

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**РОМАНІВ ТАРАС ВАСИЛЬОВИЧ**

УДК 616-08+616-008.9+616.379-008.64+616-056.52

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**ВІДНОВНЕ ЛІКУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ  
ДІАБЕТ 2 ТИПУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ПІД ВПЛИВОМ  
КОМПЛЕКСУ ПРЕФОРМОВАНИХ ФАКТОРІВ**

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  
\_\_\_\_\_ Романів Т.В.

Науковий керівник:  
**Скрипник Надія Василівна,**  
доктор медичних наук, професор

## АНОТАЦІЯ

*Романів Т.В.* Відновне лікування та реабілітація хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом під впливом комплексу преформованих факторів.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 – Охорона здоров'я за спеціальністю 222 – Медицина. – Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України, Івано-Франківськ, 2024.

Захист відбудеться у разовій спеціалізованій вченій раді Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, Івано-Франківськ, 2024.

Однією із найбільш глобальних проблем клініки внутрішньої медицини вважають цукровий діабет (ЦД) унаслідок поліорганного ураження і незворотних змін функціональних систем життєдіяльності організму. Клініка МС зумовлена його основними проявами – ожирінням, артеріальною гіпертензією (АГ), дисліпідемією, інсульнорезистентністю (ІР) та захворюваннями, які асоційовані з нею: захворюванням серця і судин, полікістозом яєчників, апноє уві сні, неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), деякими формами раку. Медико-соціальна значущість МС полягає у високій смертності від його наслідків. Прогресуючий перебіг ЦД найчастіше супроводжується розвитком НАЖХП у 34-88% випадків, метаболічний синдром (МС) – у 20-81% випадків. Суворий глікемічний контроль – необхідна умова зниження ризику розвитку ускладнень ЦД. Упродовж останніх років актуальними є реабілітаційні та профілактичні напрями медицини. Зокрема, медична реабілітація передбачає комплексний підхід, що включає способи прискорення реституції, стимуляції репаративно-регенеративних процесів, виявлення та зміцнення компенсаторних механізмів, корекції загальної резистентності організму та імунітету. У зв'язку із цим все частіше популярності набуває широке використання мінеральних лікувальних вод для медичної реабілітації, профілактики захворювань та оздоровлення населення. Вищезазначені проблеми зумовили мету нашої дисертаційної

роботи – підвищення ефективності лікування хворих на ЦД 2 типу з метаболічним синдромом на підставі отриманих наукових даних про особливості розвитку метаболічних порушень під впливом комплексу преформованих факторів в умовах ДП «Санаторій Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця».

У роботі використовувалися наступні методи дослідження: загальноклінічне обстеження (скарги, анамнез, фізикальне обстеження), лабораторні, інструментальні та методи статистичного аналізу.

Дисертаційна робота проводилася як відкрите, контролюване, порівняльне дослідження у паралельних групах із урахуванням всіх положень Гельсінської декларації щодо етичних принципів у дослідженнях за участю людей.

Поставленої мети дослідження досягнуто шляхом обстеження 120 хворих на ЦД 2 типу та 15 практично здорових осіб. На першому етапі дослідження пацієнти були розподілені наступним чином: практично здорові особи (ПЗО); проведено розподіл хворих на ЦД 2 типу з МС та без ознак МС в залежності від наявності НАЖХП: 1А група хворі на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП – 40 хворих, 1В група хворі на ЦД 2 типу з МС без НАЖХП – 32 хворих; 2А група хворих на ЦД 2 типу без МС з НАЖХП – 26 хворих, 2В група хворих на ЦД 2 типу без МС та без НАЖХП – 22 хворих. На другому етапі для вивчення ефективності застосованої терапії, відновного лікування та реабілітації пацієнти були розподілені наступним чином: 1 А1 група – пацієнти на ЦД з МС та НАЖХП, які отримували базову терапію, відповідно настановам – 15 хворих; 1 В1 група – пацієнти на ЦД з МС без НАЖХП, які отримували базову терапію – 15 хворих; 1 А2 група – пацієнти на ЦД з МС та НАЖХП, які отримували відновне лікування та реабілітацію на базі ДП «Санаторій «Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця» на фоні базової терапії – 25 хворих; 1 В2 група – пацієнти на ЦД з МС без НАЖХП, які отримували відновне лікування та реабілітацію на базі ДП «Санаторій «Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця» на фоні базової терапії – 17 хворих.

При оцінці клінічних особливостей перебігу ЦД 2 типу з МС встановлено, що у всіх обстежених хворих на МС за критеріями, що рекомендується IDF спостерігалась АГ у 85,8 %, абдомінальне ожиріння - у 100 % пацієнтів. У більшої частини хворих (85,8 %) була виявлена дисліпідемія. Серед 120 обстежених хворих у 55 % була встановлена НАЖХП. При проведенні аналізу компонентів МС у обстежених пацієнтів виявлено, що в групі пацієнтів на ЦД з МС у поєднанні з НАЖХП 5-ти і більше компонентний МС зустрічався у 25 % в порівнянні з групою пацієнтів на ЦД з МС без НАЖХП - 9,4 %. Встановлено, що найважчі метаболічні порушення були у групі хворих на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП: найвищі цифри глікованого гемоглобіну (HbA1c), окрім параметри ліпідного обміну, АТ, індексу маси тіла (ІМТ), обводу талії. Отимані дані підтверджують найбільш істотний ступінь IP у хворих на ЦД з МС та НАЖХП: індекс інулінорезистентності (НОМА IR) був вищий за показник у ПЗО у 3,6 раза ( $p < 0,05$ ). Доведено прямий кореляційний взаємозв'язок середньої сили між загальним холестерином (ЗХС) і рівнем ендогенного інсуліну (EI) ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,001$ ), між тигліцеридами (ТГ) та рівнем EI ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,001$ ), між НОМА IR і ЗХС ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,001$ ), НОМА IR і ТГ ( $r = 0,42$ ,  $p < 0,001$ ), що достатньою мірою свідчить про зв'язок IP зі змінами ліпідного спектру крові. Доведено, що передумовами розвитку IP у хворих на ЦД 2 типу з МС є вірогідна натіщесерцева та постпрандіальна гіперглікемія, гіперінсулінємія, зростання ступеня глікування гемоглобіну.

Уперше проведено оцінку добового моніторування глюкози (CGM) у хворих на ЦД 2 типу в залежності від наявності МС та НАЖХП. Доведено що час в діапазоні 3,9–10,0 ммоль/л (Time in range (TIR) у групах пацієнтів на ЦД з МС був значно нижчий та склав  $50,49 \pm 2,94\%$  у хворих з НАЖХП та  $59,09 \pm 2,3\%$  без НАЖХП в порівнянні з пацієнтами без МС –  $62,26 \pm 1,98\%$  та  $60,23 \pm 2,84\%$  відповідно, що не відповідало останніми рекомендаціями ADA (2023) – час в діапазоні 3,9–10,0 ммоль/л повинен складати більше ніж 70% часу дослідження у всіх пацієнтів з ЦД 2 типу. Констатовано вірогідну вищу варіабельність глікемії -  $35,44 \pm 3,21\%$  та  $30,59 \pm 0,94\%$  у хворих на ЦД 2 типу з МС в порівнянні

з пацієнтами без МС – $28,83\pm1,02\%$  та  $28,99\pm1,01\%$ . Встановлений непрямий кореляційний взаємозв'язок середньої сили між показниками HOMA IR та TIR ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ). Підтверджено важливу роль CGM при проведенні оцінки ефективності та безпеки лікування, розширення можливості оцінки глікемічного контролю протягом дня і надання важливих даних для прийняття клінічних рекомендацій включно з профілактикою розвитку гіпоглікемії, та доцільності для пацієнтів з ЦД 2-го типу та МС.

У хворих на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП виявлено вірогідне підвищення у сироватці крові рівнів аланін-амінотрансферази (АЛТ) у 42% хворих; сорбітолдегідрогенази (СДГ) в 2 рази, Аргінази (АРГ) – в 2,9 раза, лактатдегідрогенази (ЛДГ) на 25 %; лужної фосфатази (ЛФ) на 43 %; зниження вмісту холінестерази (ХЕ) на 37 %. Встановлений прямий кореляційний взаємозв'язок між показниками HOMA IR і активністю АлАТ ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ), активністю АРГ( $r=0,41$ ,  $p= p<0,05$ ), активністю СДГ ( $r=0,66$ ,  $p<0,05$ ) та активністю ЛФ ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ). Зафіковано наявність зворотного кореляційного взаємозв'язку середньої сили між показниками HOMA IR і вмістом ХЕ в сироватці у хворих з НАЖХП ( $r=-0,43$ ,  $p<0,05$ ). Отримані нами дані свідчать про зв'язок IP з поглибленим явищ ушкодження гепатоцитів, пригніченням синтетичної функції гепатоцитів, зниженням дезінтоксикаційної функції печінки, процесами гліколізу, предикторами некрозу гепатоцитів при НАЖХП на фоні ЦД 2 типу з МС. Доведено, що у хворих на ЦД 2 типу з МС інсулінрезистентність асоціюється зі зниженим рівнем цинку, міді, заліза в сироватці крові. Встановлено наявність зворотного кореляційного взаємозв'язку між показником HOMA IR і рівнем Zn ( $r_{x,y}=0,19$ ;  $p=0,026$ ). Отримані дані є беззаперечним свідченням безпосередньої біологічної ролі есенціального мікроелементу цинку в обміні вуглеводів, розвитку інсулінорезистентності.

Показано, що показник 10-річного ризику серцево-судинних захворювань (модель оцінки PREVENT) суттєво відрізняється в групі пацієнтів на ЦД 2 типу з МС і складав в 2А групі –  $27,8\pm1,25\%$  у чоловіків та  $25,3\pm2,31\%$  у жінок, в 2В

групі –  $23,4 \pm 2,34$  % у чоловіків та  $22,54 \pm 1,95$  % у жінок, що відповідає високому ризику.

За даними опитувальника EuroQol – 5D встановлено, що у пацієнтів на ЦД 2 типу з МС більш вагомо погіршується якість життя пацієнтів.

Уперше переконливо доведено ефективність комплексного відновного лікування та реабілітації під впливом природних і преформованих фізичних факторів з використанням лікування мінеральною розведеною водою, що є продуктом розведення розсільних вод свердловини № 3-к та № 2-к Нинівського родовища с. Горішне Стрийського району Львівської області підземними водами джерела № 4 в умовах ДП «Санаторій Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця» на вуглеводний обмін, варіабельність глікемії, інсулінорезистентність, дисліпідемію, функціональний стан печінки, есенціальних мікроелементів, якість життя у хворих на ЦД 2 типу з метаболічним синдромом.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки, варіабельність глукози, постійний моніторинг глукози, санаторно-курортне лікування, водолікування.

## **ANNOTATION**

*Romaniv T.V.* Restorative treatment and rehabilitation of patients with type 2 diabetes mellitus with metabolic syndrome under the influence of a complex of preformed factors.

Thesis work for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy, field of knowledge 22 – Health Care, Specialty 222 – Medicine. – Ivano-Frankivsk National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, 2024.

The defence of a thesis will be performed at the specialized academic council of the Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, 2024.

One of the most global problems of internal medicine clinical picture is diabetes mellitus (DM) as a result of multisystem damage and irreversible changes in the functional systems of the body's vital activity. The MS clinical picture is determined by its main manifestations – obesity, arterial hypertension (AH), dyslipidemia, insulin resistance (IR) and diseases associated with it: heart and vascular diseases, polycystic ovaries, sleep apnea, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), some forms of cancer. The medical-social significance of MS is in the high mortality because of its consequences. The progressive course of DM is most often accompanied by the development of NAFLD in 34-88% of cases, metabolic syndrome (MS) in 20-81% of cases. Strict glycemic control – is a necessary condition for reducing the risk of DM complications. In recent years, rehabilitative and preventive areas of medicine are relevant. In particular, medical rehabilitation involves a complex approach that includes methods of accelerating restitution, stimulation of reparative-regenerative processes, identification and strengthening of compensatory mechanisms, correction of the body's general resistance and immunity. In this regard, the widespread use of mineral healing waters for medical rehabilitation, disease prevention and population health improvement is becoming more and more popular. The above-mentioned problems determined the aim of our thesis – increasing the effectiveness of the treatment of patients with T2DM with metabolic syndrome based on the received scientific data on the peculiarities of the

development of metabolic disorders under the influence of a complex of preformed factors in the conditions of the State Enterprise "Sanatori Morshynkurort" PrJSC "Ukrprofzorovnytsia".

The following research methods were used in the work: general clinical examination (complaints, anamnesis, physical examination), laboratory, instrumental and statistical analysis methods.

The thesis work was performed as an open, controlled, comparative study in parallel groups, taking into account all the provisions of the Declaration of Helsinki regarding ethical principles in trials involving humans.

The aim of the study was achieved by examining 120 patients with type 2 diabetes mellitus and 15 practically healthy individuals. At the first stage of the study, patients were divided as follows: group practically healthy individuals (PHI); patients with T2DM with MS and without symptoms of MS were divided depending on the presence of NAFLD: group 1A – patients with T2DM with MS and NAFLD – 40 patients, group 1B – patients with T2DM with MS without NAFLD – 32 patients; group 2A – patients with T2DM without MS but with NAFLD – 26 patients, group 2B – patients with T2DM without MS and without NAFLD – 22 patients. At the second stage, to study the effectiveness of the applied therapy, restorative treatment and rehabilitation, the patients were divided as follows: group 1A1 – patients with DM with MS and NAFLD receiving basic therapy, according to the guidelines – 15 patients; group 1B1 – patients with DM with MS without NAFLD receiving basic therapy – 15 patients; group 1A2 – patients with DM with MS and NAFLD receiving the restorative treatment and rehabilitation on the basis of SE "Sanatori «Morshynkurort" PrJSC "Ukrprofzorovnytsia" against the background of basic therapy – 25 patients; group 1B2 – patients with DM with MS without NAFLD receiving restorative treatment and rehabilitation on the basis of SE "Sanatori «Morshynkurort" PrJSC "Ukrprofzorovnytsia" against the background of basic therapy – 17 patients.

When evaluating the clinical peculiarities of the course of T2DM with MS, it was determined that in all examined patients with MS according to the criteria

recommended by the IDF, hypertension was observed in 85.8%, abdominal obesity – in 100 % of patients. Most of the patients (85.8%) had dyslipidemia. Among 120 examined patients, 55 % had NAFLD. When analyzing the components of MS in the examined patients, it was found that in the group of patients with DM with MS in combination with NAFLD, 5- or more component MS occurred in 25% compared to the group of patients with DM with MS without NAFLD – 9.4%. It was found that the most severe metabolic disorders were in the group of patients with T2DM with MS and NAFLD: there were the highest numbers of glycated hemoglobin (HbA1c), individual parameters of lipid metabolism, blood pressure, body mass index (BMI), waist circumference. The obtained data confirm the most significant degree of IR in patients with DM with MS and NAFLD: the index of insulin resistance (HOMA IR) was 3.6-fold higher than the index in PHI ( $p<0.05$ ). A direct correlation of medium strength between total cholesterol (TC) and the level of endogenous insulin (EI) ( $r=0.32$ ,  $p<0.001$ ), between triglycerides (TG) and the level of EI ( $r=0.41$ ,  $p<0.001$ ), between HOMA IR and TC ( $r=0.38$ ,  $p<0.001$ ), HOMA IR and TG ( $r=0.42$ ,  $p<0.001$ ), which sufficiently indicates the connection of IR with changes in the blood lipid spectrum, has been proven. It has also been proven that the prerequisites for the development of IR in patients with T2DM with MS are probable fasting and postprandial hyperglycemia, hyperinsulinemia, and an increase in the degree of glycation of hemoglobin.

For the first time, daily glucose monitoring (DGM) was evaluated in patients with T2DM depending on the presence of MS and NAFLD. It has been proven that the time in the range of 3.9–10.0 mmol/l (Time in range (TIR) in the groups of patients with DM with MS was significantly lower and was estimated at  $50.49\pm2.94\%$  in patients with NAFLD and  $59.09\pm2.3\%$  without NAFLD, compared to patients without MS –  $62.26\pm1.98\%$  and  $60.23\pm2.84\%$ , respectively, which did not meet the latest ADA recommendations (2023) – time in the range of 3.9–10.0 mmol/l should be more than 70% of the study time in all patients with T2DM. Probable higher variability of glycemia was found –  $35.44\pm3.21\%$  and  $30.59\pm0.94\%$  in patients with T2DM with MS compared to patients without MS –  $28.83\pm1.02\%$  and

28.99±1.01%. An indirect correlation relationship of medium strength was determined between HOMA IR and TIR indices ( $r=-0.31$ ,  $p<0.05$ ). The important role of CGM in assessing the effectiveness and safety of treatment, expanding the possibility of assessing glycemic control during the day and providing important data for making clinical recommendations, including the prevention of hypoglycemia, and feasibility for patients with T2DM and MS.

In patients with T2DM with MS and NAFLD, there was found a probable increase of the levels of: alanine aminotransferase (ALT) in 42% of patients, sorbitol dehydrogenase (SDH) 2-fold, arginase (ARG) 2.9-fold, lactate dehydrogenase (LDH) at 25%, alkaline phosphatase (AP) at 43%; and a decrease in the content of cholinesterase (CHE) at 37% in the blood serum. There was determined a direct correlation between HOMA IR indices and ALT activity ( $r=0.45$ ,  $p<0.05$ ), ARG activity ( $r=0.41$ ,  $p<0.05$ ), SDH activity ( $r=0.66$ ,  $p<0.05$ ) and LP activity ( $r=0.54$ ,  $p<0.05$ ). The presence of an inverse correlation relationship of medium strength between HOMA IR indices and CHE content in blood serum in patients with NAFLD was recorded ( $r=-0.43$ ,  $p<0.05$ ). The data obtained by us, testify to the connection of IR with the deepening of hepatocyte damage phenomena, suppression of the synthetic function of hepatocytes, a decrease in the detoxification function of the liver, glycolysis processes, predictors of hepatocyte necrosis in NAFLD against the background of T2DM with MS. It has been proven that in patients with type 2 diabetes mellitus with MS, insulin resistance is associated with a reduced level of zinc, copper, and iron in blood serum. The presence of an inverse correlation between the HOMA IR index and the Zn level was determined ( $rx,y=0.19$ ;  $p=0.026$ ). The data obtained are indisputable evidence of the direct biological role of the essential trace element zinc in the metabolism of carbohydrates, the development of insulin resistance.

