджелкерка (R^2).

Багатофакторний регресійний аналіз показав, що лише два предиктори вагомо впливали на ФКЗ за SF-36 (табл. 5.2): сироватковий рівень СК ($\beta=-0,436$, $p<0,001$) та mRDCI ($\beta=-0,375$, $p<0,001$).

Таблиця 5.2 – Результати багатофакторного регресійного аналізу для SF-36 ФКЗ у хворих із подагрою

Назва предикторів	Коефіцієнт регресії (β)	Стандартна похибка (β)	Коефіцієнт регресії (B)	Стандартна похибка (B)	Значення p
Константа			54,155	2,232	$p<0,00001$
Сироватковий рівень СК	-0,436	0,07	-0,031	0,005	$p<0,00001$
mRDCI	-0,375	0,069	-1,298	0,239	$p<0,00001$
Примітка. Коефіцієнт детермінації Нейджелкерка $R^2=0,456$. $F(2,133)=55,64$; $p<0,00001$; стандартна похибка оцінки моделі: 5,083.					

У запропонованій регресійній моделі ФКЗ коефіцієнт детермінації дорівнює $R^2=0,456$. Саме тому, 45,6 % дисперсії залежної змінної (ФКЗ) обумовлено впливом цих двох предикторів ($p<0,00001$). Крім того, прогнозовані та фактичні дані ФКЗ в основному розсіюються навколо лінії регресії, що підтверджує достовірність даної моделі (рис. 5.5).

За результатами множинного регресійного аналізу встановлено, що до основних предикторів, які достовірно впливають на SF-36 ПКЗ відносилися (табл. 5.3): сироватковий рівень СК ($\beta=-0,398$; $p<0,001$) та співвідношення А/Л ($\beta=0,19$; $p=0,02$).

Вищевказані фактори за визначенням коефіцієнта детермінації ($R^2=0,273$) охоплюють 27,3 % дисперсії ПКЗ, як залежної змінної.

За даними графічного аналізу більшість фактичних та прогностичних значень групуються відносно лінії регресії без вираженого розсіювання, що є підтвердженням достовірності такої моделі (рис. 5.6).

Отже, показники якості життя хворих із подагрою за SF-36 є достовірно зниженими у порівнянні із групою практично здорових осіб.

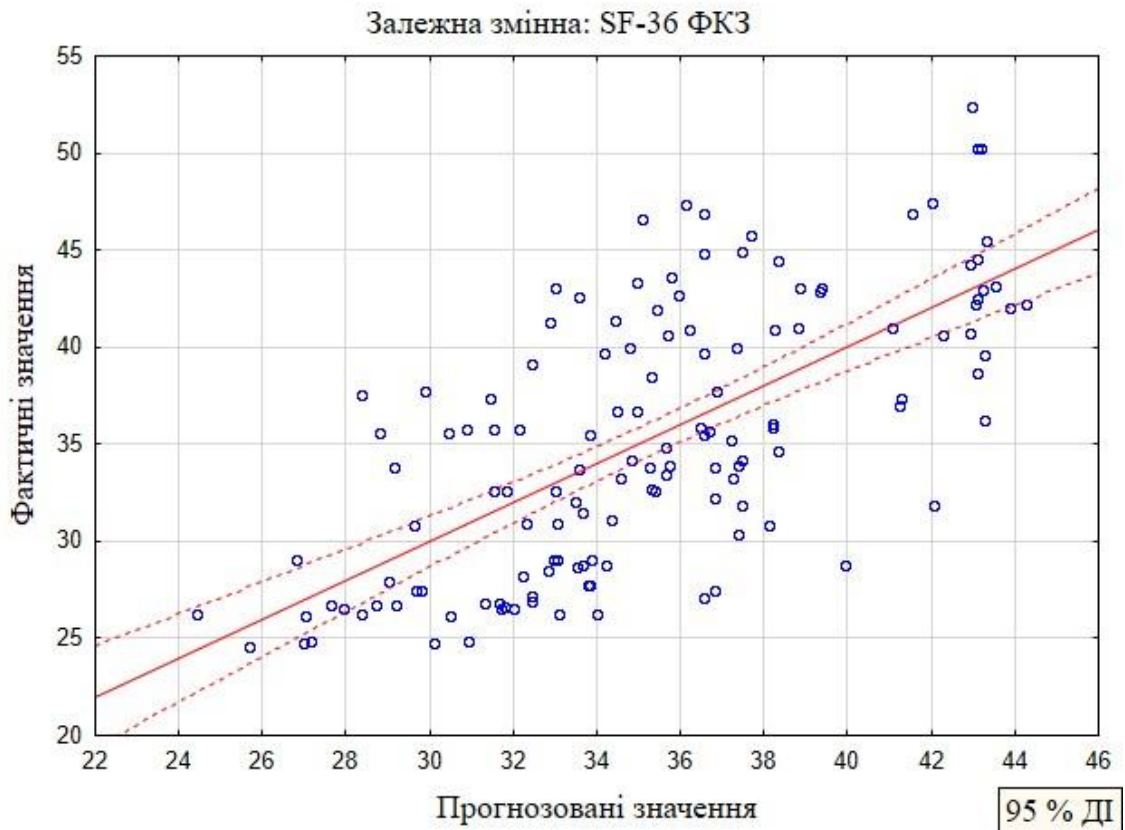


Рисунок 5.5 – Графік розсіювання фактичних та прогнозованих значень SF-36 ФКЗ відносно лінійної регресії з 95 % ДІ

Таблиця 5.3 – Результати багатofакторного регресійного аналізу для SF-36 ПКЗ у хворих із подагрою

Назва предикторів	Коефіцієнт регресії (β)	Стандартна похибка (β)	Коефіцієнт регресії (B)	Стандартна похибка (B)	Значення p
Константа			51,212	2,706	p<0,0001
Сироватковий рівень СК	-0,398	0,086	-0,023	0,005	p<0,0001
Співвідношення А/Л	0,191	0,085	1,348	0,606	p=0,02

Примітка. Коефіцієнт детермінації Нейджелкерка $R^2=0,273$. $F(2,133)=24,99$; $p<0,00001$; стандартна похибка оцінки моделі: 4,698.

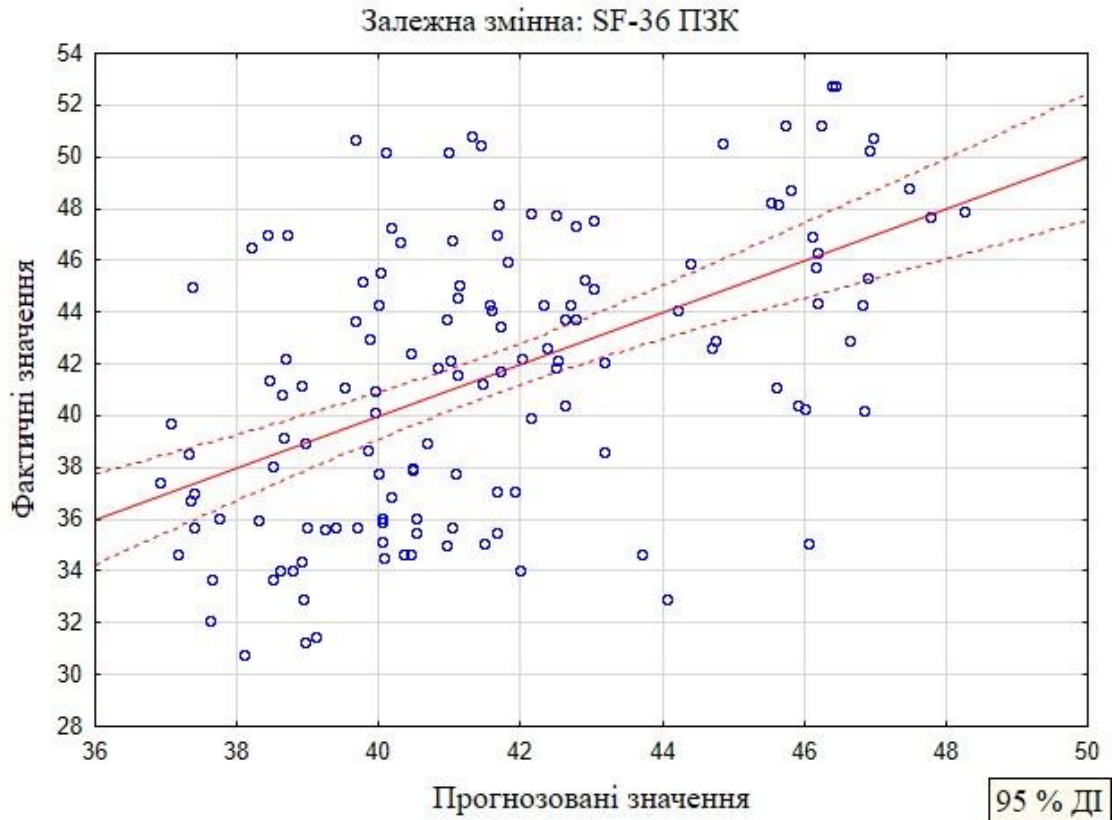


Рисунок 5.6 – Графік розсіювання фактичних та прогнозованих значень SF-36 ПЗК відносно лінійної регресії з 95 % ДІ.

Встановлено, що вищий сироватковий рівень СК, значення mRDCI є прогностичними факторами, що вагомо погіршують ФКЗ за SF-36, тоді як неконтрольований вміст СК у крові та співвідношення А/Л є предикторами погіршення ПЗК за SF-36 у даної когорти пацієнтів.

Результати, описані в даному розділі, опубліковані в науковій праці автора [203].

РОЗДІЛ 6

РЕТРОСПЕКТИВНА ОЦІНКА ТА ПРОСПЕКТИВНИЙ МОНІТОРИНГ СТРАТЕГІЇ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПОДАГРОЮ ТА КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

6.1 Попередній менеджмент подагри та коморбідної патології у реальній клінічній практиці та оцінка його ефективності

Проведено аналіз стану та ефективності медичної допомоги хворим із подагрою у поєднанні з коморбідністю за даними ретроспективної оцінки амбулаторних карт та опитування.

За результатами нашого дослідження встановлено, що більшість хворих із подагрою (77,94 %) не досягли цільового сироваткового рівня СК. Згідно даних опитування гіпопуринової дієти дотримувалися 22,8 % пацієнтів із подагрою.

Аналіз попереднього медикаментозного лікування подагри протягом останніх 6 місяців до госпіталізації у ревматологічне відділення (табл. 6.1) продемонстрував, що УЗТ отримували 66,9 % хворих із подагрою (62,64 % – алопуринол, а 37,36 % – фебуксостат), але лише 22,06 % досягли цільового сироваткового рівня СК на фоні гіпопуринової дієти чи УЗТ.

З'ясувалося, що частка обстежених, які досягли терапевтичної цілі подагри була найвищою серед пацієнтів без коморбідних захворювань і зменшувалася зі збільшенням значень ІК за mRDCI. За отриманими результатами, 65% пацієнтів мали сироватковий рівень СК<360 мкмоль/л у підгрупі без коморбідності (mRDCI 0), 25 % – з низьким ІК (mRDCI 1-2), 14,52 % – із середнім ІК (mRDCI 3-4) та 3,85 % – з високим ІК (mRDCI≥5) (p<0,001).

Прийом УЗТ був достовірно вищим у когорті з цільовим значенням СК у порівнянні з групою із СК≥360 мкмоль/л (96,67 % проти 58,49 % відповідно, p<0,001), як і добові дози алопуринолу (p=0,001) та фебуксостату (p=0,02).

Таблиця 6.1 – Амбулаторне медикаментозне лікування подагри протягом останніх 6 місяців у хворих із подагрою

Фармакологічна група, препарати	Показники у цілій когорті (n=136)	Контрольована подагра (n=30)	Неконтрольована подагра (n=106)	P*
УЗТ, n (%)	91 (66,91)	29 (96,67)	62 (58,49)	<0,001
Алопуринол, n (%)	57 (41,91)	9 (30)	48 (45,28)	0,13
Алопуринол, мг/добу, Me (Q25; Q75)	300 (200; 300)	300 (300; 400)	200 (200; 300)	<0,001
Фебуксостат, n (%)	34 (25)	20 (66,67)	14 (13,21)	<0,001
Фебуксостат, мг/добу, Me (Q25; Q75)	40 (40; 80)	80 (40; 80)	40 (40; 40)	0,02
Глюкокортикоїди, n (%)	51 (37,5)	3 (10)	48 (45,3)	<0,001
НПЗП, n (%)	85 (62,5)	12 (40)	73 (68,87)	0,004
Колхіцин, n (%)	25 (18,38)	5 (16,67)	20 (18,9)	0,78
Монотерапія протизапальними засобами, n (%)	87 (63,97)	16 (53,33)	71 (66,98)	0,17
Комбінована терапія протизапальними засобами, n (%)	36 (26,47)	2 (6,67)	34 (32,07)	0,005

Примітка. * – відносно групи з контрольованою подагрою.

Переважає більшість пацієнтів отримували добову дозу фебуксостату ≤ 40 мг (58,8 %) (рис. 6.1), а близько половини хворих із подагрою приймали добову дозу алопуринолу ≤ 200 мг (49,1 %) (рис. 6.2).

Пацієнти з неконтрольованою подагрою через інтермітуючі загострення потребували частішого прийому симптоматичного лікування у порівнянні з цільовим сироватковим рівнем СК, а саме: глюкокортикоїдів (45,3 % проти 10 %, $p < 0,001$), НПЗП (68,87 % проти 40 %, $p = 0,005$), а також комбінованого прийому знеболюючих та протизапальних препаратів (32,07% проти 6,67 %, $p = 0,005$) на амбулаторному етапі. Щодо прийому колхіцину, монотерапії

протизапальними та знеболючими засобами достовірної різниці не виявлено, хоча вищі показники реєстрували у хворих із СК \geq 360 мкмоль/л при зіставленні з іншою групою ($p>0,05$) (табл. 6.1).

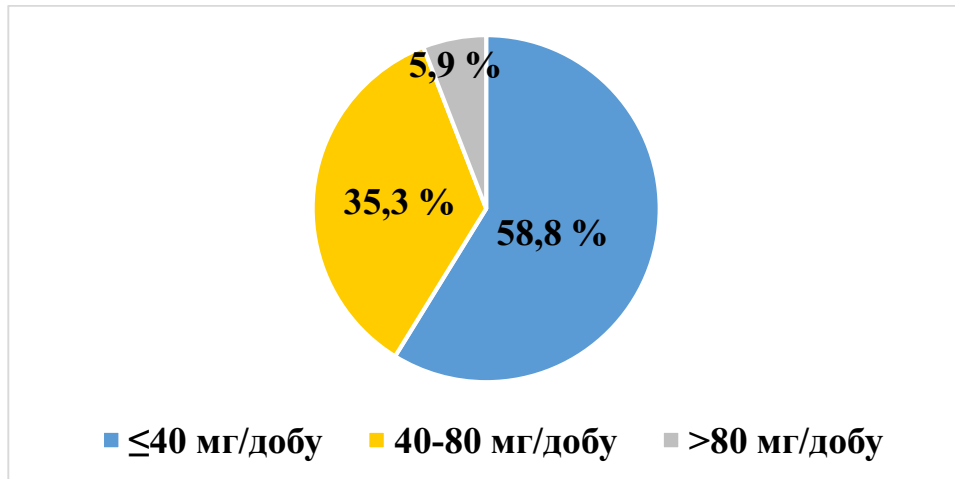


Рисунок 6.1 – Розподіл пацієнтів із подагрою за прийомом добової дози фебуксостату щонайменше протягом останніх 6 місяців

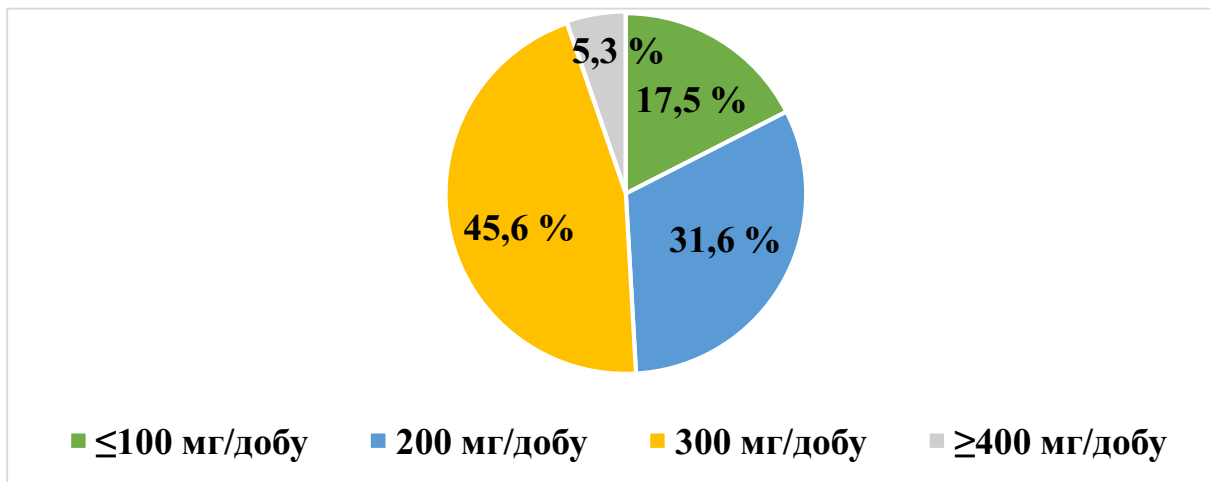


Рисунок 6.2 – Розподіл пацієнтів із подагрою за прийомом добової дози алопуринолу щонайменше протягом останніх 6 місяців

Аналіз отриманих результатів засвідчив, що медіана частоти моніторингу СК у крові протягом останнього року у пацієнтів із подагрою становила 1 (0; 1). За даними ретроспективного аналізу встановлено, що клінічна інерція лікаря в ініціації УЗТ спостерігалася у 18 (13,23 %) хворих із подагрою, а у титруванні УЗТ – у 89 (65,44 %) осіб.

Незважаючи на те, що 58 (42,65 %) пацієнтів зрозуміли попередні рекомендації щодо лікування подагри, лише 39 (28,68 %) хворих було прихильними до них. Крім того, лише 8,82 % хворих були обізнані щодо своєї цілі лікування подагри (СК<360 мкмоль/л) згідно опитування.

Детермінантами, що впливали на недосягнення цільового рівня СК у групі з неконтрольованою подагрою були вища клінічна інерція лікаря у титруванні УЗТ при зіставленні з контрольованою подагрою ($p<0,01$), нижча медіана частоти моніторингу СК у крові протягом останнього року (1 vs 2, $p<0,01$), гірша обізнаність пацієнтів щодо лікування подагри (31,13 % vs 83,33 %, $p<0,01$) та нижча прихильність пацієнтів до виконання рекомендацій (17,92 % vs 66,67 % відповідно, $p<0,01$). Слід зазначити, що клінічна інерція лікаря в ініціації УЗТ була низькою у двох досліджуваних групах та не було встановлено достовірної різниці між групами, хоча все ж таки її вищі показники реєструвалися у хворих з неконтрольованою подагрою у порівнянні з контрольованою (14,5 % vs 10 %, $p>0,05$) (рис. 6.3).

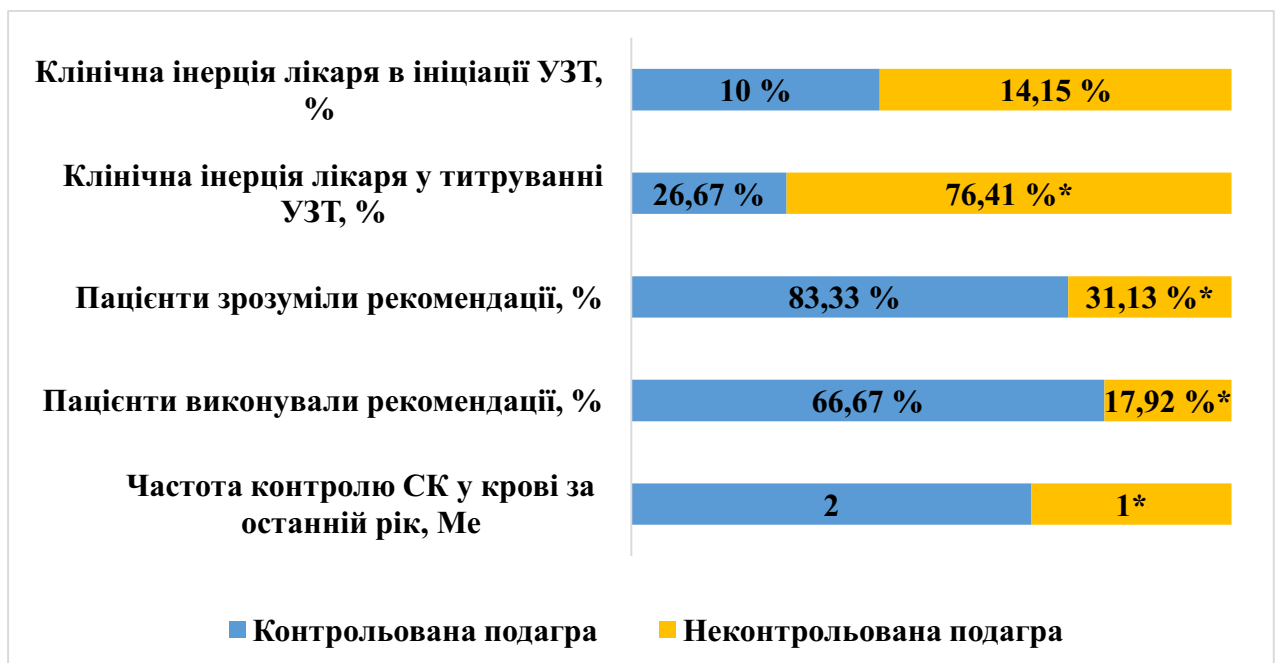


Рисунок 6.3 – Детермінанти, що впливають на недосягнення цільового рівня СК у пацієнтів із подагрою

Примітка. * – статистично вірогідна різниця ($p<0,01$)

Оцінка ефективності попереднього лікування коморбідних захворювань продемонструвала, що більшість пацієнтів із дисліпідемією, АГ та ЦД не були контрольованими за рівнем ХС ЛПНГ (83,7 %), АТ (75,5 %) та глюкози/НbA1c (69,4 %) відповідно (рис. 6.4).

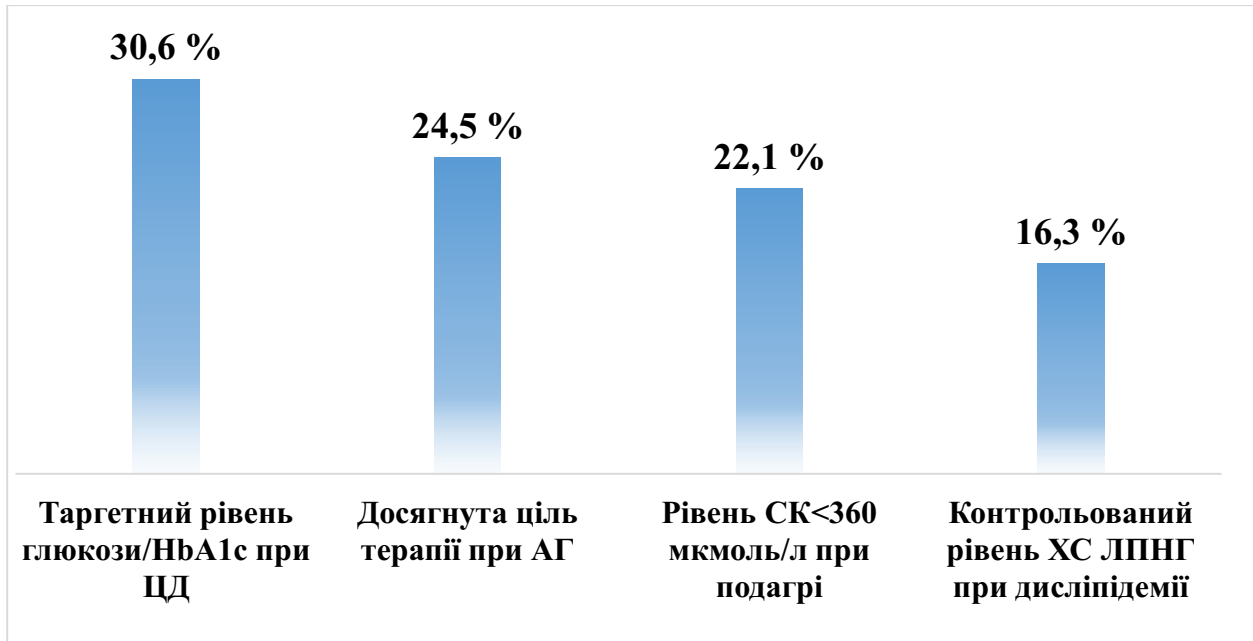


Рисунок 6.4 – Ретроспективна оцінка досягнення терапевтичної цілі лікування подагри та коморбідності

Беручи до уваги часту асоціацію подагри з коморбідністю за результатами нашого дослідження, проаналізовано медикаментозне лікування коморбідних захворювань у цій когорті (табл. 6.2).

Встановлено, що більшості пацієнтам призначалися гіполіпідемічні препарати (61,03 %), а саме: розувастатин у 55 (40,44 %), аторвастатин у 24 (17,65 %) та фенофібрат у 4 (2,94 %) пацієнтів.

Близько половини пацієнтів (48,53 %) використовували антиагрегант: 37 (27,21 %) – ацетилсаліцилову кислоту, а 29 (21,32 %) – клопідогрель.

Менша половина хворих приймали блокатори рецепторів ангіотензину II (44,12 %), а саме: 36 (26,47 %) – лозартан, 23 (16,91 %) – валсартан, 1 (0,74 %) – кандесартан, як і блокатори кальцієвих каналів (43,38 %): 56 (41,18 %) – амлодипін, 3 (2,21 %) – лерканідипін.

Таблиця 6.2 – Терапія коморбідних захворювань у пацієнтів із контрольованою та неконтрольованою подагрою

Фармакологічна група, медичний препарат	Показники у цілій когорті (n=136)	Контрольована подагра (n=30)	Неконтрольована подагра (n=106)	P*
Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, n (%)	42 (30,88)	9 (30)	33 (31,13)	0,4
Блокатори рецепторів ангіотензину II, n (%)	60 (44,12)	7 (23,33)	53 (50)	0,009
Блокатори кальцієвих каналів, n (%)	59 (43,38)	5 (16,67)	54 (50,94)	<0,001
Агоністи імідазолінових рецепторів, n (%)	4 (2,94)	0	4 (3,77)	0,57
Діуретики, n (%)	34 (25)	2 (6,67)	32 (30,19)	0,008
Лікування АГ (n=102)				<0,001
Монотерапія, n (%)	40 (39,22)	12 (75)	28 (32,56)	
Комбінована терапія	62 (60,78)	4 (25)	58 (67,44)	
β-адrenoблокатори, n (%)	38 (27,94)	3 (10)	35 (33,02)	0,01
Антиангінальні, n (%)	20 (14,71)	2 (6,67)	18 (16,98)	0,24
Антиагреганти, n (%)	66 (48,53)	7 (23,33)	59 (55,66)	0,002
Антикоагулянти, n (%)	4 (2,94)	1 (3,33)	3 (2,83)	1,0
Ліпідознижуючі препарати, n (%)	83 (61,03)	9 (30)	74 (69,81)	<0,001
Пероральні цукрознижуючі препарати, n (%)	36 (26,47)	2 (6,67)	34 (32,08)	0,005
Інгібітори протонної помпи, n (%)	39 (28,68)	6 (20)	33 (31,13)	0,23
Панкреатичні ферменти, n (%)	18 (13,24)	3 (10)	15 (14,15)	0,76
Урсодезоксихолева кислота, n (%)	15 (11,03)	2 (6,67)	13 (12,26)	0,52
Інгаляційні β ₂ -міметики, n (%)	10 (7,35)	0 (0)	10 (9,43)	0,1
Лужний цитрат, n (%)	31 (22,79)	2 (6,67)	29 (27,36)	0,01
Примітка. * – відносно групи з контрольованою подагрою.				

Щодо діуретиків та їх комбінації, які отримували кожен четвертий пацієнт прослідковувалося наступне: 18 (13,24 %) осіб – спіринолактон, 12 (8,82 %) –

гідрохлортіазид, 7 (5,15 %) – торасемід, 5 (3,68 %) – індапамід, 2 (1,47 %) – фуросемід.

Крім зазначених груп, кожному четвертому пацієнту було призначено пероральний цукрознижуючий препарат або їх комбінацію – метформін у 34 (25 %), емпагліфлозин у 15 (11,03 %), воглібоза у 3 (2,21 %), гліклазид у 2 (1,47 %), інгібітори протонної помпи – пантопразол у 24 (17,65 %), омепразол у 9 (6,62 %), езомепразол у 6 (4,41 %) хворих.

Бета-адреноблокатори приймав майже кожен третій хворий (27,94 %), серед яких: 31 (22,79 %) осіб – бісопролол, 4 (2,94 %) – небіволол та 3 (2,21 %) – карведілол. Також, кожен третій пацієнт із подагрою (30,88 %) отримувал інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту: 18 (13,24 %) хворих – периндоприл, 13 (9,56 %) – еналаприл, 9 (6,62 %) – лізиноприл, 2 (1,47 %) – раміприл.

Для лікування ІХС було призначено антиангінальні у 14,71 % випадках (8 (5,88 %) хворим було рекомендовано молсидомін, 9 (6,62 %) – нітрогліцерин, а 3 (2,21 %) – ізосорбїду динітрат).

Серед антикоагулянтів лише 3 (2,21 %) хворих отримували ривароксабан, а 1 (0,74 %) – варфарин.

З'ясувалося, що хворі з неконтрольованою подагрою потребували достовірно ширшого призначення медикаментозного лікування коморбідних захворювань у порівнянні з контрольованою подагрою (табл. 6.2), а саме: блокаторів рецепторів ангіотензину II ($p=0,009$), блокаторів кальцієвих каналів ($p<0,001$), діуретиків ($p=0,008$), антиагрегантів ($p=0,002$), ліпідознижуючих ($p<0,001$), пероральних цукрознижуючих ($p=0,005$), лужного цитрату ($p=0,01$). Також підкреслимо, що у групі із циркулюючим рівнем $СК \geq 360$ мкмоль/л ведення АГ асоціювалося з частішим призначенням комбінованої антигіпертензивної терапії ($p<0,001$).

Щодо частоти призначення інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту, агоністів імідазолінових рецепторів, антиангінальних, інгібіторів протонної помпи, панкреатичних ферментів, урсодезоксихолевої кислоти,

інгаляційних β 2-міметиків не простежувалася достовірна різниця між досліджуваними групами ($p > 0,05$). Проте вищі значення частоти прийому препаратів використовувалися у пацієнтів із неконтрольованою подагрою.

