

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ СТАНУ ПУРИНОВОГО ОБМІНУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ (огляд літератури та власні спостереження)*

Черняєва А. О., Караченцев Ю. І., Кравчун Н. О., Тихонова Т. М.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна
tntykhonova@gmail.com*

Згідно з сучасними уявленнями цукровий діабет (ЦД) визначається як комплекс патологічних змін та метаболічних розладів внаслідок абсолютної та/або відносної інсулінової недостатності [1]. Розвиток метаболічних порушень, зокрема вуглеводного та ліпідного обміну, призводить до виникнення та прогресування специфічних хронічних діабетичних ускладнень, які, в кінцевому підсумку, впливають на перебіг захворювання та його прогноз.

Впродовж останніх років увагу дослідників звернено на стан пуринового обміну (ПО) при ЦД та можливу роль зсувів метаболізму сечової кислоти (СК) як кінцевого продукту ПО у маніфестації та прогресуванні цієї ендокринної патології [2, 3]. Насамперед, це пов'язано з тим, що спостерігається зростання як безсимптомної, так і клінічно маніфестної гіперурикемії

(ГУЕ). За різними даними, підвищення вмісту СК у крові виявляється у 3–38 % осіб, та встановлена залежність рівня урикемії від віку, статі, типу харчування людини та багатьох інших факторів [4, 5]. Затверджується у 10 разів частіше наявність безсимптомної ГУЕ, ніж клінічної маніфестної подагри. Причому стійке підвищення рівня СК у крові реєструють у 7 % людей, а гіперурикемія (ГУУ) визначається приблизно у 20 % осіб [6].

Обґрунтуванням щодо вивчення показників ПО при ЦД стали також результати низки досліджень, якими було доведено асоціацію підвищеного вмісту СК у сироватці крові з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, артеріальної гіпертонії, хронічної хвороби нирок, уражень судин артеріального русла, зокрема, периферійних, сонних та коронарних ар-

* Роботу виконано у відділі клінічної ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» у межах теми «Дослідження внеску порушень пуринового обміну у розвиток та прогресування цукрового діабету» (державний реєстраційний № 0116U007261).

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 20.09.2018.

терій. Встановлено, що метаболічні зсуви ПО супроводжуються ендотеліальною дисфункцією та окислювальним стресом [7–9]. Тобто, дисбаланс СК є ризик-фактором виникнення таких станів та порушень, які зазвичай поєднуються з ЦД.

Окрім того, ГУЕ розглядається як складова метаболічного синдрому (МС), та виявлено її взаємозв'язок з інсулінорезистентністю (ІР) [10, 11].

Припускається, що можливим механізмом впливу СК на серцево-судинний ризик є збільшення адгезії та агрегації тромбоцитів, сприяння окислювальному стресу та утворенню вільних радикалів, а також здатність СК впливати на атеросклеротичний процес через ефекти на продукцію цитокінів [4, 12]. Також експериментальні та клінічні дані вказують на тісний взаємозв'язок ліпідного та пуринового обмінів у людини. Зокрема, у осіб разом з гіперліпідемією часто спостерігається підвищений вміст СК у крові. При подагрі ГУЕ зазвичай супроводжується порушеннями ліпідного профілю, що проявляються підвищенням вмісту загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та зниженням рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [13]. Водночас, низкою досліджень встановлено тісний зв'язок рівня СК у крові з гіпертригліцеридемією, а не з холестеринемією. Вказане призвело до припущення, що саме ТГ є проміжною ланкою між ГУЕ та підвищенням рівня ХС [14]. Відзначені зворотні співвідношення між вмістом СК у крові та ХС-ЛПВЩ [15]. Незважаючи на отримані результати щодо патогенетичного зв'язку порушень пуринового та ліпідного обмінів, натепер коло питань відносно ролі зазначених поєднаних метаболічних зсувів у розвитку судинних ускладнень, у тому числі діабетичних, залишається відкритим [16].

Вважається, що зростання рівня СК відображає пошкодження ендотелію. Ендотеліальна дисфункція, що проявляється зниженням ендотелій-залежної судинної релаксації в результаті дії оксиду азоту, сприяє розвитку атеросклерозу та є патогномонічною для ЦД. В ендотеліальних

клітинах присутній ксантин-оксид, який є генератором вільних кисневих радикалів. СК та ксантин-оксид визначаються набагато в більшій концентрації в судинах, що уражені атеросклерозом, ніж в інтактній судинній тканині. Якщо подальші дослідження підтвердять достовірність існування цього механізму, то підвищення СК можна вважати точним маркером біологічного феномена, який тісно пов'язаний з прогресуванням атеросклерозу, не будучи безпосередньо причиною розвитку процесу цього ушкодження [17]. Визнаючи необхідність подальшого вивчення ролі порушень ПО в розвитку ендотеліальної дисфункції, певні дослідники розглядають збільшення утворення СК, окислювальний стрес, запалення та підвищення рівня ліпогенезу взаємозв'язаними патогенетичними чинниками васкулярної патології [18].

До числа прозапальних та проатерогенних ефектів СК відносять стимуляцію проліферації гладком'язових клітин ендотелію, активацію макрофагів з вивільненням хемокинів та прозапальних медіаторів (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8; ФНП- α , фосфоліпази А2, ейкозаноїдів, кінінів і т. д.) [19].