It was shown that the 10-year cardiovascular disease risk index (assessment model PREVENT) differed significantly in the group of patients with T2DM with MS and was 27.8±1.25% in men and 25.3±2.31% in women in group 2A, in the

group 2B – it was  $23.4 \pm 2.34\%$  in men and  $22.54 \pm 1.95\%$  in women, which corresponds to a high risk.

According to the EuroQol – 5D questionnaire, it was found that the quality of life of the patients with T2DM with MS deteriorates more significantly.

For the first time, the effectiveness of comprehensive restorative treatment and rehabilitation under the influence of natural and preformed physical factors has been convincingly proven, using treatment with diluted mineral water, which is a product of diluted brine water from wells № 3-k and 2-k of the Nyniv deposit in the village Horishne, Stryy District, Lviv Region, with underground waters of spring № 4 in the State Enterprise “Sanatorium «Morshynkurort”, PrJSC “Ukrprofozdrovnytsia”, on the carbohydrate metabolism, glycemic variability, insulin resistance, dyslipidemia, functional state of the liver, essential trace elements, and quality of life in patients with T2DM with metabolic syndrome.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, insulin resistance, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, glucose variability, continuous glucose monitoring, spa treatment, hydrotherapy.

## СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### **Список праць, в яких опубліковані основні матеріали дисертації:**

1. Романів ТВ, Скрипник НВ. Функціональний стан печінки у хворих на метаболічний синдром з цукровим діабетом другого типу. *Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка Пульс.* 2022;16-17(61-62):84-92. DOI: 10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17(61-62)-84-92. Доступно на: <https://pulsjournal.com.ua/index.php/puls/article/view/14> (Здобувач здійснив огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготував статтю до друку. Співавтор проф. Скрипник Н.В. надавала консультативну допомогу).
2. Romaniv TV, Skrypnyk NV, Synko UV, Voronych-Semchenko NM, Melnyk OV, Hryb AO, et al. The assessment of compensation of carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus with metabolic syndrome beyond the limits of glycated hemoglobin. *Wiadomości Lekarskie.* 2023; 6(LXXVI):1385-90. Available from: <https://doi.org/10.36740/WLek202306109> Здобувач здійснив огляд літератури, підбір, клінічне обстеження хворих та підготував статтю до друку. Співавтори Синько У.В., Мельник О.В., Гриб А. О. та ін. здійснили підбір хворих. Співавтори проф. Скрипник Н.В., проф. Воронич-Семченко Н.М. надавали консультативну допомогу).
3. Romaniv TV, Skrypnyk NV. The influence of natural, preformed physical factors in patients with type 2 diabetes with the metabolic syndrome on the compensation of carbohydrate metabolism according to the results of continuous glucose level monitoring. *Archive of Clinical Medicine.* 2023;1(9):10-3. Available from: <https://doi.org/10.21802/acm.2023.1.5> (Здобувач здійснив огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих, статистичну обробку матеріалу та підготував статтю до друку. Співавтор проф. Скрипник Н.В. надавала консультативну допомогу).
4. Romaniv T, Skrypnyk N. The relationship of dyslipidemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *ScienceRise: Medical Science.* 2023;6(57):19-23. Available from: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2023.297369> (Здобувач здійснив огляд літератури, підбір та клінічне

*обстеження хворих, статистичну обробку матеріалу та підготував статтю до друку. Співавтор проф. Скрипник Н.В. надавала консультативну допомогу).*

**Список праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

5. Скрипник НВ, Романів ТВ. Дослідження чинників ризику депресивних станів у хворих на цукровий діабет 2-го типу з метаболічним синдромом. В: Кузнецова СМ, редактор. «Сучасні аспекти клінічної неврології» . 2021 15-16 березня; Online форматі (платформа You tube). Київ, Україна: Видавничий дім Медкнига; 2021 с. 75. Доступно на: [https://ifnmu.edu.ua/images/diyalnist\\_universitetu/konferencii/2021/neurologiya/2%20Neuro%20\\_1\\_2021%20%20%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D0%20%D0%B2%D1%96%D0%B4%2025-03-21.pdf](https://ifnmu.edu.ua/images/diyalnist_universitetu/konferencii/2021/neurologiya/2%20Neuro%20_1_2021%20%20%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%D0%20%D0%B2%D1%96%D0%B4%2025-03-21.pdf)

6. Skrypnyk NV, Romaniv TV. Assessment of compensation of type 2 diabetes in outpatients using daily glucose monitoring. In: Komarytsky ML, editors. The 15th International scientific and practical conference “Modern science: innovations and prospects”. 2022 13-15.11; Stockholm, Sweden: SSPG Publish; 2022. p. 50-2. Available from: <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2022/11/MODERN-SCIENCE-INNOVATIONS-AND-PROSPECTS-13-15.11.22.pdf>

7. Романів ТВ, Скрипник НВ. Відновне лікування при застосуванні фізичних навантажень у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом. Всеукраїнська науково-практична конференція «Перспективи розвитку медичної та фізичної реабілітації на різних рівнях надання медичної допомоги»; 2022 29–30 вересня; Тернопіль, Україна: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; 2022. с. 115-6. Доступно на: <https://www.tdmu.edu.ua/blog/2022/10/13/u-tnmu-vidbulasya-vseukrayinska-naukovo-praktychna-konferentsiya-perspektyvy-rozvystku-medychnoyi-ta-fizychnoyi-reabilitatsiyi-na-riznyh-rivnyah-nadannya-medychnoyi-dopomogy-2/>

8. Романів ТВ, Мельник ОВ. Ефективність відновного лікування та реабілітації з використанням комплексної курортної терапії на функціональний стан печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом. Міжнародна науково-практична конференція «Мультидисциплінарний підхід до реабілітації: реалії та перспективи». 2022 1-2 грудня; Online форматі. Івано-Франківськ, Україна: Асоціація лікарів карпатського регіону; 2022. с. 48-9. Доступно на:

9. Романів Т В, Скрипник Н В. Роль есенціальних мікроелементів (цинку, заліза, міді) в розвитку інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом. В: Komarytskyy ML, редактор. Scientific research in the modern world. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference. 2023 1-3 June; Toronto, Canada. Perfect Publishing; 2023. с. 21-7. Доступно на: <https://sci-conf.com.ua/viii-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-scientific-research-in-the-modern-world-1-3-06-2023-toronto-kanada-arxiv/>

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	18
ВСТУП.....	20
<b>РОЗДІЛ 1. ВПЛИВ ВІДНОВНОГО ЛІКУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ КОМПЛЕКСНОЇ КУРОРТНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....</b>	<b>31</b>
1.1. Клінічні особливості хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом .....	31
1.2. Роль інсулінорезистентності в розвитку метаболічного синдрому .....	41
1.3. Принципи індуалізованого сучасного лікування цукрового діабету 2 типу з метабоічним синдромом.....	42
1.4. Роль природних і преформованих фізичних факторів в умовах санаторно-курортного лікування у хворих на ЦД 2 типу з МС.....	50
<b>РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>	<b>55</b>
2.1. Клінічна характеристика хворих .....	55
2.2. Методи дослідження.....	85
2.2.1. Методи загального клінічного обстеження.....	85
2.2.2. Методи лабораторного обстеження.....	86
2.2.3. Методи інструментального дослідження.....	93
2.2.4. Оцінка якості життя у хворих на цукровий діабет 2 типу.....	95
2.2.5. Статистичні методи дослідження.....	96
<b>РОЗДІЛ 3. ОЦІНКА РОЛІ ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ РЕЧОВИН У РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ.....</b>	<b>98</b>
3.1. Вивчення порушень вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу.....	98

3.2. Оцінка варіабельності глікемії за допомогою безперервного моніторингу рівня глюкози (CGM) згідно рекомендацій American Diabetes Association у хворих на цукровий діабет 2 типу	101
3.3. Характеристика дисліпідемії у хворих на цукровий діабет 2 типу.....	106
3.4. Вивчення ролі мікроелементів в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу .....	110
3.5. Оцінка функціонального стану печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу .....	112
<b>РОЗДІЛ 4. ВІДНОВНЕ ЛІКУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ В УМОВАХ ДП «САНАТОРІЙ «МОРШИНКУРОРТ» ПРАТ «УКРПРОФОЗДОРОВНИЦІ».....</b>	122
4.1. Ефективність комплексного відновного лікування та реабілітації під впливом природних і преформованих фізичних факторів у корекції вуглеводного обміну, варіабельності глікемії та інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом.....	122
4.2. Ефективність комплексного відновного лікування та реабілітації під впливом природних і преформованих фізичних факторів у корекції ліпідного спектру крові у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом.....	131
4.3. Вплив природних і преформованих фізичних факторів на мікроелементи в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом.....	134
4.4. Ефективність відновного лікування та реабілітації з використанням комплексної курортної терапії на функціональний стан печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом.....	136

4.5. Оцінка якості життя хворих на ЦД 2 типу з МС під впливом комплексного відновного лікування та реабілітації під впливом природних і преформованих фізичних факторів.....	140
<b>АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.</b>	147
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	172
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	176
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	177
<b>ДОДАТКИ.....</b>	209

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ	– артеріальна гіпертензія
АРГ	– аргіназа
АсАТ	– аспарт-амінотрансфераза
АлАТ	– аланін-амінотрансфераза
агГПП-1	– агоністи глюкагоноподібного пептиду-1
АДА	– Американська діабетична асоціація
АССЗ	– атеросклеротичне серцево-судинне захворювання
АТ	– артеріальний тиск
ГЛШ	– гіпертрофія лівого шлуночка
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ЗХС	– загальний холестерин
ЕІ	– ендогенний інсулін
ІМТ	– індекс маси тіла
іНЗКТГ-2	– інгібітори натрій залежного ко-транспортера глюкози-2
ІР	– інсулінорезистентність
ІХС	– ішемічна хвороба серця
ЛДГ	– лактатдегідрогеназа
ЛФ	– лужна фасфотаза
МС	– метаболічний синдром
НАЖХП	– неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ	– неалкогольний стеатогепатит
ПГТТ	– перорального глюкозотolerантного тесту
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СС ризик	– серцево судинний ризик
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ТГ	– тригліцериди

ХЕ	- холінестераза
ХЗН	- хронічне захворювання нирок
ХС ЛПВІЩ	- холестерин ліпопротеїнів високої щільності.
ХС ЛПНІЩ	- холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ЦД	- цукровий діабет
ЦД2	- цукровий діабет 2 типу
рШКФ	- розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
ADA	- American Diabetes Association (Американська асоціація з вивчення діабету)
Co	- кобальт
CGM	- <u>Continuous Glucose Monitoring</u> (Безперервне вимірювання глюкози)
Glucose Management Indicator (GMI)	- індикатор контролю рівня глюкози
Cu	- мідъ
EASD	- European Association for the Study of Diabetes (Європейська асоціація з вивчення діабету)
EQ-5D-5L	- опитувальник EQ-5D-5L: візуальна шкала оцінки якості життя
Fe	- залізо
ESC	- European Society of Cardiology (Європейське товариство кардіологів)
HbA1C	- глікований гемоглобін
Time below range(TBR)	- час нижче діапазону
TIR	- time in range (час в діапазоні)
Zn	- цинк
WHO	- World Health Organization (Всесвітня організація охорони здоров'я)

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** На сьогодні, однією із найбільш глобальних проблем клініки внутрішньої медицини вважають цукровий діабет (ЦД) внаслідок поліорганного ураження і незворотних змін функціональних систем життєдіяльності організму [71]. Проблема ЦД поряд із серцево-судинною та онкологічною патологією є найбільш актуальною для усіх національних систем охорони здоров'я. Це зумовлено не лише збільшенням кількості хворих на цукровий діабет, але й надзвичайно високим ризиком розвитку хронічних і гострих ускладнень, які призводять до втрати працездатності, інвалідизації та смерті [22, 29, 48, 71]. У всьому світі в 2021 році нарахувалось 536,6 мільйонів хворих на діабет. Однак очікується, що до 2045 р кількість хворих зросте до 783,2 млн [205, 220]. В Україні зареєстровано понад 1,3 млн хворих на цукровий діабет. Однак реальні цифри хворих, за даними епідеміологічних досліджень, у 3-4 рази більше [48]. Враховуючи швидкість поширення діабету в світі він визнаний Організацією Об'єднаних Націй неінфекційною пандемією ХХІ століття [230].

Метаболічний синдром (МС) – це мультифакторний симптомокомплекс, зумовлений генетичними, гемодинамічними, нейрогуморальними зрушеннями та способом життя людини [189, 190, 191]. Перелік метаболічних порушень, що включаються в поняття МС, постійно змінювався впродовж останніх 15-20 років. На сьогодні ще немає єдиного загальноприйнятого визначення МС. Сучасна ідентифікація МС здійснюється відповідно до рекомендацій ВООЗ 1998 р., рекомендацій Третього звіту групи експертів із виявлення, оцінки та лікування гіперхолестеролемії в дорослих і дітей у межах національної освітньої програми США (2001). У 2005 році Міжнародна діабетична федерація (IDF) презентувала своє нове визначення МС [66]. Клініка МС зумовлена його основними проявами – ожирінням, АГ, дисліпідемією, інсульнорезистентністю (ІР) та захворюваннями, які асоційовані з нею: захворюванням серця і судин, полікістозом яєчників, апніє уві сні, неалкогольною жировою хворобою

печінки (НАЖХП), деякими формами раку [4, 66]. Механізм МС є складним і залишається до кінця не з'ясованим. Досі обговорюються питання про те, чи це окремі компоненти МС представляють різні патології чи прояви одного патогенного механізму. Підкреслюється важливість факторів навколошнього середовища та способу життя, таких як споживання надлишкових калорій і недостатня фізична активність. Було продемонстровано, що вісцеральне ожиріння є основним тригером для більшості пацієнтів [164]. Частота виникнення ознак МС у вигляді комбінації порушень обміну холестерину, глюкози та підвищення артеріального тиску у пацієнтів віком старше 60 років становить 42–43,5 %. Медико-соціальна значущість МС полягає у високій смертності від його наслідків. Так, в осіб з МС смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС) підвищується на 40%, від артеріальної гіпертонії – в 2,5–3 рази, цукрового діабету (ЦД) типу 2 – в 4 рази [111, 115]. Згідно з даними Фремінгемського дослідження було встановлено, що комбінація 3 і більше компонентів МС призводить до збільшення ризику ІХС у 2,4 раза у чоловіків і у 5,9 раза в жінок [68, 158]. Згідно з даними ВООЗ, кількість хворих на інсульнорезистентний синдром, що мають високий ризик розвитку ЦД 2-го типу, становить у Європі 40-60 мільйонів осіб. У промислово розвинених країнах поширеність метаболічного синдрому серед осіб старше 30 років становить 10-20%, у США - 34% (44% серед людей старше 50 років) [118]. ЦД, ожиріння і артеріальна гіпертензія (АГ) – міжнародна проблема сучасної медицини, зумовлена асоційованими множинними факторами ризику серцево-судинних ускладнень [35]. Прогресуючий перебіг ЦД найчастіше супроводжується розвитком НАСГ (34-88%), метаболічний синдром – у 20-81% випадків [112]. Поширеність НАЖХП при МС становить 10%, тобто 600 млн людей. НАСГ найчастіше виникає за прогресуючого перебігу ЦД 2 типу (34-88%) та МС – у 20-81% випадків [95, 110, 112]. Ожиріння, ЦД типу 2 та гіперліпідемія або в комбінації найчастіше сприяють розвитку даної патології, оскільки усі ці патологічні стани об'єднує синдром IP [100]. НАЖХП у хворих на ожиріння зустрічається в 4,6 раза частіше, ніж у популяції [178]. При всій

різноманітності встановлених аспектів патогенетичні механізми первинної НАЖХП залишаються недостатньо вивченими. У літературі недостатньо робіт, в яких би комплексно досліджувалися параметри IP, функціонального стану печінки у хворих на метаболічний з ЦД 2 типу [41, 44]. Доведено взаємозв'язок IP з порушенням функціонування мікроелементної гомеостатичної системи. Результати цих досліджень свідчать, що у хворих на МС з ЦД 2 типу IP асоціюється з зі зниженим рівнем цинку, міді, заліза в сироватці крові. Функціональне значення біологічної ролі мікроелементів (МЕ) розкривається на всіх рівнях життєдіяльності організму: молекулярному, субклітинному, клітинному, тканинному та організму в цілому [50, 51, 120]. Особливість біологічної дії МЕ-металів у тому, що вони активують більшість ферментативних систем в тканинах організму [127], стимулюють процеси тканинного дихання, енергетичного обміну, кровотворення, імунологічні реакції, синтез біологічно активних речовин, гормонів, метаболізм білків, вуглеводів, ліпідів, нуклеїнових кислот, а також корегують рівень вільно-радикальних процесів в організмі [83, 137, 181]. Немає сумнівів, що для зниження ризику захворювання необхідний строгий контроль рівня цукру в крові, що попередить ускладнення цукрового діабету. Стратегії, розроблені в останні роки, дозволили поліпшити метаболічний контроль у хворих на діабет.