У підсумку медіана добової кількості препаратів для терапії коморбідних станів була також вищою у категорії хворих з $СК \geq 360$ мкмоль/л порівняно з іншою (4,5 (2–7) проти 1 (0–3), $p < 0,001$). Проаналізувавши сумарну кількість препаратів для ведення коморбідної патології на тривалий прийом (антигіпертензивні, діуретики, β -адреноблокатори, антиангінальні, антиагреганти, антикоагулянти, ліпідознижуючі, перероральні цукрознижуючі та інгаляційні β 2-міметики) їхня кількість також була достовірно вища у групі неконтрольованої подагри при зіставленні з групою із сироватковим рівнем $СК < 360$ мкмоль/л (4 (2–6) проти 1 (0–3), $p < 0,001$).

Окремим завданням вважали за доцільне вивчити зміну клінічного перебігу подагри, якості життя хворих, використання УЗТ та симптоматичної терапії подагри у пост-COVID-19 періоді (табл. 6.3).

Таблиця 6.3 – Клінічний перебіг та амбулаторне лікування подагри до та після перенесеного COVID-19 протягом останніх 6 місяців у хворих із подагрою

Показники	6 місяців до COVID-19 (n=92)	6 місяців після COVID-19 (n=92)	P*
Кількість гострих спалахів подагри за останні 6 місяців, M \pm SD	1,07 \pm 0,59	6,35 \pm 2,25	p<0,01
Шкала активності подагри (GAS), M \pm SD	4,25 \pm 1,15	5,43 \pm 1,63	p<0,01
ФКЗ за SF-36, M \pm SD	44,1 \pm 6,02	36,51 \pm 5,83	p<0,01
ПКЗ за SF-36, M \pm SD	48,03 \pm 5,62	40,02 \pm 6,72	p<0,01
УЗТ, n (%)	79 (85,87)	72 (78,26)	p>0,05
Глюкокортикоїди, n (%)	12 (13,04)	34 (36,96)	p<0,01
НПЗП, n (%)	20 (21,74)	67 (72,83)	p<0,01
Колхіцин, n (%)	25 (27,17)	59 (64,13)	p<0,01
Примітка. * – відносно періоду 6 місяців до COVID-19			

З цією метою ми обстежили 92 чоловіків із подагрою за 6 місяців до пандемії, а також після 6 місяців з моменту факту інфікування SARS-Cov-2 (у період з січня 2020 року по січень 2022 року). Середній вік включених у дослідження пацієнтів із подагрою був ($50,15 \pm 7,63$) роки, а тривалість подагри ($9,26 \pm 5,83$) роки.

Порівнюючи показники за 6 місяців до та 6 місяців після COVID-19 (див. табл. 6.3) ми виявили достовірне збільшення частоти гострих спалахів подагри у 6 разів ($p < 0,01$), активності подагри за GAS – на 27,76 % ($p < 0,01$), а також значне зниження таких аспектів якості життя за SF-36, як ФКЗ ($p < 0,01$) та ПКЗ ($p < 0,01$) – до 20,0 % після інфікування SARS-Cov-2. Щодо використання лікарських препаратів для лікування подагри встановлено достовірно частіший прийом НПЗП на 51,09 % ($p < 0,01$), колхіцину на 36,96 % ($p < 0,01$), глюкокортикоїдів на 23,92 % ($p < 0,01$), хоча і недостовірне зменшення використання УЗТ на 7,61 % у 6-ти місячному періоді після перенесеного COVID-19.

6.2 Динаміка клініко-лабораторних параметрів подагри, якості життя на фоні диференційованих програм лікування подагри та коморбідної патології

Відповідно до мети дослідження було відкориговано медикаментозне лікування подагри на початковому візиті згідно наказу МОЗ № 676 від 12.10.2006 р. [171], настанов ACR 2020 р. [27], EULAR 2016 р. [26], FSR 2020 р. [28, 29] та NICE 2022 р. [30]. Структура цих змін представлена у табл. 6.4.

Аналіз даних свідчить про те, що УЗТ у нашому дослідженні рекомендовано 100 % хворим, що є на 33,09 % більше, ніж пацієнти отримували згідно анамнезу. Звертаємо увагу, що у 88,97 % випадках УЗТ була попередньо рекомендована за даними амбулаторних карт, хоча лише 66,91 % пацієнтів були прихильними до УЗТ.

Таблиця 6.4 – Структура ретроспективної та рекомендованої терапії подагри

Фармакологічна група, препарати	Ретроспективні показники терапії	Рекомендоване лікування
Попередньо рекомендована УЗТ, n (%)	121 (88,97)	
Прийом УЗТ, n (%)	91 (66,91)	136 (100)*
Рекомендований прийом алопуринолу в анамнезі, n (%)	78 (57,35)	
Прийом алопуринолу, n (%)	57 (41,91)	75 (55,15)*
Алопуринол, мг/добу, M ± SD	240,35 ± 88,36	302,67 ± 105,23*
Алопуринол, мг/добу, Me (Q25; Q75)	300 (200; 300)	300 (200; 400)*
Алопуринол, мг/добу, n (%)		
100	10 (7,35)	8 (5,88)
200	18 (13,23)	12 (8,82)
300	26 (19,12)	29 (21,32)
400	3 (2,2)	22 (16,18)*
500	0	4 (2,94)
Ініціація УЗТ (алопуринол), n (%)	78 (57,35)	36 (26,47)*
Титування дози алопуринолу, n (%)	38 (27,94)	30 (22,06)
Попередньо рекомендований прийом фебуксостату в анамнезі, n (%)	43 (31,62)	
Прийом фебуксостату, n (%)	34 (25)	61 (44,85)*
Фебуксостат, мг/добу, M ± SD	58,82 ± 24,59	70,16 ± 24,93*
Фебуксостат, мг/добу, Me (Q25; Q75)	40 (40; 80)	80 (40; 80)*
Фебуксостат, мг/добу, n (%)		
40	20 (14,7)	21 (15,44)
80	12 (8,82)	34 (25)*
120	2 (1,47)	6 (4,41)
Титування дози фебуксостату, n (%)	16 (11,76)	14 (10,29)
Ініціація УЗТ (фебуксостат), n (%)	4 (2,94)	9 (6,62)
Фебуксостат, як II лінія УЗТ, n (%)	7 (5,15)	18 (13,23)*
Глюкокортикоїди, n (%)	51 (37,5)	29 (21,32)*
НПЗП, n (%)	85 (62,5)	41 (30,15)*
Колхіцин, n (%)	25 (18,38)	92 (67,65)*
Примітка. * – p<0,05 відносно ретроспективного стану.		

Щодо змін терапії алопуринолом простежувалося наступне: (1) прийом препарату був показаний 55,15 % хворим, що на 13,24% вище ніж попередня прихильність пацієнтів до прийому алопуринолу, (2) середня добова доза була

підвищена на $25,93 \pm 19,09$ %, (3) його ініціації як УЗТ першої лінії потребували 26,47 % пацієнтів, а (4) титрування – 22,06 %, причому доза ≥ 300 мг на добу була показана 40,44 % пацієнтам із подагрою, що було на 19,12 % вище ніж попередній прийом.

Модифікація патогенетичного лікування фебуксостатом представлена наступним чином: (1) препарат було рекомендовано у 44,85 % випадків, що на 19,85 % частіше ніж пацієнти отримували згідно анамнезу, (2) добова доза за даними середнього значення була підвищена на $19,27 \pm 1,38$ %, (3) ініційовано як УЗТ першої лінії у 6,62 % випадках, призначено як УЗТ другої лінії у 13,23 % хворих, (4) титрування добової дози було проведено у 10,29 %, причому дозу ≥ 80 мг на добу було рекомендовано 29,41 % пацієнтам із подагрою, що було на близько 20 % вище ніж попередній прийом у тій же дозі.

Протизапальна терапія подагри рекомендована пацієнтам із симптоматичною подагрою або при ініціації УЗТ у вигляді призначення у більшості випадків колхіцину (67,65 %), кожному третьому – НПЗП, а кожному п'ятому – глюкокортикоїдів.

Зміну медикаментозного лікування коморбідних захворювань проводили згідно консультативних рекомендацій суміжних спеціалістів та актуальних протоколів менеджменту відповідної патології. Особливості зміни терапії представлені у табл. 6.5.

Загалом, хворим із коморбідною подагрою рекомендовано більша кількість препаратів, ніж включав їх попередній менеджмент коморбідної патології до госпіталізації у ревматологічне відділення КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР (нині – КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР). Серед них, блокатори рецепторів ангіотензину II було призначено на 18,39 % більше пацієнтам, ніж вони попередньо отримували на амбулаторному етапі, ліпідознижуючі препарати – на 25 %, блокатори кальцієвих каналів – на 21,32 %, антиагреганти – на 19,11 %, лужний цитрат – на 16,17 %, інгібітори протонної помпи – на 15,45 %, β -адреноблокатори – на 15,44 %, цукрознижуючі препарати – на 12,5 %, діуретики – на 9,56 %,

урсодезоксихолева кислота – на 8,83 %, антиангінальні – на 6,62 %, панкреатичні ферменти – на 4,42 %, інгаляційні β 2-міметики – на 3,67 %, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту – на 2,2 %, антикоагулянти – на 0,74 % відповідно.

Таблиця 6.5 – Структура ретроспективної та рекомендованої терапії коморбідної патології у хворих із подагрою

Фармакологічна група, препарати	Ретроспективні показники терапії	Рекомендоване лікування
Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, n (%)	39 (28,68)	42 (30,88)
Блокатори рецепторів ангіотензину II, n (%)	35 (25,73)	60 (44,12)*
Блокатори кальцієвих каналів, n (%)	30 (22,06)	59 (43,38)*
Діуретики, n (%)	21 (15,44)	34 (25)
Антигіпертензивна терапія, n (%)	84 (61,76)	102 (75)
Монотерапія АГ	51 (37,5)	40 (29,41)
Комбінована терапія АГ	33 (24,26)	62 (45,59)*
β -адреноблокатори, n (%)	17 (12,5)	38 (27,94)*
Антиангінальні, n (%)	11 (8,09)	20 (14,71)
Антиагреганти, n (%)	40 (29,41)	66 (48,53)*
Антикоагулянти, n (%)	3 (2,2)	4 (2,94)
Ліпідознижуючі препарати, n (%)	49 (36,03)	83 (61,03)*
Цукрознижуючі препарати, n (%)	19 (13,97)	36 (26,47)*
Монотерапія ЦД	11 (8,09)	15 (11,03)
Комбінована терапія ЦД	8 (5,88)	21 (15,44)*
Інгібітори протонної помпи, n (%)	18 (13,23)	39 (28,68)*
Панкреатичні ферменти, n (%)	12 (8,82)	18 (13,24)
Урсодезоксихолева кислота, n (%)	3 (2,2)	15 (11,03)*
Інгаляційні β 2-міметики, n (%)	5 (3,68)	10 (7,35)
Лужний цитрат, n (%)	9 (6,62)	31 (22,79)*
Примітка. * – $p < 0,05$ відносно ретроспективного стану.		

Слід зазначити, що комбіновану терапію антигіпертензивними препаратами було рекомендовано у 45,59 % випадках, що на 21,32 % більше ніж попереднє ведення АГ. Монотерапія цукрознижуючими препаратами була

показана на 2,94 % більше пацієнтам із подагрою та ЦД, тоді як комінована терапія ЦД – на 9,56 % хворим у порівнянні з прийомом у анамнезі.

На фоні вищеописаної модифікації терапії подагри та коморбідної патології проведено проспективне, відкрите, одноцентрове дослідження. Клініко-лабораторне обстеження хворих із коморбідною подагрою та анкетування проводили на початковому візиті та через 6 місяців дослідження.

Було сформовано дві групи пацієнтів. До першої увійшло 75 хворих із подагрою, які отримували алопуринол, а до другої – 61 хворий, який отримував фебуксостат. Демографічна характеристика, клінічні та лабораторні параметри досліджуваних груп залежно від вибору уратзнижувальної стратегії наведені в табл. 6.6. Аналіз результатів свідчить про те, що до початку лікування між групами не встановлено статистично значущих відмінностей.

Отримані дані вказують на позитивну динаміку клінічного перебігу подагри через 6 місяців УЗТ (табл. 6.6). У пацієнтів I групи медіана кількості загострень подагри знизилася на 42,86 % ($p < 0,01$), у хворих II групи – на 50 % ($p < 0,01$), кількість уражених суглобів зменшилася на 50 % ($p < 0,01$) та 62,5 % ($p < 0,01$) відповідно.

В обох групах пацієнтів зареєстроване достовірне зниження рівня СК у сироватці крові у порівнянні з вихідними даними. Через 6 місяців лікування у пацієнтів, які вживали алопуринол відмічено зниження середнього значення сироваткового рівня СК на 18,33 % ($p < 0,05$), а у пацієнтів, які отримували фебуксостат – на 35,13 % ($p < 0,01$) з достовірною різницею цієї динаміки між досліджуваними групами на 16,8 % ($p < 0,05$). Крім того, частка хворих, які досягли цільового рівня СК після 6 місяців терапії фебуксостатом виявилася вищою у порівнянні з прийомом алопуринолу (45 (73,77 %) проти 29 (38,67 %) пацієнтів відповідно, $p < 0,01$). Тобто, у фебуксостату більш виражений уратзнижувальний ефект, ніж у алопуринолу.

Таблиця 6.6 – Демографічні показники, динаміка окремих клінічних та лабораторних характеристик досліджуваних груп у залежності від УЗТ після 6 місяців лікування

Показник		I група (алопуринол, n=75)	II група (фебуксостат, n=61)
Вік, роки		49,1 ± 6,98	51,2 ± 6,49
Тривалість захворювання, роки		7,5 (4; 14)	8,0 (5; 15)
Кількість загострень подагри за останній рік	До лікування	3,5 (1; 5)	4 (2; 6,5)
	Після лікування	2 (1; 3,5)*	2 (1; 3)*
Кількість уражених суглобів	До лікування	7 (3; 10)	8 (4; 11)
	Після лікування	3,5 (2; 5,5)*	3 (2; 5)*
Шкала активності подагри (GAS)	До лікування	5,3 ± 1,72	5,7 ± 1,98
	Після лікування	4,42 ± 1,6*	4,1 ± 1,8*
Сироватковий рівень СК, мкмоль/л	До лікування	453,67 ± 82,54	495,87 ± 101,63
	Після лікування	370,52 ± 76,89*	321,65 ± 92,39*#
Екскреція СК із сечею, ммоль/24 год	До лікування	2,97 (1,95; 3,7)	2,91 (1,9; 3,5)
	Після лікування	3 (1,97; 3,73)	2,93 (1,93; 3,52)
рШКФ, мл/хв/1,73 м ²	До лікування	92,5 ± 25,43	84,63 ± 20,27
	Після лікування	90,9 ± 22,16	88,2 ± 18,23
СРБ, мг/л	До лікування	9,82 (4,95; 15,73)	11,07 (6,14; 16,9)
	Після лікування	6,1 (4,7; 8,9)*	5,88 (4,1; 7,5)*
Примітка. Кількісні дані у випадку правильного розподілу ознак наведено як середнє значення (M) ± стандартне відхилення (SD), у випадку неправильного розподілу – як медіана (Me) та її відхилення у вигляді нижнього (25 %) та верхнього (75 %) квантилів: Me (Q25; Q75). * – p<0,05 відносно стану до лікування; # – p<0,05 відносно динаміки показника в групі I.			

Аналіз активності подагри за GAS засвідчив його достовірне зниження: на 16,6 % у хворих, які отримували алопуринол та на 28,07 % у групі пацієнтів, які використовували фебуксостат.

У групі алопуринолу зареєстровано зниження рівня СРБ через 6 місяців на 37,88 % (p<0,01), а в групі фебуксостату – на 46,88 % (p<0,01) без статистичної різниці між I та II групами після лікування.

Слід відмітити, що у пацієнтів I групи спостерігалось на рівні тенденції (p>0,05) зменшення рШКФ на 1,6 ± 3,27 мл/хв/1,73 м² (або на 1,73 %) після 6

місяців лікування, тоді як у групі фебуксостату – реєстрували недостовірне збільшення показника рШКФ на $3,57 \pm 2,04$ мл/хв/1,73 м² (або на 4,22 %).

Не встановлено статистичної різниці щодо динаміки показників добової екскреції СК із сечею після 6 місяців лікування.

Таким чином, призначена УЗТ (як алопуринолу, так і фебуксостату) сприяла позитивній динаміці клінічного перебігу та лабораторних показників подагри через 6 місяців у нашому проспективному дослідженні у порівнянні показниками до лікування ($p < 0,05$). Лише використання фебуксостату має достовірні переваги перед алопуринолом за впливом на динаміку рівня СК у сироватці крові ($p < 0,05$) через 6 місяців лікування.

У досліджуваних групах хворих проаналізовано загальну оцінку стану здоров'я за останній тиждень, якість життя та функціональний статус до та після лікування (табл. 6.7). Не виявлено достовірної різниці між групами за опитувальниками PGA, SF-36, HAQ-DI на початковому візиті.

Таблиця 6.7 – Динаміка показників за опитувальниками PGA, SF-36, HAQ-DI у досліджуваних групах хворих залежно від УЗТ після 6 місяців терапії

Показник		I група (алопуринол, n=75)	II група (фебуксостат, n=61)
PGA	До лікування	5 (4,5; 7,0)	6,5 (5,0; 7,0)
	Після лікування	3,5 (2,5; 5)*	3 (2; 5)*
SF-36 ФКЗ	До лікування	$36,58 \pm 7,1$	$33,92 \pm 6,58$
	Після лікування	$44,78 \pm 6,2^*$	$45,26 \pm 5,37^*$
SF-36 ПКЗ	До лікування	$42,93 \pm 5,23$	$40,15 \pm 5,71$
	Після лікування	$49,98 \pm 4,15^*$	$50,23 \pm 4,31^*$
HAQ-DI	До лікування	0,52 (0,38; 0,87)	0,75 (0,4; 1)
	Після лікування	0,44 (0,31; 0,75)	0,5 (0,25; 0,87)*

Примітка. Кількісні дані у випадку правильного розподілу ознак наведено як середнє значення (M) \pm стандартне відхилення (SD), у випадку неправильного розподілу – як медіана (Me) та її відхилення у вигляді нижнього (25 %) та верхнього (75 %) квантилів: Me (Q25; Q75). * – $p < 0,05$ відносно стану до лікування.

Через 6 місяців терапії було проведено повторну оцінку результатів PGA, SF-36, HAQ-DI в обох групах хворих.

Отримані дані вказують на зниження медіани загальної оцінки стану здоров'я за останній тиждень за опитувальником PGA на 30 % ($p < 0,05$) у I групі та на 53,85 % ($p < 0,01$) у II групі. Крім того встановлено, що більш виражена динаміка покращення за PGA спостерігалася у хворих, які приймали фебуксостат (на 23,85 %) у порівнянні з хворими, які отримували алопуринол після 6 місяців терапії.

За результатами оцінки опитувальника SF-36 відбулося підвищення рівня якості життя за показником сумарного ФКЗ на 22,42 % ($p < 0,05$) у групі, яка отримувала алопуринол та на 33,43 % ($p < 0,01$) у групі, яка приймала фебуксостат. У меншій мірі відмічалася і покращення за показником сумарного ПКЗ: на 16,42 % ($p < 0,05$) у I групі та на 25,1 % у II групі ($p < 0,01$) після проведеного лікування.

При аналізі шкали оцінки фізичного функціонування виявлено недостовірне зниження медіани HAQ-DI на 15,38 % після лікування у групі алопуринолу. Проте у II групі встановлено статистичну різницю у зменшенні медіани HAQ-DI на 33,33 % ($p < 0,01$) через 6 місяців терапії фебуксостату.

У підсумку, на фоні лікування алопуринолом або фебуксостатом встановлено достовірне покращення загального стану здоров'я за останній тиждень за PGA, якості життя за показниками SF-36 ФКЗ, SF-36 ПКЗ через 6 місяців. Щодо фізичного функціонування за HAQ-DI статистично значиме покращення простежувалося лише у групі фебуксостату.

Нами проаналізовано статус обізнаності пацієнта про подагру, а також статус прихильності до виконання рекомендацій за розробленими відповідними анкетами до та після 6 місяців проспективного спостереження (рис. 6.5).

За результатами оцінки встановлено достовірне підвищення частки пацієнтів, які зрозуміли рекомендації на 53,67 % ($p < 0,01$) на кінцевому візиті у порівнянні з початковим. Аналіз опитування щодо інерції пацієнта у менеджменті подагри також засвідчив статистично значиме підвищення кількості хворих, які були прихильними до рекомендованого лікування на 62,5 % ($p < 0,01$) через 6 місяців спостереження.

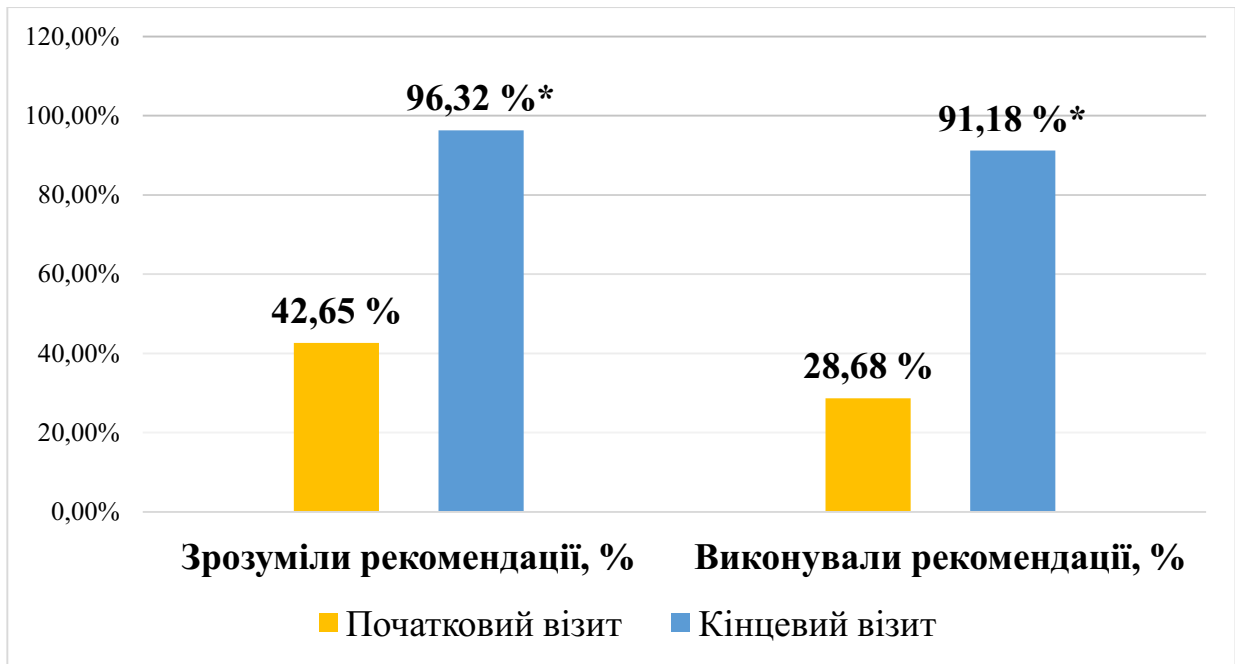


Рисунок 6.5 – Динаміка обізнаності пацієнта про подагру та прихильності до її лікування на початковому та кінцевому візиті

Динаміка ефективності адаптованого лікування пацієнтів із подагрою та коморбідністю наведена на рис. 6.6.

На фоні гіпопуринової дієти та УЗТ половина пацієнтів досягала цільового рівня СК (54,4 %) після 6 місяців, що було на 32,3 % ($p < 0,01$) вище при зіставленні з первинним візитом.

Оцінка ефективності гіпоглікемічної дієти та цукрознижуючих препаратів у пацієнтів із подагрою та ЦД ($n=36$) засвідчила, що кожен другий досягав терапевтичної цілі лікування через 6 місяців (52,78 %), хоча ця позитивна динаміка була і на рівні тенденції (збільшення на 22,18 %, $p=0,09$).

Модифікація антигіпертензивної терапії у пацієнтів із подагрою та АГ ($n=102$) показала, що 45,1 % хворих мали цільові значення показників САТ та ДАТ після 6 місяців лікування, що реєструвалось на 20,6 % ($p < 0,01$) вище у кінці нашого проспективного дослідження у порівнянні з початковим візитом.

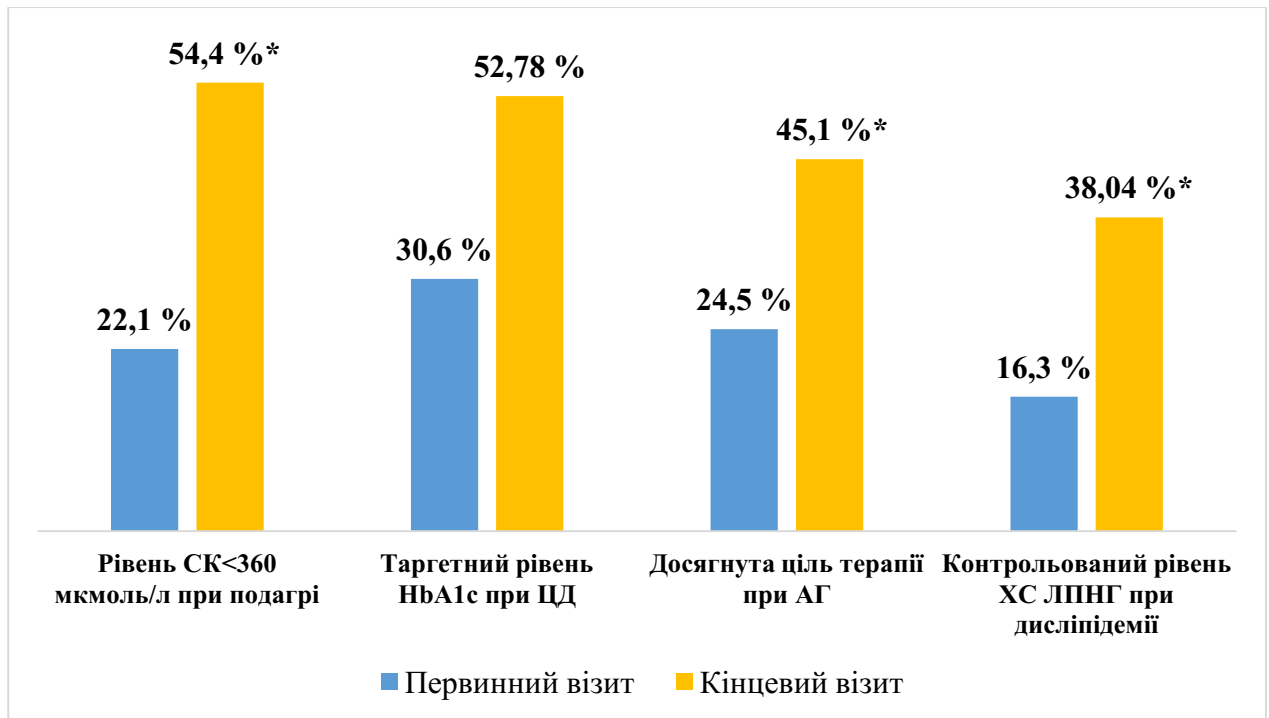


Рисунок 6.6 – Оцінка ефективності стандартних програм комплексного індивідуального лікування коморбідного пацієнта з подагрою у досягненні терапевтичної цілі через 6 місяців терапії

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно первинного візиту.

Зміна лікування дисліпідемії у хворих із подагрою ($n=92$) сприяла досягненню контрольованого рівня ХС ЛПНГ лише у 38,04 % випадках, але з достовірною різницею у збільшенні на 21,74 % ($p < 0,01$) через 6 місяців терапії.

Отже, простежувалася позитивна динаміка ведення коморбідного пацієнта з подагрою у досягненні терапевтичних цілей після 6 місяців диференційованого лікування: на достовірному рівні при подагрі, АГ, дисліпідемії ($p < 0,01$), але на рівні тенденції – у випадку ЦД ($p=0,09$).

Було проаналізовано частоту досягнення сироваткового рівня СК<360 мкмоль/л у залежності від коморбідного статусу у хворих із подагрою (рис. 6.7).

Кількість пацієнтів, які досягали таргетного протокольного рівня СК у крові зменшувалася на 8,57 % ($p=0,49$), на 23,04 % ($p=0,04$) та на 17,62 % ($p=0,13$) у напрямку від mRDCI 0, mRDCI 1-2, mRDCI 3-4 до mRDCI \geq 5. Частота

неконтрольованої подагри у групі з $mRDCI \geq 5$ була нижча на 40,66 % ($p < 0,001$) та 49,23 % ($p < 0,001$) при зіставленні з $mRDCI$ 1-2 та $mRDCI$ 0 відповідно.

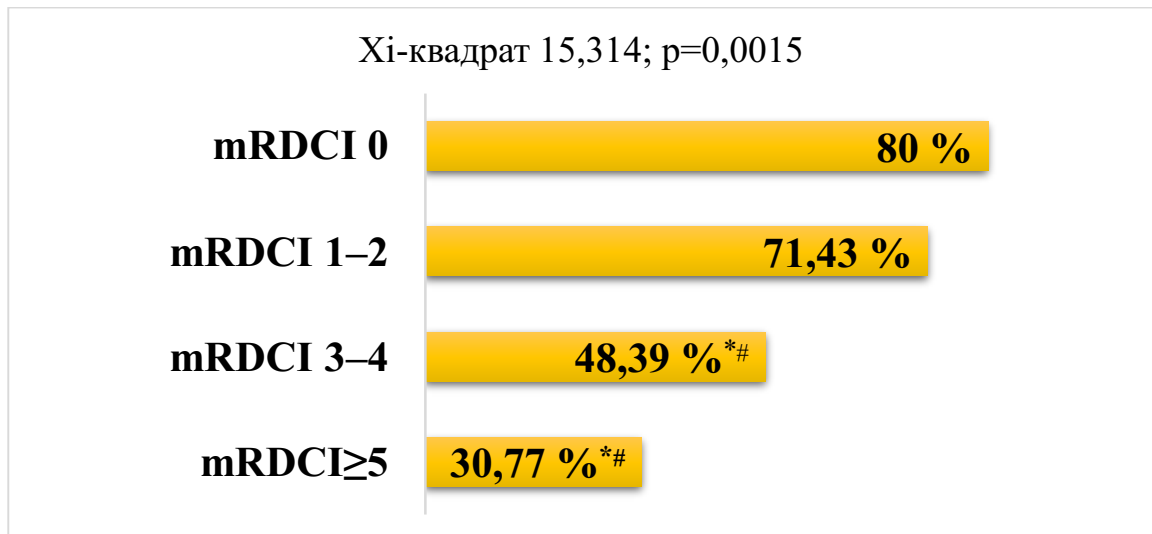


Рисунок 6.7 – Досягнення цільового рівня СК через 6 місяців залежно від $mRDCI$

Примітка. * – статистично вірогідна різниця порівняно з групою пацієнтів із $mRDCI$ 0 ($p < 0,05$); # – статистично вірогідна різниця у порівнянні з групою із $mRDCI$ 1-2 ($p < 0,05$).