На сьогодні розрізняють первинну і вторинну ГУЕ. В основі первинної ГУЕ лежать процеси ферментативного дефекту, які сприяють накопиченню уратів або порушенню їх виведення. У разі вторинної ГУЕ інтенсивний біосинтез СК розвивається у зв'язку з прискореним розпадом аденозинтрифосфорної кислоти. Вторинна ГУЕ може виникати у хворих з різними патологічними станами і бути наслідком підвищеного обміну нуклеїнових кислот [20]. Вторинна ГУЕ зазвичай асоціюється з МС, основними складовими якого визначені ІР, абдомінальне ожиріння, дисліпідемія та артеріальна гіпертензія.

Попри значну кількість досліджень з вивчення стану ПО у хворих з МС та з ЦД 2 типу, існує ще низка питань, які залишаються відкритими та вимагають свого розв'язання.

При загальноновизнаному зв'язку ГУЕ та ІР взаємозалежні ефекти між ними до кінця не з'ясовані. Лі С. та спіавт. стверджують про потенційну ключову роль гі-

перінсулінемії у причинно-наслідкових зв'язках між МС, ЦД 2 типу та ГУЕ. На їх думку, гіперінсулінемія, потенціюючи підвищення реабсорбції натрію в проксимальних канальцях, призводить до зменшення екскреції нирками СК і, як наслідок, до ГУЕ. Водночас припускається двонаправленість причинного ефекту між ГУЕ та ІР. З точки зору дослідників, ГУЕ може передувати ІР, викликаючи ендотеліальну дисфункцію з перешкоджанням біодоступності оксиду азоту, що, у свою чергу, призводить до гіперінсулінемії [21].

Bonakdaran S. та співавт. вважають саме урикемію визначальним чинником розвитку МС. Відповідно до отриманих даних, автори вказують, що поширеність МС та його компонентів зростає з підвищенням рівня СК при ЦД 2 типу та пропонують проводити регулярний контроль цього показника для прогнозування розвитку МС з призначенням відповідної своєчасної терапії щодо запобігання атеросклерозу у хворих на ЦД 2 типу [22]. Практично аналогічні результати отримали Al-Daghri N. M. та співавт., які свідчать, що співвідношення рівня СК та креатиніну крові достовірно пов'язані, навіть після коригування за віком, статтю та індексом маси тіла (ІМТ), з ризиком розвитку МС та його складових при ЦД 2 типу. Зазначене дозволило дослідникам рекомендувати саме цей параметр у якості прогностичного маркера МС у хворих на ЦД 2 типу [23].

Всупереч цим поглядам, певні дослідники виявили у хворих з МС наявність тісного взаємозв'язку між порушеннями вуглеводного, жирового, та пуринового обмінів з ІР. За отриманими даними, у цієї когорти хворих, незалежно від вікового фактора, встановлена базальна та стимульована гіперінсулінемія, зниження чутливості периферичних тканин до дії інсуліну. При цьому безсимптомна ГУЕ відзначалася у 61 % хворих МС, а порушення ПО у хворих з МС супроводжувалося лише тенденцією до підвищення рівня атерогенних ліпідів та більш виражених змін у функціональному стані ендотелію. Припускається, що постпрандіальна гіперінсулінемія за умов ІР дозволяє зберегти у хворих з безсимптом-

ною ГУЕ вуглеводний обмін на рівні нормальної толерантності до глюкози [24]. Переконаливо доведено, що рівень СК асоціюється з гіперінсулінемією як у чоловіків, так і у жінок навіть за відсутності ЦД 2 типу [25].

За встановленою чіткою кореляцією між МС та рівнем урикемії обговорюються статеві відмінності. L. Chen та співавт. виявили більшу поширеність ГУЕ серед чоловіків за таку серед жінок (19,07 % проти 3,42 %). У чоловіків, концентрація СК статистично значуще позитивно корелювала з окружністю талії (ОТ), артеріальним тиском, рівнем ТГ у крові та негативно з ХС ЛПВЩ. У жінок визначалися статистично значущі позитивні кореляції концентрації СК в сироватці крові з ОТ, ТГ та глюкозою в плазмі крові натще. На підставі вказаних даних стверджується, що чоловіки з ГУЕ мають 1,634 рази підвищений ризик, а жінки — 1,626-кратний ризик розвитку МС порівняно з тими особами, хто не має ГУЕ [26].

Відповідно до результатів дослідження, що було проведено в українській популяції, ГУЕ серед хворих з МС визначалася в 59 % з однаковою частотою у чоловіків та жінок. За отриманими даними, ГУЕ у цієї когорти хворих асоціювалася з нижчим рівнем ХС ЛПВЩ (в середньому на 10,8 %), вищими величинами індексу атерогенності та фібриногену. Дослідниками також був встановлений взаємозв'язок між рівнем СК та серцево-судинними факторами ризику, а саме: окружністю талії, систолічним та діастолічним артеріальним тиском, рівнем ТГ, а також глюкози у осіб з гіперглікемією [27].