На думку вчених, до сьогоднішнього дня була ера HbA1c, адже він вважався: головним глікемічним маркером для інтенсифікації терапії, головний глікемічний маркер якості контролю діабету і ефективності лікарських засобів, діагностичний критерій ЦД та різних метаболічних порушень, стандартний маркер ризику розвитку хронічних ускладнень, цільовий показник алгоритму інтенсифікації терапії в клінічній практиці і дослідженнях [80, 195 ]. Протягом останніх років спостерігається дедалі більший відхід від традиційного самоконтролю рівня капілярної крові за допомогою портативних глюкометрів до використання безперервного моніторингу рівня глюкози (CGM—continuous glucose monitoring) при цукровому діабеті 2 типу [6, 153, 154, 199, 200, 215].

Завдяки новим тенденціям вимірювання рівня глюкози ми можем точніше визначати варіабельність глікемії, а саме амплітуду коливань. Згідно з останніми рекомендаціями при досягненні компенсації ЦД та низької варіабельності глікемії дозволить досягти стратегічних цілей та критерії ефективності лікування ЦД. Сучасна терапія ЦД 2 типу полягає в пацієнт-орієтованому підході до лікування, а основні мета терапії – профілактика ускладнень та підтримка якості життя. Згідно сучасних стандартів медичної допомоги рекомендується багатофакторний підхід до зниження ризику ускладнень діабету на основі зміни способу життя та навчання, контроль глікемії, контроль ліпідів крові, контроль АТ, зниження серцево-судинного ризику та нефропротекція [71]. Хоча традиційні методи лікування на сьогоднішній день найчастіше застосовуються, але в останні роки проводиться інтенсивне дослідження, спрямоване на виявлення альтернативних методів лікування. Людство рік за роком програє боротьбу з ЦД, незважаючи на наявність сучасних технологій, нових освітніх та профілактичних методик, ефективних лікарських препаратів, зменшується тривалість і якость життя пацієнтів, втрачається працездатність, що призводить до передчасної смертності, інвалідизації у зв'язку з його ускладненнями [71].

Упродовж останніх років актуальними є реабілітаційні та профілактичні напрями медицини. Відновне лікування та реабілітація з використанням комплексної курортної терапії у хворих на цукровий діабет 2 типу є актуальними упродовж останніх років.

Зокрема, медична реабілітація передбачає комплексний підхід, що включає способи прискорення реституції, стимуляції репаративно-регенеративних процесів, виявлення та зміцнення компенсаторних механізмів, корекції загальної резистентності організму та імунітету. У зв'язку із цим все частіше популярності набуває широке використання мінеральних лікувальних вод для медичної реабілітації, профілактики захворювань та оздоровлення населення. На курортах України використовуються мінеральні води різного хімічного складу, мікробного ценозу, біологічної активності [27, 60]. Загалом

показання до застосування мінеральних вод досить широкі і доведені численними дослідженнями [39, 40, 59, 60]. Таким чином, лікувальні та оздоровчі чинники ДП «Санаторій „Моршинкурорт“» мають медичну та соціально-економічну ефективність, високу терапевтичну цінність,. Необхідне проведення подальших досліджень ефективності й лікувальних властивостей мінеральних вод Моршинського родовища при цукровому діабеті та розширення показань до їх застосування, впровадження нових реабілітаційних напрямів, що сприятиме превентивному й персоналізованому підходу до кожного пацієнта.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дане дослідження є фрагментом 2-х науково-дослідних роботи:

- кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету на тему «Наукове обґрунтування та удосконалення діагностики і лікування ендокринопатій на основі вивчення пріоритетних етіопатогенетичних факторів та коморбідних станів». Державний реєстраційний номер: 0120U105103, термін виконання 2019-2024 роки;
- кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені академіка Є.М.Нейка Івано-Франківського національного медичного університету на тему «Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування методів медичної реабілітації курорту «Моршин» у лікуванні захворювань внутрішніх органів». Державний реєстраційний номер: 0121U111673, термін виконання 2021-2023 роки.

Дисертант є виконавцем фрагменту вказаних досліджень.

#### **Мета і завдання дослідження.**

*Мета дослідження – підвищення ефективності лікування хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом на підставі отриманих наукових даних про особливості розвитку метаболічних порушень під впливом комплексу преформованих факторів в умовах ДП «Санаторій Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця».*

*Відповідно до мети нами окреслені наступні завдання дослідження:*

1. Вивчити особливості клінічного перебігу у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом.

2. Оцінити порушення вуглеводного обміну, інсулінорезистентності та варіабельності глікемії за допомогою безперервного моніторингу рівня глюкози (CGM) у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом.

3. Дослідити особливості дисліпідемії у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом в залежності від наявності НАЖХП.

4. Провести оцінку функціонального стану печінки, ролі мікроелементів в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом.

5. Вивчити ефективність комплексного відновного лікування та реабілітації під впливом природних і преформованих фізичних факторів на вуглеводний обмін, варіабельність глікемії, інсулінорезистентність, дисліпідемію, функціональний стан, печінки, мікроелементи у хворих на ЦД 2 типу з метаболічним синдромом в умовах ДП «Санаторій Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця».

*Об'єкт дослідження:* цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром, НАЖХП, природні і преформовані фізичні фактори.

*Предмет дослідження:* параметри вуглеводного, ліпідного обмінів, мікроелементного статусу, інсулінорезистентності, безперервний моніторинг рівня глюкози, функціональний стан печінки, серцево-судинний ризик, якість життя, вплив природних і преформованих фізичних факторів.

**Методи дослідження:** загально-клінічні обстеження хворих: збір скарг, анамнезу хвороби та життя, оцінка об'єктивного статусу, антропометрія, оцінка якості життя із використанням опитувальника EuroQol – 5D; лабораторні – біохімічний аналіз сироватки крові, глікований гемоглобін, органоспецифічні ферменти (аргіназа, холінестераза, лужна фосфатаза, лактатдегідрогенази), ліпідограма; визначення рівня есенціальних мікроелементів (цинку, міді, заліза, кобальту) в сироватці крові; метод імуноферментного аналізу (ендогенний інсулін та С-пептид); інструментальні – електрокардіографія, УЗД печінки,

добове моніторування глюкози крові (CGM) із визначенням варіабельності глікемії; статистичні.

### **Наукова новизна отриманих результатів.**

На підставі аналізу клінічного спостереження за 120 хворими на ЦД 2 типу доповнені наукові дані щодо метаболічних передумов розвитку інсулінорезистентності: гіперглікемії, гіперінсулінемії, зростання ступеня глікування гемоглобіну, формування істотної дисліпідемії, порушення функціонування мікроелементної гомеостатичної системи, функціонального стану печінки.

Уперше проведено оцінку добового моніторування глюкози (CGM) у хворих на ЦД 2 типу в залежності від наявності МС та НАЖХП. Доведено, що час у діапазоні 3,9–10,0 ммоль/л (Time in range (TIR) у групах пацієнтів на ЦД з МС був значно нижчий та склав  $50,49 \pm 2,94\%$  у хворих з НАЖХП та  $59,09 \pm 2,3\%$  без НАЖХП, у порівнянні з пацієнтами без метаболічного синдрому –  $62,26 \pm 1,98\%$  та  $60,23 \pm 2,84\%$  відповідно, що не відповідало останніми рекомендаціями ADA (2023) – час в діапазоні 3,9–10,0 ммоль/л повинен складати більше ніж 70% часу дослідження в усіх пацієнтів із ЦД 2 типу. Констатовано вірогідну вищу варіабельність глікемії –  $35,44 \pm 3,21\%$  та  $30,59 \pm 0,94\%$  у хворих на ЦД 2 типу з МС в порівнянні з пацієнтами без МС –  $28,83 \pm 1,02\%$  та  $28,99 \pm 1,01\%$ . Підтверджено важливу роль CGM при проведенні оцінки ефективності та безпеки лікування, розширення можливості оцінки глікемічного контролю протягом дня і надання важливих даних для прийняття клінічних рекомендацій включно з профілактикою розвитку гіпоглікемії, та доцільноті для пацієнтів з ЦД 2-го типу та МС.

Доповнені дані щодо важливої ролі в механізмі розвитку інсулінорезистентності належить дисбалансу активності ферментів сироватки крові (АРГ, СДГ, ЛФ, ХЕ, ЛДГ), які є маркерами ураження гепатоцитів. Пріоритетними даними є виявлені підвищення рівня АЛТ, СДГ, АРГ, ЛДГ, ЛФ та зниження ХЕ, що свідчить про порушення дезінтоксикаційної та синтетичної функції печінки, глікогенізації. Особливістю хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з

НАЖХП є суттєвіше підвищення активності АсАТ та АлАТ та зниження концентрації ХЕ.

Набуло подальшого розвитку комплексне вивчення рівня есенціальних мікроелементів (цинку, міді, заліза, кобальту) в сироватці крові у хворих на ЦД 2 типу. Доведено взаємозв'язок інсулінорезистентності з порушенням функціонування мікроелементної гомеостатичної системи. Результати досліджень свідчать, що у хворих на ЦД 2 типу з МС інсулінорезистентність асоціюється зі зниженням рівнем цинку, міді, заліза в сироватці крові. Отримані факти є беззаперечним свідченням безпосередньої біологічної ролі есенціального мікроелементу цинку в обміні вуглеводів, розвитку інсулінорезистентності.

Уперше в Україні переконливо доведено ефективність комплексного відновного лікування та реабілітації під впливом природних і преформованих фізичних факторів з використанням лікування мінеральною розведеною водою, що є продуктом розведення розсільних вод свердловини № 3-к та 2-к Нинівського родовища с. Горішне Стрийського району Львівської області підземними водами джерела № 4 в умовах ДП «Санаторій «Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця» на вуглеводний обмін, варіабельність глікемії, інсулінорезистентність, дисліпідемію, функціональний стан печінки, есенціальних мікроелементів, якість життя у хворих на ЦД 2 типу з метаболічним синдромом.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Встановлені та обґрунтовані особливості метаболізму хворих на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП, що дає можливість лікарю загальної практики-сімейної медицини, терапевту, ендокринологу здійснити персоніфікований підхід до терапії та профілактики ускладнень.

Установлено діагностичне значення, зручність та інформативність показників добового моніторування глюкози міжклітинної рідини (CGM), що значно розширює можливість оцінки глікемічного контролю протягом дня, точніше визначати варіабельність глікемії, а саме амплітуду коливань, і надає

важливі дані для прийняття клінічних рекомендацій та впливу на вуглеводний обмін, дозволить досягти стратегічних цілей та критерії ефективності лікування ЦД. Пацієнти та лікарі можуть оцінювати закономірності коливань глюкози, що допомагає їм приймати зважені рішення щодо харчування, фізичної активності та ліків.

Запропоновано комплексне відновне лікування та реабілітація під впливом природних і преформованих фізичних факторів з використанням лікування мінеральною розведеною водою, що є продуктом розведення розсільних вод свердловини № 3-к та 2-к Нинівського родовища с. Горішне Стрийського району Львівської області підземними водами джерела № 4 в умовах ДП «Санаторій «Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця».

### **Впровадження результатів дисертаційного дослідження в практику.**

Основні положення і висновки дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику Вінницького обласного клінічного високоспеціалізованого ендокринологічного центру Вінницької обласної ради (затв. 12.12.2023); ендокринологічного відділення комунального неприбуткового підприємства «Тернопільська обласна клінічна лікарня» (затв. 18.05.2023); комунального неприбуткового підприємства «Чернівецький обласний ендокринологічний центр» (затв. 17.05.2023); ДП «Санаторій «Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця» (затв. 3.01.2024); ендокринологічного відділення комунального неприбуткового підприємства «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної Ради» (затв. 20.12.2023).

Теоретичні положення та практичні рекомендації включені до навчального процесу на кафедрах ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету (затв. 20.12.2023); кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (затв. 12.12.2023); кафедри внутрішньої медицини №1 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (затв. 23.05.23); кафедри клінічної

імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету ( затв. 17.05.23).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом обраний напрямок наукового дослідження, сформульовані мета та завдання, розроблений дизайн дослідження, план та методологія дослідження. Особисто проведено клінічний етап дослідження, який складався з відбору хворих на підставі критеріїв включення та виключення, проведено комплексне клінічне обстеження та сформовані групи дослідження. Здобувачем особисто здійснювалося спостереження за хворими в динаміці, систематизовані результати досліджень, проведений аналіз, узагальнення й статистична обробка отриманих результатів. Дисертантом самостійно написані розділи дисертації, сформульовані висновки й практичні рекомендації. За результатами роботи підготовлені до публікації наукові статті й тези. Здобувач забезпечив впровадження результатів дисертаційної роботи у навчальний процес та практичну роботу закладів охорони здоров'я.

**Апробація роботи.** Основні положення науково-дослідної роботи оприлюднені, обговорювалися на 92-ій науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації» (23-25 березня 2023р., Івано-Франківськ); міжнародній науково-практичній конференції «Захворювання ендокринної системи в практиці сімейного лікаря» (29 листопада 2022 р., Івано-Франківськ; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія: мультидисциплінарний підхід» (25-26 травня 2023 р., Івано-Франківська обл., Яремча); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (28-29 вересня 2023 р., м. Київ); науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб в практиці лікаря-інтерніста на основі оновлених закордонних та вітчизняних рекомендацій», присвяченій пам'яті та сторіччю від дня народження видатного вченого-клініциста Грицюка О.Й. (24-25 жовтня 2023 р., м. Київ); всеукраїнській науково-практичній конференції «Перспективи

розвитку медичної та фізичної реабілітації на різних рівнях надання медичної допомоги» (29–30 вересня 2022 р., Тернопіль, Україна); міжнародній науково-практичній конференції «Мультидисциплінарний підхід до реабілітації: реалії та перспективи» (1-2 грудня 2022 р., Івано-Франківськ, Україна; Scientific research in the modern world. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference (1-3 June, 2023, Toronto, Canada); The 15th International scientific and practical conference “Modern science: innovations and prospects” (13-15 листопада 2022 р., Stockholm, Sweden).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, із них 3 статті у фахових наукових виданнях України, 1 – в іноземному виданні, що індексується у наукометричній базі даних Scopus, 5 публікацій у матеріалах з'їздів та конгресів (2 – за кордоном).

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 222 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літературних джерел, розділу, в якому відображені матеріали та методи дослідження, а також клінічна характеристика хворих, двох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 143 сторінки. Роботу проілюстровано 47 рисунками та 19 таблицями. Список використаних джерел містить 243 найменування, із яких 61 кирилицею та 182 латиницею.

## РОЗДІЛ 1

# **ВПЛИВ ВІДНОВНОГО ЛІКУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ З ВИКОРИСТАННЯМ КОМПЛЕКСНОЇ КУРОРТНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

### **1.1. Клінічні особливості метаболічного синдрому у хворих на цукровий діабет 2 типу**

Метаболічний синдром (МС), який інакше називають синдромом X, синдромом резистентності до інсуліну, синдромом Рівена та «смертельним квартетом», – це назва, що дається сукупності клінічних станів, що включають центральне та абдомінальне ожиріння, системну гіпертензію, інсульнорезистентність (ІР) або цукровий діабет (ЦД) 2 типу та атерогенну дисліпідемію [35, 43, 48, 166, 175, 196].

Розгляд проблеми МС почався ще на початку ХХ століття, проте значні дослідження розпочаті лише з 1966 р., коли J. Camus запропонував аналізувати взаємозв'язок між розвитком гіперліпідемії, ЦД2 та подагрою. Подібний вид порушень обміну він назвав «метаболічним трисиндромом» (*trisindrome metabolique*) [193]. У 1968 р. H. Mehnert і H. Kuhlmann зазначили взаємозв'язок факторів, що призводять до обмінних порушень на тлі артеріальної гіпертензії (АГ) та ЦД, і ввели поняття «синдром достатку» [191]. Пізніше, у 1980 р., M. Henefeld і W. Leonhardt подібний вид порушень стали іменувати як «метаболічний синдром». А вже наприкінці 1980-х років декілька авторів [191, 192] незалежно один від одного відзначили взаємозв'язок між розвитком у пацієнтів IP, АГ, гіперліпідемії, та ожиріння. Із 1988 р. за пропозицією G. Reaven даний кластер патологічних станів прийнято називати синдромом X, синдромом IP, а згодом – МС [189, 190]. У 1989 р. N. Kaplan довів, що у більшості пацієнтів з таким синдромом наявне центральне ожиріння, а для розгорнутої клінічної картини цього виду метаболічних порушень

запропонував термін «смертельний квартет» – ожиріння, АГ, ЦД та гіпертригліцеридемія [29, 156, 166].

У відповідності до методичних рекомендацій щодо діагностики і лікування ЦД, предіабету та серцево-судинних захворювань (ССЗ), які було розроблено European Society of Cardiology (ESC) разом з European Association for the Study of Diabetes – (EASD, 2007), наведено варіанти ідентифікації МС [204]. Критерії МС рекомендовані ВООЗ (1998) [67, 230] а також ATP-III (2001) [64]. Критерії МС, що рекомендовані IDF (2005): наявність ожиріння центрального типу, визначеного за ОТ у сантиметрах, з урахуванням специфіки для різних етнічних груп: європейці:  $\geq 94$  см – у чоловіків,  $\geq 80$  см – у жінок. У США, ймовірно, у клінічній практиці будуть як і раніше використовувати критерії, що рекомендовані ATP:  $\geq 102$  см – у чоловіків,  $\geq 88$  см – у жінок; мешканці Південної Азії:  $\geq 90$  см – у чоловіків,  $\geq 80$  см – у жінок; мешканці Китаю, Малайзії, азійсько-індійська популяція: китайці –  $\geq 90$  см (у чоловіків) та  $\geq 80$  см (у жінок); японці –  $\geq 85$  см (у чоловіків) та  $\geq 90$  см (у жінок); етнічні центрально- та південоамериканці – рекомендується використання рекомендацій для мешканців Південної Азії до одержання більш уточнених даних; африканці, що мешкають на південь від Сахари, – рекомендується використання рекомендацій для європейців до одержання більш специфічних даних; східно-середземноморська та середньо-східна (араби) популяції – рекомендується використання рекомендацій для європейців до одержання більш специфічних даних. Плюс наявність будь-яких двох факторів з чотирьох перерахованих: підвищений рівень ТГ ( $\geq 1,7$  ммоль/л, або 150 мг/дл) або на фоні специфічної гіполіпідемічної терапії, знижений рівень ХС ЛПВЩ ( $<1,03$  ммоль/л (40 мг/дл) – у чоловіків,  $<1,29$  ммоль/л (50 мг/дл) – у жінок) або проведення специфічної терапії з приводу дисліпідемії, АГ (рівень САТ  $\geq 130$  мм рт. ст. або рівень ДАТ  $\geq 85$  мм рт. ст.) або гіпотензивна терапія з приводу раніше діагностованої АГ, підвищений рівень глюкози в плазмі крові натще  $\geq 5,6$  ммоль/л (100 мг/дл) або раніше діагностований ЦД II типу. При рівні показника вище 5,6 ммоль/л, або 100 мг/дл, наполегливо рекомендується

проведення перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ), однак це є необхідним для визначення наявності МС.