За результатами нашого проспективного спостереження встановлено, що нижча частота досягнення цільового рівня СК у крові пов'язана з вищим значенням $mRDCI$ (хі-квадрат=15,314; $p=0,0015$).

6.3 Предиктори резистентності до таргетного лікування подагри

Для виділення найбільш значущих факторів, що впливають на досягнення цільового рівня СК у сироватці крові, ми оцінили коморбідний статус, показники цитокінового профілю у хворих із подагрою респондерів та нереспондерів (табл. 6.8). За результатами аналізу виявлено, що у нереспондерів значення $mRDCI$, інтерлейкінів, адипокінів на момент включення у дослідження відрізнялися від таких у респондерів.

Таблиця 6.8 – Значення mRDCI, сироватковий цитокиновий профіль у хворих із подагрою респондерів та нереспондерів до протокольного лікування подагри на початковому візиті

Показник, одиниці вимірювання	Респондери (n=74)	Нереспондери (n=62)
mRDCI	2 (1; 3)	4 (4; 6)*
ІЛ-1 β , пг/мл	2,06 (1,41; 2,79)	2,15 (1,22; 2,71)
ІЛ-6, пг/мл	7,67 (4,18; 15,56)	18,21 (10,34; 29,73)*
ІЛ-8, пг/мл	12,76 (8,42; 16,42)	18,06 (13,1; 22,43)*
ІЛ-10, пг/мл	6,36 (4,05; 8,61)	3,8 (2,6; 5,1)*
Адипонектин, мкг/мл	12,86 (9,96; 17,65)	6,2 (5; 8,85)*
Лептин, нг/мл	11,15 (8,3; 15,22)	22,14 (18,73; 29,8)*
Співвідношення А/Л	1,2 (0,69; 1,97)	0,28 (0,18; 0,43)*
Примітка. * – $p < 0,0001$ відносно групи респондерів. Кількісні дані наведено як медіана та її відхилення у вигляді нижнього та верхнього кватилів: Me (Q25; Q75).		

При окремому аналізі статусу коморбідності з'ясувалося, що значення mRDCI виявилось у 2 рази ($p < 0,0001$) вищим у хворих, які не досягли цільового рівня СК у найближчі 6 місяців.

Вихідні рівні прозапальних ІЛ-6 та ІЛ-8 у крові були достовірно вищими у респондерів ($p < 0,0001$) на 137,42 % та 41,54 % відповідно у порівнянні з нереспондерами. Циркулюючий вміст протизапального ІЛ-10 виявився на 40,25 % ($p < 0,0001$) нижчим у хворих, які не досягли протокольної цілі лікування подагри.

Обидві досліджувані групи були зіставними за сироватковим рівнем ІЛ-1 β ($p = 0,93$), хоча у нереспондерів було на рівні недостовірної тенденції підвищення циркулюючої концентрації ІЛ-1 β на 4,37 %.

Щодо адипокінового профілю простежувалося наступне: рівні адипонектину у сироватці крові та співвідношення А/Л виявилися достовірно вищими ($p < 0,0001$) у респондерів на 51,79 % та 76,67 % відповідно. Проте вихідні рівні лептину у крові були на 98,56 % вищими у нереспондерів.

Отже, аналіз оцінки коморбідного статусу, цитокинового профілю у пацієнтів із подагрою, які досягли чи не досягли сироваткового рівня

СК<360 мкмоль/л у найближчі 6 місяців терапії засвідчив, що значення mRDCI, циркулюючих рівнів ІЛ-6, ІЛ-8, та лептину на момент включення у дослідження виявилися достовірно вищими у респондерів, тоді як концентрації ІЛ-10, адипонектину у сироватці крові, показника дисадипонектинемії (співвідношення А/Л) були вищими у нереспондерів. Не було встановлено статистично значимих відмінностей між вихідними рівнями лише ІЛ-1 β у хворих респондерів та нереспондерів.

На наступному етапі ми проаналізували чи може впливати mRDCI та сироватковий цитокіновий профіль на ефективність терапії подагри у найближчі 6 місяців. Для оцінки значимості потенційних факторів було використано ROC-аналіз (рис. 6.8, 6.9, табл. 6.9, 6.10).

Отримані нами дані щодо статусу коморбідності засвідчили, що вище значення mRDCI є достовірним предиктором недосягнення цільового рівня СК у сироватці крові (стану «нереспондер»). Точка відсікання (cut-off value) mRDCI становила ≥ 3 з оптимальною Se 80,6 % та Sp 87,8 %. Предиктор mRDCI мав AUC 0,845 (95 % ДІ 0,776; 0,915, $p < 0,0001$), що вказує на високу якість цієї прогностичної моделі (рис. 6.8, табл. 6.9).

За результатами проведеного ROC-аналізу, підвищення циркулюючого рівня лептину у пацієнтів із подагрою мало високу діагностичну цінність щодо виявлення стану «нереспондер». Точка відсікання для лептину становила $\geq 15,68$ нг/мл (Se 88,7 %, Sp 77 %, AUC 0,888 (95 % ДІ 0,832; 0,943), $p < 0,0001$) (рис. 6.8, табл. 6.9).

Встановлено, що прозапальний інтерлейкіновий профіль мав хороше прогностичне значення у недосягненні таргетного лікування подагри, а саме: збільшення сироваткових рівнів ІЛ-6 з точкою відсікання $\geq 10,03$ пг/мл (Se 80,6 %, Sp 62,2 %, AUC 0,747 (95 % ДІ 0,666; 0,829), $p < 0,0001$) та підвищення циркулюючих рівнів ІЛ-8 з точкою відсікання $\geq 14,96$ пг/мл (Se 64,5 %, Sp 67,6 %, AUC 0,71 (95 % ДІ 0,623; 0,797, $p < 0,0001$) (рис. 6.8, табл. 6.9).

ROC-аналіз показав, що зміна вмісту прозапального ІЛ-1 β у сироватці крові була неінформативною для використання у якості предиктора ефективності лікування подагри (Se 50 %, Sp 54, 1 %, AUC 0,496 (95 % ДІ 0,397; 0,595, $p=0,94$) (рис. 6.8, табл. 6.9).

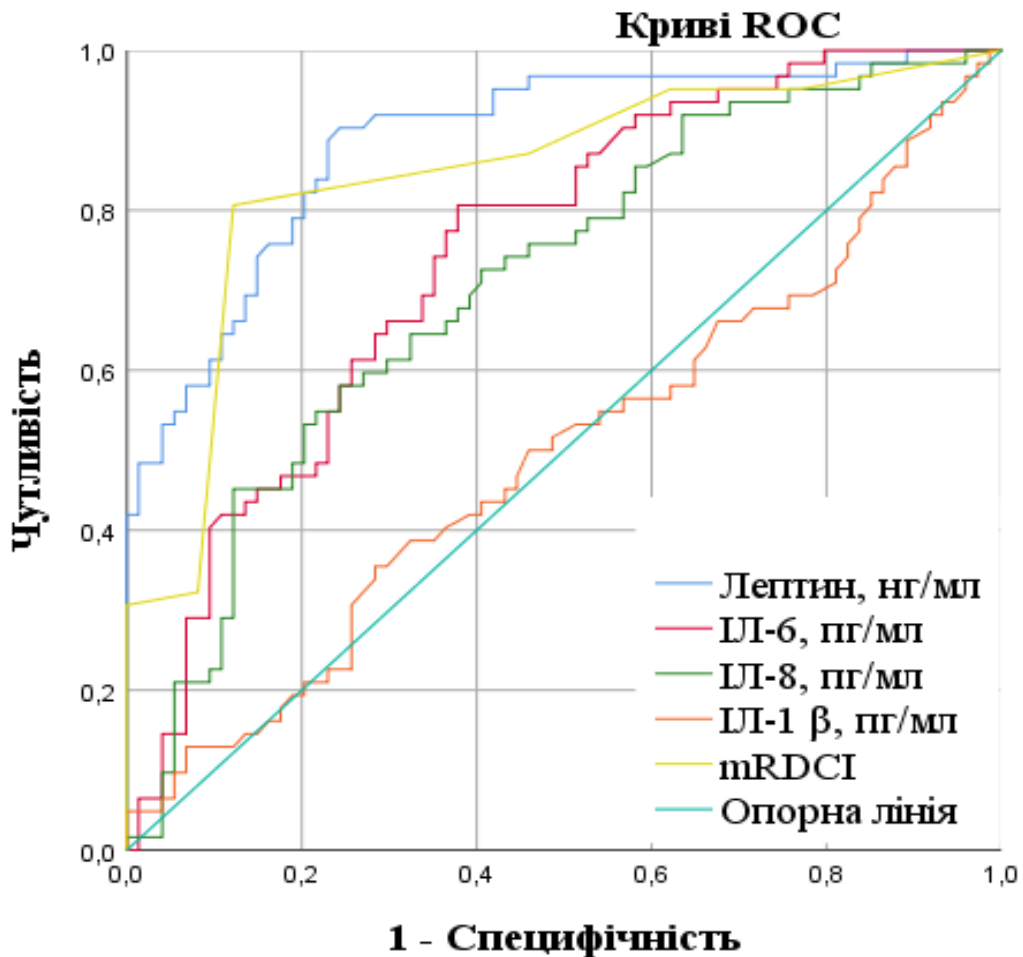


Рисунок 6.8 – Криві ROC для прогнозування стану «нереспондер» у хворих із подагрою залежно від значення mRDCI, сироваткових рівнів лептину, ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-1 β

Щодо адипокінового профілю, підвищення співвідношення А/Л, є більш інформативним предиктором стану «респондер» при зіставленні з адипонектином з точкою відсікання $\geq 0,56$ з Se 86,5 % та Sp 85,5 %, AUC 0,906 (95 % ДІ 0,856; 0,957, $p<0,0001$), що підтверджує відмінну прогностичну цінність цієї моделі (табл. 6.10, рис. 6.9).

Таблиця 6.9 – Прогностичне значення mRDCI, сироваткових рівнів лептину, ІЛ-6, ІЛ-8, та ІЛ-1 β у передбаченні стану «нереспондер» у найближчі 6 місяців у хворих із подагрою (n=136)

Показники	mRDCI	Лептин, нг/мл	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-8, пг/мл	ІЛ-1 β , пг/мл
Точка відсікання	≥ 3	$\geq 15,68$	$\geq 10,03$	$\geq 14,96$	$\geq 2,19$
Чутливість (Se)	0,806	0,887	0,806	0,645	0,500
Специфічність (Sp)	0,878	0,77	0,622	0,676	0,541
Площа під кривою (AUC)	0,845	0,888	0,747	0,71	0,496
Стандартна похибка	0,035	0,028	0,042	0,044	0,05
95 % ДІ	0,776; 0,915	0,832; 0,943	0,666; 0,829	0,623; 0,797	0,397; 0,595
Значення p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,936

За даними ROC-аналізу прослідковувалося, що зростання сироваткового рівня адипонектину є також прогностичним фактором стану «респондер» з точкою відсікання $\geq 9,07$ мкг/мл з Se 82,4 % та Sp 79 %, AUC 0,865 (95 % ДІ 0,802; 0,927, $p < 0,0001$), що засвідчує високе прогностичне значення цього показника (табл. 6.10, рис. 6.9).

Таблиця 6.10 – Прогностичне значення циркулюючих рівнів ІЛ-10, адипонектину та співвідношення А/Л у передбаченні стану «респондер» у найближчі 6 місяців у пацієнтів із подагрою (n=136)

Показники	Адипонектин, мкг/мл	Співвідношення А/Л	ІЛ-10, пг/мл
Точка відсікання	$\geq 9,07$	$\geq 0,56$	$\geq 5,25$
Чутливість (Se)	0,824	0,865	0,689
Специфічність (Sp)	0,79	0,855	0,725
Площа під кривою (AUC)	0,865	0,906	0,74
Стандартна похибка	0,032	0,026	0,043
95 % ДІ	0,802; 0,927	0,856; 0,957	0,656; 0,823
Значення p	<0,0001	<0,0001	<0,0001

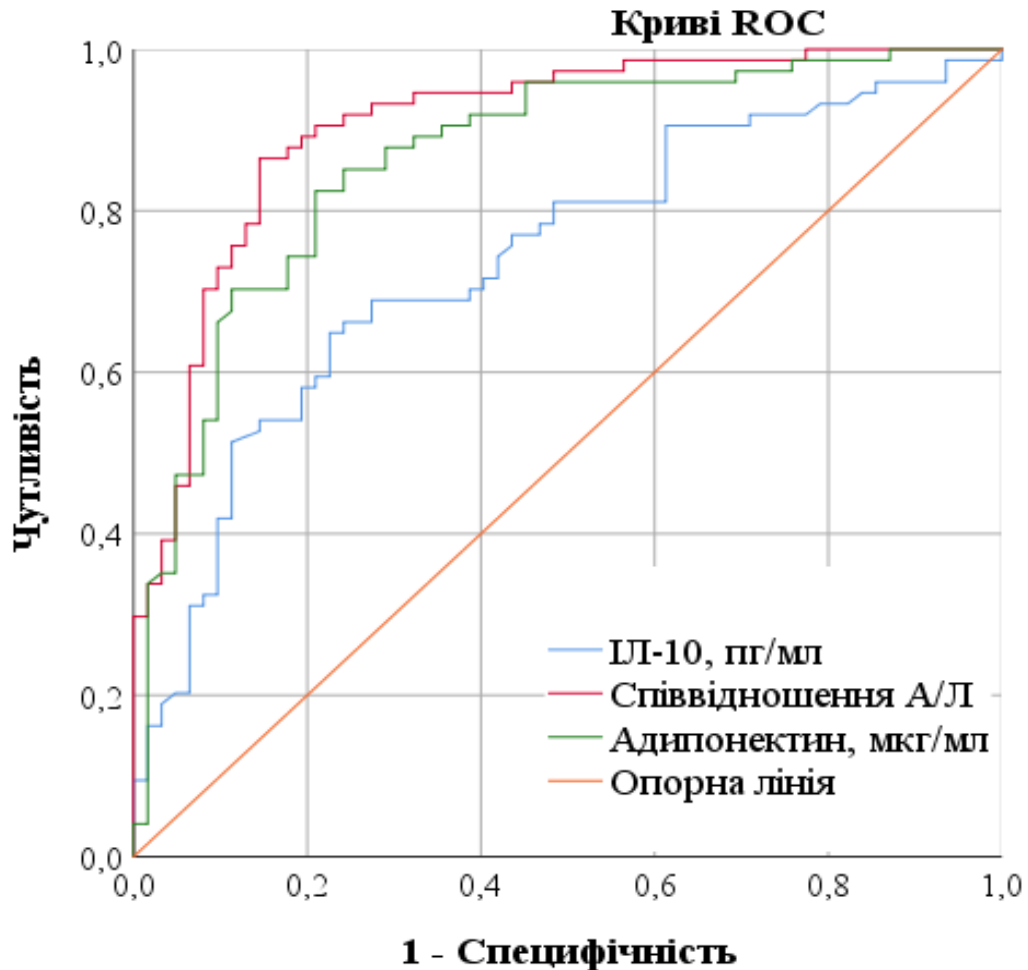


Рисунок 6.9 – Криві ROC діагностичної цінності циркулюючих рівнів адипонектину, ІЛ-10 та співвідношення А/Л для прогнозування стану «респондер» у пацієнтів із подагрою

Аналіз результатів щодо протизапального інтерлейкінового профілю засвідчив, що підвищення концентрації ІЛ-10 $\geq 5,25$ пг/мл у крові має хорошу прогностичну точність у виявленні стану «респондер» з Se 68,9 % та Sp 72,5 % (AUC 0,74, 95 % ДІ 0,656; 0,823, $p < 0,0001$) (табл. 6.10, рис. 6.9).

Отже, більшість пацієнтів із подагрою не досягають цільового сироваткового рівня СК та за таких умов потребують достовірно частішого прийому глюкокортикоїдів, НПЗП, а також їх комбінації за ретроспективним аналізом. Одночасно з'ясовано, що в когорті коморбідних пацієнтів з подагрою досягнення терапевтичної цілі коморбідних дисліпідемії (16,3 %), АГ (24,5 %), ЦД (30,6 %) є досить низькою.

Встановлено, що детермінантами, які впливають на недосягнення цільового рівня СК є тягар коморбідності за mRDCI, дисбаланс імунного і метаболічного профілю, вища клінічна інерція лікаря у титруванні УЗТ при зіставленні з контрольованою подагрою, нижча медіана частоти моніторингу СК у крові протягом останнього року, гірша обізнаність пацієнтів щодо лікування подагри та нижча прихильність пацієнтів до виконання рекомендацій.

Проведення модифікації індивідуального диференційованого лікування згідно діючих протоколів дозволило констатувати позитивну динаміку ведення коморбідного пацієнта з подагрою у досягненні терапевтичних цілей після 6 місяців диференційованого лікування.

За результатами ROC-аналізу показано діагностичне та прогностичне значення параметрів коморбідного статусу та цитокінового профілю у досягненні таргетного сироваткового рівня СК у найближчі 6 місяців.

Інформативні точки відсікання для прогнозування ефективності терапії подагри у хворих із подагрою (статусу «респондер») склали: співвідношення А/Л \geq 0,56 (Se 86,5 %, Sp 85,5 %); циркулюючі рівні адипонектину \geq 9,07 мкг/мл (Se 82,4 %, Sp 79 %); концентрація ІЛ-10 у сироватці крові \geq 5,25 пг/мл (Se 68,9 %, Sp 72,5 %).

Оптимальні точки відсікання для прогнозування стану «нереспондер» у досягненні цільового рівня СК у крові у пацієнтів із подагрою наступні: сироватковий вміст лептину \geq 15,68 нг/мл (Se 88,7 %, Sp 77 %); значення mRDCI \geq 3 (Se 80,6 %, Sp 87,8 %); рівень ІЛ-6 у сироватці крові \geq 10,03 пг/мл (Se 80,6 %, Sp 62,2 %); циркулюючий вміст ІЛ-8 \geq 14,96 пг/мл (Se 64,5 %, Sp 67,6 %).

Результати, описані в даному розділі, опубліковані в наукових працях автора [195, 196, 204, 205, 206, 207].

РОЗДІЛ 7

ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ КОМОРБІДНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ХВОРИХ ІЗ ПОДАГРОЮ

7.1 Прогнозування розвитку коморбідності у пацієнтів із подагрою

Епідеміологічні дані підкреслюють той факт, що пацієнти із подагрою приховують серйозні медичні складності щодо широкого спектру коморбідної патології, за межами суглобів та серцево-судинної системи [208]. Саме тому перспективним завданням є своєчасне визначення наявних факторів РРК у пацієнтів із подагрою з метою їх модифікації у реальній клінічній практиці.

У цьому дослідженні, для зручності в клінічному застосуванні прогнозування РРК у пацієнтів із подагрою, була розроблена індексація (оцінка у балах) впливу факторів, яка була використана для побудови прогностичної моделі. Chukur O та співавтори (2022 р.) розглянули підхід до прогнозування ризику розвитку клімактеричного синдрому [209]. Аналогічний підхід використано для побудови регресійної моделі РРК. Проаналізовано 19 ймовірних предикторів виникнення коморбідності у пацієнтів із подагрою (табл. 7.1).

Для оцінки значущості впливу факторних ознак виконано покроковий багатофакторний регресійний аналіз. Початковий етап включав побудову кореляційної матриці, за даними якої підтверджено відсутність мультиколінеарних факторів РРК та сприяють помилковому ранжуванню факторів за ступенем їх впливу на результат (рис. 7.1 та 7.2).

Після чого, обчислено коефіцієнти регресії «В», які показують для кожного окремого предиктора відношення, щодо впливу на РРК в обстежених пацієнтів. Фактори у яких рівень значущості $p > 0,05$ були поетапно виключені з багатофакторного регресійного аналізу в наступному порядку: вік, ХС ЛПВГ, УЗТ, ЗХ, ТГ та SF-36 ФКЗ.

Таблиця 7.1 – Потенційні фактори РРК та їх індексація у пацієнтів із подагрою

Назви факторів та їх можливих діапазонів	Індексація					
	0	1	2	3	4	5
Вік, роки	<40	40–49	50–59	≥60		
Затримка встановлення діагнозу подагра, роки	0	1–3	4–6	7–9	≥10	
Тривалість подагри, роки	0	1–5	6–10	11–15	16–20	>20
GAS	<4	4–4,9	5–5,9	6–6,9	7–7,9	≥8
Частота контролю СК у крові за останній рік	≥2	1	0			
УЗТ, добова доза	Адекватна	Недостатня	Без УЗТ			
HAQ-DI	0	≤1,0	1–2	>2		
SF-36 ФКЗ	≥50	50–30	<30			
SF-36 ПКЗ	≥50	50–30	<30			
ІМТ, кг/м ²	<25	25–29	30–34	35–39	≥40	
pШКФ, мл/хв/1,73 м ²	≥90	60–90	45–59	30–44	15–29	<15
ЗХ, ммоль/л	<5,2	5,2–6,2	≥6,2			
ХС ЛПВГ, ммоль/л	≥1,03	<1,03				
ХС ЛПНГ, ммоль/л	<3,4	3,4–4	4,1–4,8	≥4,9		
ТГ, ммоль/л	<1,7	1,7–2,24	2,25–5,64	≥5,65		
СРБ, мг/л	<5	5–9	10–19	20–29	≥30	
ІЛ-6, пг/мл	≤10	10–15	16–20	21–25	26–30	>30
ІЛ-8, пг/мл	≤10	10–15	16–20	21–25	26–30	>30
Співвідношення А/Л	≥1	0,8–1,0	0,6–0,7	0,4–0,5	0,2–0,3	<0,2

На наступному етапі дослідження за повторним аналізом кореляційної матриці з врахуванням 13 предикторів встановлено відсутність мультиколінеарних факторів. Потім побудовано багатофакторну регресійну модель з врахуванням 13 достовірних факторів для прогнозування РРК (табл. 7.2). У підсумку, серед 19 проаналізованих предикторів відібрано 13 достовірних факторів, що найвагомніше впливають на РРК ($p < 0,05$).

Variable	Correlations (PK_2023)									
	Вік	Затримка встан. подагри	Тривалість подагри	GAS	Частота контролю СК	УЗТ	HAQ-DI	SF-36 ФКЗ	SF-36 ПКЗ	ІМТ
Вік	1,000000	0,367784	0,349586	0,259669	-0,131950	0,136023	0,341602	-0,213369	-0,289450	0,094375
Затримка встан. подагри	0,367784	1,000000	0,672936	0,423098	-0,192279	0,264327	0,341729	-0,353612	-0,297205	0,277501
Тривалість подагри	0,349586	0,672936	1,000000	0,333526	-0,194391	0,195282	0,448440	-0,312404	-0,214848	0,212952
GAS	0,259669	0,423098	0,333526	1,000000	-0,396660	0,689267	0,372825	-0,545130	-0,366393	0,430619
Частота контролю СК	-0,131950	-0,192279	-0,194391	-0,396660	1,000000	-0,507410	-0,206346	0,400246	0,095097	-0,363362
УЗТ	0,136023	0,264327	0,195282	0,689267	-0,507410	1,000000	0,269374	-0,507149	-0,276221	0,322554
HAQ-DI	0,341602	0,341729	0,448440	0,372825	-0,206346	0,269374	1,000000	-0,426650	-0,401397	0,276966
SF-36 ФКЗ	-0,213369	-0,353612	-0,312404	-0,545130	0,400246	-0,507149	-0,426650	1,000000	0,669616	-0,360437
SF-36 ПКЗ	-0,289450	-0,297205	-0,214848	-0,366393	0,095097	-0,276221	-0,401397	0,669616	1,000000	-0,285648
ІМТ	0,094375	0,277501	0,212952	0,430619	-0,363362	0,322554	0,276966	-0,360437	-0,285648	1,000000
pШКФ	-0,612107	-0,368009	-0,298907	-0,463773	0,057694	-0,310074	-0,463762	0,360314	0,415442	-0,071012
ЗХ	0,035017	0,159863	0,201986	0,224807	-0,120827	0,140862	0,218085	-0,259784	-0,127376	0,284316
ХС ЛПВГ	-0,098679	-0,203767	-0,210987	-0,414427	0,224650	-0,324447	-0,272276	0,380728	0,217249	-0,418302
ХС ЛПНГ	-0,058182	0,106871	0,032273	0,040210	-0,241588	-0,011118	0,043194	-0,086432	0,034445	0,229792
ТГ	0,069135	0,305222	0,293918	0,213948	-0,343240	0,143490	0,228975	-0,274294	-0,158015	0,354976
СРБ	0,285390	0,071280	0,093981	0,379822	-0,210196	0,340214	0,349758	-0,334838	-0,374596	0,442901
ІЛ-6	0,312239	0,351957	0,376914	0,697987	-0,326065	0,526466	0,426030	-0,485537	-0,378860	0,527286
ІЛ-8	0,312761	0,267357	0,243608	0,574005	-0,345963	0,465617	0,321615	-0,427468	-0,336841	0,437672
Співвідношення А/Л	-0,255687	-0,354909	-0,270269	-0,654796	0,478776	-0,546650	-0,491934	0,532413	0,394500	-0,670215
КРРК	0,420781	0,551108	0,503527	0,791650	-0,510461	0,620922	0,567397	-0,658834	-0,511649	0,640163

Рисунок 7.1 – Кореляційна матриця з коефіцієнтами кореляції факторів ризику виникнення коморбідності

Variable	Correlations (PK_2023)								
	pШКФ	ЗХ	ХС ЛПВГ	ХС ЛПНГ	ТГ	СРБ	ІЛ-6	ІЛ-8	Співвідношення А/Л
Вік	-0,612107	0,035017	-0,098679	-0,058182	0,069135	0,285390	0,312239	0,312761	-0,255687
Затримка встан. подагри	-0,368009	0,159863	-0,203767	0,106871	0,305222	0,071280	0,351957	0,267357	-0,354909
Тривалість подагри	-0,298907	0,201986	-0,210987	0,032273	0,293918	0,093981	0,376914	0,243608	-0,270269
GAS	-0,463773	0,224807	-0,414427	0,040210	0,213948	0,379822	0,697987	0,574005	-0,654796
Частота контролю СК	0,057694	-0,120827	0,224650	-0,241588	-0,343240	-0,210196	-0,326065	-0,345963	0,478776
УЗТ	-0,310074	0,140862	-0,324447	-0,011118	0,143490	0,340214	0,526466	0,465617	-0,546650
HAQ-DI	-0,463762	0,218085	-0,272276	0,043194	0,228975	0,349758	0,426030	0,321615	-0,491934
SF-36 ФКЗ	0,360314	-0,259784	0,380728	-0,086432	-0,274294	-0,334838	-0,485537	-0,427468	0,532413
SF-36 ПКЗ	0,415442	-0,127376	0,217249	0,034445	-0,158015	-0,374596	-0,378860	-0,336841	0,394500
ІМТ	-0,071012	0,284316	-0,418302	0,229792	0,354976	0,442901	0,527286	0,437672	-0,670215
pШКФ	1,000000	-0,086385	0,212377	-0,050190	-0,139433	-0,417485	-0,530676	-0,369182	0,392949
ЗХ	-0,086385	1,000000	-0,617950	0,475541	0,438355	0,079218	0,253181	0,085770	-0,325351
ХС ЛПВГ	0,212377	-0,617950	1,000000	-0,360067	-0,381745	-0,327891	-0,368882	-0,163180	0,481797
ХС ЛПНГ	-0,050190	0,475541	-0,360067	1,000000	0,449947	0,019002	0,149975	0,110692	-0,238230
ТГ	-0,139433	0,438355	-0,381745	0,449947	1,000000	0,312388	0,359053	0,263533	-0,341600
СРБ	-0,417485	0,079218	-0,327891	0,019002	0,312388	1,000000	0,545764	0,312436	-0,468909
ІЛ-6	-0,530676	0,253181	-0,368882	0,149975	0,359053	0,545764	1,000000	0,678145	-0,659968
ІЛ-8	-0,369182	0,085770	-0,163180	0,110692	0,263533	0,312436	0,678145	1,000000	-0,558536
Співвідношення А/Л	0,392949	-0,325351	0,481797	-0,238230	-0,341600	-0,468909	-0,659968	-0,558536	1,000000
КРРК	-0,583520	0,365986	-0,505850	0,281065	0,480313	0,554082	0,859409	0,726566	-0,829033

Рисунок 7.2 – Кореляційна матриця з коефіцієнтами кореляції факторів ризику виникнення коморбідності

Таблиця 7.2 – Коефіцієнти прогностичної моделі за багатофакторним регресійним аналізом для визначення РРК у хворих із подагрою із врахуванням 13 достовірних предикторів коморбідності

Умовні позначення факторів у математичній моделі прогнозування	Назва предикторів	Коефіцієнт регресії (B)	Стандартна похибка, SE (B)	P
	Константа	-1,143	2,276	0,616
X1	Затримка встановлення діагнозу подагра	0,473	0,079	0,0000
X2	Тривалість подагри	0,128	0,035	0,0003
X3	GAS	0,931	0,117	0,0000
X4	Частота контролю рівня СК у крові за останній рік	-0,835	0,195	0,0000
X5	HAQ-DI	2,181	0,504	0,0000
X6	SF-36 ПКЗ	-0,099	0,026	0,0002
X7	ІМТ	0,276	0,042	0,0000
X8	pШКФ	-0,032	0,008	0,0001
X9	ХС ЛПНГ	0,746	0,168	0,0000
X10	СРБ	0,108	0,023	0,0000
X11	ІЛ-6	0,267	0,024	0,0000
X12	ІЛ-8	0,192	0,022	0,0000
X13	Співвідношення А/Л	-0,508	0,254	0,04

Примітка. Коефіцієнт детермінації Нейджелкерка $R^2=0,984$. $F(13,153)=715,57$; $p<0,00001$; стандартна похибка оцінки моделі: 1,597.

Враховуючи значення коефіцієнтів багатофакторного регресійного аналізу, звертаємо увагу, що значущими предикторами були саме модифікуючі фактори РРК (X3-X13). На основі отриманих результатів, які наведені у табл. 7.2, будемо математичну модель для визначення КРРК (7.1):

$$\begin{aligned} \text{КРРК} = & (X1*0,473) + (X2*0,128) + (X3*0,931) - (X4*0,835) + \\ & (X5*2,181) - (X6*0,099) + (X7*0,276) - (X8*0,032) + (X9*0,746) + \\ & (X10*0,108) + (X11*0,267) + (X12*0,192) - (X13*0,508) \end{aligned} \quad (7.1)$$

де КРРК – коефіцієнт ризику розвитку коморбідності;

X1–X13 – значимі предиктори РРК з коефіцієнтами регресії В (див. табл. 7.2).

Для аналізу якості багатофакторної регресійної моделі оцінено залишкові відхилення (рис. 7.3). Як помітно з гістограми, залишкові відхилення розподілені симетрично, наближаючись до кривої нормального розподілу залишків, тому статистична гіпотеза про їх розподіл на відповідність нормальному закону розподілу не відхиляється.