Таким чином, незважаючи на зазначену суперечливість поглядів, на підставі встановленого тісного кореляційного зв'язку між рівнем СК та основними складовими МС за доцільне визнано проведення цілеспрямованого дослідження показників ПО у хворих з МС. Такий підхід є обґрунтованим у зв'язку зі значною поширеністю безсимптомної ГУЕ серед цієї групи хворих та впливом ГУЕ як на основні компоненти МС, так і на прогресування серцево-судинних уражень/

Безсумнівна *спільність патогенетичних* механізмів ГУЕ та ІР, мабуть, обумови-

ли проведення більшості досліджень з вивчення ПО переважно при ЦД 2 типу.

Визнається, що ГУЕ є фактором ризику ЦД 2 типу, але погляди на причинні зв'язки між цими патологіями суперечливі. Результати епідеміологічного дослідження засвідчили, що у дорослих чоловіків японської популяції ГУЕ значно збільшує ризик розвитку ЦД 2 типу [28]. За даними The Rotterdam Study, стверджується, що ГУЕ пов'язана з підвищеним ризиком виникнення преддіабету в осіб з нормоглікемією у віці 45 років і старше. Зазначене стало підставою для припущення щодо патогенетичної ролі ГУЕ у розвитку ЦД 2 типу на ранніх етапах еволюції захворювання [29].

Загальноприйнятим маркером та фактором ризику ЦД 2 типу є ожиріння. Однак, значна частина людей, у яких розвивається дане захворювання, мають нормальні показники ІМТ. Такі спостереження вказують на можливе існування інших незалежних чинників. У цьому аспекті заслуговують на увагу результати 15-річного спостереження за особами молодого віку за відсутності ожиріння. Аналіз отриманих результатів з їх коригуванням за віком, статтю, расою, ІМТ, сімейним анамнезом, діастолічним артеріальним тиском, ЗХ, курінням та вживанням алкоголю, дозволили авторам розцінити ГУЕ у якості незалежного маркера ризику ЦД та преддіабету, а також рекомендувати визначення рівня СК у крові для прогнозування даного захворювання [30].

На сьогодні існує думка щодо генетичного взаємозв'язку між ГУЕ та ЦД [31]. Проте, така точка зору не є загальновизнаючою, а роль ГУЕ у розвитку ЦД 2 типу вимагає подальшого вивчення та аналізу.

Стосовно питання розповсюдженості порушень ПО за ЦД 2 типу, необхідно наголосити значну розрізненість і несистематизованість даних [32]. Причиною цих суперечностей у поглядах на зазначену проблему слід признати стійку та звичну уявну асоціацію порушень ПО виключно з подагрою. Між тим, патогенетичними чинниками ГУЕ можуть бути як підвищене утворення СК внаслідок надлишкового введення

пуринів з їжею, збільшення ендogenous синтезу пуринів, посилення катаболізму нуклеопротейдів, так і недостатність виведення СК нирками через зниження клубочкової фільтрації урата натрію. Не виключається, що саме останній фактор є визначальним щодо високої частоти поєднання ГУЕ із ЦД.

В українській популяції ГУЕ виявлялася у 33 % хворих на ЦД 2 типу та істотніше була виражена в осіб з ІМТ > 30 кг/м² (37 % проти 22 %), а ГУУ та значно підвищений кліренс СК спостерігалися у 65 % цієї когорти хворих. Розвиток ГУУ автори розцінюють як компенсаторний механізм, що зменшує рівень ГУЕ у хворих на ЦД 2, та, відповідно, ризик виникнення клінічно розгорнутої подагри [33].

Понад те, отримані докази щодо впливу ГУЕ на розвиток та прогресування хронічних діабетичних ускладнень, зокрема діабетичної нефропатії [34]. Так, у російській популяції порушення обміну СК, що були виявлені у 78,3 % хворих на ЦД 2 типу, проявлялися в міру збільшення тривалості захворювання підвищенням рівня урикемії, зниженням кліренсу СК та порушенням фільтраційної функції нирок. З точки зору дослідників, підвищення показників СК крові у хворих на ЦД 2 типу може служити маркером зниження клубочкової фільтрації та підвищення рівня креатиніну, а ГУЕ повинна розглядатися як фактор ризику ураження нирок. В зв'язку з отриманими результатами обґрунтовується необхідність розробки способів корекції дисбалансу ПО у даної когорти пацієнтів [35]. Певне місце ГУЕ в низці патогенетичних чинників розвитку діабетичної нефропатії підтверджують Latif H. та спіавт., які встановили значний кореляційний зв'язок урикемії та мікроальбумінурії з нефропатією у хворих на ЦД 2 типу. Визнаючи необхідність подальшого вивчення даного питання, автори все ж таки пропонують використання рівня СК у крові для прогностичного моніторингу діабетичної нефропатії [36].

Цілком зрозуміло, що пуриновий дисбаланс при ЦД 2 типу є одним зі складових тих метаболічних порушень, які властиві даному захворюванню.