Визначення МС, запропоноване Міжнародною Діабетичною Федерацією (International Diabetic Federation (IDF), може застосовуватися як у наукових дослідженнях, так і в клінічній практиці. Найважливішим елементом у цьому визначенні було те, що абдомінальне ожиріння та інсулінорезистентність стали вважатися найбільш важливими патогенетичними факторами розвитку МС [66]. МС не вважається окремим діагнозом або нозологічною формою, але має важливе значення для прогнозу та терапії основного захворювання. Основним об'єднуючим чинником метаболічних порушень є інсулінорезистентність [46].

Частота виникнення ознак МС у вигляді комбінації порушень обміну холестерину, глюкози та підвищення артеріального тиску у пацієнтів віком старше 60 років становить 42–43,5 % [206]. Згідно з даними Фремінгемського дослідження було встановлено, що комбінація 3 і більше компонентів МС призводить до збільшення ризику ІХС у 2,4 раза у чоловіків і у 5,9 раза в жінок [68, 158]. Згідно з даними ВООЗ, кількість хворих на інсулінорезистентний синдром, що мають високий ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу, становить у Європі 40—60 мільйонів осіб. У промислово розвинених країнах поширеність метаболічного синдрому серед осіб старше 30 років становить 10-20%, у США - 34% (44% серед людей старше 50 років) [118]. Поширеність цукрового діабету в 2019 році оцінюється в 9,3% (463 мільйони осіб), зросла до 10,2% (578 мільйонів) до 2030 року і 10,9% (700 мільйонів) до 2045 року. Поширеність вище в містах (10,8%) ніж у сільській місцевості (7,2%), а в країнах з високим рівнем доходу (10,4%) ніж у країнах з низьким рівнем доходу (4,0%). Кожен другий (50,1%) хворий на цукровий діабет не знає, що у нього діабет. Глобальна поширеність порушення толерантності до глюкози оцінюється в 7,5% (374 мільйони) у 2019 році і, за прогнозами, досягне 8,0% (454 мільйони) до 2030 року і 8,6% (548 мільйонів) до 2045 року. Отже, трохи менше півмільярда людей у всьому світі живуть з цукровим діабетом, і, за прогнозами, це число зросте на 25% у 2030 році і на 51% у 2045 році [205].

Фактори ризику ЦД включають наступне: вік  $\geq 45$  років, підвищений індекс маси тіла, погане харчування, куріння, гестаційний діабет в анамнезі, сімейний анамнез цукрового діабету та відсутність фізичної активності [93, 227, 231]. ЦД може призвести до небезпечних для життя наслідків, якщо його не лікувати належним чином. З часом це може викликати різні макро- та мікросудинні ускладнення. Люди з цукровим ЦД вдвічі частіше страждають від серцево-судинних захворювань або переносять інсульт, а також це захворювання є основною причиною ниркової недостатності, ампутації кінцівок і ретинопатії [121, 238]. ЦД – складне хронічне захворювання, яке потребує постійної медичної допомоги з багатофакторними стратегіями зниження ризику позаглікемічним контролем [70].

У 1998 році МС був об'єднаний із синдромом апное уві сні (САС) у синдром Z [216, 242]. Повторні епізоди гіпоксії під час апное негативно впливають на функції багатьох органів. Вони можуть зумовлювати гострі коронарні події, блокади та аритмії. Профіль АТ/arterіального тиску змінюється — АТ не знижується вночі, як це є в здорових людей. Серцево-судинні ускладнення є головною причиною смерті в пацієнтів з апное уві сні [20, 37, 61, 77].

Пацієнти з цукровим ЦД 2 типу і МС мають більший серцево-судинний ризик, ніж пацієнти з ЦД без МС. Вищі базальні рівні інсуліну натще та збільшення інсуліну натще з часом пов'язані з прогресуванням атерогенності та витісняють IMT як фактор ризику [196, 234].

Метаболічний синдром безпосередньо впливає на здоров'я і підвищує ризик розвитку раку [82]. Описано участь парапротеїнів, що виробляються зложісними плазматичними клітинами, у розвитку гіперліпідемії ХС ЛПНІЩ, а також асоціацію з множинною мієломою та ожирінням, гіпертонією та ЦД2, а також IP, тобто особливостями МС [186].

МС і беспліддя є двома захворюваннями з високою поширеністю в загальній популяції. Можливий вплив МС на чоловічу фертильність було досліджено кількома авторами лише в останнє десятиліття [160]. Поширеність

МС та гіпогонадизму продовжує зростати в Сполучених Штатах та в усьому світі [78, 130]. Причинний зв'язок між репродуктивними та метаболічними особливостями при синдромі полікистозних яйників (СПКЯ) ще до кінця не з'ясований. Вважають, що резистентність до інсуліну є ключовою патофізіологічною ознакою, що сприяє як репродуктивним, так і іншим метаболічним порушенням при СПКЯ [176].

Псоріаз у дорослих та дітей пов'язаний з підвищеним ризиком метаболічних захворювань [90].

Оцінка швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та альбумінурія – постійно пов'язують із ризиком серцево-судинних захворювань (ССЗ) у людей із ЦД 2 типу [101].

Поняття НАЖХП об'єднує спектр клініко-морфологічних змін печінки, представлених стеатозом, стеатогепатитом, фіброзом і цирозом. Основним патогенетичним механізмом розвитку та прогресування первинного неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) є порушення вуглеводного обміну, периферійна IP тканин, гіперглікемія, гіпер- та дисліпідемія, які у свою чергу, призводять до розвитку НАСГ, гіпоксії та прискорення апоптозу гепатоцитів, порушення процесів метаболізму та прогресування печінково-клітинної недостатності [151, 174, 235]. Перше місце серед причин розвитку НАЖХП та прогресування її до цирозу печінки (ЦП), згідно з даними Th. Poynard, V. Ratziu, займає синдром IP [91, 208]. Прогресуючий перебіг ЦД найчастіше супроводжується розвитком НАСГ (34-88%), метаболічний синдром – у 20-81% випадків [112]. Поширеність НАЖХП при МС становить 10%, тобто 600 млн. людей. НАСГ найчастіше виникає за прогресуючого перебігу ЦД 2 типу (34-88%) та МС – у 20-81% випадків [95, 110, 112]. Ожиріння, ЦД 2 типу та гіперліпідемія або в комбінації найчастіше сприяють розвитку даної патології, оскільки усі ці патологічні стани об'єднують синдром IP [100]. НАЖХП у хворих на ожиріння зустрічається в 4,6 рази частіше, ніж у популяції [178]. При всій різноманітності встановлених аспектів патогенетичні механізми первинної НАЖХП залишаються недостатньо вивченими. У літературі недостатньо робіт,

в яких би комплексно досліджувалися параметри IP, функціонального стану печінки у хворих на метаболічний з ЦД 2 типу [41, 44, 218].

Гіпотиреоз-індукований МС – це група клінічних та обмінних розладів: абдомінальне ожиріння, АГ, НАСГ, хронічна гіперглікемія, незадовільний глікемічний контроль, гіперінсулінємія, гіперкортизолемія, IP, дисліпідемія, оксидативний стрес, дезінтеграція антиоксидантного захисту, дисбаланс адipoцитокінів – знижений рівень адіпонектину та підвищений рівень резистину, активація системи прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- $\alpha$ ) та гострофазних протеїнів на тлі зниженого функціонального стану щитоподібної залози (ЩЗ) [46].

Гіперурикемія часто зустрічається у пацієнтів з ожирінням, МС і ЦД2. Протягом багатьох років гіперурикемія була пов’язана з ефектом резистентності до інсуліну та зниження ексекреції сечової кислоти з сечею, і вважалося, що сечова кислота може не мати жодної причинної ролі в метаболічному синдромі [148].

Недавні дослідження показали, що супутні захворювання, такі як цукровий діабет, гіпертонія та ожиріння, сприяють тяжким і ускладнюють результати коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19), що свідчить про те, що метаболічний синдром та його компоненти пов’язані з тяжкістю COVID-19 [233].

Компенсація – стан, за якого під впливом антидіабетичного лікування досягнуто нормалізації глікемії, а також показників ліпідного обміну, АТ, ваги тіла [71]. Критерії компенсації ЦД 2 типу: глікований гемоглобін ( $\text{HbA1c}$ ) – менший ніж 7 %; глюкоза у плазмі крові натще – 4,4–7,2 ммоль/л; пікова глюкоза у постпрандіальній капілярній плазмі – <10,0 ммоль/л. Дані глікемічні цілі актуальні для більшостей пацієнтів з ЦД 2 типу, але не потрібно забувати про індивідуальні особливості характерні кожному пацієнтові, які залежать від особливостей пацієнтів наявності супутньої патології, наявності гіпоглімічних станів, тривалості захворювання, очікуваної тривалості життя, судинних ускладнень, комплаєнсності пацієнта, матеріальних ресурсів.  $\text{HbA1c}$

використовують як золотий стандарт для оцінки глікемічного контролю і прогнозу хронічних ускладнень ЦД [107, 135, 224]. У нормі концентрація HbA<sub>1c</sub> становить від 4,4 до 6,1 %, у той час як у хворих на ЦД його рівень залежить від ступеня гіперглікемії і зазвичай перевищує нормальні показники [70, 71, 111, 168, 182]. Підвищення рівня HbA<sub>1c</sub> зумовлює розвиток і прогресування хронічних діабетичних мікро- і макроангіопатій [103, 122]. Чверть віку тому, дослідження DCCT встановило важливість зниження HbA<sub>1c</sub> та рівень HbA<sub>1c</sub> асоційований з розвитком хронічних ускладнень діабету [223]. Результати попередніх досліджень продемонстрували, що досягнення цільових показників HbA<sub>1c</sub> <7% на початковому етапі лікування більш ефективно зменшує вираженість мікросудинних ускладнень ЦД. Так, результати епідеміологічного аналізу DCCT та UKPDS продемонструвати асоціацію між рівнем HbA<sub>1c</sub> та мікросудинними ускладненнями [63, 171]. Робоча група ADA рекомендує індивідуалізовані глікемічні цілі [71].

Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology/ESC) та Європейське товариство атеросклерозу (European Atherosclerosis Society/EAS) в Парижі, в 2019 році на Всесвітньому кардіологічному конгресі представили оновлені клінічні рекомендації лікування дисліпідемій. Дуже високий ризик (>10%) – зниження ХСЛПНЩ не менше ніж на 50% початкового, цільовий рівень — <1,4 ммоль/л. Для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (CCЗ), які переживають повторний судинний напад протягом 2 років (не обов'язково того ж типу, що і перший напад), приймаючи статини в максимально переносимій дозі, рекомендується знизити рівень ХСЛПНЩ <1,0 ммоль/л. Високий ризик (від >5 до 10%) – цільовий рівень ХСЛПНЩ <1,8 ммоль/л. Помірний ризик (від >1 до 5%) – цільовий рівень ХС ЛПНЩ <2,6 ммоль/л [74, 161, 184]. Таблиці SCORE можуть допомогти в оцінці та корекції серцево-судинного ризику [30, 177, 201].

При оцінці загального серцево-судинного ризику також використовується модель оцінки ризику серцево-судинних захворювань PREVENT за допомогою

калькулятора [71, 144, 145]. Оновлена модель прогнозування (SCORE2) для оцінки 10-річного ризику летальних і нефатальних серцево-судинних захворювань у осіб без попередніх серцево-судинних захворювань у віці 40–69 років у Європі [210]. Шкала SCORE 2 – для країни з дуже високим ризиком, якою є Україна. Калькулятор PREVENT призначений для пацієнтів первинної профілактики (без ішемічної хвороби серця, інсульту чи серцевої недостатності) у віці 30-79 років. Калькулятор надає оцінки ризику за 10 років для осіб віком 30-79 років і надає оцінки ризику за 30 років для осіб віком 30-59 років. Рівняння PREVENT були розроблені Науковою консультативною групою з серцево-судинної системи, нирок і обміну речовин Американської кардіологічної асоціації [145].

Моніторинг HbA1c є найкориснішим методом визначення стану метаболічного контролю і єдиним методом отримання інформативних даних, доступних з точки зору їх взаємозв'язку з пізніми мікро- і макроангіопатіями [116, 241]. Однак HbA1c є обмеженим показником, як індикатор стану глікемічного контролю, оскільки він показує середні показники глюкози крові. HbA1c може бути одним з декількох методів оцінки оптимального глікемічного контролю поряд із задокументованою гіпоглікемією, типом лікування, віком пацієнта і якістю життя [136, 197, 199, 200]. На думку вчених, до сьогоднішнього дня була ера HbA1c адже він вважався: головним глікемічним маркером для інтенсифікації терапії, головний глікемічний маркер якості контролю діабету і ефективності лікарських засобів, діагностичний критерій ЦД та різних метаболічних порушень, стандартний маркер ризику розвитку хронічних ускладнень, цільовий показник алгоритму інтенсифікації терапії в клінічній практиці і дослідженнях [80, 88, 124, 195]. Середній рівень глікемії не віддзеркалює справжню ситуацію, не вказує на перенесені гіпоглікемії чи високу варіативність глікемії, точність визначення рівня HbA<sub>1c</sub> може порушуватись при: гемоглобінопатіях, залізодефіцитній анемії, ХХН, захворюваннях печінки, індивідуальної тривалості життя еритроцитів, невідомих генетичних факторах, які приводять до порушення глікації, не надає

повної інформації про контроль діабету порівнюючи з безперервним моніторингом рівня глюкози [87, 141].

Безперервний моніторинг рівня глюкози (CGM, Continuous glucose monitoring) вимірює рівень глюкози в інтерстиціальній рідині. Доступні різноманітні монітори: FreeStyle Libre, Medtronic Enlite, Dexcom G4 Platinum, Dexcom G5 Mobile і Dexcom G6. [94, 150, 180]. Якщо порівняти переваги CGM з перевагами самоконтролю рівня глюкози в крові за допомогою глюкометра, перший має унікальну здатність автоматично вимірювати рівень глюкози в крові кожні п'ять хвилин, що еквівалентно приблизно 288 вимірюванням щодня. Спостерігаються тенденції вимірювання рівня глюкози в режимі реального часу, і пацієнтам можна передавати сповіщення під час підвищення або зниження рівня глюкози, що дозволяє їм негайно вносити зміни до прийому ліків та/або способу життя. Це також може дати пацієнтам уявлення про те, що відбувається, коли вони сплять або зайняті іншими щодennimi справами, [150, 215]. Завдяки новим тенденціям вимірювання рівня глюкози ми можемо точніше визначати варіабельність глікемії а саме амплітуду коливань. Згідно з останніми рекомендаціями при досягненні компенсації ЦД та низької варіабельності глікемії дозволить досягти стратегічних цілей та критерії ефективності лікування ЦД [6, 154, 199, 200, 215]. Традиційний підхід до вимірювання варіабельності глікемії полягає в оцінці амплітуди глікемічних відхилень [155], яка спирається на дані самоконтролю рівня глюкози в крові або на CGM. Середня амплітуда глікемічних відхилень була створена, щоб фіксувати зміни глюкози, пов'язані з прийомом їжі [219], широко використовувалася для оцінки варіабельності глікемії [119, 212]. Використовуються традиційні показники варіабельності глікемії згідно рекомендацій American Diabetes Association: Time below range(TBR): <54 мг/дл (<3 ммоль/л) – за норму вважали <1%; Time below range (TBR): (час нижче діапазону) <69 мг/дл (3,8 ммоль/л) – <4%; Time in range TIR: 70 – 180 мг/дл (3,9–10,0 ммоль/л) – >70%; Time above range (TAR): >181 мг/дл (10,1 ммоль/л) – <25%; Time above range TAR: >250 мг/дл (13,9 ммоль/л) – <5%; Glucose

Variability CV (коєфіцієнт варіації) –  $\leq 36\%$ ; Average Glucose – мета  $< 154$  мг/дл (8,6 ммоль/л); Glucose Management Indicator (GMI) – рівень HbA1c % по CGM – мета  $< 7\%$ ;  $< 8\%$  [102, 108, 153, 167]. Усі значення необхідні для оцінки загального глікемічного контролю [70, 75, 79, 102]. Визначені глікемічні цілі за показниками CGM (АДА, 2023) [71], (рис.1.1).