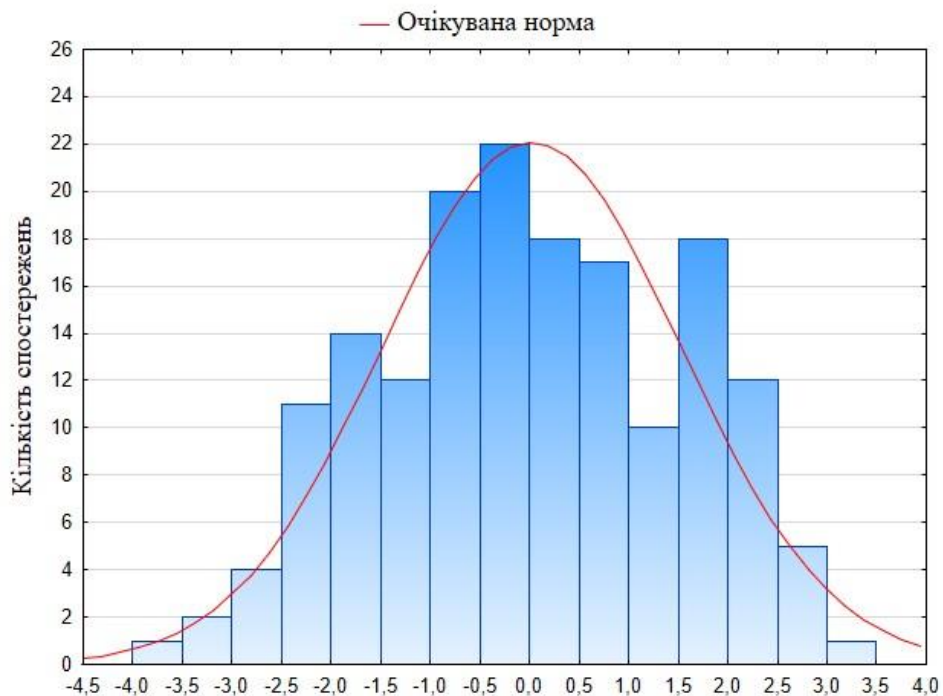


Рисунок 7.3 – Гістограма залишкових відхилень багатофакторної регресійної моделі прогнозування РРК

Також побудовано нормально-ймовірнісний графік для підтвердження нормального закону розподілу залишкових відхилень (рис. 7.4). Дані графіка показують відсутність систематичних відхилень від нормально-ймовірнісної прямої. Це вказує на те, що залишкові відхилення розподілені за нормальним законом розподілу.

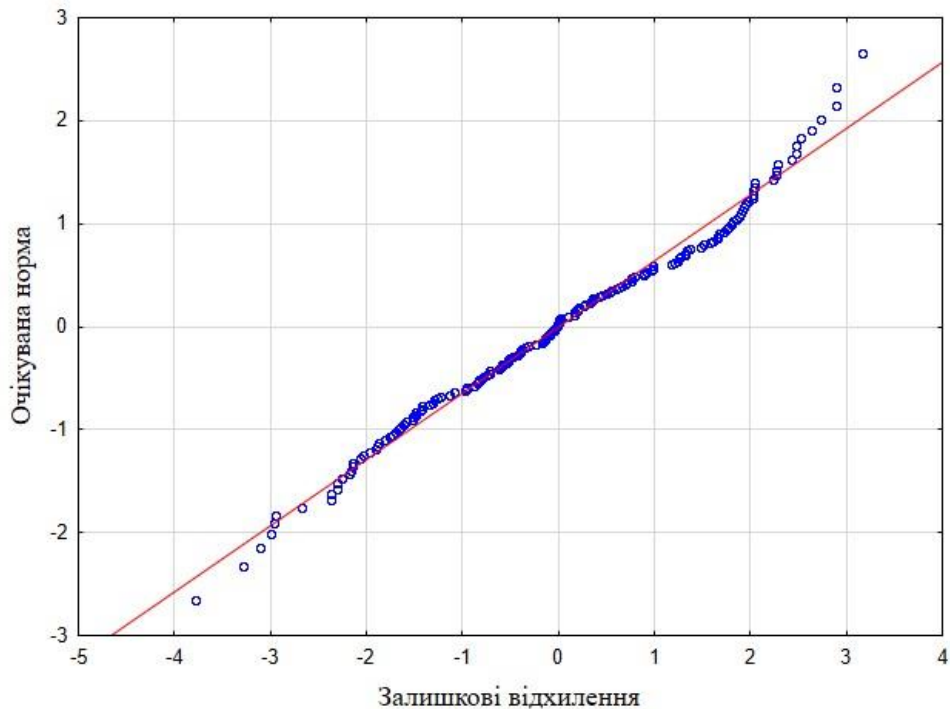


Рисунок 7.4 – Нормально-ймовірнісний графік залишкових відхилень моделі прогнозування РПК

Для перевірки залежності залишкових відхилень від прогнозованих значень будуємо діаграму розсіювання (рис. 7.5). За отриманими результатами можна зробити висновок про те, що залишки відносно прогнозованих значень розсіяні хаотично. Це вказує на відсутність залежності залишків від прогнозованих величин РПК. Гістограма та нормально-ймовірнісний графік підтверджують відповідність нормальному закону розподілу залишкових відхилень. Саме тому, отримана модель прогнозування коморбідності вважається якісною та адекватною.

Для оцінки приємливості моделі в цілому проведено аналіз ANOVA (табл. 7.3) та розраховано фактичне значення залежної змінної КРПК у хворих із подагрою. Отримані дані свідчать про високий рівень приємливості моделі прогнозування РПК в цілому, оскільки рівень значущості $p < 0,0001$, а сама модель буде працювати краще, чим простий прогноз, використовуючи середні значення.

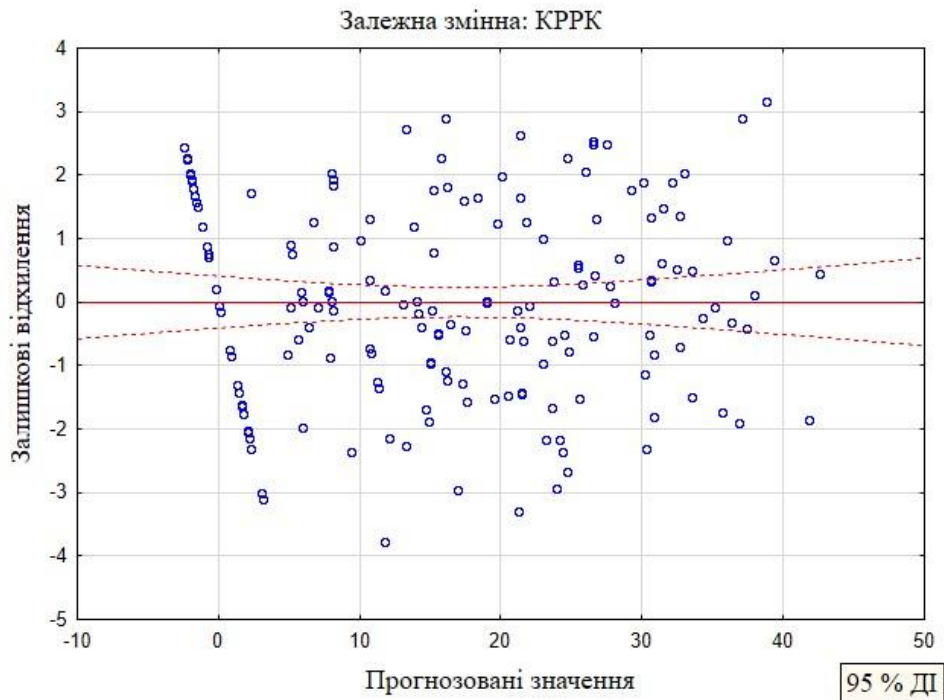


Рисунок 7.5 – Діаграма розсіювання залишкових відхилень багатofакторної регресійної моделі прогнозування РРК

Таблиця 7.3 – Результат оцінки прийнятності моделі для прогнозування РРК у хворих із подагрою використовуючи аналіз ANOVA

	Суми квадратів відхилень (Sums of squares of deviations)	Кількість незалежних значень (Degrees of freedom)	Середньоквадратичне відхилення (Mean square value)	Критерій Фішера	Значення p
Між групами	23717,17	13	1824,4	715,57	p<0,0001
Всередині груп	390,08	153	2,55		
У підсумку	24107,26				

Для додаткового оцінювання якості математичної моделі РРК було проаналізовано коефіцієнт детермінації Нейджелкерка (R^2), який показує, яка частина факторів врахована при прогнозуванні. Його розглядають як універсальну міру зв'язку однієї випадкової величини з іншими. Коефіцієнт детермінації змінюється від 0 до 1. Чим більше його значення наближається до «1», тим більш якісна багатofакторна регресійна модель [187, 188, 189].

У запропонованій математичній моделі прогнозування РРК коефіцієнт детермінації дорівнює $R^2=0,984$ (див. табл. 7.2). Таким чином, 98,4 % факторів враховано в моделі прогнозування РРК. Коефіцієнт детермінації підкреслює, наскільки отримані спостереження підтверджують математичну модель РРК.

За даними графічного аналізу більшість фактичних та прогностичних значень групуються відносно лінії регресії без вираженого розсіювання, що є підтвердженням достовірності такої моделі (рис. 7.6).

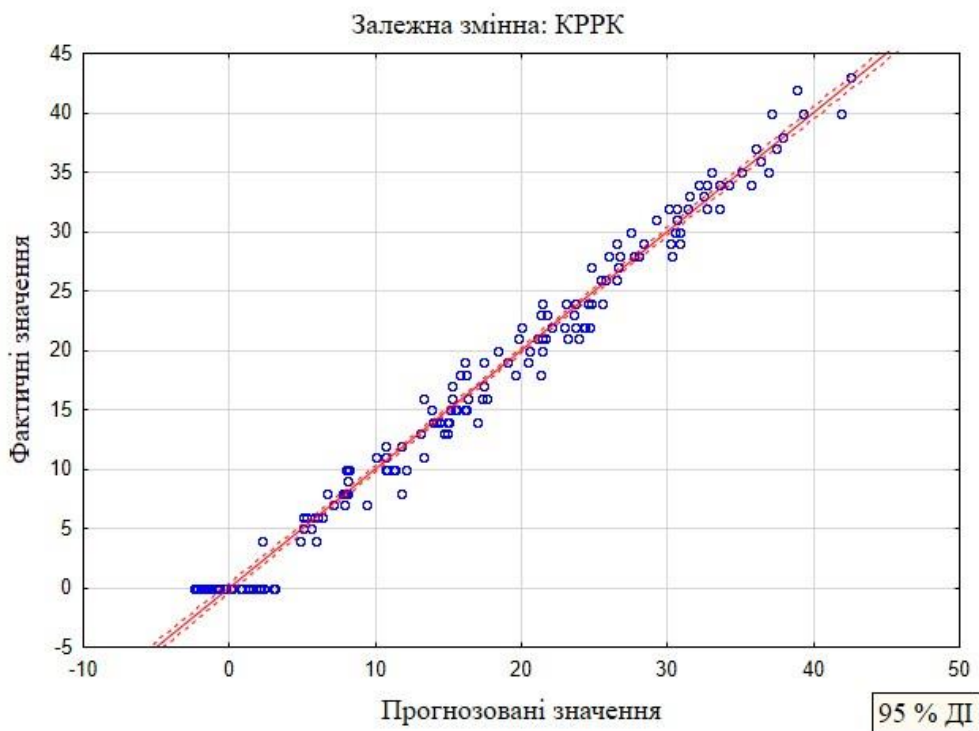


Рисунок 7.6 – Зв'язок фактичних та прогнозованих значень КРРК відносно лінії регресії з 95% ДІ

З метою класифікації РРК обчислено значення фактичного КРРК у хворих із подагрою. Запропоновано наступні чотири ступені РРК:

0 ступінь – відсутність РРК (числове значення $KPPK \leq 3$);

I ступінь – низький РРК ($3 < KPPK \leq 9$);

II ступінь – середній РРК ($9 < KPPK < 18$);

III ступінь – високий РРК ($18 \leq KPPK < 30$);

IV ступінь – критичний РРК ($KPPK \geq 30$).

Значення КРРК було в межах від 0 до 43 та вказувало на ризик виникнення коморбідності. Чим вище значення КРРК, тим вищий РРК у пацієнтів із подагрою.

Результати дослідження виявили, що прогноз фактичної (або істинної) залежної змінної КРРК очікувався: із відсутністю РРК – в 31 (18,56 %) практично здорового чоловіка, із низьким ступенем РРК – у 20 (11,98 %) пацієнтів із подагрою, зі середнім ступенем РРК – у 35 (20,96 %) хворих із подагрою, з високим ступенем РРК – у 51 (30,54 %) пацієнтів з подагрою, а з критичним ступенем РРК – у 30 (17,96 %) обстежених із подагрою.

7.2 Верифікація багатофакторної регресійної моделі прогнозованого ризику коморбідності

У групі з теоретично очікуваним низьким КРРК, за вищеописаною математичною моделлю прогнозоване значення низького КРРК було констатовано у 17 (10,18 %) хворих із подагрою, що вказує на високу чутливість прогностичної моделі. Підтверджена також висока точність розробленої моделі у 28 (16,77 %) пацієнтів із подагрою, у яких прогнозувалось РРК із середнім ступенем імовірності, у 45 (26,95 %) – РРК із високим ступенем ймовірності та у 29 (17,37 %) – із критичним ступенем РРК. У 29 (17,37 %) практично здорових осіб прогнозовано відсутність РРК.

У таблиці 7.4 показані узагальнені операційні характеристики математичної моделі прогнозування РРК 0-IV ступенів у хворих із подагрою. Відповідність прогнозованих результатів ступенів РРК теоретично очікуваним результатам у групі з відсутністю РРК зафіксовано у 98,2 %, РРК низького ступеня – у 97,01 %, РРК середнього ступеня – у 97 %, РРК високого ступеня – у 97,01 %, РРК критичного ступеня – 97,6 % випадках. Це підтверджує високу прогностичну точність даної математичної моделі (у середньому 97,36 %).

Підтверджено, що запропонований метод прогнозування РРК також має високу діагностичну цінність. Чутливість виявлення прогнозованих ступенів

РРК у середньому становить 98,69 %, специфічність – 91,76 %, прогностична цінність отримання позитивного результату – 98,04 %, а прогностична цінність негативного результату – 93,3 % випадках.

Таблиця 7.4 – Узагальнені операційні характеристики прогнозування 0-IV ступенів РРК у хворих із подагрою

№ п/п	Позначення операційних характеристик РРК	Ступені РРК					Усереднені значення операційних характеристик РРК
		0 ст.	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.	
1.	Se, %	99,26	97,97	97,81	99,15	99,26	98,69
2.	Sp, %	93,55	89,47	93,33	91,84	90,62	91,76
3.	ПЦПР, %	98,54	98,64	98,53	96,69	97,81	98,04
4.	ПЦНР, %	96,67	85,0	90,32	97,83	96,67	93,3
5.	LR+	15,39	9,3	14,66	12,25	10,58	12,44
6.	LR-	0,008	0,023	0,02	0,009	0,008	0,01
7.	Точність прогнозування, %	98,2	97,01	97,0	97,01	97,6	97,36

Примітка. Se – чутливість виявлення РРК; Sp – специфічність виявлення РРК; ПЦПР – прогностична цінність позитивного результату; ПЦНР – прогностична цінність негативного результату; LR+ – відношення правдоподібності позитивного результату; LR- – відношення правдоподібності негативного результату.

Для оцінювання прогностичної цінності математичної моделі прогнозування РРК також проведено ROC-аналіз. Побудовано ROC-криві для 0, I, II, III та IV ступенів РРК та оцінено відповідні площі під кривими (AUC) для визначення якості вищезгаданої математичної моделі (рис. 7.7).

Як помітно з рис. 7.7, площа під кривою $AUC_0=0,900$ (якість класифікації II ступеня); $AUC_1=0,803$ (якість класифікації IV ступеня); $AUC_2=0,806$ (якість класифікації IV ступеня); $AUC_3=0,858$ (якість класифікації III ступеня); $AUC_4=0,94$ (якість класифікації II ступеня). У підсумку, враховуючи ROC-аналіз, прогнозування критичного РРК та відсутності РРК є відмінним, а для високого, середнього та низького РРК – високим.

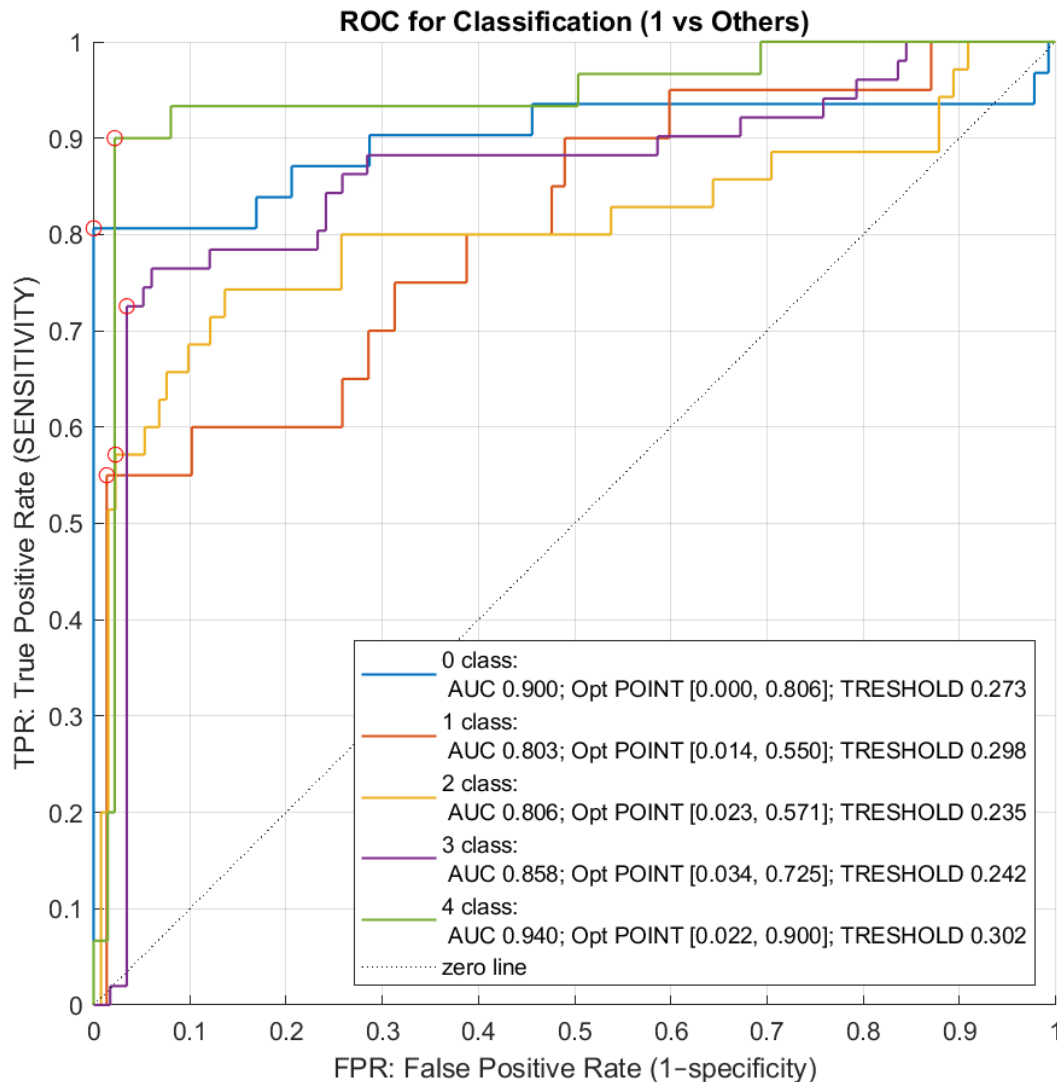


Рисунок 7.7 – ROC-криві для прогнозування 0, I, II, III та IV ступенів тяжкості РПК у пацієнтів із подагрою.

Для визначення ефективності запропонованої моделі в прогнозуванні РПК у хворих із подагрою наведемо клінічний приклад розрахунків.

Пацієнт 50 років із затримкою встановлення діагнозу подагра 7 років ($X_1 - 3$), тривалістю подагри 22 роки ($X_2 - 5$), GAS 7,19 ($X_3 - 4$), частотою контролю рівня СК у крові за останній рік 1 раз ($X_4 - 1$), НАQ-DI 1 ($X_5 - 1$), SF-36 ПКЗ 42,21 ($X_6 - 1$), ІМТ 32,9 кг/м² ($X_7 - 2$), рШКФ 58 мл/хв/1,73 м² ($X_8 - 2$), ХС ЛПНГ 4,05 ммоль/л ($X_9 - 1$), СРБ 10,09 мг/л ($X_{10} - 2$), ІЛ-6 29,52 пг/мл ($X_{11} - 4$), ІЛ-8 37,03 пг/мл ($X_{12} - 5$) та співвідношенням А/Л 0,23 ($X_{13} - 4$). Істинне (або фактичне) значення КРПК за підрахунками лікаря становить 35.

Розраховуємо у даного пацієнта з подагрою прогнозований КРРК шляхом введення числових значень відповідних предикторів ризику в запропоновану математичну модель (7.2):

$$\begin{aligned} \text{КРРК} = & (7*0,473) + (22*0,128) + (7,19*0,931) - (1*0,835) + \\ & (1*2,181) - (42,21*0,099) + (32,9*0,276) - (58*0,032) + (4,05*0,746) + \\ & (10,09*0,108) + (29,52*0,267) + (37,03*0,192) - (0,23*0,508) = 36,2 \quad (7.2) \end{aligned}$$

Враховуючи що пацієнт має істинне значення КРРК 35, прогнозоване значення КРРК 36,2, ці результати слід інтерпретувати як критичний ступінь РРК. Відносна похибка прогнозування КРРК становить 3,43 %.

Отже, розроблена нами модель прогнозування із чутливими предикторами РРК дозволяє з високою точністю визначати пацієнтів із подагрою від низького до критичного ступеня РРК.

Результати, описані в даному розділі, опубліковані в науковій праці автора [210].

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Враховуючи окреслену роль в багатьох дослідженнях ГУ на метаболічний статус [5, 62, 69, 76, 211] слід зазначити, що додаткове вивчення впливу рівня СК на метаболічне здоров'я у хворих із подагрою, як на більшій популяції пацієнтів, так і в контексті взаємозв'язків з клініко-лабораторними й анамнестичними параметрами, вважається науково обґрунтованою необхідністю з кількох причин. По-перше, це допоможе поряд з розкриттям основних механізмів, що лежать в основі розвитку подагри та її зв'язку з метаболічними порушеннями вивчити нові шляхи для розуміння патофізіології хвороби та розробки цілеспрямованих підходів до її лікування.

По-друге, вивчення взаємозв'язку між рівнем СК та метаболічним здоров'ям може допомогти визначити фактори ризику для розвитку ускладнень при подагрі та ролі СК як прогностичного маркера та індикатора тяжкості захворювання. В існуючих наукових джерелах проводяться пошуки для ідентифікації пацієнтів з підвищеним ризиком ускладнень та вчасного вжиття профілактичних заходів [61, 79, 80].

Крім того, існує необхідність поглибити систематичні дослідження впливу рівня СК на метаболічний статус при подагрі, роблячи акцент на майбутні перспективи для управління цими патологічними станами.

З огляду на вищенаведене було проведено вивчення наявності зв'язку між клініко-анамнестичними, метаболічними показниками та сироватковим рівнем СК у пацієнтів із подагрою, яке дозволило констатувати достовірні прямі взаємозв'язки між концентрацією СК у крові й активністю подагри за GAS ($r=0,94$; $p<0,001$), кількістю загострень подагри за останній рік ($r=0,86$; $p<0,001$), тофусів ($r=0,81$; $p<0,001$), уражених суглобів ($r=0,75$; $p<0,001$), функціональним статусом за HAQ-DI ($r=0,57$; $p<0,001$), тривалістю подагри ($r=0,23$; $p=0,008$). Встановлено, що зростання рівня СК у асоціюється із зменшенням кліренсу СК ($r=-0,72$; $p<0,001$) та рШКФ ($r=-0,41$; $p<0,001$).

При аналізі метаболічних показників встановлено статистично значущі прямі взаємообтяження між вмістом СК у крові та рівнем ТГ ($r=0,37$; $p<0,001$), сироватковою концентрацією ЗХ ($r=0,29$; $p=0,001$), ІМТ ($r=0,28$; $p=0,001$), глюкози ($r=0,27$; $p=0,002$), ХС ЛПНГ ($r=0,25$; $p=0,004$), САТ ($r=0,24$; $p=0,007$), ДАТ ($r=0,17$; $p=0,04$).

Таким чином на даному етапі дослідження засвідчено патологічну роль ГУ на метаболічне здоров'я пацієнтів із подагрою.

Саме це спонукає багатьох дослідників до встановлення частоти і причин коморбідності в когорті хворих на подагру. На сучасному етапі показано, що коморбідні захворювання суттєво збільшують потребу у стаціонарній допомозі з приводу подагри. Так, серед госпіталізацій в Австралії та Новій Зеландії подагра була основною причиною поступлення лише в 36,5 % випадках. Більшість госпіталізацій (63,5 %) були ускладнені ССЗ, інфекціями, інсультом, аритмією та ЦД [212].

З приводу цього актуальні клінічні настанови ACR 2020 р. [27], EULAR 2016 р. [26] та FSR 2020 р. [29] підкреслюють необхідність скринінгу, медикаментозного лікування ССЗ та факторів ризику у контексті менеджменту подагри.

Так, за нашими даними слід підкреслити, що 116 (85,29 %) пацієнтів із подагрою мали ≥ 1 коморбідне захворювання. У сукупності ці результати доводять, що структура коморбідного статусу у пацієнтів із подагрою представлена серцево-судинним, дисметаболічним, шлунково-кишковим, нирковим та легеневим патернами. Найпоширенішими коморбідними станами були дисметаболічні порушення, зокрема дисліпідемія (68,38 %), ожиріння (67,67 %), а також ЦД (26,47 % пацієнтів). У групі хворих з ССЗ, 75 % мали АГ, а близько 15 % ІХС, аритмії або хронічну СН. Серед уражень ШКТ були виявлені наступні хвороби: НАЖХП у 28,68 % пацієнтів, хронічний гастрит/дуоденіт у 25 % пацієнтів, а пептична виразка або калькульозний холецистит відзначалися в 10 % випадків. Приблизно у третини пацієнтів спостерігалася СКХ, а лише 16,18 % мали ХХН 3-4 ступеня. У 7,35 % хворих із

подагрою діагностовані ХОЗЛ або бронхіальна астма. Серед обстежених пацієнтів кожний десятий мав ознаки депресії (11,03 %).

Встановлено, що поширеність коморбідних захворювань у пацієнтів із подагрою суттєво відрізнялася за сироватковим рівнем СК і розподілилася наступним чином. У хворих із рівнем $СК \geq 360$ мкмоль/л у сироватці крові спостерігалася достовірно вища поширеність коморбідних патологій ($p < 0,05$), а саме: АГ, дисліпідемії, гіпертригліцеролемії, ожиріння, хронічної СН, ЦД, ураження ШКТ (гастриту/дуоденіту, НАЖХП), СКХ, ХХН 2, 3-4 стадій та депресії.

З метою аналізу поширеності коморбідних захворювань у групі з неконтрольованою ГУ ми додатково виділили її такі підгрупи за сироватковим рівнем СК: 360–479 мкмоль/л, 480–599 мкмоль/л, та ≥ 600 мкмоль/л. Виявилось, що поширеність ССЗ зростає на 13,4 %, 20,4 %, 3 %, частота дисліпідемії – на 29,7 %, 7,7 %, 4,4 %, гіпертригліцеролемії – на 21,83 %, 17,6 %, 15,67 %, розповсюдженість ожиріння – на 29,7 %, 6,1 %, 14,3 %, поширеність ЦД – на 11,5 %, 14,1 %, 40,4 %, частота СКХ – на 11,2 %, 36,4 %, 15,1 %, патологія ШКТ – на 19,4 %, 12,2 %, 12 %, ХХН 3-4 стадії (рШКФ категорія G3-G4) – на 6,1 %, 16,5 %, 31,9 %, тоді як ХХН 2 стадії (рШКФ категорія G2) – збільшується на 12,8 %, 7,9 %, але зменшується на 4,9 % у напрямку від циркулюючого рівня $СК < 360$ мкмоль/л, $360 \leq СК \leq 479$ мкмоль/л, $480 \leq СК \leq 599$ мкмоль/л до $СК \geq 600$ мкмоль/л відповідно.

Як видно з вищеописаних результатів, спостерігався лінійний тренд до підвищення поширеності коморбідних захворювань при вищих значеннях неконтрольованої ГУ у хворих із подагрою.

Ретельний аналіз коморбідного статусу кожного окремого пацієнта з використанням індексу коморбідності mRDCI підтвердив високу поширеність коморбідності, яка згідно значень mRDCI (Me (Q25; Q75) становила 3 (2; 4)). Формування чотирьох груп хворих із подагрою залежно від отриманих значень mRDCI (перша група – пацієнти без коморбідності (mRDCI 0); друга група – пацієнти з низьким ІК (mRDCI 1-2); третя група – пацієнти з середнім ІК

(mRDCI 3-4); четверта група – пацієнти з високим ІК (mRDCI \geq 5) виявило, що майже кожен другий хворий із подагрою (45,59 %) мав середній ІК, кожен п'ятий (19,12 %) – високий ІК, 20,59 % – низький ІК, а кожен сьомий (14,7%) був без коморбідності. Отримані результати співставимі з даними наукових досліджень щодо обтяжливого коморбідного статусу [19, 36, 58, 83, 212, 213, 214].

Дискусійні питання щодо впливу подагри на коморбідність і коморбідності на подагру залишаються актуальними на сьогоднішній день і обговорюються багатьма дослідниками [31, 58, 62, 63].

Тому, виконання наступного завдання полягало у встановленні зв'язку між коморбідним статусом та клініко-метаболічними параметрами в обстежених хворих. Встановлено, що у пацієнтів із подагрою залежно від ступеня ІК (у напрямку від без коморбідності до високого ступеня ІК) спостерігався достовірний лінійний тренд до збільшення затримки встановлення подагри (Н-критерій=35,64; $p<0,001$), кількості уражених суглобів (Н-критерій=31,22; $p<0,001$), частоти загострень подагри за останній рік (Н-критерій=23,41; $p<0,001$), активності недуги за GAS (Н-критерій=21,32; $p<0,001$), тривалості подагри (Н-критерій=17,36; $p=0,006$), кількості тофусів (Н-критерій=15,79; $p=0,001$) та віку (Н-критерій=8,13; $p=0,04$), тоді як рівень фізичного функціонування за HAQ-DI (Н-критерій=28,81; $p<0,001$) – тенденцію до погіршення.