На сьогодні доведено тісний взаємозв'язок між метаболізмом пуринів та станом вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу. За результатами досліджень отримані переконливі дані про урикозуричний ефект глюкози у високій концентрації за ЦД 2 типу [32]. Зазначеним феноменом пояснюється той факт, що при незадовільному метаболічному контролі високі показники глікемії супроводжуються низьким рівнем СК в крові [37]. Водночас, прямим опонентом глюкози в гомеостазі СК є інсулін. У нормальних концентраціях інсулін не впливає на екскрецію СК нирками; при гіперінсулінемії знижується екскреція та підвищується реабсорбція СК у ниркових каналцях. Якщо ізольовані ефекти гіперглікемії і гіперінсулінемії на даний час встановлені досить переконливо, то поєднаний їх вплив на рівень СК, що виявляється при ЦД 2 типу, потребує подальшого вивчення та уточнення [32]. Зокрема, при порушенні толерантності до глюкози переважає ГУЕ, що пояснюється наявністю у таких випадках ізольованої гіперінсулінемії. У хворих на ЦД 2 типу за відсутності нефропатії можуть виявлятися низькі рівні СК, незважаючи на загально визнаний факт щодо асоціації даного захворювання як з порушенням секреції інсуліну, так і ІР [38].

На підставі аналізу результатів вивчення особливостей обміну СК і ліпідного спектра у хворих на ЦД 2 типу залежно від статі та конституційних особливостей (ступеня загального ожиріння, типу розподілу жиру) було встановлено існування взаємозв'язків між порушеннями ліпідного обміну та ПО у хворих на ЦД 2 типу. Виявлення у пацієнтів характерних змін ліпідного спектра сироватки крові, надто за наявності загального та абдомінального ожиріння, з точки зору дослідників, може супроводжуватись гіперпродукцією СК в організмі, що викликає ГУУ або підвищення рівня СК у крові залежно від стану ниркової функції [39].

Як вже зазначалося, дослідження стану ПО проводяться переважно у хворих на ЦД 2 типу. Між тим, за отриманими на теперішній час результатами, при ЦД обох типів встановлений надмірний пуриновий

катаболізм, який, зазвичай, посилюється пропорційно вираженості вуглеводних порушень та реалізується за рахунок зниження асиміляції, пригнічення реутилізації та підвищення окислення пуринових основ. Посилення пуринового катаболізму за ЦД, незалежно від типу захворювання, пов'язується з активацією перекисного окислення ліпідів, дисліпідемією, зсувами кислотно-основного стану в бік ацидозу, відхиленнями в системі гемостазу, а також з розвитком функціональної неповноцінності печінки та нирок по елімінації продуктів обміну [40].

Окрім того, низка факторів обґрунтовує доцільність подальшого вивчення ролі порушень ПО у розвитку та еволюції ЦД 1 типу. По-перше, це пов'язано із структурної ідентичністю СК, її метаболітів та класичного діабетогену — алоксану, який здатний в експерименті викликати діабет, близький до ЦД 1 типу [41, 42]. По-друге, на сьогодні представлені докази щодо наявності ІР та МС, у певного відсотка хворих на ЦД 1 типу [43]. Нарешті, отримані дані про вплив зсувів метаболізму пуринів на виникнення імунної дизрегуляції [44], а, як відомо, основою розвитку ЦД 1 типу є автоімунна деструкція інсулінопродукуючих клітин підшлункової залози.

Результати поодиноких досліджень щодо вивчення стану ПО при ЦД 1 типу свідчать про негативний зв'язок рівня урикемії з нирковим плином плазми та швидкістю клубочком фільтрації [45]. При цьому зниження клубочкової фільтрації внаслідок пошкоджуючої дії ГУЕ призводить до ранніх прогресуючих порушень функції нирок [46]. Існує думка, що при ЦД 1 типу урикемія є незалежним предиктором розвитку судинних ускладнень, зокрема ретинопатії, нефропатії, а також кальцифікації коронарних артерій [47].

Нечисленними та суперечливими залишаються результати досліджень щодо лікування поєднаної патології, а саме ЦД та змін ПО [48, 49]. Більшість досліджень обмежена лише аналізом динаміки урикемії при ЦД. Не в повній мірі визначено ставлення діабетологів до ГУЕ: немає ще достатнього розуміння ступеню впливу ПО на традиційне лікування ЦД та, навпаки,

здатності СК впливати на вуглеводний обмін при порушенні толерантності до глюкози, маніфестному діабеті.

В клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» проводиться науково-дослідна робота «Дослідження внеску порушень пуринового обміну у розвиток та прогресування цукрового діабету». У ході виконання НДР було обстежено 95 хворих на ЦД. Усі пацієнти були розподілені на 3 основні групи. Першу групу склали 39 хворих на ЦД 1 типу. До другої групи увійшли 25 хворих на ЦД 2 типу, до третьої групи було віднесено 31 хворих на ЦД 2 типу з розвинутою абсолютною інсулінозалежністю (АІЗ), які протягом останнього часу отримували цукрознижуючу терапію інсуліном.

Характеристика хворих за гендерно-віковими ознаками по групах надана в табл. 1.

Діабетичний анамнез у хворих всіх трьох груп спостереження визначався від 1 до 32 років та в середньому складав $(15,61 \pm 7,37)$ років, зокрема, у хворих 1-ої групи $(16,029 \pm 9,23)$ років, а у хворих 2-ої та 3-ої груп $(9,03 \pm 6,85)$ років та $(14,23 \pm 7,01)$ років, відповідно. Тобто, за тривалістю захворювання групи значуще відрізнялися ($F = 42,019$; $p < 0,05$).