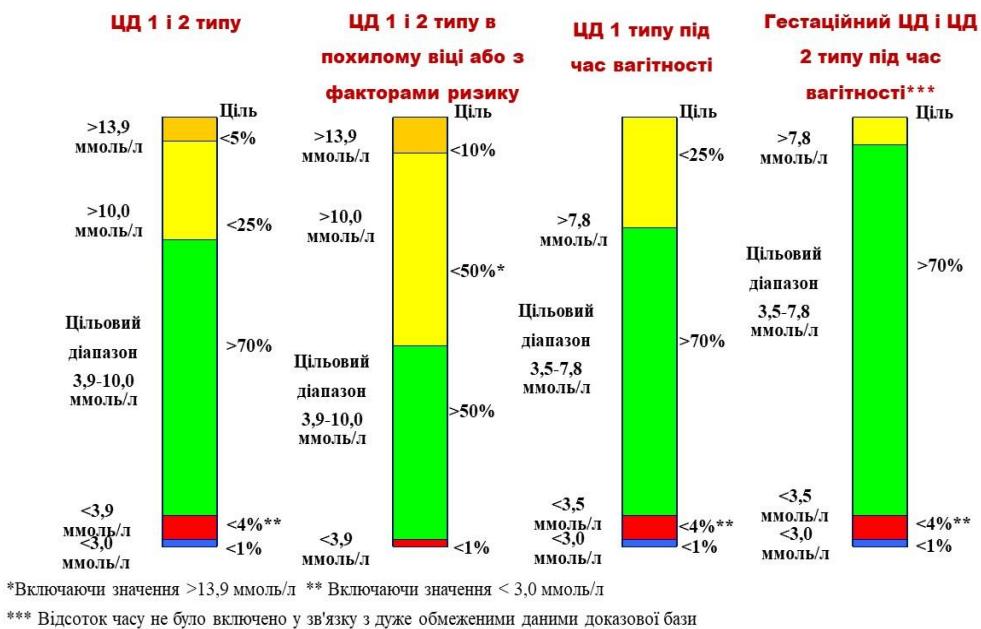


Рис. 1.1. Глікемічні цілі (АДА, 2023)

Поточний аналіз зв’язку TIR з HbA1C у багатьох дослідженнях забезпечує основу для вироблення консенсусу щодо того, яким має бути TIR, отриманий з CGM. Відповідно, цільові відсотки TIR повинні становити  $\sim 65\%$  і  $70\%$  для цільового HbA1C  $\leq 7\%$  і  $\leq 6,5\%$  відповідно. Крім того, терапевтичне втручання вважається ефективним, якщо покращення рівня HbA1C становить  $\geq 0,4\%$ , відповідне збільшення TIR буде  $\sim 5\%$  [71, 225, 226]. Також існує кореляція між TIR і ризиком розвитку ускладнень на кожні 10% зменшення TIR, прогресування ретинопатії збільшується на 64%, мікроальбумінурії - на 40% [14, 76, 163]. CGM відіграє важливу роль при проведенні оцінки ефективності та безпеки лікування, включно з профілактикою розвитку гіпоглікемії, та може бути доцільним для деяких пацієнтів з ЦД 2-го типу [71, 98].

## **1.2. Роль інсулінорезистентності в розвитку метаболічного синдрому**

ІР – це патологічний стан, який характеризується нормальним або підвищеним синтезом інсуліну одночасно із порушенням біологічної чутливості периферійних тканин до його ефектів [83, 183]. Термін ІР синдром використовується для позначення групи аномалій і взаємопов'язаних фізичних наслідків [129]. У 1992 р. E.L. Bierman виділив комплекс основних факторів ризику ССЗ у хворих на ЦД 2 типу, який назвав «чорною скринькою» [81]. До нього увійшли гіперглікемія, окисний стрес, ІР, гіперінсулінемія, дисліпідемія, АГ та порушення гемостазу. У весь цей комплекс чинників у хворих на ЦД у декілька разів прискорює виникнення таких небезпечних проявів атеросклерозу, як ішемічна хвороба серця (ІХС), цереброваскулярна хвороба та хвороба периферичних судин. Інсулінорезистентність вважається найвизначальнішим серед факторів цього кластеру, який одночасно спричиняє виникнення і ССЗ, і ЦД 2-го типу. Термін нечутливості до інсуліну (синонім ІР) вперше використали Н.Р. Hirnsworth і R.B. Kerr у 1939 р. для характеристики невеликого зниження рівня глюкози у відповідь на введення екзогенного інсуліну у хворих на ЦД з ожирінням [131].

Механізм МС є складним і залишається до кінця не з'ясованим. Досі обговорюються питання про те, чи це окремі компоненти МС представляють різні патології чи прояви одного патогенного механізму [133, 164].

Доведено взаємозв'язок ІР з порушенням функціонування мікроелементної гомеостатичної системи. Результати цих досліджень свідчать, що у хворих на МС з ЦД 2 типу ІР асоціюється з зі зниженим рівнем цинку, міді, заліза в сироватці крові. Функціональне значення біологічної ролі мікроелементів (МЕ) розкривається на всіх рівнях життєдіяльності організму: молекулярному, субклітинному, клітинному, тканинному та організму в цілому [50, 51, 120]. Особливість біологічної дії МЕ-металів у тому, що вони активують більшість ферментативних систем в тканинах організму [127], стимулюють процеси тканинного дихання, енергетичного обміну, кровотворення, імунологічні реакції, синтез біологічно активних речовин,

гормонів, метаболізм білків, вуглеводів, ліпідів, нуклеїнових кислот, а також корегують рівень вільно-радикальних процесів в організмі [83, 137, 181].

При абдомінальному ожирінні при МС жирова тканина переважно локалізується в очеревині, екстраперитонеально, в брижі, перипортально. До складу вісцеральної жирової тканини входять білі адipoцити, які містять велику кількість  $\beta$ -адренергічних, кортикостероїдних та андрогенних рецепторів на своїй поверхні. Однак кількість інсулінових та адренергічних рецепторів значно знижена відносно інших тканин організму. При активації симпатоадреналової системи стимулюються зазначені вище рецептори білих адipoцитів, що, в свою чергу, стимулює ліполіз, перекисне окислення ліпідів, при чому у кровотік вивільняється значна кількість вільних жирних кислот та вільних радикалів [21, 239]. Адipoцити синтезують прозапальні цитокіни, підвищують концентрацію лептину в крові, знижують фібролітичні властивості крові. Лептин здатен активізувати симпатоадреналову систему, чим досить часто пояснюють виникнення артеріальної гіпертензії при ожирінні. Лептин – це гормональний пептид, що регулює процеси балансу апетиту та термогенезу. Існує погранична концентрація даного пептиду в плазмі крові (25–30 нг/мл), перевищення якої не супроводжується підвищенням його рівня в головному мозку та спинномозковій рідині [31, 32, 65]. Зменшуючи активність фосфатидилінозинон-3-кінази інсулінових рецепторів, вільні жирні кислоти гальмують транспорт глюкози всередину периферичних клітин (дані механізми здатні пояснити виникнення інсулінерезистентності периферичних тканин). Вільні жирні кислоти, потрапляючи через v. portae в печінку, зменшують поглинання нею інсуліну, що призводить до гіперінсулінемії. Також, вільні жирні кислоти активують глюконеогенез, що призводить до зростання рівня глікемії, також з них синтезуються тригліцериди та холестерин ліпопротеїдів дуже низької густини (ХС ЛПДНГ). За даними Фремінгемського дослідження, при підвищенні маси тіла на 10% рівень холестерину зростає на 0,3 ммоль/л [26]. Тому передача сигналу інсуліну має вирішальне значення для цих тканин. Резистентність до інсуліну сприяє розвитку ЦД2 і є фактором ризику

серцево-судинних захворювань [44, 179, 234, 237]. Численні генетичні компоненти можуть підвищити шанси на те ж саме, і є деякі конкретні медичні обставини, пов'язані з резистентністю до інсуліну [232]. Фактори які підвищують шанси IP: вік від 45 років і більше; підвищення систолічного / діастолічного тиску і підвищення рівня холестерину; наявність гестаційного діабету; інсульт або серцеві захворювання в анамнезі [62]. Крім того, деякі ліки та інші стани здоров'я можуть підвищити ризик [203]. Люди в яких частіше розвивають резистентність до інсуліну: особи, які мають спадкові фактори або фактори, пов'язані зі способом життя, обов'язково можуть мати в подальшому житті резистентність до інсуліну або предіабет [99, 143].

### **1.3. Принципи індивідуалізованого сучасного лікування цукрового діабету 2 типу**

Стандарти медичної допомоги ADA/EASD 2022 та АДА 2023: багатофакторний підхід до зниження ризику ускладнень діабету на основі зміни способу життя та навчання [70, 71]: контроль глікемії, контроль ліпідів крові, контроль АТ, зниження серцево-судинного ризику та нефропroteкція (рис.1.2).



Рис. 1.2. Стандарти медичної допомоги ADA (2023)

Медикаментозне лікування ЦД 2 типу залежить від хронічних ускладнень, їхнього перебігу, наявності супутніх захворювань та особливостей лікування і необхідності корекції маси тіла. Особлива увага звертається на

обрання препаратів із кардіо- та ренопротекторними властивостями, контроль маси тіла і кардіоваскулярних чинників ризику, оскільки основним є зниження кардіоренального ризику в хворих на ЦД 2 типу з високим ризиком АССЗ. Велике значення мають питаннях соціальних детермінант здоров'я, системи охорони здоров'я, особливо – фізичної активності та годин сну. Відсутність належного контролю захворювання часто призводить до розвитку тяжких і загрозливих для життя ускладнень, включаючи ампутації, сліпоту, хронічну хворобу нирок (ХХН), та серцево-судинні захворювання (ССЗ) [125, 170]. Мультиморбідність є реальністю для переважної більшості пацієнтів із ЦД 2 типу. ССЗ вражають приблизно 30% таких осіб [109] і є основною причиною захворюваності та смертності [109, 220]. Отже, комплексний план лікування діабету має обов'язково включати заходи щодо запобігання розвитку та прогресуванню ускладнень [86, 105, 106]. Варто зазначити, що модифікації способу життя все ще залишаються основною лінією в терапії ЦД 2 типу та пов'язаних з ним метаболічних порушень таких як ожиріння та НАЖХП.

У систематичному огляді та метааналізі 19 проспективних досліджень Schlesinger і співавт. повідомили, що дотримання здорового способу життя (наприклад, переважно сприятлива дієта, фізична активність, відмова від куріння, помірне споживання алкоголю та нормальна вага) знижує ризик розвитку ЦД 2 типу на 78% (оцінено 14 досліджень) і смертності на 57% (оцінено 5 досліджень) порівняно з низьким рівнем дотримання здорового способу життя. Зниження ризику розвитку ЦД 2 типу на 32% (від 28 до 36%) і смертності на 21% (від 15 до 26%) можна пояснити дотриманням кожного додаткового чинника здорового способу життя [84, 113, 115, 209]. Навчання та підтримка самоконтролю є ключовими для того, щоб допомогти пацієнтам досягти хороших результатів контролю захворювання [47, 71, 73, 240].

Довготривала терапія ЦД типу 2 на основі інтенсивного контролю традиційними препаратами (похідні сульфонілсечовини, тіазолідиндіони, інсулін та ін.) лімітується певною мірою виникненням надлишкової маси тіла, а досягнення компенсації вуглеводного обміну, особливо такої, яка незначно

перевищує цільові рівні для HbA<sub>1c</sub> – підвищеннем ризику виникнення гіпоглікемічних реакцій [ 96, 173, 217]. З іншої боку, більшість препаратів для лікування ожиріння навіть не виводяться у виробництво через їх побічні реакції [97, 139, 140, 194]. Цілі лікування ЦД 2 типу з МС: профілактика ускладнень, оптимізація якості життя [104, 111].

Збільшення пройденої дистанції лише на 500 кроків/день пов'язують зі зниженням серцево-судинних ускладнень та смертності з усіх причин на 2-9%. Жвава ходьба протягом 5-6 хвилин на день дозволяє збільшити тривалість життя на 4 роки. Необхідно заохочувати помірну фізичну активність  $\geq 150$  хв/тиждень(із залученням великих груп м'язів, ритмічну) або інтенсивну фізичну активність  $\geq 75$  хв/тиждень  $\geq 3$  дні/тиждень, максимум 2 дні поспіль [104]. Фізичні вправи відіграють головну роль у глікемічному контролі у хворих, які страждають на цукровий діабет 2 типу [23, 40, 54, 55]. Зменшення резистентності до інсуліну й підвищення його чутливості можуть бути реакцією на окремі фізичні навантаження, а не результатом тривалих змін, обумовлених фізичними навантаженнями [23, 54, 55]. На думку багатьох дослідників, збільшення фізичного навантаження супроводжується підвищенням вмісту глюкагону, катехоламінів, соматотропного гормону, кортизолу і зниженням рівня інсуліну в плазмі і [5, 18, 19, 49]. Як наслідок, підвищуються ліполіз і глікогеноліз, необхідні для енергетичного забезпечення фізичної діяльності, що є надзвичайно важливим для хворих на цукровий діабет 2-го типу.

При лікуванні цукрового діабету 2 типу необхідно використовувати методи, які включають дієтотерапію і фізичні навантаження, тому що більшість хворих на ЦД 2-го типу мають надлишок маси тіла та ожиріння. Дієтичне харчування повинне призначатись постійно паралельно з необхідним медикаментозним лікуванням та обов'язковим навчанням хворого, здійсненням самоконтролю за станом вуглеводного обміну [13, 22, 34, 56, 57, 111]. Дієтотерапія залишається одним з основних методів лікування цукрового діабету [187, 188, 236]. Сучасні дослідження продемонстрували, що різноманітні плани харчування (низьковуглеводна, середземноморська,

вегетаріанська, структурований низькокалорійний план харчування із заміною продуктів, скандинавський режим харчування) можуть бути ефективно і безпечно використані для досягнення зниження маси тіла у хворих на ЦД 2 типу. На сьогоднішній день не було доведено переваг для будь-якого певного дієтичного раціону [131-138].

Метформін – традиційно рекомендується в якості терапії, що знижує рівень глюкози першої лінії при діабеті 2 типу, через його високу ефективність при зниженні HbA1c, мінімальний ризик гіпоглікемії при використанні в якості монотерапії, потенціал для деякої скромної втрати ваги, хороший профіль безпеки, низька вартість [104]. Клініцисти мають понад 60 років досвіду використання метформіну, тому його переваги та недоліки добре вивчені [149, 162, 222]. Метформін є економічно обґрунтованим варіантом зниження рівня глікемії, пов’язаним із втратою ваги та меншою кількістю епізодів гіпоглікемії порівняно з інсуліном або препаратами сульфонілсечовини [86, 105, 106]. Існують дані, які свідчать про користь метформіну для серцево-судинної системи в пацієнтів з інфарктом міокарда [71, 126, 169].

Сульфонілсечовина – висока ефективність, що знижує рівень глюкози, недорога і доступна. Гетерогенна група - сульфонілсечовини з меншим ризиком гіпоглікемії, які будуть обрані при розгляді для терапії. Немає різниці у частоті MACE у пацієнтів з високим кардіо-васкулярним ризиком ризиком, які отримували глімепірид або лінагліптин [104].

Тіазолідиніони – висока ефективність, що знижує рівень глюкози, стійкість глікемічного ефекту. Сприятливі ефекти спостерігаються при застосуванні піоглітазону. Побічні ефекти (наприклад, збільшення ваги, затримка рідини) можна пом’якшити шляхом оптимізації стратегій дозування (наприклад, використання менших доз) та поєднання терапії з іншими препаратами (інгібітори натрій залежного ко-транспортера глюкози 2 типу, агоністи глюкагоноподібного пептиду 1 (агГПП-1), які сприяють схудненню та екскреції натрію [104].

Інгібітори натрій залежного ко-транспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2) – глюкозознижуючий механізм дії: зменшити ниркову тубулярну реабсорбцію глюкози. Профіль клінічної ефективності: від середнього до високого рівня глюкози, нижча при нижчому рівні рШКФ; низький притаманний ризик гіпоглікемії; проміжна втрата ваги. Кардіorenальні ефекти: продемонстровані захисні ефекти у досліджуваних популяціях досліджень: зменшення основних побічних серцево-судинних подій; зниження загальної смертності від ССЗ (з неоднорідністю в розрізі класу); зниження ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності; зниження ризику ниркових результатів. Підвищення довіри до питань безпеки, що цікавлять [104, 111, 146, 172, 202, 211]. Висновки та рекомендації ADA/EASD 2022 щодо використання іНЗКТГ-2: людей з ХХН іНЗКТГ-2 та агГПП-1 знижують ризик МАСЕ незалежно від рШКФ; у людей з ХХН іНЗКТГ-2 також знижує ризики розвитку СН та результатів нирок (включаючи кінцеву стадію захворювання нирок); людей з ХХН та  $\text{рШКФ} \geq 20 \text{ мл/хв}/1,73 \text{ м}^2$  слід розпочати іНЗКТГ-2 з доведеною користю для зниження ризику МАСЕ, СН та ниркових результатів; якщо таке лікування не переноситься або протипоказане, можна розглянути можливість агГПП-1 з доведеною користю для результатів ССЗ [104].

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пертиду 1 – глюкозознижуючий механізм дії: збільшення секреції глюкозозалежного інсуліну та пригнічення глюкагону, уповільнення спорожнення шлунка, приборкання глікемічних приростів після їжі, зниження апетиту, споживання калорій та маси тіла. Профіль клінічної ефективності: висока та дуже висока ефективність, що знижує рівень глюкози, низький ризик гіпоглікемії; проміжна до високої втрата ваги. Кардіorenальні ефекти: кардіопротекторні, з доказами зменшення основних несприятливих серцево-судинних подій, смертельного або несмертельного інфаркту міокарда, смертельного або несмертельного інсульту, смертності з будь-яких причин, композитного результату нирок, спричиненого макроальбумінурією. Підвищення впевненості щодо сфер безпеки [104, 111].