Глибока оцінка метаболічних параметрів залежно від коморбідного статусу в хворих із подагрою засвідчила, що при зростанні значення mRDCI у напрямку від mRDCI 0, mRDCI 1-2, mRDCI 3-4 до mRDCI \geq 5 спостерігалася тенденція до погіршення метаболічних показників, а саме: збільшення ІМТ (Н-критерій=50,8; $p<0,001$), ДАТ (Н-критерій=45,21; $p<0,001$), ТГ (Н-критерій=42,09; $p<0,001$), САТ (Н-критерій=35,34; $p<0,001$), ЗХ (Н-критерій=25,41; $p<0,001$), сироваткового рівня глюкози (Н-критерій=24,21; $p<0,001$), ХС ЛПНГ (Н-критерій=24,17; $p<0,001$), СК (Н-критерій=21,62; $p<0,001$) і зменшення ХС ЛПВГ (Н-критерій=35,54; $p<0,001$), рШКФ (Н-

критерій=32,07; $p<0,001$), кліренсу СК (Н-критерій=28,03; $p<0,001$) та добової екскреції СК (Н-критерій=16,05; $p=0,001$).

Таким чином, простежувалася тісна взаємообтяжлива асоціація основного захворювання, погіршення метаболічних показників із коморбідним тягарем за mRDCI при подагрі.

Окремим завданням нашої роботи було вивчення клінічного перебігу COVID-19 у пацієнтів із подагрою із встановленням детермінантів негативних наслідків SARS-CoV-2 інфекції. Відомо, що дані про перебіг та наслідки пандемії COVID-19 для хворих із подагрою обмежені, оскільки подагра недостатньо представлена у провідних ревматологічних наукових публікаціях [115].

За даними катанамнезу з медичної документації встановлено, що 129 (94,8 %) пацієнтів із подагрою перенесли COVID-19. Більшість хворих із подагрою (40,3 %) мали середній ступінь тяжкості COVID-19, причому кожен п'ятий (21,7 %) – тяжкий перебіг, а 9,3 % – критичний перебіг.

Щодо перебігу COVID-19 у загальній популяції, Wu Z та McGoogan JM (2020 р.) повідомили, що більшість хворих, інфікованих SARS-CoV-2, мали легкий (81 %), 14 % – важкий та 5 % – критичний перебіг COVID-19 [215].

Аналіз розподілу пацієнтів із подагрою за значенням mRDCI (0, 1-2, 3-4 та ≥ 5) та клінічним перебігом SARS-Cov-2 інфекції (легкий, середньої тяжкості, важкий та критичний) констатував наступне: вищі значення ІК за mRDCI асоціювалися з більш тяжким клінічним перебігом COVID-19 (хі-квадрат=53,058, $p<0,0001$).

Результати нашого дослідження у контексті перебігу COVID-19 у пацієнтів з ≥ 1 коморбідним захворюванням узгоджуються з висновками Osibogun A. та співавторів (2021 р.). Так, близько половини пацієнтів із подагрою мали перебіг середньої тяжкості (40,3 % у нашій групі проти 43,5 % у загальній популяції), а кожен третій – легкої (28,7 % проти 36,8 %). Звертаємо увагу, що тяжкий перебіг (21,7 % проти 13,2 %) та критичний перебіг COVID-19 (9,3 % проти 6,5 %) верифікували частіше у пацієнтів із подагрою ніж у загальній популяції з ≥ 1 коморбідною патологією відповідно [216].

Аналогічні закономірності спостерігали при дослідженні зв'язку між сироватковим рівнем СК ($СК < 360$ мкмоль/л, $360 \leq СК \leq 479$ мкмоль/л, $480 \leq СК \leq 599$ мкмоль/л, $СК \geq 600$ мкмоль/л) та клінічним перебігом COVID-19 (легкий, середньої тяжкості, важкий та критичний) серед 84 пацієнтів із подагрою. Як з'ясувалося, тяжчий клінічний перебіг COVID-19 пов'язаний з вищим рівнем СК у сироватці (χ^2 -квадрат=37,154; $p < 0,0001$) у хворих із подагрою.

Надійність висновків нашого дослідження щодо негативного впливу ГУ на клінічний спектр перебігу COVID-19 підтверджується даними з Китаю. Chen В. та співавтори (2021 р.) повідомили про U-подібний зв'язок між урикемією та ризиком негативного наслідку COVID-19 у загальній популяції: значення $СК \geq 423$ мкмоль/л та $СК \leq 278$ мкмоль/л асоціювалося з підвищеним ризиком госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, штучної вентиляції легень та смертності [217].

При проведенні порівняльного дослідження сироваткових рівнів цитокінів встановлено, що медіана концентрації ІЛ-1 β у хворих із подагрою була у 2,6 рази вищою при зіставленні з групою практично здорових осіб (2,08 (1,3; 2,72) пг/мл проти 0,8 (0,43; 1,13) пг/мл відповідно, $p < 0,001$), вміст ІЛ-8 – у 4,05 рази (14,23 (10,83; 20,73) пг/мл проти 3,51 (2,32; 5,28) пг/мл відповідно, $p < 0,001$), рівень ІЛ-6 – у 5,16 рази (11,57 (5,79; 23,12) пг/мл проти 2,24 (1,19; 3,11) пг/мл відповідно, $p < 0,001$).

Ми підтвердили, що сироваткові рівні прозапальних факторів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8) були значно вищими у пацієнтів із подагрою, ніж у контрольній групі. Аналогічні закономірності були виявлені у дослідженні Zhang Т та співавторів (2021 р.): циркулюючі рівні ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 були достовірно вищими у пацієнтів із гострою подагрою, ніж у контрольній групі [114].

Аналіз наших даних показав, що сироватковий рівень протизапального ІЛ-10 був у 2,7 рази вищим у хворих із подагрою при зіставленні з контрольною групою (4,95 (3,16; 7,28) пг/мл проти 1,83 (1,09; 2,23) пг/мл відповідно, $p < 0,001$). Результати попередніх досліджень свідчать про те, що не було

суттєвих відмінностей у сироваткових концентраціях ІЛ-10 між хворими з подагрою та групою контролю [114], тоді як у пацієнтів з РА описано достовірне зниження цього протизапального цитокіну порівняно зі здоровими особами [218]. Крім того, концентрації ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 були вищі в синовіальній рідині при зіставленні з сироватковими рівнями у хворих з РА [219].

Раніше описано, що у пацієнтів із системними аутоімунними ревматичними захворюваннями (РА, АС, псоріатичним артритом) медіана сироваткових рівнів ІЛ-10 була зниженою у порівнянні з медіаною циркулюючих рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-8 (5,2 vs 31,62 vs 82,9 пг/мл відповідно) [220].

Аналіз цитокінового профілю залежно від наявності тофусів у хворих із подагрою показав достовірну тенденцію до збільшення сироваткових рівнів ІЛ-6 (Н-критерій=102,574; $p<0,0001$), ІЛ-8 (Н-критерій=93,617; $p<0,0001$), лептину (Н-критерій=73,152; $p<0,0001$), ІЛ-1 β (Н-критерій=48,754; $p<0,0001$) у напрямку від групи практично здорових осіб, групи пацієнтів із подагрою без тофусів до групи пацієнтів з наявністю тофусів, тоді як статистично значимий лінійний тренд до зниження вмісту ІЛ-10 у крові (Н-критерій=93,811; $p<0,0001$), співвідношення А/Л (Н-критерій=77,293; $p<0,0001$), циркулюючих рівнів адипонектину (Н-критерій=56,698; $p<0,0001$) відповідно.

У хворих із подагрою продемонстрований достовірний кореляційний взаємозв'язок ІМТ із співвідношенням А/Л ($r=-0,74$; $p<0,001$), циркулюючими рівнями лептину ($r=0,71$; $p<0,001$), адипонектину ($r=-0,62$; $p<0,001$), ІЛ-10 ($r=-0,48$; $p<0,001$), ІЛ-6 ($r=0,55$; $p<0,001$) та ІЛ-8 ($r=0,52$; $p<0,001$). Для вмісту ІЛ-1 β у сироватці крові не спостерігалось статистично значимого взаємообтяження із ІМТ ($r=0,14$; $p>0,05$).

Нами встановлено, що збільшення активності подагри за GAS асоціювалось із підвищенням сироваткового вмісту прозапальних ІЛ-6 ($r=0,68$; $p<0,001$), лептину ($r=0,55$; $p<0,001$), ІЛ-8 ($r=0,53$; $p<0,001$), зниженням протизапальних ІЛ-10 ($r=-0,61$; $p<0,001$), адипонектину ($r=-0,51$; $p<0,001$), а

також співвідношення А/Л ($r=-0,57$; $p<0,001$). Аналогічні закономірності у хворих із подагрою спостерігалися при проведенні оцінки сироваткового цитокінового спектру залежно від пуринового профілю у крові. Так, зі зростанням циркулюючих рівнів ІЛ-6 (Н-критерій=56,375; $p<0,0001$), ІЛ-8 (Н-критерій=35,282; $p<0,0001$) та лептину (Н-критерій=33,071; $p<0,0001$), зменшенням вмісту ІЛ-10 у сироватці крові (Н-критерій=41,532; $p<0,0001$), співвідношення А/Л (Н-критерій=40,304; $p<0,0001$) та сироваткових рівнів адипонектину (Н-критерій=34,039; $p<0,0001$) у хворих із подагрою спостерігалось наростання неконтрольованої ГУ. Для підвищення вмісту СК у крові спостерігали збільшення на рівні недостовірної тенденції циркулюючих рівнів ІЛ-1 β між чотирма досліджуваними групами за рівнем СК (Н-критерій=7,119; $p=0,07$).

За даними літератури, циркулюючі рівні прозапальних ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 були значно вищими, тоді як сироваткова концентрація ІЛ-10 була статистично нижчою у гострій фазі подагри, ніж у фазі ремісії [114].

Нами вперше встановлено, що дисбаланс адипокінів пов'язаний з прозапальним інтерлейкіновим профілем у пацієнтів із подагрою. Причому, зменшення співвідношення А/Л асоціювалося зі збільшенням сироваткових рівнів прозапальних ІЛ-6 ($r=-0,75$; $p<0,001$) та ІЛ-8 ($r=-0,66$; $p<0,001$), а також зменшенням протизапального ІЛ-10 ($r=0,68$; $p<0,001$) без статистичного взаємообтяження із збільшенням ІЛ-1 β ($r=-0,12$; $p>0,05$). Ця асоціація відображає запальний тягар у даної когорти пацієнтів.

За отриманими даними багатофакторного регресійного аналізу встановлено, що підвищення сироваткових рівнів СК ($\beta=0,77$; $p<0,001$) та ІЛ-6 ($\beta=0,21$; $p<0,001$) є предикторами у підвищенні активності подагри та охоплюють 83,6 % дисперсії залежної змінної GAS ($R^2=0,836$).

Orlova I. V. та співавтори (2018 р.) раніше повідомили, що вищі сироваткові рівні лептину, нижчі рівні адипонектину та зниження співвідношення А/Л були пов'язані з тофусною подагрою, підвищенням активності подагри, ІМТ та більшою кількістю уражених суглобів при подагрі.

Аналіз наших результатів підтвердив не лише вищеописану асоціацію дисадипокінемії з клінічним перебігом подагри [89], а й розширив обмежені дані взаємообтяження дисадипокінемії з прозапальним інтерлейкіновим профілем у сироватці крові (збільшенням ІЛ-6, ІЛ-8 та зменшенням ІЛ-10).

Нами поглиблено знання за те, що значущим фактором ризику коморбідності при подагрі є хронічне системне запалення, обумовлене підвищенням циркулюючих рівнів прозапальних ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, лептину та зниженням протизапальних ІЛ-10, адипонектину.

Результати нашого дослідження виявили стійку тенденцію до зростання циркулюючих рівнів прозапальних ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, але зниження протизапального ІЛ-10 при вищому значенні mRDCI у хворих із подагрюю. З'ясувалося, що ІЛ-1 β зростає на 20 %, 31,55 %, 21,72 % у напрямку від mRDCI 0, mRDCI 1-2, mRDCI 3-4 до mRDCI \geq 5, ІЛ-6 – на 44,08 %, 67,13 %, 73,69 %, ІЛ-8 – на 17,81 %, 77,89 %, 24,15 %, тоді як ІЛ-10 знижується на 4,76 %, 50,61 % та 28,64 % відповідно.

Раніше повідомлялося про підвищений рівень ІЛ-6 і ІЛ-8, ФНП- α у пацієнтів з ЦД 2 типу [111], ІЛ-1 β , TNF- α у хворих з НАЖХП [211]. Докази вказують на прозапальну дію ІЛ-1 β та ІЛ-6 у патофізіології ЦД, ХХН та ССЗ, які пов'язані з хронічним запаленням [104].

Незважаючи на попередньо описаний низький сироватковий рівень ІЛ-1 β [101] який спостерігався і у нашому дослідженні, ми підтвердили асоціацію ІЛ-1 β із коморбідним статусом у пацієнтів із подагрюю.

Отже, націлювання на прозапальні цитокіни має терапевтичний потенціал при кардіометаболічних розладах у пацієнтів із подагрюю [112].

За результатами нашого дослідження ми спостерігали тенденцію до зниження вмісту ІЛ-10 при вищому значенні mRDCI. Саме тому висуваємо гіпотезу щодо виснаження цього протизапального фактора у контексті хронічного запалення.

Таким чином, підвищення сироваткових рівнів прозапальних ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, лептину та зниження протизапальних ІЛ-10 відображає запальний тягар у пацієнтів із подагрою з вищим mRDCI.

Результати нашого дослідження констатували дисбаланс вмісту гормонів жирової тканини. Медіана сироваткової концентрації адипонектину у хворих із подагрою була у 1,7 рази нижчою у порівнянні з групою практично здорових осіб (9,98 (6,2; 15,62) мкг/мл проти 16,94 (15,08; 21,31) мкг/мл відповідно, $p < 0,001$), тоді як лептину – у 2,3 рази вищою (15,95 (10,47; 22,13) нг/мл проти 6,93 (6,16; 8,06) нг/мл відповідно, $p < 0,001$). Медіана співвідношення А/Л у пацієнтів із подагрою становила 0,63 (0,28; 1,51), тоді як у практично здорових осіб – 2,65 (1,96; 3,52).

У пацієнтів із подагрою концентрація адипонектину в сироватці крові мала достовірну тенденцію до зниження ($p < 0,001$), тоді як вміст лептину – протилежну тенденцію ($p < 0,001$) залежно від ступеня ІК (у напрямку від без коморбідності до високого ступеня ІК). Співвідношення А/Л знижувалося у напрямку від mRDCI 0, mRDCI 1-2, mRDCI 3-4 до mRDCI ≥ 5 (на 43,07 %, 58,26 % та 54,17 % відповідно).

Літературні тенденції підтверджують, що зниження співвідношення А/Л є прогностичним біомаркером АГ, атеросклеротичного ураження, серцево-судинної дисфункції, ЦД 2 типу та більшої кількості факторів ризику МС [11, 16, 221].

Попередньо науковцями запропоновано класифікацію співвідношення А/Л (із рівнем адипонектину у мкг/мл і концентрацією лептину в нг/мл у сироватці) для виявлення дисфункції жирової тканини з потенційними метаболічними наслідками. Згідно цієї класифікації, у нашій когорті 32,35 %, 23,53 % та 44,12 % пацієнтів із подагрою належали до групи з фізіологічним співвідношенням ($A/L \geq 1,0$), помірно підвищеного кардіометаболічного ризику ($0,5 \geq A/L < 1,0$) та значного підвищення кардіометаболічного ризику ($A/L < 0,5$) відповідно [16].

Останні півстоліття дослідники та клініцисти акцентують увагу на тому, що комплексне вимірювання профілю здоров'я включає не лише функціонування, ефективність лікування, тривалість життя, показники захворюваності, смертності, але й якість життя, що пов'язана зі здоров'ям. На сьогоднішній день, SF-36 є найбільш широко використовуваним інструментом для вимірювання якості життя [222].

Дані свідчать про те, що хворі з неконтрольованою подагрою страждають від таких проявів недуги як сильна артралгія, збільшення кількості уражених суглобів, частоти та тяжкості гострих спалахів, тофусів, хронічної артропатії, а також пошкодження навколосуглобової кістки через появу тофусів у понад 65 % пацієнтів протягом 20-річного спостереження. Все це може обмежити фізичне функціонування даної когорти [223].

Вважали за необхідне провести оцінку якості життя серед хворих із подагрою та практично здорових осіб за опитувальником SF-36 з метою виявлення та стратифікації факторів, які на неї впливають.

Доведено, що порівняно з практично здоровими особами, пацієнти з подагрою мають знижений рівень ФКЗ та ПКЗ за опитувальником якості життя SF-36 на 35,5 % ($p < 0,001$) і 17,1 % ($p < 0,001$) відповідно. При аналізі показників якості життя у хворих із подагрою виявлено зниження усіх складових за опитувальником SF-36, причому фізичне здоров'я у хворих із подагрою страждало більше ніж психологічне здоров'я, адже значення сумарного ФКЗ опитувальника SF-36 було нижче на 15,14 %, ніж ПКЗ.

Фактори, які мають статистично вагомі ($p < 0,05$) взаємообтяження з ФКЗ та ПКЗ у пацієнтів із подагрою, включають: (1) хворобопов'язані фактори, такі як неконтрольована ГУ (зв'язок з ФКЗ: $r = -0,59$; зв'язок з ПКЗ: $r = -0,5$), вищі показники активності подагри (зв'язок з ФКЗ: $r = -0,57$; зв'язок з ПКЗ: $r = -0,49$) та зниження добової екскреції СК із сечею (зв'язок з ФКЗ: $r = 0,23$; зв'язок з ПКЗ: $r = 0,18$); (2) сироватковий цитокіновий профіль, а саме: співвідношення А/Л (зв'язок з ФКЗ: $r = 0,56$; зв'язок з ПКЗ: $r = 0,4$), лептину (зв'язок з ФКЗ: $r = -0,54$; зв'язок з ПКЗ: $r = -0,37$), ІЛ-6 (зв'язок з ФКЗ: $r = -0,52$; зв'язок з ПКЗ: $r = -0,38$), ІЛ-

10 (зв'язок з ФКЗ: $r=0,49$; зв'язок з ПКЗ: $r=0,36$), ІЛ-8 (зв'язок з ФКЗ: $r=-0,45$; зв'язок з ПКЗ: $r=-0,34$), адипонектину (зв'язок з ФКЗ: $r=0,4$; зв'язок з ПКЗ: $r=0,33$); (3) коморбідні стани, вимірювані за допомогою mRDCI (зв'язок з ФКЗ: $r=-0,55$; зв'язок з ПКЗ: $r=-0,34$); (4) немодифікуючі фактори, такі як тривалість подагри (зв'язок з ФКЗ: $r=-0,33$; зв'язок з ПКЗ: $r=-0,24$) та вік (зв'язок з ФКЗ: $r=-0,29$; зв'язок з ПКЗ: $r=-0,28$).

Беручи до уваги часту асоціацію подагри з коморбідною патологією у нашому дослідженні, проведений аналіз оцінки якості життя за опитувальником SF-36 залежно від коморбідного статусу в хворих із подагрою. Засвідчено, що при зростанні значення mRDCI у напрямку від mRDCI 0, mRDCI 1-2, mRDCI 3-4 до $mRDCI \geq 5$ спостерігався достовірний лінійний тренд до погіршення показників як ФКЗ (Н-критерій=39,07; $p < 0,001$) так і ПКЗ (Н-критерій=14,76; $p=0,002$).

Щодо складових ФКЗ встановлені наступні дані: показники фізичного функціонування (Н-критерій=23,18; $p < 0,001$), ролі фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (Н-критерій=17,61; $p < 0,001$) й інтенсивності болю (Н-критерій=13,11; $p=0,004$) мають статистично значущу тенденцію до нижчих значень у напрямку від без коморбідності до високого ступеня ІК у пацієнтів із подагрою. Щодо компонентів ПКЗ спостерігалось наступне: лише показники життєвої активності (Н-критерій=15,51; $p=0,0014$) мали статистично значиму тенденцію до гірших значень у напрямку від mRDCI 0, mRDCI 1-2, mRDCI 3-4 до $mRDCI \geq 5$.

Для виділення найбільш значущих предикторів, що погіршують якість життя у пацієнтів із подагрою, був проведений багатофакторний регресійний аналіз. Встановлено, що сироватковий рівень СК ($\beta=-0,436$; $p < 0,001$), тягар коморбідності за mRDCI ($\beta=-0,375$; $p < 0,001$) є предикторами, що вагомо погіршують ФКЗ за шкалою якості життя SF-36 ($R^2=0,456$), тоді як вміст СК у крові ($\beta=-0,398$; $p < 0,001$) та співвідношення А/Лі ($\beta=0,19$; $p=0,02$) є прогностичними факторами погіршення ПКЗ за SF-36 ($R^2=0,273$) у пацієнтів із подагрою.

Окремі дослідження також підтверджують, що погіршення якості життя та фізичного функціонування може бути обумовлено не лише клінічною артритичною симптоматикою подагри, а й коморбідною патологією, яка часто діагностується у пацієнтів із подагрою [57, 83].

Отримані нами дані констатують неоптимальне амбулаторне ведення подагри, адже більша половина хворих (66,9 %) отримувала УЗТ, але кожен п'ятий пацієнт (22,06 %) досяг цільового сироваткового рівня СК.

Результати проведеного дослідження узгоджуються з висновками дослідників з різних країн. Для прикладу, у США 33–46 % пацієнтів із подагрою отримували УЗТ [48, 224]. Дослідження проведене у Данії, показало, що лише 80 % пацієнтів із подагрою розпочинали рекомендовану УЗТ. Серед тих, хто отримував УЗТ, сироватковий рівень СК не контролювався у 23 % хворих, а якщо його моніторували, то дозу УЗТ не титрували у 55 % досліджуваних, хоча це було і необхідно. Лише 26 % пацієнтів досягли цільового рівня СК протягом 2 років спостереження. Ці результати свідчать про те, що настанов, опублікованих ревматологічними товариствами, недостатньо для досягнення терапевтичної цілі лікування подагри [225].

З'ясувалося, що частка обстежених які досягли терапевтичної цілі подагри була найвищою серед пацієнтів без коморбідних захворювань і зменшувалася зі збільшенням значень mRDCI ($p < 0,001$). За отриманими результатами, 65 % пацієнтів мали сироватковий рівень СК < 360 мкмоль/л у підгрупі без коморбідності (mRDCI 0), 25 % – з низьким ІК (mRDCI 1-2), 14,52 % – із середнім ІК (mRDCI 3-4) та 3,85 % – з високим ІК (mRDCI ≥ 5).

За даними інших авторів, пацієнти з ≥ 2 коморбідними патологіями з більшою ймовірністю (у 2,65 разів частіше) досягали цілі лікування подагри, всупереч з іншими повідомленнями, що коморбідні захворювання асоціювалися з рефрактерністю до УЗТ. Це можна пояснити тим, що у пацієнтів без коморбідності не вистачає мотивації для адаптації до нової звички регулярного прийому ліків, тоді як пацієнти з хронічними захворюваннями, ймовірно, звикли до щоденної терапії [36].

За результатами ретроспективної оцінки у нашому дослідженні, переважна більшість пацієнтів отримували добову дозу фебуксостату ≤ 40 мг (58,8 %), а близько половини хворих із подагрою приймали дозу алопуринолу ≤ 200 мг на добу (49,1 %).

Попередні дослідження також продемонстрували, що 45,9 % пацієнтів із подагрою не досягають цільового значення СК отримуючи алопуринол у дозі менше 300 мг на добу [226]. Для цих пацієнтів ACR 2020 р. та EULAR 2016 р. рекомендують стратегію збільшення дози для досягнення цільової урикемії. Так, лікування алопуринолом у дозі 400 (100–700) мг на добу має 92 % успішності у досягненні сироваткового рівня $СК < 360$ мкмоль/л [227].

Аналіз отриманих результатів засвідчив, що медіана частоти контролю СК у крові протягом останнього року у пацієнтів із подагрою була низькою і становила 1 (0; 1). Edwards N. L. та співавтори (2020 р.) також виявили, що тест на вміст СК у сироватці крові проводили приблизно один раз на рік для пацієнтів із хронічною тофусною подагрою та рідше одного разу на рік для пацієнтів з гострою або хронічною нетофусною подагрою [228].

Згідно даних катанамнезу пацієнти з неконтрольованою подагрою при порівнянні з групою з $СК < 360$ мкмоль/л потребували достовірно частішого прийому симптоматичного лікування: глюкокортикоїдів, НПЗП, а також їх комбінації на амбулаторному етапі ($p < 0,05$). Щодо патогенетичного лікування спостерігалася достовірна протилежна тенденція до зниження як прийому УЗТ так і добових доз алопуринолу та фебуксостату ($p < 0,05$).

Детермінантами, що впливають на недосягнення цільового рівня СК у нашому дослідженні були наступні: вища клінічна інерція лікаря у титруванні УЗТ при зіставленні з контрольованою подагрою, гірша обізнаність пацієнтів щодо лікування подагри та нижча прихильність пацієнтів до виконання рекомендацій ($p < 0,01$).

За даними літератури, частіше використання знеболюючих та протизапальних препаратів може відображати як клінічну інерцію із боку

лікаря щодо призначення та титрування УЗТ [229], так і низьку прихильність пацієнта до прийому УЗТ (у межах 17–83,5 %) [230].

Досягнення терапевтичної цілі дисліпидемії (16,3 %), АГ (24,5 %), ЦД (30,6 %) є низькою у нашій когорті пацієнтів із подагрою згідно ретроспективної оцінки.

З'ясувалося, що загальна добова кількість препаратів для терапії коморбідних станів на тривалий прийом (антигіпертензивні, діуретики, β -адреноблокатори, антиангінальні, антиагреганти, антикоагулянти, ліпідознижуючі, перероральні цукрознижуючі та інгаляційні β 2-міметики) була достовірно вища у групі неконтрольованої подагри при зіставленні з групою із сироватковим рівнем СК<360 мкмоль/л (4 (2–6) проти 1 (0–3), $p<0,001$).

Francis-Sedlak M. та співавтори (2021 р.) також виявили частіше використання лікарських засобів для менеджменту коморбідних захворювань при неконтрольованій подагрі [79].

Отримані нами дані вказують на те, що пост-COVID-19 період асоціювався з погіршенням клінічного перебігу подагри (збільшенням частоти гострих спалахів подагри у 6 разів ($p<0,01$) у порівнянні з періодом за 6 місяців до інфікування SARS-Cov-2, активності подагри за GAS – на 27,76 % ($p<0,01$)), зниженням якості життя за SF-36, як ФКЗ ($p<0,01$) та ПКЗ ($p<0,01$) – до 20 %, а також вищою потребою у симптоматичному менеджменті подагри ($p<0,01$).

García-Maturano J. S. та співавтори (2022 р.) попередньо підкреслювали підвищення гострих спалахів подагри у 9 разів частіше, сироваткового рівня СК на 19,64 % ($p=0,012$) під час пандемії COVID-19 на фоні неочікуваного покращення функціональних показників за HAQ-DI [231].

У нашому проспективному дослідженні, на фоні застосування як алопуринолу, так і фебуксостату, встановлено достовірне зменшення частоти загострень подагри (42,86 % vs 50 %), кількості уражених суглобів (50 % vs 62,5 %), сироваткового рівня СК (18,33 % vs 35,13 %), активності подагри за GAS (16,6 % vs 28,07 %), вмісту СРБ у крові (37,88 % vs 46,88 %), покращення якості життя за показниками SF-36 ФКЗ (22,42 % vs 33,43 %), SF-36 ПКЗ

(16,42 % vs 25,1 % відповідно) та загального стану здоров'я за останній тиждень за PGA (30 % vs 53,85 %) через 6 місяців терапії. Щодо оцінки фізичного функціонування встановлено зниження медіани HAQ-DI на 15,38 % ($p > 0,05$) після лікування у групі алопуринолу та на 33,33 % ($p < 0,01$) через 6 місяців терапії фебуксостатом.

Важливо відмітити, що лише використання фебуксостату виявляє достовірні переваги перед алопуринолом за впливом на пуриновий обмін, а саме динаміку зниження сироваткового рівня СК ($p < 0,05$) та досягнення цільового рівня СК у пацієнтів із подагрою (73,77 % проти 38,67 % відповідно, $p < 0,01$) після 6 місяців лікування. Отримані нами результати щодо уратзнижувального ефекту алопуринолу та фебуксостату знаходять підтвердження у дослідженні Koto R та співавторів (2021 р.). За даними дослідників, серед пацієнтів із подагрою або безсимптомною ГУ, частота досягнення цільового рівня СК у сироватці крові розподілилася наступним чином: у 19,0 % пацієнтів, яким не призначали УЗТ; у 44,3 % пацієнтів, які отримували УЗТ, причому у 46,8 % для фебуксостату, а у 35,4 % для алопуринолу [23].

У нашому проспективному дослідженні через 6 місяців терапії у порівнянні з вихідними даними до лікування спостерігалось підвищення рівня обізнаності пацієнта про подагру (на 53,67 %; $p < 0,01$) та прихильності до лікування (на 62,5 %; $p < 0,01$) на фоні індивідуального навчання пацієнтів.

Doherty M. та співавтори (2018 р.) раніше підкреслювали важливість такого навчання, яке дозволяє досягти таргетного ведення подагри у більш ніж 90 % хворих з цією патологією [34].

Оцінка ефективності стратегії індивідуального підходу до менеджменту пацієнта з подагрою та коморбідністю упродовж 6 місяців засвідчила досягнення протокольної цілі лікування подагри у 54,4 % випадках, ЦД – у 52,78 %, АГ – у 45,1 % та дисліпідемії – у 38,04 %. Слід зазначити, що частка пацієнтів, які досягли контрольованих рівнів СК, ХС ЛПНГ, САТ, ДАТ, глікемії/НbA1c після 6 місяців диференційованого лікування достовірно

збільшилася при подагрі (на 32,3 %, $p < 0,01$), коморбідній дисліпідемії (на 21,74 %, $p < 0,01$), АГ (на 20,6 %, $p < 0,01$), але підвищилася на рівні тенденції в умовах коморбідності з ЦД (на 22,18 %, $p = 0,09$).

Аналогічні закономірності простежувалися і у іншому дослідженні. Koto R. та співавтори (2021 р.) повідомили, що менша половина хворих досягли цільового рівня СК на фоні рекомендованої УЗТ у 80,7 % випадках [23].

У Австралії, серед пацієнтів високого серцево-судинного ризику, які отримували антигіпертензивну терапію, лише 42,7 % досягли цільових рівнів САТ [232].

У ретроспективному дослідженні Kim S. та співавторів (2020 р.) приблизно половина пацієнтів з дисліпідемією (47,6 %) досягали рекомендованої цілі ХС ЛПНГ, проте показники суттєво відрізнялися залежно від серцево-судинного ризику (17,6 %, 47,2 %, 66,9 %, і 82,4 % для груп дуже високого, високого, помірнього та низького ризику відповідно; $p < 0,0001$). Дослідники наголошують, що пацієнти з ожирінням, хворі, які не отримують статини або пацієнти з дуже високим або високим серцево-судинним ризиком мають меншу ймовірність досягнути мети лікування дисліпідемії [233].