У даному дослідженні про стан ПО судили за рівнем СК у крові та показником екскреції СК з добовою сечею. ГУЕ встановлювалася при урикемії більш ніж 405 мкмоль/л у жінок та більш ніж 458 мкмоль/л у чоловіків. Екскреція СК з сечею вважалася підвищеною та розцінювалася як ГУУ при перевищенні її рівня більш ніж $4,5 \text{ ммоль/доб}$.

За такими критеріями, порушення обміну СК було виявлено у 10 (25,64 %) хворих на ЦД 1 типу, у тому числі у 3 осіб цієї групи визначалася ізольована ГУЕ, 5 — ізольована ГУУ та у 2 хворих ГУЕ супроводжувалася ГУУ.

Для подальшої оцінки впливу тривалості ЦД та віку маніфестації захворювання хворі 1-ої групи були розподілені на дві підгрупи залежно від показників обміну СК. До 1А підгрупи було віднесено 29 хворих на ЦД 1 типу, у яких порушень показників СК виявлено не було. До 1Б підгрупи увійшли 10 осіб з встановленими змінами рівня СК у крові та/або у сечі. В результаті проведеного порівняльного аналізу визначено, що тривалість захворювання у хворих обох підгруп була співвідною: у хворих 1А діабетичний анамнез складав $(16,78 \pm 9,61)$ років, у хворих 1Б підгрупи — $(18,0 \pm 8,80)$ років, та за даним показником хворі обох підгруп значуще не відрізнялися ($p > 0,1$). Незважаючи на більш молодший вік маніфестації діабету у хворих 1Б підгрупи $(19,50 \pm 13,35)$ років проти $(27,06 \pm 14,26)$ років у хворих 1А підгрупи), у даному випадку вірогідних відмінностей також встановлено не було ($p > 0,1$).

На момент проведення даного дослідження хворі на ЦД 1 типу обох підгруп достовірно не відрізнялися ані за віком, ані за ІМТ. Вік при проведенні даного обстеження у хворих 1А підгрупи складав $(41,66 \pm 10,46)$ років проти $(37,88 \pm 11,18)$ років у хворих 1Б підгрупи ($p > 0,1$), а ІМТ — $(24,81 \pm 5,39) \text{ кг/м}^2$ проти $(24,51 \pm 4,80) \text{ кг/м}^2$ у хворих 1Б підгрупи ($p > 0,1$).

На харчові звички, які б могли привести до ГУЕ, вказали по одному хворому з кожної підгрупи, а зловживання алкоголю не відзначила жодна особа.

Серед хворих на ЦД 1 типу скарги на болі у суглобах, у тому числі дрібних суглобах стоп та кистей рук, пред'являли 15 осіб. Серед них 9 хворих 1А підгрупи та 6 хворих 1Б підгрупи.

Слід зауважити, що порушення обміну СК з ГУЕ та/або ГУУ у хворих на ЦД 1 типу

Таблиця 1

Характеристика хворих груп спостереження, $(\bar{x} \pm m_{\bar{x}})$

Показник	1 група (n = 39) ЦД 1 типу	2 група (n = 25) ЦД 2 типу	3 група (n = 31) ЦД 2 типу з АІЗ
чоловіки/жінки	6/33	11/14	9/22
середній вік	$40,15 \pm 10,78$	$62,36 \pm 6,58$	$60,26 \pm 7,70$

асоціювалися з важким перебігом захворювання та розвитком ускладнень. Так серед 10 хворих на ЦД 1 типу зі змінами показників СК у 5 осіб була діагностовано діабетична нефропатія, а у 2 мав місце синдром діабетичної стопи з розвитком трофічних нейро-ішемічних виразок на нижніх кінцівках.

Серед хворих на ЦД 2 типу (2-а група) зміни показників метаболізму СК з підвищенням вмісту СК у крові визначалися у 9 (36 %) осіб, при цьому у 2 з них ГУЕ супроводжувалася ГУУ. Хворі зазначеної групи в залежності від рівня СК у крові та сечі були також розподілені на дві підгрупи. До 2А підгрупи було віднесено 16 хворих на ЦД 2 типу, у яких порушень показників СК виявлено не було. До 2Б підгрупи увійшли 9 осіб з встановленими ГУЕ та/або ГУУ.

За результатами порівняльного аналізу не встановлено значущих розбіжностей між цими підгрупами хворих за тривалістю захворювання, віком маніфестації діабету, ІМТ та віком на час проведення теперішнього дослідження.

Так, у хворих 2А тривалість захворювання складала ($8,63 \pm 2,18$) років проти ($10,17 \pm 2,79$) років ($p > 0,1$), вік маніфестації діабету ($54,17 \pm 4,57$) років проти ($56,17 \pm 7,62$) років ($p > 0,1$), вік на час даного обстеження ($62,46 \pm 5,95$) років проти ($61,67 \pm 8,54$) років ($p > 0,1$) та ІМТ ($31,39 \pm 5,41$) кг/м² проти ($33,11 \pm 1,61$) кг/м² у хворих 2Б підгрупи.