Інсулін – перевага зниження глюкози дозозалежним способом, здатним усунути будь-який рівень глікемії. Клінічний профіль: висока та дуже висока глікемічна ефективність; підвищений ризик гіпоглікемії та збільшення маси тіла; нейтральний кардіоренальний профіль. Ефективність та безпека значною мірою залежать від освіти та підтримки для полегшення самоменеджменту. Важливість відповідності інсуліну фізіологічній потребі [45, 104].Хоча дослідження ACCORD показало, що інтенсивна цукрознижуvalьна терапія не забезпечує статистично значущого зниження несприятливих серцево-судинних наслідків, новіші дослідження продемонстрували зв'язок між зниженням HbA1c і зменшенням частоти серцево-судинних подій (переважно завдяки використанню препаратів, які сприяють зменшенню ризику гіпоглікемії) [69, 85, 92, 123, 132, 185, 241]. Потрібно враховувати, що епізоди тяжкої гіпоглікемії, які іноді можуть виникати внаслідок жорсткого контролю цільових показників глікемії, є доволі сильним предиктором несприятливих серцево-судинних подій і смертності [128]. Проте деякі метааналізи та довгострокові спостереження свідчать про помірне зниження ризику певних макросудинних подій у пацієнтів, які довгостроково отримували інтенсивну цукрознижуvalьну терапію [222].

Основною причиною захворюваності та смертності пацієнтів із ЦД 2 типу є атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АССЗ) [70]. У разі діагностики АССЗ варто віддавати перевагу цукрознижуvalьній терапії, яка не тільки зменшує рівень HbA1c, але й дає змогу контролювати АССЗ та запобігати їх подальшому прогресуванню, знижувати ризик госпіталізації через СН і захворювання нирок, а також смертність пацієнтів.

Згідно рекомендацій консенсусу ADA/EASD 2022, людей з встановленим ССЗ слід використовувати агГПП-1 з доведеною користю для зменшення MACE (MACE = основні несприятливі серцево-судинні події) або іНЗКТГ-2 з доведеною користю для зменшення MACE та СН та покращення результатів роботи нирок. У людей без встановленого ССЗ, але з кількома серцево-судинними факторами ризику (такими як вік  $\geq 55$  років, ожиріння, гіпертонія,

куріння, дисліпідемія або альбумінурія), агГПП-1 з доведеною користю може бути використаний для зменшення MACE або іНЗКТГ-2 з доведеною користю може бути використаний для зменшення MACE і серцевої недостатності та поліпшення результатів роботи нирок [104, 111].

Контроль системних ефектів ЦД 2 типу повинен бути основною метою лікування пацієнтів. Хоча традиційно основною метою у лікуванні діабету був контроль глюкози, пацієнти з ЦД 2 типу потребують більш комплексної стратегії лікування для контролю проблем з боку серця-нирок-обміну речовин.

Міждисциплінарний підхід, орієнтований на пацієнта, повинен застосовуватись з урахуванням рекомендацій на основі свідчень для поліпшення результатів лікування пацієнтів, якості життя та виживаності CVOT, дослідження з оцінки серцево-судинних результатів [71, 134] (рис.1.3).



Рис. 1.3. Застосування цукрознижуvalьних препаратів для лікування ЦД 2-го типу (адаптовано АДА).

Таким чином, хоча традиційні методи лікування на сьогоднішній день найчастіше застосовуються, але в останні роки проводиться інтенсивне дослідження, спрямоване на виявлення альтернативних методів лікування.

Один із таких є трансплантація підшлункової залози,  $\beta$ -клітин чи стовбурових клітини для відновлення інсулюносекреторної структури [159,

207,213]. Прикладами інших терапевтичних альтернатив, які застосовуються частіше на експериментальному рівні, ніж у загальній практиці, є трансдиференціація (репрограмування) β-клітин [147], вірусна терапія з використанням лентивірусів або аденовірусів, а також ліпосомна інкапсуляція ДНК генів, що кодують інсулін, з наступною таргетною доставкою до клітин-мішеней, таких органів як підшлункова залоза, печінка, адipoцити та м'язи [157, 221]. Однак дані методи терапії є дорогими і передбачають наявність високоспеціалізованих лабораторій та лікарень, тому не доступні для всього населення; тому великий інтерес представляє розробка більш простих методів терапії, які дозволяють краще керувати симптомами ЦД 2 типу та запобігати появі супутніх захворювань. Однією з потенційних стратегій для ад'юvantної терапії ЦД 2 типу та асоційованих захворювань є терапевтичне маніпулювання мікробіотою кишечника. По-перше, ця терапія безпечно, з мінімальною кількістю побічних ефектів, добре переноситься та підходить для тривалого застосування; по-друге, може впливати на масу тіла, обмін глюкози та жиру, покращувати чутливість до інсуліну та зменшувати системне хронічне запалення [152].

#### **1.4. Роль природних і преформованих фізичних факторів в умовах санаторно-курортного лікування у хворих на ЦД 2 типу з МС**

Упродовж останніх років актуальними є реабілітаційні та профілактичні напрями медицини. Зокрема, медична реабілітація передбачає комплексний підхід, що включає виявлення та зміцнення компенсаторних механізмів, корекції загальної резистентності організму та імунітету, способи прискорення реституції, стимуляції репаративно-регенеративних процесів. У зв'язку із цим, використання мінеральних лікувальних вод для медичної реабілітації, профілактики захворювань та оздоровлення населення набуло широкого розповсюдження. На курортах України використовуються мінеральні води різної біологічної активності, мікробного ценозу, хімічного складу [27, 60].

Дочірнє підприємство (ДП) «Санаторій «Моршинкурорт» приватного акціонерного товариства (ПрАТ) «Укрпрофоздоровниця» знаходиться в центрі відомого в Україні та за її межами бальнеологічного курорту Моршин, серед тисячі гектарів екологічно чистих Карпатських лісів [8, 60]. Становленню та розвитку ДП «Санаторій „Моршинкурорт“» сприяли його головні лікувальні чинники – джерела мінеральних вод (розсоли) № 1, 4, 6 [28]. Провідні вчені України ще із середини минулого століття активно займалися вивченням лікувальних властивостей мінеральних вод курорту Моршин. Знаменитий уродженець Станіслава, визначний учений-медик, фармацевт та гуманіст XIX століття Теодор Торосевич (1789-1876) [11]. Світову славу вченого аналітика-хіміка принесло Т. Торосевичу багаторічне вивчення цілющих властивостей мінеральних вод Галичини, Буковини та Східної Польщі [9, 17]. Його наукові роботи було опубліковано у фахових журналах у Львові, Відні, Krakovi, Varshawi, Berlini. Вільно володіючи кількома європейськими мовами, автор успішно доносив до загалу результати своїх досліджень. Вчені титули Теодора Торосевича почесного та дійсного члена 15 зарубіжних і галицьких наукових товариств вражають. Даний йому провидінням через знаний родовід представників вірменської громади міста межиріч Бистриць Теодора Торосевича заслужено вважають батьком бальнеології в Галичині [11]. Академік Національної академії медичних наук України, професор Пиріг Л.А., починав Свій науковий шлях у Моршині. Він працював заступником головного лікаря санаторію «Мармуровий палац» і опублікував низку наукових досліджень і книгу «Курорт Моршин» (1965), у яких висвітлив застосування мінеральних вод курорту в гастроenterології [36]. Д. мед. н., професор Івано-Франківського національного медичного університету (ІФНМУ) Середюк Н.М. зробив великий внесок у розвиток курорту, він довів лікувальні властивості мінеральних вод курорту при виразковій хворобі та хронічному гепатиті і на підставі цих досліджень захистив кандидатську та докторську дисертації [24]. Д. мед. н., професор ІФНМУ Міщук В.Г. зробив значний внесок у становлення курорту, наукові праці присвятив вивченю ефективності мінеральних вод у

лікуванні хронічного панкреатиту та хронічного гастриту у своїй кандидатській та докторській дисертаціях, опублікував монографію «Мінеральні води України», методичні рекомендації «Медична реабілітація в санаторно-курортних закладах України» [60].

На сучасному етапі активну участь у вивчені лікувальних та профілактичних чинників ДП «Санаторій «Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця» беруть науковці декількох кафедр Івано-Франківського національного медичного університету: внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології ім. академіка Е.М. Нейка, внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, ендокринології, урології. Такий міждисциплінарний підхід сприятиме якісній, своєчасній та повноцінній реабілітації пацієнтів. Це забезпечує ефективне впровадження результатів досліджень з урахуванням основних тенденцій розвитку сучасної науки [38, 39, 59, 198].

Науковці сучасності продовжують розширювати показання до застосування мінеральних вод курорту Моршин. Нещодавно в Українському НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України було проведено експериментальне дослідження, яке показало позитивний вплив мінеральних вод курорту Моршин на лікування неалкогольної жирової хвороби печінки, а саме мінеральна вода джерела № 6 має позитивний вплив на структурно-функціональну характеристику печінки, що визначається в різкому послабленні чи зникненні ознак жирової інфільтрації, зменшенні ознак дистрофії гепатоцитів та відновленні рівномірної активності ферментів за всім зрізом часточки [1, 4, 12, 15, 33]. Загалом показання до застосування мінеральних вод досить широкі і доведені численними дослідженнями [2, 3, 8, 15, 28, 60].

Значно розширює діапазон дії лікувальних властивостей курорту та створює умови для розвитку його як поліфункціонального рекреаційного комплексу джерело № 4. Вода цього джерела за мінералізацією близька до дощової (0,17 г/л), за хімічним складом – гідрокарбонатно-кальцієва. Крім зазначених інгредієнтів, до її складу входять калій, натрій, магній, залізо, сульфати [1]. Крім цього, вода радіоактивна, з постійним вмістом родону і

підвищеним вмістом розчиненого кисню. Лікувальні властивості мінеральної води джерела № 4 ґрунтуються на правильній кристалічній будові та особливостях її хімічного мікробного складу фізіологічної дії: низька мінералізація, слабка радіоактивність, високий вміст органічного вуглецю, азоту, специфічна мікрофлора, вплив на енергетичний обмін, розподіл води в організмі, обмін іонів натрію і калію, на парціальні процеси в нирках [28, 60]. Вода цього мінерального джерела має низку таких властивостей: нормалізуюче впливає на функціональний стан нирок; сприяє олуженню сечі, вимиванню солей та відходженням дрібного каміння, зменшує небезпеку каменеутворення та попереджує літогенність сечі; виводить радіонукліди; стимулює перебіг окислювальних процесів у тканині печінки; має сечогінну, спазмолітичну, знеболювальну дію; усуває запальний процес у нирках, сечовидільних шляхах; покращує клубочкову фільтрацію, канальцеві секрецію та реабсорбцію в нирках[3].

Найкращий та найдовготриваліший ефект у лікуванні на курорті Моршин – це поєднання внутрішнього вживання моршинської мінеральної води з іншими лікувальними факторами курорту. Прийом процедур у бальнеолікарні – це одна з основних складових комплексного санаторно-курортного лікування [2, 60]. Мінеральні (хлоридно-натрієві) та мінерально-комбіновані ванни – це водолікувальні процедури, при яких на організм пацієнта здійснює температурний, механічний і хімічний вплив мінеральна вода та розчинені в ній лікувальні засоби, суміші або відвари трав. Мінеральна ванна і розчинені в ній лікувальні речовини (хвоя, бішофіт, валеріана, йодобром та інші добавки) мають стимулювальну і зміцнюювальну дію, знімають м'язові й суглобові болі, здійснюють регулювальний вплив на функціональний стан центральної нервової системи, викликають імунологічну перебудову в організмі, змінюють перебіг обмінних процесів, покращують тонічні властивості венозної стінки й мікроциркуляцію та гемодинаміку у внутрішніх органах, сприяють покращенню відтоку крові з кінцівок при венозному застої, сприяють розслабленню гладких м'язів органів травлення, тим самим покращують

моторно-евакуаторну функцію травного тракту [53, 60]. Мінеральні ванни мають терапевтичну дію: судинорозширювальну, метаболічну, імуностимулювальну, протизапальну [25, 42, 60].

Таким чином, лікувальні та оздоровчі чинники ДП «Санаторій Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця» мають високу терапевтичну цінність, медичну та соціально-економічну ефективність. Необхідне проведення подальших досліджень ефективності й лікувальних властивостей мінеральних вод Моршинського родовища при цукровому діабеті та розширення показань до їх застосування, впровадження нових реабілітаційних напрямів, що сприятиме превентивному й персоналізованому підходу до кожного пацієнта.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### **2.1. Клінічна характеристика хворих**

Науково-дослідна робота виконувалася на базі комунального неприбуткового підприємства «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», на базі Дочірного підприємства (ДП) «Санаторій «Моршинкурорт» приватного акціонерного товариства (ПрАТ) «Укрпрофоздоровниця», кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету та міжкафедральної імуноферментної лабораторії (кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені академіка Є.М Нейка), Центру біоелементології ІФНМУ у період з 2020 по 2023 рр.

Дослідження визначене як відкрите, контролюване, порівняльне, у паралельних групах. Було обстежено 120 хворих на ІД 2 типу з МС. Діагноз виставляли на підставі скарг, анамнезу, даних фізикального обстеження та результатів загально-клінічних та лабораторних методів обстеження на основі Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» (2012) [52] та відповідно до настанов Американської діабетологічної асоціації [70].

Для виявлення ознак МС в обстежених осіб використовувались критерії Міжнародній Діабетичної Федерації (International Diabetes Federation/IDF, 2005 р.) [66.]. До характерних ознак МС відносять наявність ожиріння центрального типу з визначенням окружності талії (см) для європейців  $>94$  см у чоловіків,  $>80$  см у жінок; плюс наявність будь-яких двох критеріїв з чотирьох наведених нижче: підвищений рівень ТГ:  $> 1,7$  ммоль/л, або проведення специфічної гіполіпідемічної терапії; знижений рівень ХС ЛПВГ  $< 1,03$  ммоль/л у чоловіків і  $< 1,29$  ммоль/л у жінок, або проведення гіполіпідемічної терапії; АГ (рівень систолічного АТ  $> 130$  мм рт. ст. або рівень діастолічного АТ  $> 85$  мм. рт. ст.), або гіпотензивна терапія з приводу раніше діагностованої АГ; підвищений

рівень глюкози в плазмі крові натщесерце  $>5,6$  ммол/л або раніше діагностований ЦД 2-го типу.

Критеріями включення в дослідження були: хворі на ЦД 2 типу з МС в стадії субкомпенсації та декомпенсації без кетозу. Наявність індивідуальної згоди пацієнта на проведення дослідження.

Критерії виключення:

1. Наявність супутньої патології, яка не передбачена протоколом і може впливати на інтерпретацію даних.
2. Цукровий діабет 1 типу.
3. Наявність у хворих нейропсихічної патології, яка може впливати на комплайенс між пацієнтом та лікарем.
4. Наявність у пацієнтів супутньої патології, яка є протипоказанням до фізичного навантаження та природних та преформованих чинників:
  - ✓ ЦД 2 типу у стадії декомпенсації з кетозом, кетоацидозом.
  - ✓ Артеріальна гіпертензія з систолічним тиском понад 180 мм.рт.ст.
  - ✓ Прогресуюча діабетична проліферативна ретинопатія.
  - ✓ Хронічна хвороба нирок III А, III Б, IV та V стадій з макроальбумінурією та зниженням ШКФ нижче 60 мл/хв
  - ✓ Порушеннями серцевого ритму у вигляді фібриляції передсердь та шлуночкової екстрасистолії III-V класу (B. Lown i M. Wolf).
  - ✓ IХС (нестабільна стенокардія та стенокардія напруги III-IV ФК)
  - ✓ ХСН вище II ФК за класифікацією Нью-Йоркської Асоціації серця (NYHA).
  - ✓ Вади клапанів серця та їх дегенеративні зміни.
  - ✓ Хронічне обструктивне захворювання легень та бронхіальна астма.
  - ✓ Онкопатологія та вагітність.
  - ✓ Всі захворювання в гострій стадії.
5. Хронічний алкоголізм/ наркоманія.
6. Захворювання печінки алкогольної, вірусної, токсичної етіології; неалкогольний стеатогепатит зі стійким підвищенням рівнів печінкових трансаміназ у 3 рази.

7. Хворі з підвищеною чутливістю до будь-яких із компонентів запропонованих препаратів, що використовуються в дослідженні.
8. Пацієнти, що беруть участь в інших дослідженнях протягом останнього місяця чи на теперішній час.
9. Відмова пацієнтів від участі в дослідженні.

Усіма учасниками дослідження була підписана інформована згода. Дизайн дослідження затверджений комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (Комісія з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету, протокол № 117/20 від 19.11.20). Робота проводилась у відповідності із етичними принципами щодо досліджень за участю людей (Гельсінська декларація) [7], положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP – good clinical practice) та чинним законодавством України як відкрите, контролюване, порівняльне дослідження у паралельних групах.

ІМТ від 18,5 кг/м<sup>2</sup> до 24,9 кг/м<sup>2</sup> оцінювали як нормальну масу тіла , від 25,0 кг/м<sup>2</sup> до 29,9 кг/м<sup>2</sup> – як надмірна маса тіла, від 30,0 кг/м<sup>2</sup> до 34,9 кг/м<sup>2</sup> – ожиріння I ступеня, від 35,0 кг/м<sup>2</sup> до 39,9 кг/м<sup>2</sup> - як ожиріння II ступеня, 40,0 та вище – як ожиріння III ступеня [16].

Відповідно до структури роботи у контролюваному клінічному дослідженні хворих на ЦД 2 типу з МС використовували елементи типологічної вибірки (стратифікаційної рандомізації). Включення пацієнта до групи хворих, які отримували те чи інше лікування проводили методом «послідовних номерів», використовуючи таблицю випадкових чисел. Відповідно до поставленої мети була розроблена структура дослідження і проведений розподіл обстежених пацієнтів за групами (рис. 2.1). Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. На першому етапі дослідження пацієнти будуть розподілені наступним чином: практично здорові особи (ПЗО); проведено розподіл хворих на ЦД 2 типу з МС та без ознак МС в залежності від наявності НАЖХП: 1А група на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП – 40 хворих, 1В група без НАЖХП– 32 хворих; 2А група

хворих на ЦД 2 типу без МС з НАЖХП – 26 хворих, 2В група без НАЖХП – 22 хворих(рис.2.1).