Duff C. J. та співавтори (2018 р.) показали, що ≥ 80 % пацієнтів із субоптимальним контролем ЦД не досягають рекомендованих цільових показників HbA1c протягом 1 року, підкреслюючи важливість частоти моніторингу HbA1c, що недостатньо визнається у менеджменті ЦД [234].

Lautsch D. та співавтори (2022) виявили, що лише приблизно 40% пацієнтів з ЦД досягли своєї індивідуальної цілі HbA1c. Причому, пацієнти які усвідомлювали свій цільовий рівень HbA1c, були більш прихильними до лікування [235].

За результатами проспективного стану нашого дослідження простежувався достовірний лінійний тренд до зниження частоти досягнення цільового рівня СК у крові при більших значеннях mRDCI (хі-квадрат=15,314; $p = 0,0015$) у хворих із подагрою.

За даними ROC-аналізу показано що оцінка коморбідності, дисадипокінемії, інтерлейкінового профілю дозволяє прогнозувати протокольну ефективність лікування подагри у досягненні цільового рівня СК у сироватці крові, а саме стан «респондер» чи «нереспондер» у найближчі 6 місяців терапії.

У хворих із подагрою найінформативнішим предиктором стану «респондер» виявилось значення показника дисадипокінемії – співвідношення А/Л \geq 0,56 (Se 86,5 %, Sp 85,5 %, AUC 0,906, p<0,0001). Менш значимими біомаркерами виявились циркулюючі рівні адипонектину \geq 9,07 мкг/мл (Se 82,4 %, Sp 79 %, AUC 0,865, p<0,0001), ІЛ-10 \geq 5,25 пг/мл (Se 68,9 %, Sp 72,5 %, AUC 0,74, p<0,0001) як предиктори стану «респондер» та сироватковий вміст лептину \geq 15,68 нг/мл (Se 88,7 %, Sp 77 %, AUC 0,888, p<0,0001), значення mRDCI \geq 3 (Se 80,6 %, Sp 87,8 %, AUC 0,845, p<0,0001), рівень ІЛ-6 у сироватці крові \geq 10,03 пг/мл (Se 80,6 %, Sp 62,2 %, AUC 0,747, p<0,0001) та циркулюючий вміст ІЛ-8 \geq 14,96 пг/мл (Se 64,5 %, Sp 67,6 %, AUC 0,71, p<0,0001) як предиктори стану «нереспондер».

Аналогічні закономірності були виявлені у дослідженні Орлової І. В. (2018 р.): значущими предикторами достатньої клінічної відповіді на УЗТ у пацієнтів із подагрою були підвищення інтегрального показника дисадипокінемії – Іg А/Л >2,42 (Se 81 %, Sp 81 %), сироваткового рівня адипонектину >2 мкг/мл (Se 77 %, Sp 77 %), тоді як предиктором стану «нереспондер» – зростання вмісту лептину в сироватці крові >7,3 нг/мл (Se 77,3 %, Sp 66,7 %) [236].

Відомо, що прогнозування і стратифікація факторів ризику мають важливе значення в медицині оскільки дозволяють зрозуміти, які фактори мають найбільший вплив на певне явище або подію. Це допомагає приймати обґрунтовані рішення, орієнтуючись на вірогідність та масштаб ризику.

З іншого боку, ідентифікація факторів ризику дає змогу спрямувати ресурси та заходи на запобігання небажаним подіям або хворобам. Шляхи стратифікації ризику можуть допомогти встановити пріоритетність заходів і

розробити цілеспрямовані стратегії профілактики, а також визначити групи людей або параметри, які мають найвищу ймовірність небажаних подій.

З огляду на це наступним етапом нашої роботи були дослідження в цьому напрямку. Встановлені достовірні предиктори розвитку коморбідності, а саме: затримка встановлення діагнозу подагра ($B=0,473$; $p<0,001$), тривалість подагри ($B=0,128$; $p<0,001$), активність подагри ($B=0,931$; $p<0,001$), частота контролю рівня СК у крові за останній рік ($B=-0,835$; $p<0,001$), НАQ-DI ($B=2,181$; $p<0,001$), ПКЗ за SF-36 ($B=-0,099$; $p<0,001$), ІМТ ($B=0,276$; $p<0,001$), рШКФ ($B=-0,032$; $p<0,001$), сироватковий рівень ХС ЛПНГ ($B=0,746$; $p<0,001$), СРБ ($B=0,108$; $p<0,001$), ІЛ-6 ($B=0,267$; $p<0,001$), ІЛ-8 ($B=0,192$; $p<0,001$), та співвідношення А/Л ($B=-0,508$; $p=0,04$), що дозволило створити модель із врахуванням 98% факторів РРК з високою прогностичною точністю ($Se\ 98,69\ \%$, $Sr\ 91,76\ \%$), а також формувати групи ризику коморбідності у хворих із подагрою.

З метою своєчасного виявлення груп ризику коморбідності у хворих із подагрою необхідно використовувати наступну прогностичну формулу (8.1):

$$\begin{aligned} \text{КРРК} = & (X1*0,473) + (X2*0,128) + (X3*0,931) - (X4*0,835) + \\ & (X5*2,181) - (X6*0,099) + (X7*0,276) - (X8*0,032) + (X9*0,746) + \\ & (X10*0,108) + (X11*0,267) + (X12*0,192) - (X13*0,508), \end{aligned} \quad (8.1)$$

де КРРК – коефіцієнт ризику розвитку коморбідності; $X1 - X13$ – значимі предиктори РРК: $X1$ – затримка встановлення діагнозу подагра; $X2$ – тривалість подагри; $X3$ – активність подагри за GAS; $X4$ – частота контролю рівня СК у крові за останній рік; $X5$ – НАQ-DI; $X6$ – ПКЗ за SF-36; $X7$ – ІМТ; $X8$ – рШКФ; $X9$ – сироватковий рівень ХС ЛПНГ; $X10$ – СРБ; $X11$ – ІЛ-6; $X12$ – ІЛ-8; $X13$ – співвідношення А/Л.

Ступені ризику коморбідності за КРРК слід інтерпретувати наступним чином: 0 ступінь – відсутність РРК (числове значення $\text{КРРК} \leq 3$), I ступінь –

низький РРК ($3 < \text{КРРК} \leq 9$), II ступінь – середній РРК ($9 < \text{КРРК} < 18$), III ступінь – високий РРК ($18 \leq \text{КРРК} < 30$), IV ступінь – критичний РРК ($\text{КРРК} \geq 30$).

На основі отриманих результатів прогнозування коморбідності у хворих із подагрою акцентуємо увагу на те, що значущими предикторами РРК були тривалість та активність подагри, що включає такі потенційно модифікуючі фактори: рівень СК у крові, кількість спалахів подагри за останні 12 місяців та кількість тофусів. Результати нашого дослідження тісно перегукуються із раніше проведеними аналогічними дослідженнями. Висновки попередніх досліджень демонструють, що неконтрольована подагра має вищий тягар коморбідності [79, 237]. ГУ асоціюється з високим рівнем ХС ЛПНГ, а також гіпертригліцеролемією [238]. Крім того, порушення ліпідного профілю викликають атеросклероз і пов'язані з ним клінічні наслідки, такі як захворювання периферичних артерій, ІХС, ішемічний інсульт і СН. Таким чином, атерогенний ліпідний профіль є фактором ризику супутніх ССЗ [166].

Дані ретроспективного обсерваційного дослідження з використанням бази даних Clinical Practice Research Datalink в Англії свідчать про те, що напади подагри асоціюються зі збільшенням частоти таких серцево-судинних подій таких як гострий ІМ або інсульт після спалаху [239]. Докази того, що неконтрольована подагра сприяє патогенезу коморбідної патології, створюють більшу актуальність для підбору індивідуального адекватного лікування подагри.

Yoshida K. і співавтори (2022 р.) повідомили, що лікування подагри до досягнення цільового рівня СК знижує частоту несприятливих серцево-судинних подій (ІМ, інсульту або серцево-судинної смертності) у пацієнтів із подагрою [240]. Нефропротекторний ефект УЗТ констатований в дослідженнях Levy G. D. і співавторів (2014 р.) [241]. Як було показано, цільове лікування хронічної подагри, а саме регулярний прийом та титрування дози УЗТ для досягнення сироваткового рівня СК менше 360 мкмоль/л (6 мг/дл), може запобігти не лише частим загостренням [34], а й поширеності коморбідних захворювань у пацієнтів із подагрою [25].

Попередні дослідження також підтверджують підвищений рівень прозапальних інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8) у хворих з НАЖХП, ХХН, ЦД та ССЗ [104, 111, 211].

Інші дослідники також показують, що зниження співвідношення А/Л є прогностичним біомаркером вищого кардіометаболічного ризику [11, 16].

Саме тому, комбінований підхід спрямований на збільшення адипонектину, зниження лептину та прозапальних інтерлейкінів, розглядається як перспектива профілактики МС та ССЗ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання у галузі клінічної медицини щодо оптимізації менеджменту пацієнтів із подагрою шляхом встановлення мультифакторності імунологічних та метаболічних взаємодій з коморбідністю, їх ролі у прогресуванні захворювання.

1. Структура коморбідності у пацієнтів із подагрою (n=136, середній вік $(50,49 \pm 6,39)$ роки, 100 % чоловіки) представлена дисметаболічним (86,03 %), серцево-судинним (75 %), шлунково-кишковим (44,12 %), нирковим (37,5 %) та легенеvim (7,35 %) патернами. Доведена висока поширеність коморбідності згідно значень mRDCI (3 (2; 4)). Виявлено, що 45,59 % хворих із подагрою мали mRDCI 3-4, 20,59 % – mRDCI 1-2, 19,12 % – mRDCI ≥ 5 , а 14,7 % – mRDCI 0. Аналіз зв'язку коморбідного статусу із клініко-метаболічними параметрами подагри засвідчив, що вищі значення mRDCI асоціювалися із збільшенням ІМТ ($r=0,63$), погіршенням фізичного функціонування за HAQ-D ($r=0,5$), вищою активністю подагри за GAS ($r=0,4$), підвищеними сироватковими рівнями ТГ ($r=0,56$); ХС ЛПНГ ($r=0,38$) та СК ($r=0,37$), зменшенням вмісту ХС ЛПВГ ($r=-0,47$) у крові, рШКФ ($r=-0,45$), кліренсу СК ($r=-0,39$) та зниженням добової екскреції СК ($r=-0,28$).

2. Оцінка клінічного спектру перебігу COVID-19 виявила, що 40,3 % пацієнтів із подагрою мали середній ступінь тяжкості COVID-19, 28,7 % – легкий перебіг, 21,7 % – важкий перебіг, а 9,3 % – критичний перебіг. Як з'ясувалося, детермінантами тяжкого клінічного перебігу COVID-19 були вище значення mRDCI (хі-квадрат=53,058; $p<0,001$) та неконтрольований сироватковий рівень СК (хі-квадрат=37,154; $p<0,001$).

3. Продемонстровано, що збільшення активності подагри асоціювалось із підвищенням сироваткового вмісту прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6 ($r=0,68$), лептину ($r=0,55$), ІЛ-8 ($r=0,53$), зниженням протизапальних ІЛ-10 ($r=-0,61$), адипонектину ($r=-0,51$), а також співвідношення А/ЛІ ($r=-0,57$).

Підтверджена роль хронічного системного запалення у контексті коморбідності при подагрі на підставі виявлення достовірного лінійного тренду у збільшенні циркулюючих рівнів лептину, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-1 β та зниженні співвідношення А/Л, сироваткового вмісту ІЛ-10 й адипонектину ($p < 0,01$) залежно від ступеня ІК (у напрямку від без коморбідності до високого ступеня ІК).

4. Посилення дисадипокінемії було пов'язане з прозапальним інтерлейкіновим статусом: зі зменшенням співвідношення А/Л простежувалось зростання циркулюючих рівнів ІЛ-6, ІЛ-8 та зниження ІЛ-10 (Н-критерій=63,123, Н-критерій=48,697 та Н-критерій=53,331 відповідно, $p < 0,0001$).

5. Доведено, що неконтрольований сироватковий рівень ГУ, коморбідний тягар за mRDCI є прогностичними факторами, що вагомо погіршують ФКЗ за шкалою якості життя SF-36, тоді як збільшення концентрації СК у крові та зниження співвідношення А/Л є предикторами погіршення ПКЗ за SF-36 у пацієнтів із подагрою ($\beta = -0,436$, $\beta = -0,375$, $\beta = -0,398$ та $\beta = 0,19$ відповідно, $p < 0,001$).

6. Аналіз ретроспективної оцінки менеджменту коморбідної подагри засвідчив, що більшість пацієнтів із подагрою, дисліпідемією, АГ та ЦД не досягали терапевтичної цілі лікування (77,9 %, 83,7 %, 75,5 % та 69,4 % відповідно). Встановлено, що пацієнти з неконтрольованою подагрою потребували достовірно частішого прийому симптоматичної терапії подагри, ширшого призначення медикаментозного лікування коморбідної патології, проте простежувалося зниження використання патогенетичної терапії подагри при зіставленні з контрольованою формою ($p < 0,05$). Детермінантами, що впливали на недосягнення цільового рівня СК були достовірно вища клінічна інерція лікаря у титруванні УЗТ при зіставленні з контрольованою подагрою (76,41 % vs 26,67 %), нижча частота моніторингу СК у крові протягом останнього року (1 vs 2 рази), гірша обізнаність пацієнтів щодо лікування подагри (31,13 % vs 83,33 %) та нижча прихильність пацієнтів до менеджменту подагри (17,92% vs 66,67% відповідно, $p < 0,01$).

7. Дотримання протокольного лікування коморбідної подагри протягом 6 місяців продемонструвало досягнення терапевтичної цілі лікування не лише подагри (54,4 %), а й ЦД (52,78 %), АГ (45,1 %) і в меншій мірі дисліпідемії (38,04 %) з динамікою у збільшенні на 32,3 %, 22,18 %, 20,6 % та 21,74 % при зіставленні з первинним візитом відповідно. Крім того, у когорті хворих, які отримували фебуксостат цільового рівня СК досягнуло 73,77 % пацієнтів проти 38,67 %, які використовували алопуринол.

8. Встановлено, що прогнозуючими параметрами ефективності терапії подагри у хворих із подагрою (статусу «респондер») є: співвідношення А/Л \geq 0,56 (Se 86,5 %, Sp 85,5 %), циркулюючі рівні адипонектину \geq 9,07 мкг/мл (Se 82,4 %, Sp 79 %) та ІЛ-10 \geq 5,25 пг/мл (Se 68,9 %, Sp 72,5 %). Констатовані предиктори недосягнення таргетного лікування подагри (стану «нереспондер»): сироватковий вміст лептину \geq 15,68 нг/мл (Se 88,7 %, Sp 77 %); значення mRDCI \geq 3 (Se 80,6 %, Sp 87,8 %); циркулюючий рівень ІЛ-6 \geq 10,03 пг/мл (Se 80,6 %, Sp 62,2 %) та ІЛ-8 \geq 14,96 пг/мл (Se 64,5 %, Sp 67,6 %).

9. Доведено, що достовірними мультифакторними предикторами розвитку коморбідності ($p < 0,05$) є: затримка встановлення діагнозу подагра ($B=0,473$), тривалість подагри ($B=0,128$), активність подагри ($B=0,931$), частота контролю рівня СК у крові за останній рік ($B=-0,835$), НАQ-DI ($B=2,181$), ПКЗ за SF-36 ($B=-0,099$), ІМТ ($B=0,276$), рШКФ ($B=-0,032$), сироваткові рівні ХС ЛПНГ ($B=0,746$), СРБ ($B=0,108$), ІЛ-6 ($B=0,267$), ІЛ-8 ($B=0,192$) та співвідношення А/Л ($B=-0,508$), що дозволило створити модель із врахуванням 98% факторів РРК з високою прогностичною точністю, а також формувати групи ризику коморбідності у хворих із подагрою.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При обстеженні хворих із подагрою доцільно визначати сироваткові рівні ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, адипонектину, лептину та співвідношення А/Л, враховуючи їх асоціацію із активністю подагри, прогностичну цінність щодо розвитку коморбідності та досягнення протокольної цілі лікування подагри.

2. Пацієнтам із подагрою у контексті COVID-19 рекомендований скринінг та моніторинг як сироваткового профілю СК, так і коморбідності, беручи до уваги асоціацію тяжчого клінічного спектру перебігу COVID-19 з вищезазначеними детермінантами.

3. З метою виявлення груп ризику коморбідності у хворих із подагрою запропоновано використовувати наступну прогностичну модель:

$$\begin{aligned} \text{КРРК} = & (X1*0,473) + (X2*0,128) + (X3*0,931) - (X4*0,835) + (X5*2,181) - \\ & (X6*0,099) + (X7*0,276) - (X8*0,032) + (X9*0,746) + (X10*0,108) + (X11*0,267) \\ & + (X12*0,192) - (X13*0,508), \end{aligned}$$

де КРРК – коефіцієнт ризику розвитку коморбідності; X1–X13 – значимі предиктори РРК: X1 – затримка встановлення діагнозу подагра; X2 – тривалість подагри; X3 – активність подагри; X4 – частота контролю рівня СК у крові за останній рік; X5 – НАQ-DI; X6 – ПКЗ за SF-36; X7 – ІМТ; X8 – рШКФ; X9 – сироватковий рівень ХС ЛПНГ; X10 – СРБ; X11 – ІЛ-6; X12 – ІЛ-8; X13 – співвідношення А/Л.

Ступені ризику коморбідності за КРРК слід інтерпретувати наступним чином: 0 ступінь – відсутність РРК (числове значення $\text{КРРК} \leq 3$), I ступінь – низький РРК ($3 < \text{КРРК} \leq 9$), II ступінь – середній РРК ($9 < \text{КРРК} < 18$), III ступінь – високий РРК ($18 \leq \text{КРРК} < 30$), IV ступінь – критичний РРК ($\text{КРРК} \geq 30$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Jeong YJ, Park S, Yon DK, Lee SW, Tizaoui K, Koyanagi A, et al. Global burden of gout in 1990-2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2019. *Eur J Clin Invest*. 2023 Apr;53(4):e13937.
2. Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Jul;16(7):380-90.
3. Choi HK, McCormick N, Yokose C. Excess comorbidities in gout: the causal paradigm and pleiotropic approaches to care. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Feb;18(2):97-111.
4. Андрейчин СМ, Мудра УО. Зміни ліпідного та вуглеводного обміну в пацієнтів з подагрою та неалкогольним стеатогепатитом. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2020;1:40-5.
5. Kotsiuba O, Hrebenyk M, Yarema N, Lypovetska S. Lipid disorders in hypertensive patient with diastolic dysfunction and asymptomatic hyperuricemia. *PharmacologyOnLine*. 2021;3:1875-83.
6. Elfishawi MM, Zleik N, Kvrjic Z, Michet CJ Jr, Crowson CS, Matteson EL, et al. The Rising Incidence of Gout and the Increasing Burden of Comorbidities: A Population-based Study over 20 Years. *J Rheumatol*. 2018 Apr;45(4):574-79.
7. Afinogenova Y, Danve A, Neogi T. Update on gout management: what is old and what is new. *Curr Opin Rheumatol*. 2022 Mar;34(2):118-24.
8. Giardullo L, Corrado A, Maruotti N, Cici D, Mansueto N, Cantatore FP. Adipokine role in physiopathology of inflammatory and degenerative musculoskeletal diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2021 Jan-Dec;35:20587384211015034.
9. Zhao S, Zhu Y, Schultz RD, Li N, He Z, Zhang Z, et al. Partial Leptin Reduction as an Insulin Sensitization and Weight Loss Strategy. *Cell Metab*. 2019 Oct 1;30(4):706-19.e6.

10. Targońska-Stępnia B, Grzechnik K. Adiponectin and Leptin as Biomarkers of Disease Activity and Metabolic Disorders in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Inflamm Res.* 2022 Oct 13;15:5845-55.
11. Zhao S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders. *Circ Res.* 2021 Jan 8;128(1):136-49.
12. Wu M, Tian Y, Wang Q, Guo C. Gout: a disease involved with complicated immunoinflammatory responses: a narrative review. *Clin Rheumatol.* 2020 Oct;39(10):2849-59.
13. Mudra U, Andreychyn S, Hanberher I, Korylchuk N. Indicators of gout interlaykins and thermography of joints on the background of enterosorbition therapy. *Georgian Medical News.* 2020 Jun;6(303):97-102.
14. Cavalcanti NG, Marques CD, Lins E Lins TU, Pereira MC, Rêgo MJ, Duarte AL, et al. Cytokine Profile in Gout: Inflammation Driven by IL-6 and IL-18? *Immunol Invest.* 2016 Jul;45(5):383-95.
15. Ma Y, Yin Z, Dai H, Wu D, Cong J, Huang X, et al. Increased Metallothionein-1 Associated with Gout Activity and Tophi. *Immunol Invest.* 2023 Apr;52(3):319-331.
16. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Ramírez B, Becerril S, Salvador J, et al. Adiponectin-leptin Ratio is a Functional Biomarker of Adipose Tissue Inflammation. *Nutrients.* 2019 Feb 22;11(2):454.
17. Khimion LV, Boiko AV. Features of the interconnection of traditional risk factors and il-10 with the activity of the inflammatory process and atherosclerosis development in patients with psoriatic arthritis. *Wiad Lek.* 2020;73(5):914-19.
18. Conway R, Nikiphorou E, Demetriou CA, Low C, Leamy K, Ryan JG, et al. Outcomes of COVID-19 in people with rheumatic and musculoskeletal disease in Ireland over the first 2 years of the pandemic. *Ir J Med Sci [Internet].* 2023 Jan [cited 2023 Feb 19]:1-6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11845-022-03265-7>.
19. Topless RK, Gaffo A, Stamp LK, Robinson PC, Dalbeth N, Merriman TR. Gout and the risk of COVID-19 diagnosis and death in the UK Biobank: a population-based study. *Lancet Rheumatol.* 2022 Apr;4(4):e274-81.

20. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020 May 14;55(5):2000547.
21. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Apr 8;12(7):6049-57.
22. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Apr;74(4):661-7.
23. Koto R, Nakajima A, Horiuchi H, Yamanaka H. Real-world treatment of gout and asymptomatic hyperuricemia: A cross-sectional study of Japanese health insurance claims data. *Mod Rheumatol*. 2021 Jan;31(1):261-9.
24. Quilisadio JEC, Salido EO, Penserga EG. Achievement of the target serum urate level among patients with gout treated with allopurinol or febuxostat in an arthritis clinic in the Philippines. *Mod Rheumatol*. 2021 May;31(3):755-61.
25. Gupta MK, Singh JA. Cardiovascular Disease in Gout and the Protective Effect of Treatments Including Urate-Lowering Therapy. *Drugs*. 2019 Apr;79(5):531-41.
26. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42.
27. FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, Brignardello-Petersen R, Guyatt G, Abeles AM, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jun;72(6):744-60.
28. Latourte A, Pascart T, Flipo RM, Chalès G, Coblentz-Baumann L, Cohen-Solal A, et al. 2020 Recommendations from the French Society of Rheumatology for the management of gout: Management of acute flares. *Joint Bone Spine*. 2020 Oct;87(5):387-93.
29. Pascart T, Latourte A, Flipo RM, Chalès G, Coblentz-Baumann L, Cohen-Solal A, et al. 2020 recommendations from the French Society of Rheumatology for

the management of gout: Urate-lowering therapy. *Joint Bone Spine*. 2020 Oct;87(5):395-404.

30. Neilson J, Bonnon A, Dickson A, Roddy E, Guideline Committee. Gout: diagnosis and management-summary of NICE guidance. *BMJ*. 2022 Aug 30;378:o1754.

31. Liang J, Jiang Y, Huang Y, Huang Y, Liu F, Zhang Y, et al. Comorbidities and factors influencing frequent gout attacks in patients with gout: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2021 Jul;40(7):2873-80.

32. Катеренчук ІП, Мохначов ОВ. Комплаєнс як передумова ефективності терапії коморбідного перебігу гіпертонічної хвороби. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019;2(151):120-3.

33. Pasyechko NV, Radetska LV, Yarema NI, Bob AO, Smatchylo IV, Homitska AI. Комплаєнс до лікування хворих з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця в амбулаторних умовах. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019;1:112-6.

34. Doherty M, Jenkins W, Richardson H, Sarmanova A, Abhishek A, Ashton D, et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Oct 20;392(10156):1403-12.

35. Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout. *Lancet*. 2021 May 15;397(10287):1843-55.

36. Chua CKT, Cheung PP, Santosa A, Lim AYN, Teng GG. Burden and management of gout in a multi-ethnic Asian cohort. *Rheumatol Int*. 2020 Jul;40(7):1029-35.

37. Li L, Zhang Y, Zeng C. Update on the epidemiology, genetics, and therapeutic options of hyperuricemia. *Am J Transl Res*. 2020 Jul 15;12(7):3167-81.

38. Коваленко ВМ, Шуба НМ, редактори. *Національний підручник з ревматології*. Київ: Моріон; 2013. 672 с.

39. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2039-52.

40. Waldman B, Ansquer JC, Sullivan DR, Jenkins AJ, McGill N, Buizen L, et al. Effect of fenofibrate on uric acid and gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the randomised, controlled FIELD study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Apr;6(4):310-8.
41. Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. *Eur J Intern Med.* 2020 Apr;74:8-17.
42. Major TJ, Topless RK, Dalbeth N, Merriman TR. Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population based cohorts. *BMJ.* 2018 Oct 10;363:k3951.
43. Boocock J, Leask M, Okada Y, Asian Genetic Epidemiology Network (AGEN) Consortium, Matsuo H, Kawamura Y, et al. Genomic dissection of 43 serum urate-associated loci provides multiple insights into molecular mechanisms of urate control. *Hum Mol Genet.* 2020 Apr 15;29(6):923-43.
44. Kawamura Y, Nakaoka H, Nakayama A, Okada Y, Yamamoto K, Higashino T, et al. Genome-wide association study revealed novel loci which aggravate asymptomatic hyperuricaemia into gout. *Ann Rheum Dis.* 2019 Oct;78(10):1430-7.
45. Abhishek A, Valdes AM, Jenkins W, Zhang W, Doherty M. Triggers of acute attacks of gout, does age of gout onset matter? A primary care based cross-sectional study. *PLoS One.* 2017 Oct 12;12(10):e0186096.
46. Bardin T, Bouée S, Clerson P, Chalès G, Flipo RM, Lioté F, et al. Prevalence of Gout in the Adult Population of France. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Feb;68(2):261-6.
47. Quilis N, Sivera F, Seoane-Mato D, Pérez-Ruiz F, Sánchez-Piedra C, Díaz-González F, et al. Prevalence of gout in the adult general population in Spain: Estimating the proportion of undiagnosed cases. *Joint Bone Spine.* 2022 Jan;89(1):105257.
48. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH, Choi HK. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The

National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jun;71(6):991-9.

49. Kuo CF, Grainge MJ, See LC, Yu KH, Luo SF, Zhang W, et al. Epidemiology and management of gout in Taiwan: a nationwide population study. *Arthritis Res Ther.* 2015 Jan 23;17(1):13.

50. Winnard D, Wright C, Taylor WJ, Jackson G, Te Karu L, Gow PJ, et al. National prevalence of gout derived from administrative health data in Aotearoa New Zealand. *Rheumatology (Oxford).* 2012 May;51(5):901-9.

51. Proudman C, Lester SE, Gonzalez-Chica DA, Gill TK, Dalbeth N, Hill CL. Gout, flares, and allopurinol use: a population-based study. *Arthritis Res Ther.* 2019 May 31;21(1):132.

52. Zobbe K, Prieto-Alhambra D, Cordtz R, Højgaard P, Hindrup JS, Kristensen LE, et al. Secular trends in the incidence and prevalence of gout in Denmark from 1995 to 2015: a nationwide register-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2019 May 1;58(5):836-9.

53. Kim JW, Kwak SG, Lee H, Kim SK, Choe JY, Park SH. Prevalence and incidence of gout in Korea: data from the national health claims database 2007-2015. *Rheumatol Int* 2017 Sep;37(9):1499-506.

54. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема: аналітично-статистичний посібник. Київ; 2014. 279 с.

55. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Актуальні проблеми здоров'я та мінімізація їх в умовах збройного конфлікту в Україні: посібник. Київ; 2018. 165-166 с.

56. Коваленко ВМ, Борткевич ОП. Коморбідність: визначення, можливі напрямки діагностики та лікування. *Український ревматологічний журнал.* 2019;77(3):33-44.

57. Chandratre P, Mallen C, Richardson J, Muller S, Hider S, Rome K, et al. Health-related quality of life in gout in primary care: Baseline findings from a cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Aug;48(1):61-9.

58. Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Jun;50(3S):S11-S16.
59. Ahmed S, Gasparyan AY, Zimba O. Comorbidities in rheumatic diseases need special consideration during the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int.* 2021 Feb;41(2):243-56.
60. Vargas-Santos AB, Neogi T, da Rocha Castelar-Pinheiro G, Kapetanovic MC, Turkiewicz A. Cause-Specific Mortality in Gout: Novel Findings of Elevated Risk of Non-Cardiovascular-Related Deaths. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Nov;71(11):1935-42.
61. Tseng WC, Chen YT, Ou SM, Shih CJ, Tarng DC, Taiwan Geriatric Kidney Disease (TGKD) Research Group. U-Shaped Association Between Serum Uric Acid Levels With Cardiovascular and All-Cause Mortality in the Elderly: The Role of Malnourishment. *J Am Heart Assoc.* 2018 Feb 10;7(4):e007523.
62. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, Kielstein JT, Lurbe E, Mancia G, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med.* 2020 Oct;80:1-11.
63. Evans PL, Prior JA, Belcher J, Mallen CD, Hay CA, Roddy E. Obesity, hypertension and diuretic use as risk factors for incident gout: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Arthritis Res Ther.* 2018 Jul 5;20(1):136.
64. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):210-7.
65. Khanna P, Johnson RJ, Marder B, LaMoreaux B, Kumar A. Systemic Urate Deposition: An Unrecognized Complication of Gout? *J Clin Med.* 2020 Oct 3;9(10):3204.
66. Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther.* 2015 Apr 1;17(1):90.