На болі у суглобах вказували 11 хворих на ЦД 2 типу, у тому числі тільки 5 осіб зі встановленими порушеннями метаболізму СК. У 3 хворих 2Б групи було діагностовано діабетичну нефропатію.

Зсуви показників СК у крові та сечі визначалися у 8 хворих (25,81 %) 3-ої групи, у тому числі у 5 хворих виявлялася ГУЕ, а у 3 — ГУУ. Випадків сполучення ГУЕ та ГУУ у хворих даної групи встановлено не було. Зазначені хворі були також розподілені на дві підгрупи. До 3А підгрупи було віднесено 23 хворих на ЦД 2 типу з АІЗ, у яких порушень показників СК виявлено не було. До 3Б підгрупи було залучено 8 осіб з встановленими ГУЕ та/або ГУУ.

За отриманими результатами не встановлено значущих розбіжностей за віком маніфестації діабету, тривалістю захворювання та ІМТ між хворими двох зазначених підгруп. Так вік маніфестації ЦД у хворих 3А підгрупи складав ($43,00 \pm 7,36$) років проти ($44,20 \pm 5,64$) років ($p > 0,1$), тривалість захворювання ($14,92 \pm 6,46$) років проти ($17,00 \pm 7,97$) років ($p > 0,1$), ІМТ ($33,58 \pm 6,83$) кг/м² проти ($36,41 \pm 2,69$) кг/м² у хворих 3Б підгрупи.

Водночас, виявлено, що хворі 3Б групи були достовірно старше за хворих 3А групи (($65,00 \pm 8,78$) років проти ($58,94 \pm 7,37$) років, $p < 0,05$). На артралгії скаржилися 9 хворих 3-ої групи, серед яких тільки у трьох визначалися ГУЕ або ГУУ. За наявності у 11 пацієнтів цієї групи діабетичної нефропатії тільки у 2 з них виявлялася ГУУ та у одного ГУЕ.

Таким чином, порушення метаболізму СК, що оцінювалися за рівнем СК у крові та показником екскреції СК з добовою сечею, виявлено у 28,42 % хворих на ЦД. Не встановлено значущих розбіжностей у частоті зазначеного метаболічного зсуву в залежності від типу ЦД та інсулінозалежності ($df = 2$; $\chi^2 = 0,958$; $p = 0,619$). У хворих на ЦД спостерігалася безсимптомна ГУЕ, тобто відсутність артриту не є критерієм виключення порушення обміну СК за ЦД.

Вік маніфестації ЦД, тривалість захворювання, ІМТ не є визначальними факторами щодо розвитку порушень обміну СК у хворих на ЦД. Визначено, що за ЦД 1 типу ГУЕ та/або ГУУ асоціюється з ускладненими формами захворювання, зокрема, з розвитком діабетичної нефропатії та синдрому діабетичної стопи.