Рис. 2.1. Розподіл обстежених пацієнтів на першому етапі дослідження за групами

На другому етапі для вивчення ефективності застосованої терапії відновного лікування та реабілітації пацієнти були розподілені наступним чином (рис. 2.2.):

1 А1 група – пацієнти на ЦД з МС та НАЖХП, які отримували базову терапію, відповідно настановам (n=15);

1 В1 група – пацієнти на ЦД з МС без НАЖХП, які отримували базову терапію, відповідно настановам (n=15);

1 А2 група – пацієнти на ЦД з МС та НАЖХП, які отримували відновне лікування та реабілітацію на базі ДП санаторій «МОРШИНКУРОРТ» ПрАТ «Укрпрофоздоровниці» на фоні базової терапії, відповідно настановам (n=25);

1 В2 група – пацієнти на ЦД з МС без НАЖХП, які отримували відновне лікування та реабілітацію на базі ДП «Санаторій «Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця» на фоні базової терапії, відповідно настановам (n=17).

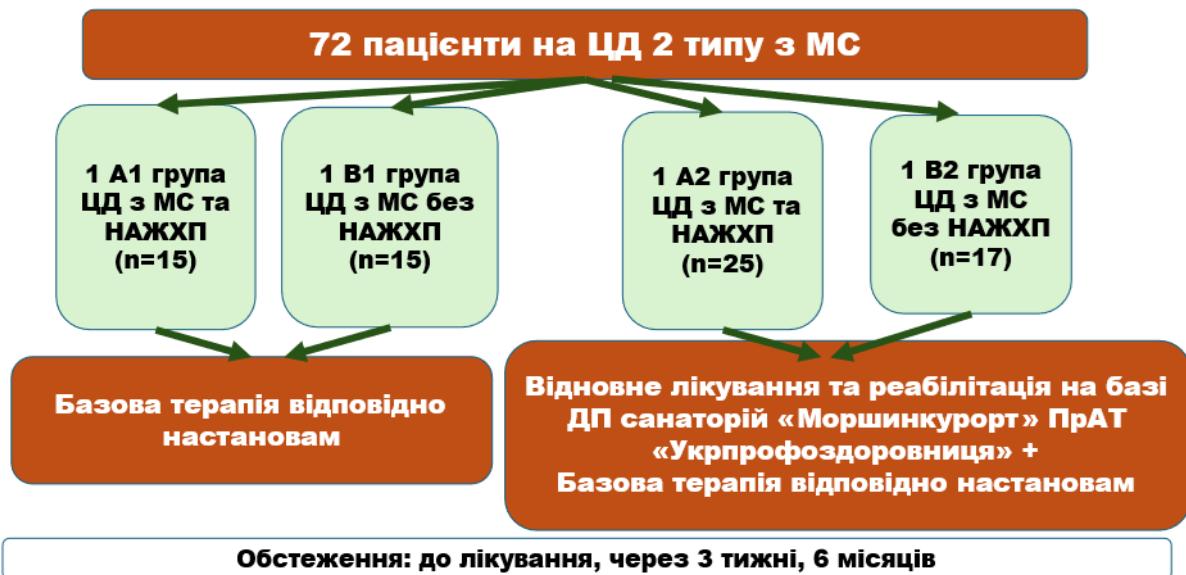


Рис. 2.2. Розподіл обстежених пацієнтів на другому етапі дослідження за групами

Базова терапія, відповідно настановам (наказу МОЗ України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» № 1118 від 21.12.2012 [52]; настанов Американської діабетологічної асоціації - «American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes» [70]; для всіх підгруп включала: модифікація способу життя; раціональне дієтичне харчування; аеробну активність з помірною інтенсивністю (ходьба 150 хвилин/тиждень); базове лікування – цукрознижуvalьна терапія, відповідна настановам.

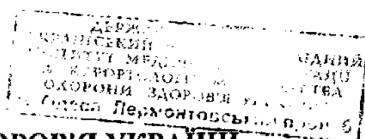
Відновне лікування та реабілітація на базі ДП «Санаторій Моршінкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця» включало: лікування мінеральною розведеною лікувальною водою, що є продуктом розведення розсільних вод свердловини № 3-к Нинівського родовища с. Горішне Стрийського району Львівської області підземними водами джерела № 4 м. Моршин до мінералізації 3,0-4,0 г/дм<sup>3</sup> (рис. 2.3.) за планом медичного лікування: по 100 мл. за 45 хв до їжі 3 рази на день, пити в нормальному режимі впродовж 21 дня. ГСТУ 42.10.02-96 "Води мінеральні лікувальні. Технічні умови: «Загальна мінералізація» 3,0-4,0 г/дм<sup>3</sup>; сульфат-іони – 1,70-2,30 г/дм<sup>3</sup>;

хлорид-іони – 0,25-0,45 г/дм<sup>3</sup>, гідрокарбонат-іони – не більше 0,15 г/дм<sup>3</sup>; іони натрію і калію – 0,80-1,20 г/дм<sup>3</sup>; магній-іони – 0,06-0,12 г/дм<sup>3</sup>; кальцій-іони – не більше 0,10 г/дм<sup>3</sup>; хром – не більше 0,50 мг/дм<sup>3</sup>; цинк – не більше 5,0 мг/дм<sup>3</sup>, свинець – не більше 0,10 мг/дм<sup>3</sup>; ртуть - не більше 0,02 мг/дм<sup>3</sup>; селен – не більше 0,05 мг/дм<sup>3</sup>; ванадій - не більше 0,40 мг/дм<sup>3</sup>; мідь – не більше 1,0 мг/дм<sup>3</sup>; кадмій – не більше 0,01 мг/дм<sup>3</sup>; нітрати – не більше 50,0 мг/дм<sup>3</sup>; нітрати – не більше 2,0 мг/дм<sup>3</sup>; фтор – не більше 16,0 мг/дм<sup>3</sup>; миш'як – не більше 1,50 мг/дм<sup>3</sup>; феноли – не більше 0,10 мг/дм<sup>3</sup>; уран – не більше 1,80 мг/дм<sup>3</sup>; радій – не більше 5,0 x 10<sup>-7</sup> мг/дм<sup>3</sup>; органічні речовини (в розрахунку на вуглець, С орг.) – не більше 30,0 мг/дм<sup>3</sup>.

Бальнеологічне лікування включало мінеральною розведеною лікувальною водою, що є продуктом розведення розсільних вод свердловини № 2-к Нинівського родовища с. Горішне Стрийського району Львівської області підземними водами джерела № 4 м. Моршин до мінералізації 9,0-12,0 г/дм<sup>3</sup> (рис.2.4.) тривалістю до 15 хв, температурою 36-38 градусів С через день № 10. ГСТУ 42.10.02-96 «Води мінеральні лікувальні».

Загально-клінічні обстеження: збір скарг, анамнезу хвороби та життя, оцінка об'єктивного статусу, антропометрія, лабораторні обстеження – глюкоза крові натще, постпрандіальна глікемія, біохімічний аналіз сироватки крові проводили через 3 тижня лікування та 6 міс спостереження.

Рівень глікованого гемоглобіну, ліпідограму, органоспецифічні ферменти (аргіназа, холінестераза, лужна фосфатаза, лактатдегідрогеназа); рівень есенціальних мікроелементів (цинку, міді, заліза, кобальту) в сироватці крові; рівень ендогенного інсуліну в сироватці крові, оцінку якості життя із використанням опитувальника EuroQol – 5D проводили через 6 міс спостереження.



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ДУ "Український науково-дослідний інститут**  
**медичної реабілітації та курортології МОЗ України"**  
 65014, м. Одеса, Лермонтовський пр., 6  
 Телефони: директор (048) 728-06-53, тел/факс: заст. директора 728-62-41,  
 Тел/факс 728-62-41, e-mail: mrik@kurort.odessa.net

### Медичний (бальнеологічний) висновок

від 28 лютого 2012 р. № 357

Надано: ДП "САНАТОРНО-КУРОРТНИЙ КОМПЛЕКС "МОРШИНКУРОРТ"  
 82482 Львівська область, м. Моршин, Паркова площа, 3, тел. (03260) 62370

(назва організації, установи, підприємства, юридичні особи, адреса, службовий телефон, факс)

Об'єкт випробувань **Мінеральна розведена лікувальна вода, що є продуктом розведення розсільних вод свердловини № 3-к Нинівського родовища с. Горішнє Стрийського району Львівської області підземними водами джерела № 4 м. Моршин до мінералізації 3,0 - 4,0 г/дм<sup>3</sup>.**

Місцезнаходження **Львівська область, Стрийський р-н, с. Горішнє**

Сфера застосування та реалізації об'єкта **Санаторно-курортна галузь, використання у лікувальній практиці при внутрішньому застосуванні**

Медичний (бальнеологічний) висновок видано на підставі: звітів про НДР: "Медико-біологічна оцінка якості та цінності мінеральних розведених вод різних сольових концентрацій, які отримано на основі розведення підземних розсолів свердловини № 3-к с. Горішнє Стрийського району Львівської області" – Витяг з Протоколу Вченої ради УкрНДІМРтАК від 07.06.11 р., № 12;

"Дослідження динаміки клініко-функціональних показників у хворих з найбільш розповсюженими захворюваннями під впливом внутрішнього застосування мінеральної розведеній води свердловини № 3-к с. Горішнє Стрийського району Львівської області" – Витяг з Протоколу Вченої ради ДУ "УкрНДІМРтАК МОЗ України" від 28.02.12 р., № 5

Об'єкт повинен відповідати таким вимогам щодо безпечності для здоров'я людини:  
 ГОСТУ 42.10.02-96 "Води мінеральні лікувальні. Технічні умови": Загальна мінералізація 3,0 – 4,0 г/дм<sup>3</sup>; сульфат-іони – 1,70–2,30 г/дм<sup>3</sup>; хлорид-іони – 0,25–0,45 г/дм<sup>3</sup>; гідрокарбонат-іони – не більше 0,15 г/дм<sup>3</sup>; іони натрію і калію – 0,80–1,20 г/дм<sup>3</sup>; магній-іони – 0,06–0,12 г/дм<sup>3</sup>; кальцій-іони – не більше 0,10 г/дм<sup>3</sup>; хром – не більше 0,50 мг/дм<sup>3</sup>; цинк – не більше 5,0 мг/дм<sup>3</sup>; свинець – не більше 0,10 мг/дм<sup>3</sup>; ртуть – не більше 0,02 мг/дм<sup>3</sup>; селен – не більше 0,05 мг/дм<sup>3</sup>; ванадій – не більше 0,40 мг/дм<sup>3</sup>; мідь – не більше 1,0 мг/дм<sup>3</sup>; кадмій – не більше 0,01 мг/дм<sup>3</sup>; нітрати – не більше 50,0 мг/дм<sup>3</sup>; нітрати – не більше 2,0 мг/дм<sup>3</sup>; фтор – не більше 10,0 мг/дм<sup>3</sup>; міш'як – не більше 1,50 мг/дм<sup>3</sup>; феноли – не більше 0,10 мг/дм<sup>3</sup>; уран – не більше 1,80 мг/дм<sup>3</sup>; радій – не більше 5,0 x 10<sup>-7</sup> мг/дм<sup>3</sup>; органічні речовини (в розрахунку на вуглець, С орг.) – не більше 30,0 мг/дм<sup>3</sup>.

Загальне мікробне число – не більше 100 КУО/см<sup>3</sup>; кількість бактерій групи кишкових паличок ( колі-індекс ) – не більше 3 КУО/дм<sup>3</sup>; синьоганічна паличка (*Pseudomonas aeruginosa*) – не допускається в 1 дм<sup>3</sup>.

(за основними фізико-хімічними показниками, за медичними критеріями безпеки для здоров'я людини/ показниками, за граничнопустимими рівнями тощо)

Відповідальність за дотримання вимог цього висновку несе:

**ДП "САНАТОРНО-КУРОРТНИЙ КОМПЛЕКС "МОРШИНКУРОРТ"**

(власник, заявник, виробник)

Оригінал висновку не підлягає передачі третім особам

Затверджено на засіданні Вченої ради ДУ "Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України"

Протокол засідань № 5

від

28 лютого 2012 р.

Директор ДУ "Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України"

(підпис, дата)

Бабов К.Д.  
(прізвище, ім'я по батькові)

Рис. 2.3. Бальнеологічний висновок лікування мінеральною розведеною до мінералізації 3,0-4,0 г/дм<sup>3</sup>



**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**ДУ "Український науково-дослідний інститут  
медичної реабілітації та курортології МОЗ України"**

65014, м. Одеса, Лермонтовський пр., 6

Телефони: директор (048) 728-06-53, тел/факс: заст. директора 728-62-41,  
Тел/факс 728-62-41, e-mail: mrik@kurort.odessa.net

**Медичний (балльнеологічний) висновок**

від 28 лютого 2012 р. № 361

Надано: ДП "САНАТОРНО-КУРОРТНИЙ КОМПЛЕКС "МОРШИНКУРОРТ"

82482 Львівська область, м. Моршин, Паркова площа, 3, тел. (03260) 62370

(назва організації, установи, підприємства, юридичної особи, адреса, службовий телефон, факс)

Об'єкт випробувань Мінеральна розведена лікувальна вода, що є продуктом розведення розсільних вод свердловини № 2-к Нинівського родовища с. Горішнє Стрийського району Львівської області підземними водами джерела № 4 м. Моршин до мінералізації 9,0 – 12,0 г/дм<sup>3</sup>.

Місцезнаходження Львівська область, Стрийський р-н, с. Горішнє

Сфера застосування та реалізації об'єкта Санаторно-курортна галузь, використання у лікувальній практиці при внутрішньому застосуванні

Медичний (балльнеологічний) висновок видано на підставі: звітів про НДР: "Медико-біологічна оцінка якості та цінності мінеральної розведені води свердловини № 2-к с. Горішнє Стрийського району Львівської області" - Витяг з Протоколу Вченої ради ДУ "УкрНДІМРтАК МОЗ України" від 07.06.11 р., № 12; "Дослідження динаміки клініко-функціональних показників у хворих різних нозологічних груп під впливом зовнішнього застосування мінеральної розведені води свердловини № 2-к с. Горішнє Стрийського району Львівської області" - Витяг з Протоколу Вченої ради ДУ "УкрНДІМРтАК МОЗ України" від 28.02.12 р., № 5

**Об'єкт повинен відповісти таким вимогам щодо безпечності для здоров'я людини:**  
**ГСТУ 42.10.02-96 "Води мінеральні лікувальні. Технічні умови":** Загальна мінералізація 9,00–12,0 г/дм<sup>3</sup>; хлорид-іони – 3,90–5,50 г/дм<sup>3</sup>; сульфат-іони – 1,80–2,50 г/дм<sup>3</sup>; гідрокарбонат-іони – не більше 0,15 г/дм<sup>3</sup>; іони натрію іカリю – 2,50–3,50 г/дм<sup>3</sup>; магній-іони – 0,40–0,80 г/дм<sup>3</sup>; кальцій-іони – не більше 0,10 г/дм<sup>3</sup>; хром – не більше 0,50 мг/дм<sup>3</sup>; цинк – не більше 5,0 мг/дм<sup>3</sup>; свинець – не більше 0,10 мг/дм<sup>3</sup>; ртуть – не більше 0,02 мг/дм<sup>3</sup>; селен – не більше 0,05 мг/дм<sup>3</sup>; ванадій – не більше 0,40 мг/дм<sup>3</sup>; мідь – не більше 1,0 мг/дм<sup>3</sup>; кадмій – не більше 0,01 мг/дм<sup>3</sup>; нітрати – не більше 50,0 мг/дм<sup>3</sup>; нітрити – не більше 2,0 мг/дм<sup>3</sup>; фтор – не більше 10,0 мг/дм<sup>3</sup>; миш'як – не більше 1,50 мг/дм<sup>3</sup>; феноли – не більше 0,10 мг/дм<sup>3</sup>; уран – не більше 1,80 мг/дм<sup>3</sup>; радій – не більше 5,0 x 10<sup>-7</sup> мг/дм<sup>3</sup>; органічні речовини (в рахунку на вуглець, С орг.) – не більше 30,0 мг/дм<sup>3</sup>.

Загальне мікробне число – не більше 100 КУО/см<sup>3</sup>; кількість бактерій групи кишкових паличок ( колі-індекс) – не більше 3 КУО/дм<sup>3</sup>; синьогнійна паличка ( *Pseudomonas aeruginosa*) – не допускається в 1 дм<sup>3</sup>.

(за основними фізико-хімічними показниками, за медичними критеріями безпеки для здоров'я людини/ показниками, за граничнодопустими рівнями що)

Відповідальність за дотримання вимог цього висновку несе:

**ДП "САНАТОРНО-КУРОРТНИЙ  
КОМПЛЕКС "МОРШИНКУРОРТ"**

(власник, заявник, виробник)

Оригінал висновку не підлягає передачі третім особам

Затверджено на засіданні Вченої ради ДУ "Український НДІ медичної реабілітації курортології МОЗ України"

Протокол засідань № 5

від 28 лютого 2012 р.

Директор ДУ "Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України"

Бабов К.Д.

(підпис, дата)

(прізвище, ім'я по батькові)

Рис.2.4. Бальнеологічний висновок лікування мінеральною розведеню до мінералізації 9,0-12,0 г/дм<sup>3</sup>

Розподіл обстежених хворих на ЦД 2 типу за віком і статтю представлено в рис. 2.5., 2.6. Серед хворих на ЦД 2 типу домінувала вікова група від 45 до 60 років, до складу якої входило 61 пацієнтів, з них – 37 чоловіки та 24 жінки. У віці до 45 років – 10 хворих, у віці від 60 до 75 років – 46 хворих, з них – 24 чоловіки та 22 жінки. Хворі понад 75 років складали 3 пацієнти.