67. Lee KA, Ryu SR, Park SJ, Kim HR, Lee SH: Assessment of cardiovascular risk profile based on measurement of tophus volume in patients with gout. *Clin Rheumatol* 2018 May; 37:1351-8.
68. Reynolds RJ, Irvin MR, Bridges SL, Kim H, Merriman TR, Arnett DK, et al. Genetic correlations between traits associated with hyperuricemia, gout, and comorbidities. *Eur J Hum Genet*. 2021 Sep;29(9):1438-45.
69. Liang C-W, Islam M, Poly T, Yang H-C, Jack Li Y-C. Association between gout and cardiovascular disease risk: A nation-wide case-control study. *Jt Bone Spine*. 2019 May;86(3):389-91.
70. Lanaspa MA, Sanchez-Lozada LG, Choi YJ, Cicerchi C, Kanbay M, Roncal-Jimenez CA, et al. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *The Journal of Biological Chemistry*. 2012 Nov 23;287(48):40732-44.
71. Tung YC, Lee SS, Tsai WC, Lin GT, Chang HW, Tu HP. Association Between Gout and Incident Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. *Am J Med*. 2016 Nov;129(11):1219.e17-e25.
72. DeBosch BJ, Kluth O, Fujiwara H, Schurmann A, Moley K. Earlyonset metabolic syndrome in mice lacking the intestinal uric acid transporter SLC2A9. *Nat Commun*. 2014 Aug 7;5:4642.
73. Li X, Li L, Xing Y, Cheng T, Ren S, Ma H. Diabetes Mellitus Is Associated with a Lower Risk of Gout: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Diabetes Res*. 2020 Jul 9;2020:5470739.
74. Juraschek SP, McAdams-Demarco M, Miller ER, Gelber AC, Maynard JW, Pankow JS, et al. Temporal relationship between uric acid concentration and risk of diabetes in a community-based study population. *Am J Epidemiol*. 2014 Mar 15;179(6):684-91.
75. Liu N, Sun Q, Xu H, Yu X, Chen W, Wei H, et al. Hyperuricemia induces lipid disturbances mediated by LPCAT3 upregulation in the liver. *FASEB J*. 2020 Oct;34(10):13474-93.

76. Choi HG, Kwon BC, Kwon MJ, Kim JH, Kim JH, Park B, et al. Association between Gout and Dyslipidemia: A Nested Case-Control Study Using a National Health Screening Cohort. *J Pers Med*. 2022 Apr 8;12(4):605.
77. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med*. 2016 Apr;29:3-8.
78. Karis E, Crittenden DB, Pillinger MH. Hyperuricemia, gout, and related comorbidities: cause and effect on a two-way street. *South Med J*. 2014 Apr;107(4):235-41.
79. Francis-Sedlak M, LaMoreaux B, Padnick-Silver L, Holt RJ, Bello AE. Characteristics, Comorbidities, and Potential Consequences of Uncontrolled Gout: An Insurance-Claims Database Study. *Rheumatol Ther*. 2021 Mar;8(1):183-97.
80. Vlad-Sabin I, Roxana B, Adina-Flavia CM, Paul C, Melania A, Daniel G, et al. The Relationship between Serum Uric Acid and Ejection Fraction of the Left Ventricle. *J Clin Med*. 2021 Sep 6;10(17):4026.
81. Bajpai R, Muller S, Mallen C, Watson L, Richette P, Hider SL, et al. Onset of comorbidities and flare patterns within pre-existing morbidity clusters in people with gout: 5-year primary care cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Dec 24;61(1):407-12.
82. Howren A, Bowie D, Choi HK, Rai SK, De Vera MA. Epidemiology of Depression and Anxiety in Gout: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2021 Jan 1;48(1):129-37.
83. Spaetgens B, Wijnands JM, van Durme C, Boonen A. Content and construct validity of the Rheumatic Diseases Comorbidity Index in patients with gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Sep;54(9):1659-63.
84. Rafey MF, Abdalgwad R, O'Shea PM, Foy S, Claffey B, Davenport C, et al. Changes in the Leptin to Adiponectin Ratio Are Proportional to Weight Loss After Meal Replacement in Adults With Severe Obesity. *Front Nutr*. 2022 May 18;9:845574.

85. Richette P, Poitou C, Manivet P, Denis J, Bouillot JL, Clément K, et al. Weight Loss, Xanthine Oxidase, and Serum Urate Levels: A Prospective Longitudinal Study of Obese Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Jul;68(7):1036-42.
86. Larsson SC, Burgess S, Michaëlsson K. Genetic association between adiposity and gout: a Mendelian randomization study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Dec 1;57(12):2145-8.
87. Oikonen M, Wendelin-Saarenhovi M, Lyytikäinen LP, Siitonen N, Loo BM, Jula A, et al. Associations between serum uric acid and markers of subclinical atherosclerosis in young adults. The cardiovascular risk in Young Finns study. *Atherosclerosis*. 2012 Aug;223(2):497-503.
88. Cong R, Zhang X, Song Z, Chen S, Liu G, Liu Y, et al. Assessing the Causal Effects of Adipokines on Uric Acid and Gout: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Nutrients*. 2022 Mar 5;14(5):1091.
89. Orlova IV, Stanislavchuk MA, Gunko IP. Dysadipokinemia in patients with gout and its association with the disease activity. *Wiad Lek*. 2018;71(2 pt 2):289-94.
90. Yu Y, Yang J, Fu S, Xue Y, Liang M, Xuan D, et al. Leptin Promotes Monosodium Urate Crystal-Induced Inflammation in Human and Murine Models of Gout. *J Immunol*. 2019 May 1;202(9):2728-36.
91. Chaparro-Sanabria JA, Bautista-Molano W, Bello-Gualtero JM, Chila-Moreno L, Castillo DM, Valle-Oñate R, et al. Association of adipokines with rheumatic disease activity indexes and periodontal disease in patients with early rheumatoid arthritis and their first-degree relatives. *Int J Rheum Dis*. 2019 Nov;22(11):1990-2000.
92. Caso F, Postiglione L, Covelli B, Ricciardone M, Di Spigna G, Formisano P, et al. Pro-inflammatory adipokine profile in psoriatic arthritis: results from a cross-sectional study comparing PsA subset with evident cutaneous involvement and subset "sine psoriasis". *Clin Rheumatol*. 2019 Sep;38(9):2547-52.
93. Gamez-Nava JI, Diaz-Rizo V, Perez-Guerrero EE, Muñoz-Valle JF, Saldaña-Cruz AM, Fajardo-Robledo NS, et al. Assessment of serum macrophage

migration inhibitory factor (MIF), adiponectin, and other adipokines as potential markers of proteinuria and renal dysfunction in lupus nephritis: a cross-sectional study. *Biomark Res.* 2020 Oct 28;8:55.

94. Coimbra S, Rocha S, Valente MJ, Catarino C, Bronze-da-Rocha E, Belo L, et al. New Insights into Adiponectin and Leptin Roles in Chronic Kidney Disease. *Biomedicines.* 2022 Oct 20;10(10):2642.

95. Puchałowicz K, Kłoda K, Dziedziejko V, Rać M, Wojtarowicz A, Chlubek D, et al. Association of Adiponectin, Leptin and Resistin Plasma Concentrations with Echocardiographic Parameters in Patients with Coronary Artery Disease. *Diagnostics (Basel).* 2021 Sep 26;11(10):1774.

96. Rausch J, Gillespie S, Orchard T, Tan A, McDaniel JC. Systematic review of marine-derived omega-3 fatty acid supplementation effects on leptin, adiponectin, and the leptin-to-adiponectin ratio. *Nutr Res.* 2021 Jan;85:135-52.

97. Sigit FS, Trompet S, Tahapary DL, Sartono E, Willems van Dijk K, Yazdanbakhsh M, et al. The associations of leptin and adiponectin with the metabolic syndrome in an Indonesian and a Dutch population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021 Jul 22;31(8):2426-35.

98. Ahiane BO, Smith W, Lammertyn L, Schutte AE. Leptin and the vasculature in young adults: The African-PREDICT study. *Eur J Clin Invest.* 2019 Jan;49(1):e13039.

99. Diaz-Torne C, Ortiz MA, Garcia-Guillen A, Jeria-Navarro S, Sainz L, Fernandez-Sanchez S, et al. The inflammatory role of silent urate crystal deposition in intercritical gout. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Nov 3;60(11):5463-72.

100. Tonon F, Di Bella S, Giudici F, Zerbato V, Segat L, Koncan R, et al. Discriminatory Value of Adiponectin to Leptin Ratio for COVID-19 Pneumonia. *Int J Endocrinol.* 2022 Apr 26;2022:9908450.

101. Joosten LAB, Crişan TO, Bjornstad P, Johnson RJ. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Feb;16(2):75-86.

102. Klück V, Liu R, Joosten LAB. The role of interleukin-1 family members in hyperuricemia and gout. *Joint Bone Spine*. 2021 Mar;88(2):105092.
103. Spel L, Martinon F. Inflammasomes contributing to inflammation in arthritis. *Immunol Rev*. 2020 Mar;294(1):48-62.
104. Kreiner FF, Kraaijenhof JM, von Herrath M, Hovingh GKK, von Scholten BJ. Interleukin 6 in diabetes, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: mechanisms and therapeutic perspectives. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022 Apr;18(4):377-89.
105. Scanu A, Oliviero F, Luisetto R, Ramonda R, Doria A, Punzi L, et al. Effect of pathogenic crystals on the production of pro- and anti-inflammatory cytokines by different leukocyte populations. *Immunobiology*. 2021 Jan;226(1):152042.
106. Murakami T, Nakaminami Y, Takahata Y, Hata K, Nishimura R. Activation and Function of NLRP3 Inflammasome in Bone and Joint-Related Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 May 11;23(10):5365.
107. Kienhorst LB, van Lochem E, Kievit W, Dalbeth N, Merriman ME, Phipps-Green A, et al. Gout Is a Chronic Inflammatory Disease in Which High Levels of Interleukin-8 (CXCL8), Myeloid-Related Protein 8/Myeloid-Related Protein 14 Complex, and an Altered Proteome Are Associated With Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Dec;67(12):3303-13.
108. Leonardi GC, Accardi G, Monastero R, Nicoletti F, Libra M. Ageing: from inflammation to cancer. *Immun Ageing*. 2018 Jan 19;15:1.
109. Zuo L, Prather ER, Stetskiy M, Garrison DE, Meade JR, Peace TI, et al. Inflammaging and Oxidative Stress in Human Diseases: From Molecular Mechanisms to Novel Treatments. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 10;20(18):4472.
110. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Libby P. Residual inflammatory risk associated with interleukin-18 and interleukin-6 after successful interleukin-1 β inhibition with canakinumab: further rationale for the development of targeted anti-cytokine therapies for the treatment of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2020 Jun 14;41(23):2153-63.

111. Maravilla Domínguez MA, Zermeño González ML, Zavaleta Muñiz ER, Montes Varela VA, Irecta Nájera CA, Fajardo Robledo NS, et al. Inflammation and atherogenic markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Investig Arterioscler*. 2022 May-Jun;34(3):105-12.
112. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017 Sep 21;377(12):1119-31.
113. Cavelti-Weder C, Timper K, Seelig E, Keller C, Osranek M, Lässig U, et al. Development of an Interleukin-1 β Vaccine in Patients with Type 2 Diabetes. *Mol Ther*. 2016 May;24(5):1003-12.
114. Zhang T, Wang G, Zheng J, Li S, Xu J. Profile of serum cytokine concentrations in patients with gouty arthritis. *J Int Med Res*. 2021 Nov;49(11):3000605211055618.
115. Dalbeth N, Robinson PC. Patients with gout: an under-recognised group at high risk of COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2021 May;3(5):317-8.
116. Tai V, Robinson PC, Dalbeth N. Gout and the COVID-19 pandemic. *Curr Opin Rheumatol*. 2022 Mar 1;34(2):111-7.
117. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med*. 2021 Jan;27(1):28-33.
118. Patterson BK, Guevara-Coto J, Yogendra R, Francisco EB, Long E, Pise A, et al. Immune-Based Prediction of COVID-19 Severity and Chronicity Decoded Using Machine Learning. *Front Immunol*. 2021 Jun 28;12:700782.
119. Bartziokas K, Papaioannou AI, Loukides S, Papadopoulos A, Haniotou A, Papiris S, et al. Serum uric acid as a predictor of mortality and future exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2014 Jan;43(1):43-53.
120. Kahnert K, Alter P, Welte T, Huber RM, Behr J, Biertz F, et al. Uric acid, lung function, physical capacity and exacerbation frequency in patients with COPD: a multi-dimensional approach. *Respir Res*. 2018 Jun 4;19(1):110.
121. Kir E, Güven Atici A, Güllü YT, Köksal N, Tunçöz İH. The relationship between serum uric acid level and uric acid/creatinine ratio with chronic obstructive

pulmonary disease severity (stable or acute exacerbation) and the development of cor pulmonale. *Int J Clin Pract*. 2021 Aug;75(8):e14303.

122. Wang Y, Zhu F, Wang C, Wu J, Liu J, Chen X, et al. Children Hospitalized With Severe COVID-19 in Wuhan. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Jul;39(7):e91-4.

123. Pérez Ruiz F, Richette P, Stack AG, Karra Gurunath R, García de Yébenes MJ, Carmona L. Failure to reach uric acid target of <0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open*. 2019 Oct 13;5(2):e001015.

124. Yoshida K, Choi HK, Solomon DH. Medications for gout and its comorbidities: mutual benefits? *Curr Opin Rheumatol*. 2021 Mar 1;33(2):145-54.

125. Singh JA, Yu S. Allopurinol and the risk of stroke in older adults receiving medicare. *BMC Neurol*. 2016 Sep 7;16(1):164.

126. Qu LH, Jiang H, Chen JH. Effect of uric acid-lowering therapy on blood pressure: systematic review and meta-analysis. *Ann. Med*. 2017 Mar;49(2):142-56.

127. Changchien TC, Yen YC, Lin CL, Lin MC, Liang JA, Kao CH. High Risk of Depressive Disorders in Patients With Gout: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(52):e2401.

128. Fang YJ, Wu TY, Lin CL, Su CY, Li JR, Chung YL, et al. Effects of Urate-Lowering Therapy on Risk of Hyperlipidemia in Gout by a Population-Based Cohort Study and on In Vitro Hepatic Lipogenesis-Related Gene Expression. *Mediators Inflamm*. 2020 Nov 14;2020:8890300.

129. Wu J, Zhang YP, Qu Y, Jie LG, Deng JX, Yu QH. Efficacy of uric acid-lowering therapy on hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia in gouty patients. *Int J Rheum Dis*. 2019 Aug;22(8):1445-51.

130. Kennedy NJ, Healy PJ, Harrison AA. Inpatient management of gout in a New Zealand hospital: A retrospective audit. *Int J Rheum Dis*. 2016 Feb;19(2):205-10.

131. Coburn BW, Bendlin KA, Sayles H, Hentzen KS, Hrdy MM, Mikuls TR. Target Serum Urate: Do Gout Patients Know Their Goal? *Arthritis Care Res.* 2016 Jul;68(7):1028-35.
132. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jun;81(6):768-79.
133. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018 Mar 29;378(13):1200-10.
134. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020 Nov 28;396(10264):1745-57.
135. Deng H, Zhang BL, Tong JD, Yang XH, Jin HM. Febuxostat Use and Risks of Cardiovascular Disease Events, Cardiac Death, and All-cause Mortality: Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J Rheumatol.* 2021 Jul;48(7):1082-9.
136. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawson J, Dominiczak A, Kielstein JT, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens.* 2015 Sep;33(9):1729-41.
137. Gilowski W, Krysiak R, Marek B, Okopień B. The effect of short-term perindopril and telmisartan treatment on circulating levels of anti-inflammatory cytokines in hypertensive patients. *Endokrynol Pol.* 2018;69(6):667-74.
138. Kuate LM, Ondoa HOB, Jean-Claude K, Tankeu AT, Bokam MCA, Bimbai AM, et al. Effects of Morning versus Evening Administration of Perindopril on the Circadian Control of Blood Pressure in Cameroonian Type 2 Diabetes Individuals: A Crossover Randomized Trial. *Int Arch Cardiovasc Dis.* 2019;3:014.
139. Bryant CE, Rajai A, Webb NJA, Hogg RJ. Effects of losartan and enalapril on serum uric acid and GFR in children with proteinuria. *Pediatr Nephrol.* 2021 Oct;36(10):3211-19.

140. Juraschek SP, Simpson LM, Davis BR, Shmerling RH, Beach JL, Ishak A, et al. The effects of antihypertensive class on gout in older adults: secondary analysis of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *J Hypertens*. 2020 May;38(5):954-60.

141. Faruk HALJ, Hashim MH, Zaid AA, Amna HAA. Changing the lipid profile and renal functions by allium sativum, nigella sativa and hibiscus sabdariffa in essential hypertensive patients. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2018 Apr;7(5):125-34.

142. Juraschek SP, Appel LJ, Miller ER 3rd. Metoprolol Increases Uric Acid and Risk of Gout in African Americans With Chronic Kidney Disease Attributed to Hypertension. *Am J Hypertens*. 2017 Sep 1;30(9):871-5.

143. Wahda BAY, Yasir YTAT. Serum uric acid level and renal function tests in hypertensive patients treated by captopril. *Iraqi Journal of Pharmacy*. 2013 Dec;13(2):1-10.

144. Wolff ML, Cruz JL, Vanderman AJ, Brown JN. The effect of angiotensin II receptor blockers on hyperuricemia. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015 Nov;6(6):339-46.

145. Sutton BEM, Kelly TC, Shoales LA, Nagel AK. Angiotensin Receptor Blockers Effect on Serum Uric Acid-A Class Effect? *J Pharm Pract*. 2020 Dec;33(6):874-81.

146. Wang C, Shen I, Zhang F, Fang X, Chen D, Huang H. Effects of Valsartan in Combination with Febuxostat on Serum Uric Acid, high-sensitivity C-reactive protein and Cardiac Function of Patients with Chronic Kidney Disease Plus Hyperuricemia. *Indian J Pharm Sci*. 2020 Dec;82(6):1054-7.

147. Zhang D, Huang QF, Sheng CS, Li Y, Wang JG. Serum uric acid change in relation to antihypertensive therapy with the dihydropyridine calcium channel blockers. *Blood Press*. 2021 Dec;30(6):395-402.

148. McAdams DeMarco MA, Maynard JW, Baer AN, Gelber AC, Young JH, Alonso A, et al. Diuretic use, increased serum urate levels, and risk of incident gout in a population-based study of adults with hypertension: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort study. *Arthritis Rheum*. 2012 Jan;64(1):121-9.

149. Bruderer S, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jan;66(1):185-96.
150. Raja R, Kavita F, Amreek F, Shah A, Sayeed KA, Sehar A. Hyperuricemia Associated with Thiazide Diuretics in Hypertensive Adults. *Cureus*. 2019 Aug 22;11(8):e5457.
151. Nakagawa N, Sato N, Saijo Y, Morimoto H, Koyama S, Ogawa Y, et al. Assessment of suitable antihypertensive therapies: Combination with high-dose amlodipine/irbesartan vs triple combination with amlodipine/irbesartan/indapamide (ASAHI-AI study). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020 Sep;22(9):1577-84.
152. Cabrera SE, Edwards NC, Steeds RP, Townend JN, Ferro CJ. Spironolactone increases serum uric acid levels in patients with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens*. 2014 Mar;28(3):210-1.
153. Zhang P, Wang H, Chen XH, Liang WY, Liu WW, Liu ML. Effect of low-dose aspirin on serum uric acid levels in Chinese individuals over 60: subanalysis of a multicentre randomized clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Mar;24(5):2719-24.
154. Li JR, Fan Y, Liu ML. Association Between Low-Dose Aspirin and Uric Acid in the Elderly: An Observational Retrospective Cross-Sectional Study. *Int J Gen Med*. 2021 Jul 20;14:3635-43.
155. Nardin M, Verdoia M, Pergolini P, Rolla R, Barbieri L, Schaffer A, et al. Serum uric acid levels during dual antiplatelet therapy with ticagrelor or clopidogrel: Results from a single-centre study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016 Jul;26(7):567-74.
156. Takagi H, Umemoto T. Atorvastatin therapy reduces serum uric acid levels: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2012 May 31;157(2):255-7.
157. Veenstra F, Verhoef LM, Opdam M, Broeder AD, Kwok WY, Meek I, et al. Effect of metformin on clinical gout outcomes in gout patients with diabetes mellitus. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 Jun;79(1):443-4.

158. Fralick M, Chen SK, Patorno E, Kim SC. Assessing the Risk for Gout With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020 Feb 4;172(3):186-94.
159. Ferreira JP, Inzucchi SE, Mattheus M, Meinicke T, Steubl D, Wanner C, et al. Empagliflozin and uric acid metabolism in diabetes: A post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Jan;24(1):135-41.
160. Kohler S, Salsali A, Hantel S, Kaspers S, Woerle HJ, Kim G, et al. Safety and Tolerability of Empagliflozin in Patients with Type 2 Diabetes. *Clin Ther.* 2016 Jun;38(6):1299-313.
161. Hao Z, Huang X, Shao H, Tian F. Effects of dapagliflozin on serum uric acid levels in hospitalized type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control: a randomized controlled trial. *Ther Clin Risk Manag.* 2018 Dec 11;14:2407-13.
162. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, Bjornstad P, Kramer MHH, Diamant M, et al. Effect of immediate and prolonged GLP-1 receptor agonist administration on uric acid and kidney clearance: Post-hoc analyses of four clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018 May;20(5):1235-45.
163. Okamoto A, Yokokawa H, Nagamine T, Fukuda H, Hisaoka T, Naito T. Efficacy and safety of semaglutide in glycemic control, body weight management, lipid profiles and other biomarkers among obese type 2 diabetes patients initiated or switched to semaglutide from other GLP-1 receptor agonists. *J Diabetes Metab Disord.* 2021 Sep 25;20(2):2121-8.
164. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2015 Oct;74(10):1789-98.
165. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021 Jan;44(1):S15-S33.
166. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the

management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41:111-88.

167. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol.* 2021 Aug;37(8):1129-50.

168. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-104.

169. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020 Jan 14;41(3):407-77.

170. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894(i-xii):1-253.

171. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із подагрою. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 12.10.2006 № 676; 2006. 2 с.

172. Kim WK, Shin D, Song WO. Depression and its comorbid conditions more serious in women than in men in the United States. *J Womens Health.* 2015 Dec;24:978-85.

173. Radaeli A, Nardin M, Azzolina D, Malerba M. Detereminants of smoking status in a sample of outpatients afferent to a tertiary referral hospital. *Int J Environ Public Health.* 2019 Oct 27;16(21):4136.

174. World Health Organization. COVID-19 clinical management: living guidance [Internet]. World Health Organization; 2021 [updated 2021 Jan 25; cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>.

175. Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Наказ Міністерства охорони здоров'я України 02.04.2020 №762. 63 с.

176. Innes JA, Dover AR, Fairhurst K, editors. *Macleod's clinical examination.* 14th edition. Edinburgh: Elsevier; 2018. 400 p.

177. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [Internet]. Belgium, 2006 [updated 2006; cited 2023 Jan 16]. Available from: <https://sites.pitt.edu/~super1/Metabolic/IDF1.pdf>.

178. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation [Internet]. Geneva, 2008 [updated 2008 Dec 11; cited 2023 Jan 17]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44583>.

179. Nikiphorou E, Radner H, Chatzidionysiou K, Desthieux C, Zabalán C, van Eijk-Hustings Y, et al. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2016 Oct 28;18(1):251.

180. Heller GZ, Manuguerra M, Chow R. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scand J Pain*. 2016 Oct;13:67-75.

181. Scirè CA, Carrara G, Viroli C, Cimmino MA, Taylor WJ, Manara M, et al. Development and First Validation of a Disease Activity Score for Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Oct;68(10):1530-7.

182. Орлова І.В. Вплив активності захворювання на якість життя хворих на подагру. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018;3,14(5):127-31.

183. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med*. 2016 Oct 4;4:2050312116671725.

184. Pradhan S, Gautam K, Pyakurel D. Comparison of calculated LDL-cholesterol using the Friedewald formula and de Cordova formula with a directly measured LDL-cholesterol in Nepalese population. *Pract Lab Med*. 2020 May 4;20:e00165.

185. Прибила ОВ, Зінич ОВ, Кушнарьова НМ, Ковальчук АВ, Корпачев ВВ, Шупрович АА, та ін. Особливості показників обміну сечової кислоти у чоловіків та жінок з цукровим діабетом 2 типу в залежності від фенотипу. *Проблеми ендокринної патології*. 2022;1:57-64.

186. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4S):S1-S276.

187. Горват АА, Молнар ОО, Мінькович ВВ. Методи обробки експериментальних даних з використанням MS Excel: навчальний посібник. Ужгород: УжНУ «Говерла»; 2019. 182 с.

188. Фетісов ВС. Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA: навчальний посібник. Ніжин: НДУ ім. М. Гоголя; 2018. 114 с.

189. Гур'янов ВГ. Посібник з біостатистики аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR. Вістка; 2018. 208 с.

190. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». Наказ Міністерства охорони здоров'я України 24.05.2012 № 384; 2012. 72 с.

191. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020 Jun;75(6):1334-57.

192. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Профілактика серцево-судинних захворювань». Наказ Міністерства охорони здоров'я України 13.06.2016 № 564; 2016. 54 с.

193. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу». Наказ Міністерства охорони здоров'я України 21.12.2012 № 1118; 2012. 115 с.

194. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021 Jan;44(1):S111-S24.

195. Smiyan S, Makhovska O. Comorbidity and its impact on the course of gout and COVID-19. *Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences.* 2022 Jun;66(1):148-58.

196. Сміян СІ, Маховська ОЮ. Неконтрольована подагра як можлива причина коморбідності та ризик тяжкого перебігу COVID-19. Український ревматологічний журнал. 2022;87(1):1-8.

197. Перцева ТО, Сміян СІ, Маховська ОЮ, Зв'язок неконтрольованої та коморбідної подагри на перебіг COVID-19. В: Перцева ТО, редактор. Модифікуючі та немодифікуючі фактори ризику розвитку гіперурикемії і подагри. Профілактичні стратегії: монографія. Кривий Ріг: ФОП Чернявський ДО; 2022. Розділ 2, с. 12-22.

198. Маховська ОЮ. Подагра в умовах коморбідності. В: Корда ММ, редактор. Матеріали ХХІІІ Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2019 Квіт. 15-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019, с. 16-7.

199. Маховська ОЮ, Маховська ОС. Стратифікація факторів ризику розвитку коморбідних станів у пацієнтів з подагрою. В: Шультгай АГ, редактор. Матеріали ХХІV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2020 Квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 13.

200. Сміян СІ, Маховська ОЮ, Бідованець ТЮ, Боднар РЯ, Кошак БО, Франчук МВ, та ін. Визначення факторів, що асоціюються з ризиком розвитку коморбідних станів у пацієнтів з дегенеративними і запальними захворюваннями суглобів. В: Матеріали LXIV підсумкової науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 Черв. 11; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 50-2.

201. Сміян СІ, Маховська ОЮ. Сироваткові рівні цитокінів та адипокінів у пацієнтів з подагрою та їх зв'язок із коморбідністю. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023;1:176–85.

202. Haraldstad K, Wahl A, Andenæs R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. Qual Life Res. 2019 Oct;28(10):2641-50.

203. Маховська ОЮ, Якість життя, як ознака ефективного програмного лікування. Детермінанти погіршення якості життя хворих з подагрою. В:

Перцева ТО, редактор. Модифікуючі та немодифікуючі фактори ризику розвитку гіперурикемії і подагри. Профілактичні стратегії: монографія. Кривий Ріг: ФОП Чернявський ДО; 2022. Розділ 11, с. 167-74.

204. Smiyan S, Makhovska O. Impact of COVID-19 on the clinical course of gout and the overall usage of medication in patients with gout. In: Annals of the Rheumatic Diseases. EULAR European Congress of Rheumatology; 2022 Jun 1-4; Copenhagen. Copenhagen, Denmark; 2022. 916 p.

205. Маховська ОЮ. Оцінка ефективності лікування подагри: стратифікація факторів неадекватного підходу. В: Корда ММ, редактор. Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 Квіт. 12-14; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с.16.

206. Маховська ОЮ. Клінічна інерція, як одна з причин субоптимального менеджменту подагри. В: Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю YOUNG SCIENCE 2.0; 2020 Лист. 20; Київ. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені ПЛ Шупика; 2020, с. 83.

207. Сміян СІ, Маховська ОЮ, Слаба УС, Гусак СР, Маховська ОС, Франчук МВ, та ін. Скринінг-оцінка прихильності до прийому уратзнижуючої терапії у пацієнтів з подагрою. В: Матеріали LXIII підсумкової науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2020 Черв. 12; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 26-7.

208. Punzi L, Scanu A, Galozzi P, Luisetto R, Spinella P, Scirè CA, et al. One year in review 2020: gout. Clin Exp Rheumatol. 2020 Sep-Oct;38(5):807-21.

209. Chukur O, Pasyechko N, Bob A, Sverstiuk A. Prediction of climacteric syndrome development in perimenopausal women with hypothyroidism. Prz Menopauzalny. 2022 Dec;21(4):236-41.

210. Сміян СІ, Маховська ОЮ, Сверстюк АС, Мігенько ЛМ, Кулешко П. Прогнозування ризику коморбідності у пацієнтів з подагрою. Український ревматологічний журнал. 2023;92(2):1-7.

211. Mudra U, Andreychyn S. The effectiveness of complex therapy in patients with gout using carbon enterosorbent. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020 Jul 20;10(7):138-47.
212. Robinson PC, Kempe S, Tebbutt I, Roberts L. Epidemiology of inpatient gout in Australia and New Zealand: temporal trends, comorbidities and gout flare site. *Int. J. Rheum. Dis*. 2017 Jun;20 (6):779-84.
213. Benavent D, Peiteado D, Martinez-Huedo MÁ, Hernandez-Hurtado M, Balsa A, de Miguel E. Healthcare-related impact of gout in hospitalized patients in Spain. *Sci Rep*. 2021 Jun 24;11(1):13287.
214. Oh YJ, Moon KW. Combined Use of Febuxostat and Colchicine Does Not Increase Acute Hepatotoxicity in Patients with Gout: A Retrospective Study. *J Clin Med*. 2020 May 15;9(5):1488.
215. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):2039-42.
216. Osibogun A, Balogun M, Abayomi A, Idris J, Kuyinu Y, Odukoya O, et al. Outcomes of COVID-19 patients with comorbidities in southwest Nigeria. *PLoS One*. 2021 Mar 15;16(3):e0248281.
217. Chen B, Lu C, Gu HQ, Li Y, Zhang G, Lio J, et al. Serum Uric Acid Concentrations and Risk of Adverse Outcomes in Patients With COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 6;12:633767.
218. Li W, Liao C, Du J, Hu J, Wang L, Song X, et al. Increased expression of long-isoform thymic stromal lymphopoietin is associated with rheumatoid arthritis and fosters inflammatory responses. *Front Immunol*. 2023 Jan 16;13:1079415.
219. An Q, Yan W, Zhao Y, Yu K. Enhanced neutrophil autophagy and increased concentrations of IL-6, IL-8, IL-10 and MCP-1 in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2018 Dec;65:119-28.
220. Hasikova L, Pavlikova M, Hulejova H, Kozlik P, Kalikova K, Mahajan A, et al. Serum uric acid increases in patients with systemic autoimmune rheumatic

diseases after 3 months of treatment with TNF inhibitors. *Rheumatol Int.* 2019 Oct;39(10):1749-57.