Відповідно до проведеного аналізу даних літературних джерел та особистих результатів, слід зауважити необхідність подальшого вивчення стану ПО при ЦД. Актуальність вказаної проблеми визначається певним внеском дисбалансу СК в еволюцію ЦД, а також необхідністю своєчасної та адекватної корекції зазначених зсувів для досягнення метаболічної компенсації у хворих з такою комплексною патологією, якою є ЦД.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. World Health Organization International Diabetes Federation. Definition and diagnosis of *diabetes mellitus* and intermediate hyperglycemia : report of a WHO/IDF consultation, *Geneva*, 2006: 50 p.
2. Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, et al. *Diabetes* 2013; 62 (10): 3307-3315. doi: 10.2337/db12-1814.
3. Khemka VK, Bagchi D, Ghosh A, et al. *Sci World J* 2013; 2013: 404320. doi:10.1155/2013/404320.
4. Hodzhakuliev BG, Begencheva GO, Ahmedova DM, et al. *Molodj Uchenyj* 2014; 18: 178-184.
5. Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, et al. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18 (9): 1295-1306.
6. Zhdan VM, Bobir'ov VM, Kapustjans'ka AA, et al. *Se-mejnaja Medicina* 2016; 2: 44-46.
7. Norvik JV. *A dissertation for the degree of Philosophiae Doctor* 2017: 99 p.
8. Koval' SN, Bozhko VV, Mynsichenko OV. *Ukr Revmatol Zhurn* 2009; 38 (4): 75-80.
9. Viazzi F, Leoncini G, Pontremoli R. *Reumatismo* 2012; 63 (4): 253-262. doi: 10.4081/reumatismo.2011.253.
10. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, et al. *Circ J* 2005; 69 (8): 928-933.
11. Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. *ISRN Rheumatology* 2014; Article ID 852954: 7 p. doi:10.1155/2014/852954.
12. Ekpenyong C, Akpan E. *Am J Intern Med* 2014; 6 (2): 113-130. doi: 10.11648/j.ajim.20140206.15.
13. Bojko ER, Ovechkin AO, Kaneva AM, Potolicyna NN. *Ateroskleroz* 2011; 7 (1): 26-30.
14. Wannamethee SG. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3 (3): 190-196.
15. Titov VN, Bojcov SA, Urazalina SZh, et al. *Ateroskleroz i dislipidemii* 2013; 11 (2): 31-39.
16. Prashanthkumar G, Nagendra S, Kashinath RT. *Global J Med Res: F Diseases* 2015; 15 (2): 26-30.
17. Alderman MH. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3 (3): 184-189.
18. Jia G, Aroor AR, Whaley-Connell AT, Sowers JR. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16 (6): 434. doi: 10.1007/s11906-014-0434-z.
19. Shuba NM. *Ukr Revmatol Zhurn* 2013; 52 (2): 14-22.
20. Synjachenko OV, Ignatenko GA, Muhin IV. *Medycyna zaliznychnogo transportu Ukrainy* 2004; 1: 96-100.
21. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25 (2): 210-216. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835d951e.
22. Bonakdaran S, Kharaqani B. *Curr Diabetes Rev* 2014; 10 (20): 113-117.
23. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Wani K, et al. *Sci Reports* 2017; 7: 12104. doi:10.1038/s41598-017-12085-0.
24. Markina NV. Rol' insulinorezistentnosti v razvitii jendotelial'noj disfunkcii i narushenii purinovogo obmena, *Moskva*, 2009: 136 p.
25. Chou P, Lin KC, Lin HY, Tsai ST. *J Rheumatol* 2001; 28 (3): 571-576.
26. Chen L, Zhu W, Chen Z, et al. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007; 8 (8): 593-598.
27. Jakovenko AJu. Osoblyvosti diagnostyky ta likuvannja metabolichnogo syndromu u pojednanni z giperurykemi-jeju, *Kyiv*, 2009: 21 p.
28. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, et al. *Eur J Epidemiol* 2003; 18 (6): 523-30.
29. Van der Schaft N, Brahimaj A, Wen K, et al. *PLoS ONE*. 2017; 12 (6): e0179482. doi:10.1371/journal.pone.0179482.
30. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, et al. *Am J Epidemiol* 2012; 176 (2): 108-116.
31. So A, Thorens B. *J Clin Invest* 2010; 120 (6): 1791-1799. doi: 10.1172/JCI42344.
32. Barskova VG, Eliseev MS, Zilov AV, Nasonov EL. *Ozhi-renie i Metabolizm* 2007; 1: 19-23.
33. Korpachev VV, Mosendz IO, Gurina NM, Shuprovych AA. *Mezhdunar jendokrinol zhurn* 2006; 2: 42-46.
34. Chang YH, Lei CC, Lin KC, et al. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 (6): 557-564. doi: 10.1002/dmrr.2768.
35. Teodorovich OV, Ametov AS, Bova FS. *RMZh* 2008; 15: 985.
36. Latif H, Iqbal A, Rathore R, Butt NF. *Pakistan J Med Sci* 2017; 33 (6): 1371-1375. doi:10.12669/pjms.336.13224.
37. Facchini F, Ida Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. *JAMA* 1991; 266 (21): 3008-3011.
38. Bandaru P, Shankar A. *Int J Endocrinol* 2011; 2011: 604715. doi: 10.1155/2011/604715.
39. Gurina NM, Korpachev VV, Shuprovych AA, et al. *Endokrynologija* 2016; 21 (1): 10-15.
40. Madjanov IV. Osobennosti purinovogo obmena na jeta-pah razvitija i progressirovanija saharnogo diabeta (diagnosticheskie, patogeneticheskie i lecebnye aspekty), *Moskva*, 1999: 45 p.
41. Mihajlichenko VJu, Stoljarov SS, Staryh AA. *Sovremen-nye problemy nauki i obrazovanija* 2015; 5, available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21551>.
42. Meyramov GG, Kohnert KD, Kikimbaeva AA, et al. *Bull Exp Biol Med* 2015; 159 (5): 680-684. doi: 10.1007/s10517-015-3046-y.
43. Donga E, Dekkers OM, Corssmit EP, Romijn JA. *Eur J Endocrinol* 2015; 173 (1): 101-109. doi: 10.1530/EJE-14-0911.
44. Sauer AV, Brigida I, Carriglio N, Aiuti A. *Front Im-munol* 2012; 3: 265. doi: 10.3389/fimmu.2012.00265.

45. Lytvyn Y, Škrtić M, Yang GK, et al. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 308 (2): F77-83. doi: 10.1152/ajprenal.00555.2014.
46. Ficociello LH, Rosolowsky ET, Niewczas MA, et al. *Diabetes Care* 2010; 33 (6): 1337-1343. doi: 10.2337/dc10-0227.
47. Bjornstad P, Maahs DM, Rivard CJ, et al. *Acta Diabetol* 2014; 51 (5): 783-791. doi: 10.1007/s00592-014-0611-1.
48. Barskova VG, Eliseev MS, Kudaeva FM, et al. *Klinicheskaya medicina* 2009; 7: 41-46.
49. П'юхін ОВ, Маджанов ІВ. *Практична медицина* 2010; 43: 122-124.

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ СТАНУ ПУРИНОВОГО ОБМІНУ ПРИ ЦУКРОВИМУ ДІАБЕТИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

Черняєва А. О., Караченцев Ю. І., Кравчун Н. О., Тихонова Т. М.

*ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна
tmykhonova@gmail.com*

Впродовж останніх років звернено увагу на стан пуринового обміну (ПО) при цукровому діабеті (ЦД) та можливу роль зсувів метаболізму сечової кислоти (СК) у маніфестації та прогресуванні цієї ендокринної патології. На сьогодні доведено що дисбаланс ПО є ризик-фактором виникнення таких станів та порушень, які зазвичай поєднуються з ЦД, а саме: серцево-судинних захворювань, артеріальної гіпертонії, хронічної хвороби нирок, уражень судин. Окрім того, гіперурикемія (ГУЕ) розглядається як складова метаболічного синдрому (МС), та виявлено її взаємозв'язок з інсулінорезистентністю. Попри значну кількість досліджень з вивчення стану ПО у хворих з МС та з ЦД 2 типу, існує ще низка питань, які вимагають свого розв'язання, а дані щодо стану ПО при ЦД 1 типу лише поодинокі.

На підставі обстеження 95 хворих на ЦД порушення обміну СК нами було виявлено у 28,42 % хворих на ЦД, у тому числі у 25,64 % хворих на ЦД 1 типу, 36 % хворих на ЦД 2 типу та у 25,81 % хворих ЦД 2 типу з розвинутою абсолютною інсулінозалежністю. Не встановлено значущих розбіжностей у частоті дисбалансу ПО в залежності від типу ЦД та інсулінозалежності. У хворих на ЦД спостерігалася безсимптомна ГУЕ, тобто відсутність артриту не є критерієм виключення порушень обміну СК за ЦД. За ЦД 1 типу дисбаланс ПО асоціюється з ускладненими формами захворювання, зокрема, з розвитком діабетичної нефропатії та синдрому діабетичної стопи.

Ключові слова: цукровий діабет, сечова кислота, пуриновий обмін.

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (обзор литературы и собственные наблюдения)

Черняева А. А., Караченцев Ю. И., Кравчун Н. А., Тихонова Т. М.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков, Украина
tmykhonova@gmail.com*

В последние годы обращено внимание на состояние пуринового обмена (ПО) при сахарном диабете (СД) и возможную роль нарушений метаболизма мочевой кислоты (МК) в манифестации и прогрессировании этой эндокринной патологии. На сегодняшний день доказано, что дисбаланс ПО является риск-фактором возникновения таких состояний и нарушений, которые обычно сочетаются с СД, а именно: сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии, хронической болезни почек, поражений сосудов. Кроме того, гиперурикемия (ГУЕ) рассматривается как компонент метаболического синдрома (МС) и выявлены взаимосвязь ГУЕ с инсулинорезистентностью. Несмотря на значительное количество исследований по изучению состояния ПО у больных с МС и СД 2 типа, существует ряд вопросов, требующих своего решения, а данные о состоянии ПО при СД 1 типа лишь единичные. На основании обследования 95 больных СД нарушения обмена МК нами были выявлены у 28,42% больных СД, в том числе у 25,64 % больных СД 1 типа, 36 % больных СД 2 типа и у 25,81 % больных СД 2 типа с развитием абсолютной инсулинозависимости. Не установлено значимых различий в частоте дисбаланса ПО в зависимости от типа СД и инсулинозависимости. У больных СД наблюдалась бессимптомная ГУЕ, то есть отсутствие артрита не является критерием исключения нарушений обмена МК при СД. У больных СД 1 типа дисбаланс ПО ассоциируются с осложненными формами заболевания, в частности, с развитием диабетической нефропатии и синдрома диабетической стопы.

Ключевые слова: сахарный диабет, мочевая кислота, пуриновый обмен.

**CLINICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS
OF THE PURINE METABOLISM STATE IN DIABETES MELLITUS
(review of literature and own observations)**

A. A. Cherniaieva, Y. I. Karachentsev, N. A. Kravchun, T. M. Tykhonova

SI «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine»,

Kharkiv, Ukraine

tmykhonova@gmail.com

In recent years attention has been paid on the state of purine metabolism (PM) in diabetes mellitus (DM) and the possible role of disturbances in the metabolism of uric acid (UA) in the manifestation and progression of this endocrine pathology. Up today it has been proven that the imbalance of UA is a risk factor for the occurrence of such conditions and disorders, which are usually combined with DM, namely: cardiovascular diseases, arterial hypertension, chronic kidney disease and vascular lesions. In addition, hyperuricemia (HUE) is considered as a component of the metabolic syndrome (MS) and the relationship of HUE with insulin resistance is revealed. Despite a significant number of studies on the state of the PM in patients with MS and with type 2 diabetes, there are a number of issues that need to be resolved, and data on the status of the PM in type 1 diabetes are only isolated. Based on a examination of 95 patients with DM, metabolic disorders of UA were detected in 28.42 % of DM patients, including 25.64 % of patients with type 1 DM, 36 % of patients with type 2 DM and 25.81 % of patients with type 2 DM with development of absolute insulin dependence. There are no significant differences in the frequency of imbalance of PM depending on the type of DM and insulin dependence. In patients with DM asymptomatic HUE was observed, so the absence of arthritis is not a criterion for excluding metabolic disorders of UA with diabetes. In patients with type 1 DM metabolic disturbances of UA are associated with complicated forms of the disease, in particular, with the development of diabetic nephropathy and diabetic foot syndrome.

Key words: diabetes mellitus, uric acid, purine metabolism.