221. Frühbeck G, Catalán V, Rodríguez A, Gómez-Ambrosi J. Adiponectin-leptin ratio: A promising index to estimate adipose tissue dysfunction. Relation with obesity-associated cardiometabolic risk. *Adipocyte.* 2018 Jan 2;7(1):57-62.

222. Kaplan RM, Hays RD. Health-Related Quality of Life Measurement in Public Health. *Annu Rev Public Health.* 2022 Apr 5;43:355-73.

223. Perez-Ruiz F, Moreno-Lledó A, Urionaguena I, Dickson AJ. Treat to target in gout. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Jan 1;57(1):20-6.

224. Helget LN, England BR, Roul P, Sayles H, Petro AD, Michaud K, et al. Incidence, Prevalence, and Burden of Gout in the Veterans Health Administration. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021 Sep;73(9):1363-71.

225. Rasmussen C, Larsen MB, Linauskas A. Patients with severe gout treated in mixed settings. *Dan Med J.* 2021 Oct 18;68(11):A06210502.

226. Wei L, Mackenzie IS, Chen Y, Struthers AD, MacDonald TM. Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 Apr;71(4):600-7.

227. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jun;72(6):826-30.

228. Edwards NL, Schlesinger N, Clark S, Arndt T, Lipsky PE. Management of Gout in the United States: A Claims-based Analysis. *ACR Open Rheumatol.* 2020 Mar;2(3):180-7.

229. Punzi L. The role of clinical inertia in suboptimal management of gout. *Swiss Med Wkly.* 2020 Aug 19;150:w20334.

230. Yin R, Li L, Zhang G, Cui Y, Zhang L, Zhang Q, et al. Rate of adherence to urate-lowering therapy among patients with gout: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018 Apr 10;8(4):e017542.

231. García-Maturano JS, Torres-Ordaz DE, Mosqueda-Gutiérrez M, Gómez-Ruiz C, Vázquez-Mellado A, Tafoya-Amado A, et al. Gout during the SARS-CoV-2

pandemic: increased flares, urate levels and functional improvement. *Clin Rheumatol*. 2022 Mar;41(3):811-8.

232. Yiu W, Knuiman M, Wallace H, Hung J. Under-use of appropriate blood pressure-lowering and lipid-lowering therapy in the Busselton baby boomer population. *Aust J Gen Pract*. 2019 Dec;48(12):883-9.

233. Kim S, Han S, Rane PP, Qian Y, Zhao Z, Suh HS. Achievement of the low-density lipoprotein cholesterol goal among patients with dyslipidemia in South Korea. *PLoS One*. 2020 Jan 30;15(1):e0228472.

234. Duff CJ, Solis-Trapala I, Driskell OJ, Holland D, Wright H, Waldron JL, et al. The frequency of testing for glycated haemoglobin, HbA_{1c}, is linked to the probability of achieving target levels in patients with suboptimally controlled diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med*. 2018 Dec 19;57(2):296-304.

235. Lautsch D, Boggs R, Wang T, Gonzalez C, Milligan G, Rajpathak S, et al. Individualized HbA_{1c} Goals, and Patient Awareness and Attainment of Goals in Type 2 Diabetes Mellitus: A Real-World Multinational Survey. *Adv Ther*. 2022 Feb;39(2):1016-32.

236. Орлова ІВ. Дисадипокінемія та рівні TLR 4 типу у хворих на подагру: зв'язок з перебігом захворювання та ефективністю лікування [дисертація]. Київ: Нац. акад. мед. наук України, Держ. установа "Нац. наук. центр "Ін-т кардіології ім. М. Д. Стражеска"; 2019. 200 с.

237. Franchuk M, Smiyan S, Franchuk U. Prediction of subclinical gouty nephropathy by using neural networks. *Romanian journal of diabetes nutrition and metabolic diseases*. 2022 Nov;29(4):438-43.

238. Kuwabara M, Borghi C, Cicero AFG, Hisatome I, Niwa K, Ohno M, et al. Elevated serum uric acid increases risks for developing high LDL cholesterol and hypertriglyceridemia: A five-year cohort study in Japan. *Int J Cardiol*. 2018 Jun 15;261:183-8.

239. Cipolletta E, Tata LJ, Nakafero G, et al. Association Between Gout Flare and Subsequent Cardiovascular Events Among Patients With Gout. *JAMA* 2022 Aug 2;328(5):440-50.

240. Yoshida K, Liu J, Solomon D, Kim S. Comparative Safety of Gout “Treat-to-target” and “Usual Care” Treatment Strategies on Cardiovascular Outcomes Using Observational Data: Causal Inference Approach. In: The virtual American College of Rheumatology (ACR) Convergence: Arthritis Rheumatol [Internet]; 2021 Nov 3-10 [cited 2022 Dec 15]; L06. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/comparative-safety-of-gout-treat-to-target-and-usual-care-treatment-strategies-on-cardiovascular-outcomes-using-observational-data-causal-inference-approach/>.

241. Levy GD, Rashid N, Niu F, Cheetham TC. Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia. *J Rheumatol*. 2014 May;41(5):955-62.

ДОДАТОК А

Список опублікованих праць за темою дисертації:

1. Smiyan S, Makhovska O. Comorbidity and its impact on the course of gout and COVID-19. Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences. 2022;66(1):148-158. DOI: 10.25040/ntsh2022.01.14
2. Сміян СІ, Маховська ОЮ. Неконтрольована подагра як можлива причина коморбідності та ризик тяжкого перебігу COVID-19. Український ревматологічний журнал. 2022;87(1):1-8. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.87.16902
3. Сміян СІ, Маховська ОЮ. Сироваткові рівні цитокінів та адипокінів у пацієнтів з подагрою та їх зв'язок із коморбідністю. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023;1:176-185. DOI 10.11603/1811-2471.2023.v.i1.13732
4. Сміян СІ, Маховська ОЮ, Сверстюк АС, Мігенько ЛМ, Кулешко П. Прогнозування ризику коморбідності у пацієнтів з подагрою. Український ревматологічний журнал. 2023;92(2):1-7. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.92.17764
5. Перцева ТО, Сміян СІ, Маховська ОЮ, Зв'язок неконтрольованої та коморбідної подагри на перебіг COVID-19. В: Перцева ТО, редактор. Модифікуючі та немодифікуючі фактори ризику розвитку гіперурикемії і подагри. Профілактичні стратегії: монографія. Кривий Ріг: ФОП Чернявський ДО; 2022. Розділ 2, с. 12-22.
6. Маховська ОЮ, Якість життя, як ознака ефективного програмного лікування. Детермінанти погіршення якості життя хворих з подагрою. В: Перцева ТО, редактор. Модифікуючі та немодифікуючі фактори ризику розвитку гіперурикемії і подагри. Профілактичні стратегії: монографія. Кривий Ріг: ФОП Чернявський ДО; 2022. Розділ 11, с. 167-174.
7. Маховська ОЮ. Подагра в умовах коморбідності. В: Корда ММ, редактор. Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та

молодих вчених; 2019 Квіт. 15-17; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2019, с. 16-17.

8. Маховська ОЮ, Маховська ОС. Стратифікація факторів ризику розвитку коморбідних станів у пацієнтів з подагрою. В: Шульгай АГ, редактор. Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2020 Квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 13.

9. Сміян СІ, Маховська ОЮ, Бідованець ТЮ, Боднар РЯ, Кошак БО, Франчук МВ, Юськевич ВВ. Визначення факторів, що асоціюються з ризиком розвитку коморбідних станів у пацієнтів з дегенеративними і запальними захворюваннями суглобів. В: Матеріали LXIV підсумкової науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 Черв. 11; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 50-52.

10. Smiyan S, Makhovska O. POS 11 75. Impact of COVID-19 on the clinical course of gout and the overall usage of medication in patients with gout. In: Annals of the Rheumatic Diseases. EULAR European Congress of Rheumatology; 2022 Jun 1-4; Copenhagen. Copenhagen, Denmark; 2022. 916 p. DOI: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.4995

11. Маховська ОЮ. Оцінка ефективності лікування подагри: стратифікація факторів неадекватного підходу. В: Корда ММ, редактор. Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених; 2021 Квіт. 12-14; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2021, с. 16.

12. Маховська ОЮ. Клінічна інерція, як одна з причин субоптимального менеджменту подагри. В: Збірник матеріалів науково-практичної конференції з міжнародною участю YOUNG SCIENCE 2.0; 2020 Лист. 20; Київ. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені ПЛ Шупика; 2020, с. 83.

13. Сміян СІ, Маховська ОЮ, Слаба УС, Гусак СР, Маховська ОС, Франчук МВ, Кошак БО. Скринінг-оцінка прихильності до прийому уратзнижуючої терапії у пацієнтів з подагрою. В: Матеріали LXIII підсумкової

науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2020 Черв. 12; Тернопіль. Тернопіль: Укрмедкнига; 2020, с. 26-27.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

1. XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р.) *(публікація, доповідь)*;
2. Науково-практична конференція «Ревматологічні хвороби – сучасні проблеми лікування та забезпечення моніторингу» (м. Київ, 31 жовтня – 1 листопада 2019 р.) *(доповідь)*;
3. XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2020 р.) *(публікація)*;
4. LXIII підсумкова науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 12 червня 2020 р.) *(публікація, доповідь)*;
5. Науково-практична конференція «Інноваційні технології в ревматології: основні напрямки імплементації» (м. Київ, 28-30 жовтня 2020 р.) *(доповідь)*;
6. Науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUNG SCIENCE 2.0» (м. Київ, 20 листопада 2020 р.) *(публікація, доповідь)*;
7. Науково-практична конференція «Коморбідність в ревматології: особливості діагностики та лікування» (м. Київ, 17-19 березня 2021 р.) *(доповідь)*;
8. XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.) *(публікація, доповідь)*;
9. LXIV підсумкова науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 11 червня 2021 р.) *(публікація, доповідь)*;
10. Ревматологічна школа «Інноваційні технології в ревматології» (м. Київ, 10 вересня 2021 р.) *(доповідь)*;
11. Науковий симпозіум з міжнародною участю «Проблемні питання функціональних розладів органів травлення та коморбідності у

загальнолікарській практиці, особливості фармацевтичної опіки» (м. Тернопіль, 16-17 грудня 2021 р.) *(доповідь)*;

12. EULAR European Congress of Rheumatology (Copenhagen, 2022 Jun 1-4) *(публікація, доповідь)*;

13. X науковий симпозіум з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (м. Тернопіль, 27-28 вересня 2022 р.) *(доповідь)*.

ДОДАТОК В.1



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва впровадження:** оцінка коморбідності для стратифікації ризику неконтрольованого перебігу подагри, погіршення якості життя та вибору оптимальної стратегії лікування хворих із подагрою.
- 2. Установа-розробник, адреса, автори:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини № 2, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна, д. мед. наук, проф. Сміян Світлана Іванівна; асист. Маховська Ольга Юріївна.
- 3. Джерела інформації:**
 - 1). S. Smiyan, O. Makhovska. Comorbidity and its impact on the course of gout and COVID-19. Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences. 2022;66(1):148-158. DOI: 10.25040/ntsh2022.01.14.
 - 2). Модифікуючі та немодифікуючі фактори ризику розвитку гіперурикемії і подагри. Профілактичні стратегії: монографія / [Перцева Т.О., Сміян С.І., Кузьміна Г.П. та ін.] ; за ред. Т.О. Перцевої. Кривий Ріг: ФОП Чернявський ДО; 2022. 310 с.
- 4. Назва організації, що впроваджує:** кафедра внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету.
- 5. Термін впровадження:** 2022 р.
- 6. Ефективність впровадження:** існує необхідність визначення груп ризику неконтрольованого перебігу подагри за індексом коморбідності для підвищення якості життя та надання медичної допомоги у хворих з подагрою.
- 7. Зауваження, пропозиції:** впровадити отримані результати у навчальний процес.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри внутрішньої медицини
з центром респіраторної медицини
Навчально-наукового медичного інституту
Сумського державного університету,
д. мед. наук, професор.

Людмила ПРИСТУПА

«05» 12 2022р.

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України,
д. мед. наук, професор
А. Г. Шульгай



12 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** оцінка індексу коморбідності та сироваткового рівня сечової кислоти для стратифікації ризику клінічного перебігу COVID-19 у хворих із подагрою.
2. **Установа-розробник, адреса, автори:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини № 2, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна; д. мед. наук, професор Сміян Світлана Іванівна; аспірант Маховська Ольга Юріївна.
3. **Джерело інформації:** 1). S. Smiyan, O. Makhovska. Comorbidity and its impact on the course of gout and COVID-19. Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences. 2022;66(1):148-158. DOI: 10.25040/ntsh2022.01.14. 2). Сміян С.І., Маховська О.Ю. Неконтрольована подагра як можлива причина коморбідності та ризик тяжкого перебігу COVID-19. Український ревматологічний журнал. 2022;87(1):1-8. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.87.16902.
4. **Назва організації, що впроваджує:** кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами.
5. **Термін впровадження:** 2022 р.
6. **Ефективність впровадження:** вищий індекс коморбідності та сироватковий рівень сечової кислоти є факторами ризику тяжкого клінічного перебігу COVID-19 у пацієнтів з подагрою. Саме тому таргетне лікування подагри, скринінг та моніторинг коморбідної патології необхідно враховувати при веденні хворих з коморбідною подагрою та COVID-19.
7. **Зауваження, пропозиції організації:** впровадити отримані результати у навчальний процес для підвищення якості знань.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри інфекційних хвороб з
епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами
Тернопільського національного медичного
університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України,
д. мед. наук, професор
Заслужений діяч науки і техніки України

М. А. Андрейчин

«12» 12 2022 р.

ДОДАТОК В.3



ЗАТВЕРДЖУЮ
 Перший проректор СумДУ
 Сергій ЛЕОНОВ
 «14» 12 2022р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: оцінка індексу коморбідності та сироваткового рівня сечової кислоти для стратифікації ризику клінічного перебігу COVID-19 у хворих із подагрою.

2. Установа-розробник, адреса, автори: Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №2, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна; д. мед. наук, проф. Сміян Світлана Іванівна; асист. Маховська Ольга Юріївна.

3. Джерело інформації:

1). S. Smiyan, O. Makhovska. Comorbidity and its impact on the course of gout and COVID-19. Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences. 2022;66(1):148-158. DOI: 10.25040/ntsh2022.01.14.

2). Сміян С.І., Маховська О.Ю. Неконтрольована подагра як можлива причина коморбідності та ризик тяжкого перебігу COVID-19. Український ревматологічний журнал. 2022;87(1):1-8. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.87.16902.

4. Назва організації, що впроваджує: кафедра внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету.

5. Термін впровадження: 2022 р.

6. Ефективність впровадження: пацієнтам з подагрою у контексті COVID-19 рекомендований скринінг та моніторинг як сироваткового профілю сечової кислоти, так і коморбідності, беручи до уваги асоціацію тяжкого клінічного спектру перебігу COVID-19 з вищезазначеними детермінантами.

7. Зауваження, пропозиції організації: впровадити отримані результати у навчальний процес для підвищення якості знань.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри внутрішньої медицини
 з центром респіраторної медицини
 Навчально-наукового медичного інституту
 Сумського державного університету,
 д. мед. наук, професор
 «14» 12 2022р.



Людмила ПРИСТУПА

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

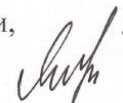
Проректор закладу вищої освіти
на науково-педагогічній роботі
Тернопільського національного медичного
університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України,
д. мед. наук, професор
А. Г. Шульгай



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** оцінка коморбідності для стратифікації ризику неконтрольованого перебігу подагри, погіршення якості життя та вибору оптимальної стратегії лікування хворих із подагрою.
2. **Установа-розробник, адреса, автори:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини № 2, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна, д. мед. наук, проф. Сміян Світлана Іванівна; аспірант Маховська Ольга Юріївна.
3. **Джерела інформації:**
 - 1). S. Smiyan, O. Makhovska. Comorbidity and its impact on the course of gout and COVID-19. Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences. 2022;66(1):148-158. DOI: 10.25040/ntsh2022.01.14.
 - 2). Модифікуючі та немодифікуючі фактори ризику розвитку гіперурикемії і подагри. Профілактичні стратегії: монографія / [Перцева Т.О., Сміян С.І., Кузьміна Г.П. та ін.] ; за ред. Т.О. Перцевої. Кривий Ріг: ФОП Чернявський ДО; 2022. 310 с.
4. **Назва організації, що впроваджує:** кафедра внутрішньої медицини № 3.
5. **Термін впровадження:** 2022 р.
6. **Ефективність впровадження:** існує необхідність визначення груп ризику неконтрольованого перебігу подагри за індексом коморбідності для підвищення якості життя та надання медичної допомоги у хворих із подагрою.
7. **Зауваження, пропозиції:** впровадити отримані результати у навчальний процес.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3
Тернопільського національного медичного
університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України,
д. мед. наук, професор

 Л. П. Мартинюк

«19» 12 2022 р.

ДОДАТОК В.5



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 некомерційного підприємства
 «Підволочиська центральна лікарня»
 Підволочиської селищної ради
 Тернопільського району
 Тернопільської області
 П. І. Маховський

«19» 12 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** оцінка коморбідності для стратифікації ризику неконтрольованого перебігу подагри, погіршення якості життя та вибору оптимальної стратегії лікування хворих із подагрою.
2. **Установа розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини № 2, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна.
3. **Автори:** д. мед. наук, професор Сміян Світлана Іванівна, аспірант Маховська Ольга Юріївна.
4. **Джерела інформації:**
 S. Smiyan, O. Makhovska. Comorbidity and its impact on the course of gout and COVID-19. Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences. 2022;66(1):148-158. DOI: 10.25040/ntsh2022.01.14.
 Модифікуючі та немодифікуючі фактори ризику розвитку гіперурикемії і подагри. Профілактичні стратегії: монографія / [Перцева Т.О., Сміян С.І., Кузьміна Г.П. та ін.] ; за ред. Т.О. Перцевої. Кривий Ріг: ФОП Чернявський ДО; 2022. 310 с.
5. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Підволочиська центральна лікарня» ПСР, терапевтичне відділення.
6. **Термін впровадження:** 2022 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 35.
8. **Ефективність впровадження:** підвищення якості життя та надання медичної допомоги шляхом оцінки індексу коморбідності та стратифікації ризику неконтрольованої гіперурикемії у пацієнтів з подагрою.
9. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач терапевтичного відділення
 КНП «Підволочиська ЦЛ» ПСР

Н. М. Чорнобай

«19» 12 2022 р.

ДОДАТОК В.6


«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 Комунального некомерційного підприємства
 «Тернопільська обласна клінічна лікарня»
 Тернопільської обласної ради
 В. Є. Бліхар
 «21» _____ 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва впровадження:** оцінка індексу коморбідності та сироваткового рівня сечової кислоти для стратифікації ризику клінічного перебігу COVID-19 у хворих із подагрою.
- 2. Установа-розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини № 2, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна.
- 3. Автори:** д. мед. наук, професор Сміян Світлана Іванівна; аспірант Маховська Ольга Юріївна.
- 4. Джерела інформації:** S. Smiyan, O. Makhovska. Comorbidity and its impact on the course of gout and COVID-19. Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences. 2022;66(1):148-158. DOI: 10.25040/ntsh2022.01.14.
Сміян С.І., Маховська О.Ю. Неконтрольована подагра як можлива причина коморбідності та ризик тяжкого перебігу COVID-19. Український ревматологічний журнал. 2022;87(1):1-8. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.87.16902.
- 5. Назва організації, що впроваджує:** КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР, ревматологічне відділення.
- 6. Термін впровадження:** 2022 р.
- 7. Загальна кількість спостережень:** 68.
- 8. Ефективність впровадження:** коморбідний тягар та неконтрольований сироватковий рівень сечової кислоти слід враховувати як детермінанти для визначення груп ризику тяжкого клінічного спектру перебігу COVID-19 у пацієнтів з подагрою. Актуальним залишається контроль подагри до досягнення терапевтичної цілі, проведення скринінгу та моніторингу коморбідностей у контексті пандемії COVID-19 при подагрі.
- 9. Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач ревматологічного відділення
 КНП «Тернопільська обласна клінічна
 лікарня» ТОР


 О. С. Маховська

«21» _____ 2022 р.

ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 Комунального некомерційного підприємства
 «Підволочиська центральна лікарня»
 Підволочиської селищної ради Тернопільського
 району Тернопільської області
 П. І. Маховський

«21» 12 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва впровадження:** оцінка індексу коморбідності та сироваткового рівня сечової кислоти для стратифікації ризику клінічного перебігу COVID-19 у хворих із подагрою.
- 2. Установа-розробник, адреса, автори:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини № 2, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна; д. мед. наук, професор Сміян Світлана Іванівна; аспірант Маховська Ольга Юріївна.
- 4. Джерела інформації:** 1). S. Smiyan, O. Makhovska. Comorbidity and its impact on the course of gout and COVID-19. Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences. 2022;66(1):148-158. DOI:10.25040/ntsh2022.01.14.
 2). Сміян С.І., Маховська О.Ю. Неконтрольована подагра як можлива причина коморбідності та ризик тяжкого перебігу COVID-19. Український ревматологічний журнал. 2022;87(1):1-8. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.87.16902.
- 5. Назва організації, що впроваджує:** КНП «Підволочиська центральна лікарня» ПСР, інфекційне відділення.
- 6. Термін впровадження:** 2022 р.
- 7. Загальна кількість спостережень:** 32.
- 8. Ефективність впровадження:** вищий індекс коморбідності та сироватковий рівень сечової кислоти є факторами ризику тяжкого клінічного перебігу COVID-19 у пацієнтів з подагрою. Саме тому таргетне лікування подагри, скринінг та моніторинг коморбідної патології необхідно враховувати при веденні хворих з коморбідною подагрою та COVID-19.
- 9. Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач інфекційного відділення
 КНП «Підволочиська центральна лікарня» ПСР

О. Б. Качмарик

«21» 12 2022 р.

ДОДАТОК В.8



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

Комунального некомерційного підприємства «Підволочиська центральна лікарня» Півволочиської селищної ради Тернопільського району Тернопільської області

П. І. Маховський

«23» / 12 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** оцінка індексу коморбідності та сироваткового рівня сечової кислоти для стратифікації ризику клінічного перебігу COVID-19 у хворих із подагрою.
2. **Установа-розробник, адреса, автори:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини № 2, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна; д. мед. наук, професор Сміян Світлана Іванівна; аспірант Маховська Ольга Юріївна.
4. **Джерела інформації:** 1). S. Smiyan, O. Makhovska. Comorbidity and its impact on the course of gout and COVID-19. Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences. 2022;66(1):148-158. DOI:10.25040/ntsh2022.01.14.
2). Сміян С.І., Маховська О.Ю. Неконтрольована подагра як можлива причина коморбідності та ризик тяжкого перебігу COVID-19. Український ревматологічний журнал. 2022;87(1):1-8. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.87.16902.
5. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Підволочиська центральна лікарня» ПСР, терапевтичне відділення.
6. **Термін впровадження:** 2022 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 32.
8. **Ефективність впровадження:** пацієнтам з подагрою у контексті COVID-19 рекомендований скринінг та моніторинг як сироваткового профілю сечової кислоти, так і коморбідності, беручи до уваги асоціацію тяжкого клінічного спектру перебігу COVID-19 з вищезазначеними детермінантами.
9. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач терапевтичного відділення
КНП «Підволочиська центральна лікарня» ПСР

Н. М. Чорнобай

«23» / 12 2022 р.

ДОДАТОК В.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 Комунального некомерційного підприємства
 «Тернопільська обласна клінічна лікарня»
 Тернопільської обласної ради
 В. Є. Бліхар


«27» 12 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва впровадження:** оцінка коморбідності для стратифікації ризику неконтрольованого перебігу подагри, погіршення якості життя та вибору оптимальної стратегії лікування хворих із подагрою.
- 2. Установа розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини № 2, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна.
- 3. Автори:** д. мед. наук, професор Сміян Світлана Іванівна, аспірант Маховська Ольга Юріївна.
- 4. Джерела інформації:**
 - 1). S. Smiyan, O. Makhovska. Comorbidity and its impact on the course of gout and COVID-19. Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences. 2022;66(1):148-158. DOI: 10.25040/ntsh2022.01.14.
 - 2). Модифікуючі та немодифікуючі фактори ризику розвитку гіперурикемії і подагри. Профілактичні стратегії: монографія / [Перцева Т.О., Сміян С.І., Кузьміна Г.П. та ін.] ; за ред. Т.О. Перцевої. Кривий Ріг: ФОП Чернявський ДО; 2022. 310 с.
- 5. Назва організації, що впроваджує:** КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР, ревматологічне відділення.
- 6. Термін впровадження:** 2022 р.
- 7. Загальна кількість спостережень:** 52.
- 8. Ефективність впровадження:** підвищення якості життя та надання медичної допомоги шляхом оцінки індексу коморбідності та стратифікації ризику неконтрольованої гіперурикемії у пацієнтів з подагрою.
- 9. Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач ревматологічного відділення
 КНП «Тернопільська обласна клінічна
 лікарня» ТОР


 О. С. Маховська

«27» 12 2022 р.

ДОДАТОК В.10



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
 Національного університету охорони
 здоров'я України імені П. Л. Шупика
 член-кореспондент НАМН України
 доктор медичних наук професор,
 О. К. Толстанов

Толстанов
 «27» 04 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Оцінка цитокінового та адипокінового профілю у пацієнтів із коморбідною подагрою.
2. **Установа-розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини № 2, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна.
3. **Автори:** д. мед. наук, професор Сміян Світлана Іванівна; асистент Маховська Ольга Юріївна.
4. **Джерело інформації:** Сміян С.І., Маховська О.Ю. Сироваткові рівні цитокінів та адипокінів у пацієнтів з подагрою та їх зв'язок із коморбідністю. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023;1:176–185. DOI 10.11603/1811-2471.2023.v.i1.13732
4. **Назва організації, що впроваджує:** кафедра терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології.
5. **Термін впровадження:** 2023 р.
6. **Ефективність впровадження:** Підвищення сироваткових рівнів прозапальних інтерлейкіну (ІЛ)-1 β, ІЛ-6, ІЛ-8, зниження протизапального ІЛ-10, дисадипокінемія та коморбідність взаємопов'язані при подагрі. З одного боку — це відображає системне хронічне запалення у пацієнтів з подагрою, а з іншого — прогностичне значення у патогенезі вищого коморбідного індексу.
7. **Зауваження, пропозиції:** отримані результати впроваджено у навчальний процес з 01.2023

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри терапії, сімейної медицини,
 гематології і трансфузіології
 Національного університету охорони
 здоров'я України імені П. Л. Шупика,
 д. мед. н. професор

Хіміон

Л. В. Хіміон

«27» 04 2023 р.

ДОДАТОК В.11

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України,
д. мед. наук, професор
А. Г. Шульгай



04 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Оцінка цитокінового та адипокінового профілю у пацієнтів із коморбідною подагрою.
2. **Установа-розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини № 2, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна.
3. **Автори:** д. мед. наук, професор Сміян Світлана Іванівна; асистент Маховська Ольга Юріївна.
4. **Джерело інформації:** Сміян С.І., Маховська О.Ю. Сироваткові рівні цитокінів та адипокінів у пацієнтів з подагрою та їх зв'язок із коморбідністю. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023;1:176–185. DOI 10.11603/1811-2471.2023.v.i1.13732
4. **Назва організації, що впроваджує:** кафедра внутрішньої медицини № 3.
5. **Термін впровадження:** 2023 р.
6. **Ефективність впровадження:** Підвищення сироваткових рівнів прозапальних інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, зниження протизапального ІЛ-10, дисадипокінемія та коморбідність взаємопов'язані при подагрі. З одного боку — це відображає системне хронічне запалення у пацієнтів з подагрою, а з іншого — прогностичне значення у патогенезі вищого коморбідного індексу.
7. **Зауваження, пропозиції:** впровадити отримані результати у навчальний процес.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри внутрішньої медицини №3
Тернопільського національного медичного
університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України,
д. мед. наук, професор

Л. П. Мартинюк

«28» 04 2023 р.

ДОДАТОК В.12

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Буковинського державного медичного університету
 доцент  Ігор ГЕРУШ
 «16» 06 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Оцінка цитокінового та адипокінового профілю у пацієнтів із коморбідною подагрою.
2. **Установа-розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини № 2, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна.
3. **Автори:** д. мед. наук, професор Сміян Світлана Іванівна; асистент Маховська Ольга Юріївна.
4. **Джерело інформації:** Сміян С.І., Маховська О.Ю. Сироваткові рівні цитокінів та адипокінів у пацієнтів з подагрою та їх зв'язок із коморбідністю. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2023;1:176–185. DOI 10.11603/1811-2471.2023.v.i1.13732
4. **Назва організації, що впроваджує:** кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** 2023 р.
6. **Ефективність впровадження:** Підвищення сироваткових рівнів прозапальних інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, зниження протизапального ІЛ-10, дисадипокінемія та коморбідність взаємопов'язані при подагрі. З одного боку — це відображає системне хронічне запалення у пацієнтів з подагрою, а з іншого — прогностичне значення у патогенезі вищого коморбідного індексу.
7. **Зауваження, пропозиції:** впровадити отримані результати у навчальний процес.

Відповідальний за впровадження:
 професор кафедри внутрішньої медицини
 закладу вищої освіти
 Буковинського державного
 медичного університету
 д-мед. наук, професор



Волошина Л.О.

«16» 06 2023 р.

ДОДАТОК В.14

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП «Тернопільська обласна
 клінічна лікарня» ТОР
 В. Є. Бліхар




_____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** прогнозування ризику коморбідності у пацієнтів із подагрою.
2. **Установа-розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №2, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна.
3. **Автори:** д. мед. наук, професор Сміян Світлана Іванівна; д. тех. наук, професор Сверстюк Андрій Степанович, д. мед. наук, доцент Мігенько Людмила Михайлівна, д. мед. наук, асистент Кулешко Ірина Ігорівна, асистент Маховська Ольга Юріївна.
4. **Джерело інформації:** Сміян СІ, Маховська ОЮ, Сверстюк АС, Мігенько ЛМ, Кулешко П. Прогнозування ризику коморбідності у пацієнтів з подагрою. Український ревматологічний журнал. 2023;92(2):1-7. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.92.17764
5. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР, ревматологічне відділення.
6. **Термін впровадження:** 2023 р.
7. **Загальна кількість спостережень:** 32.
8. **Ефективність впровадження:** запропонована прогностична модель на основі встановлених факторів ризику розвитку коморбідності при подагрі дозволила своєчасно формувати групи ризику коморбідності, проводити моніторинг та профілактичні заходи коморбідної патології у хворих з подагрою.
9. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач ревматологічного відділення
 КНП «Тернопільська обласна клінічна
 лікарня» ТОР

 О. С. Маховська

«31» 07 2023 р.