Розподіл хворих на ЦД 2 типу за віком та статтю в різних групах суттєво не відрізняється. Отримані результати підтверджують дані світових досліджень, які показують зростання частоти ЦД 2 типу з МС з віком.

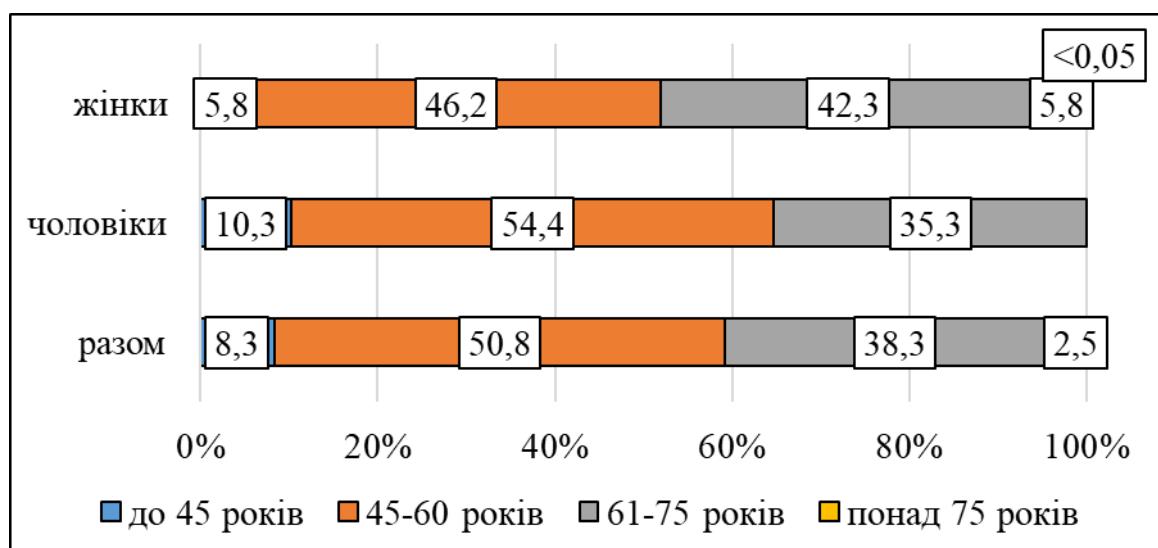


Рис. 2.5. Вікова структура контингенту спостереження

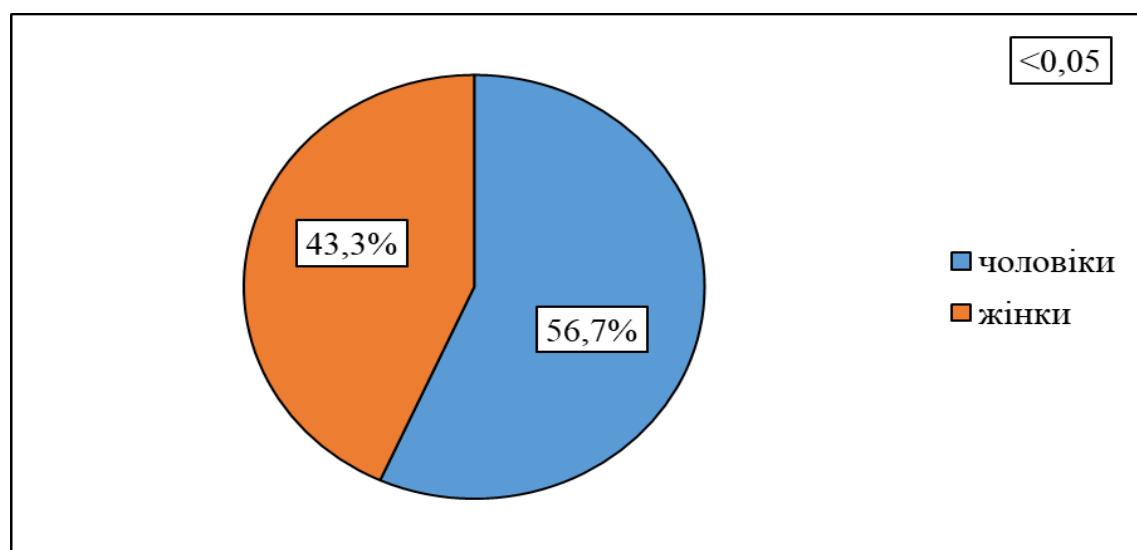


Рис. 2.6. Структура обстежених за статтю

Розподіл хворих на ЦД в залежності від тривалості перебігу хвороби відображеній на рис 2.7. У більше половини хворих – 66 пацієнтів (55%) – тривалість синдрому була в межах 1 – 10-ти років. 10% випадків припадало на тривалість ЦД 2 типу до 1-го року. Більшою за 10 років тривалість ЦД була в анамнезі у 42 пацієнтів, що відповідно склало 35% від загальної кількості обстежених хворих, в т.ч. понад 20-ти років була у 10 пацієнтів (8,3%). Розподіл хворих на ЦД 2 типу за тривалістю захворювання в різних групах суттєво не відрізнявся (рис. 2.7).

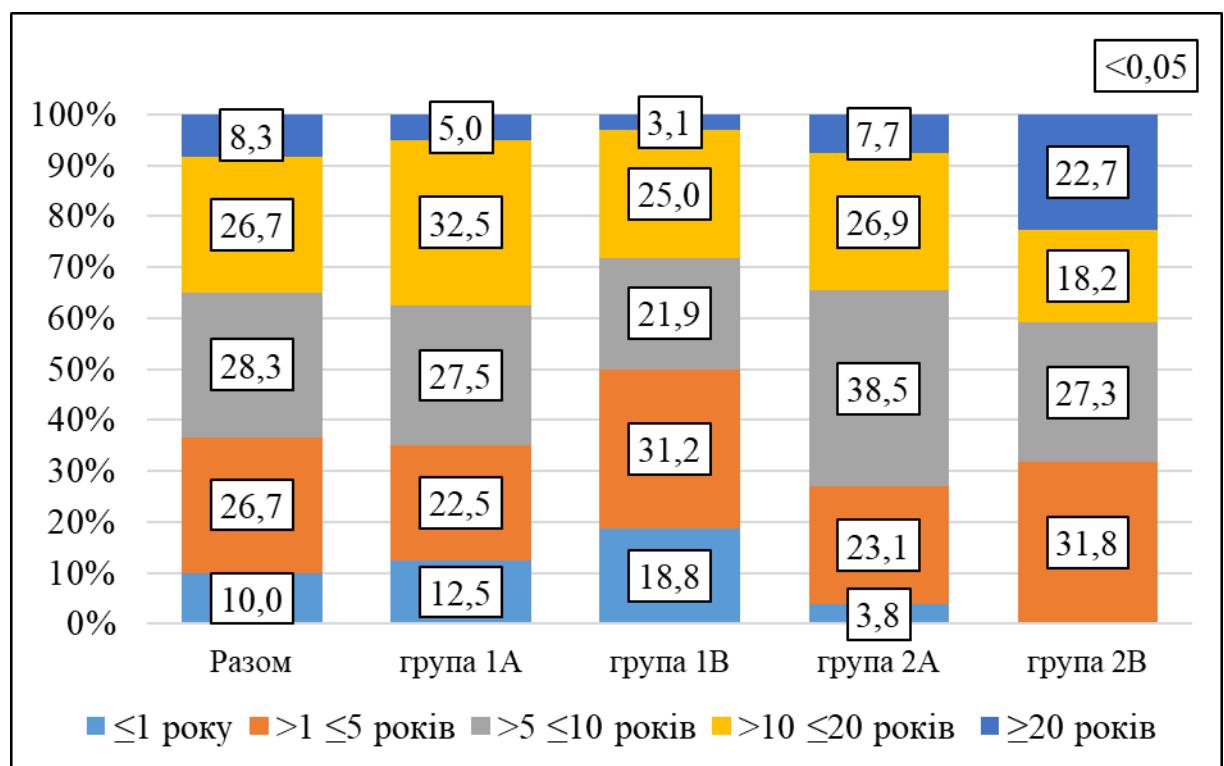


Рис. 2.7. Розподіл хворих з ЦД 2 типу за тривалістю захворювання

Підбір практично здорових осіб здійснювався із врахуванням даних анамнезу, відсутністю клінічних ознак ЦД та МС, за умови нормоглікемії та нормоліпідемії (табл.2.1). Результати таблиці 2.1 показують, що серед обстежених складали жінки – 7 осіб (46,7%), частка осіб чоловічої статі становила 8 осіб (53,3%). У віковому розрізі – як серед жінок (40%), так і серед чоловіків (53,3%) – левова частка осіб була віком від 45 до 60 років.

Таблиця 2.1.

**Розподіл донорів практично здорових осіб за віком і статтю**

Вікові групи	Кількість обстежених хворих, n=15					
	чоловіки		жінки		всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 45років	4	26,7	4	26,7	8	53,3
45 – 60років	4	26,7	2	13,3	6	40,0
60 – 75 років	0	0,0	1	6,7	1	6,7
понад 75 років	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Всі	8	53,3	7	46,7	15	100,0
p	>0,05		>0,05		<0,05	

Примітка: 1. % – по відношенню до усіх у віковій групі;

2. p – відмінність розподілу ПЗО за віком в порівнянні з хворими на ЦД

Слід також відзначити, що серед хворих на ЦД 2 типу домінувала середня важкість захворювання – 82 пацієнти (68,3%). При цьому легкого ступеня важкості хвороби зареєстровано тільки 5 пацієнтів (4,2 %). Важкий ступінь ЦД виявлено у 33 пацієнтів, що складало 27,5 %. (Рис. 2.8).

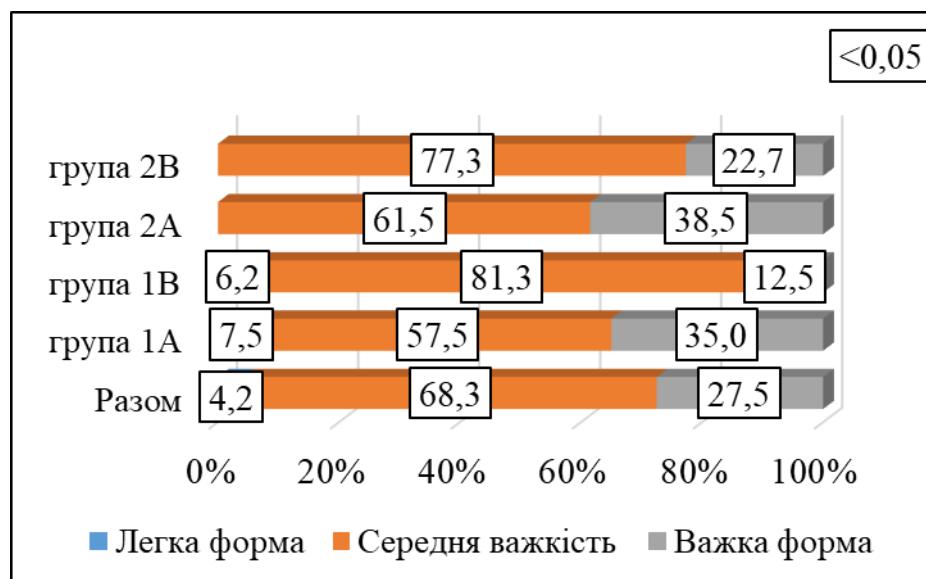


Рис. 2.8. Розподіл хворих на ЦД 2 типу за важкістю захворювання

Розподіл хворих на ЦД 2 типу за важкістю захворювання у різних групах суттєво не відрізнявся.

Згідно Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» визначали важкість захворювання та ступінь компенсації ЦД 2 типу, класифікацію судинних ускладнень (2012) [52].

Глюкозу крові натще менше ніж 6,5 ммоль/л та постпрандіальну глікемію – менше ніж 8,0 ммоль; цільовому загальноприйнятому рівні HbA1c, % для більшості пацієнтів  $\leq 7\%$  вважали за компенсацією ЦД. HbA1c повинен встановлюватися індивідуально, враховуючи наявні ускладнення. Рівень HbA1c  $\leq 6,5\%$  рекомендується пацієнтам без ризику розвитку гіпоглікемічних станів, без ССЗ, з високою очікуваною тривалістю життя. Рівень HbA1c  $\leq 7,5\%$  встановлюється у пацієнтів з ризиком розвитку гіпоглікемічних станів, з низькою очікуваною тривалістю життя, з ССЗ. Цільовим рівнем ЗХС, вважали  $< 4,5$  ммоль/л, нормою ТГ вважали рівень  $< 1,7$  ммоль/л. Залежно від ризику небажаних кардіоваскулярних подій нормою ХС ЛПВГ вважали більше ніж 1,3 ммоль/л (у жінок), більше 1,0 ммоль/л (у чоловіків). За норму вважали ХС ЛПНЩ  $< 2,6$  ммоль/л для пацієнтів із помірним серцево-судинним ризиком, ХС ЛПНЩ  $< 1,8$  ммоль/л – для осіб високого серцево-судинного ризику та ХС ЛПНЩ  $< 1,4$  ммоль/л – для дуже високого серцево-судинного ризику. Цільовим рівнем АТ вважали менше ніж 130/80 мм.рт.ст.; IMT  $\leq 25$  ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), але втрата ваги не більше 0,5 - 1 кг на тиждень; ОТ  $\leq 80$  см (у жінок),  $\leq 94$  см (у чоловіків).

Як видно із таблиці 2.2, серед хворих на ЦД 2 типу до лікування домінувала субкомпенсація захворювання – 62 пацієнти (51,6%).

Хворі в стадії компенсації складали 17,5 %. Слід також відзначити, що хворі на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП (1А група) та хворі на ЦД 2 типу з МС без НАЖХП (2А група) до лікування були в переважній більшості в стадії субкомпенсації ( 65 % та 62,6 %) та декомпенсації (32,5%; 18,7 %).

## Таблиця 2.2

**Розподіл хворих на ЦД 2 типу за ступенем компенсації захворювання**

Наявність Компенсації	Усі хворі на ЦД n = 120		1 А, n=40		1 В, n=32		2 А, n=26		2 В, n=22	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Компенсація	21	17,5	1	2,5	6	18,7*	6	23,1*	8	36,4*
Субкомпенсація	62	48,3	26	65,0	20	62,6	13	50,0	3	13,6*#^
Декомпенсація	37	34,2	13	32,5	6	18,7	7	26,9	11	50,0#

Примітки:

1. \* - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1А групи;
2. # - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1В групи;
3. ^ - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 2А групи.

Виявлено вірогідна різниця показників компенсації у хворих на ЦД 2 типу з МС у порівнянні з групою хворих без МС ( $p < 0,05$ ).

Поряд з цим, нами проаналізовано поширеність хронічних ускладнень ЦД 2 типу у обстежених пацієнтів в залежності від наявності МС та НАЖХП (табл. 2.3). Серед обстежених нами 120-ти хворих на ЦД виявлено АГ у 95 пацієнтів (79,2%). У хворих на ЦД 2 типу з МС виявлені особливості АГ: порушення двофазного циркадного ритму коливань АТ, характерно не тільки підвищення АТ, особливо вночі, але і його варіабельність протягом доби. IXC/Атеросклероз виявлено у 50,8 % пацієнтів на ЦД 2 типу. Інсульт та інфаркт міокарда в анамнезі виявлено у 2-х пацієнтів. Так, синдром діабетичної стопи (нейропатична та ішемічна форми) виявлено у 89 обстежених хворих (92,5%). Слід також наголосити, що д/ангіопатія сітківки/ретинопатія зареєстрована у 91 обстежених пацієнтів, що складає 75,8 %. Одночасно констатовано, що діабетична хвороба нирок 1 ст. виявлено у 58 (48,3%). Потрібно також підкреслити, що діабетична енцефалопатія виявлено у 18 пацієнтів, що складало 15 %.

Таблиця 2.3

**Розподіл хворих на ЦД 2 типу за ускладненнями та іншими супутніми захворюваннями**

Ускладнення	Усі хворі на ЦД, n = 120		Кількість обстежених хворих, n=120							
			1 А n=40		1 В n=32		2 А n=26		2 В n=22	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
IХС/Атеросклероз	61	50,8	23	57,5	14	43,8	13	50,0	11	50,0
АГ	95	79,2	33	82,5	27	84,4	18	69,2	17	77,3
Інсульт в анамнезі	2	1,7	2	5,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Гіперурикемія	4	3,3	2	5,0	0	0,0	2	7,7	0	0,0
НАЖХП	66	55,0	40	100,0	0	0,0	26	100,0	0	0,0
Інфаркт міокарда	2	1,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	9,1
Синдром діабетичної стопи (нейропатична та ішемічна форми)	99	82,5	40	100	31	96,9	19*#	73,1	9*#^	40,9
Д/ангіопатія сітківки/ретинопатія	91	75,8	35	87,5	22	68,8	19	73,1	15	68,2
Д/енцефалопатія	18	15,0	8	20,0	4	12,5	6	23,1	0	0,0
Хронічна хвороба нирок 1ст	58	48,3	21	52,5	15	46,9	13	50,0	9	40,9
Д/автономна нейропатія	2	1,7	2	5	0	0	0	0,0	0	0,0
Коми в анамнезі	4	3,3	3	7,5	1	3,1	0	0,0	0	0,0

Примітки:

1. \* - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1А групи;
2. # - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1В групи;
3. ^ - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 2А групи.

Слід відзначити, що розподіл хворих на ЦД 2 типу за хронічними ускладненнями та супутньою патологією у різних групах суттєво не відрізняється. Нами проведено аналіз компонентів МС у обстежених пацієнтів. Так, 5-ти і більше компонентний МС спостерігався у 13 хворих, що складало 10,8 % від всіх 120 обстежених. При цьому слід констатувати, що в групі

пацієнтів на ЦД з МС у поєднанні з НАЖХП 5-ти і більше компонентний МС зустрічався у 25 % в порівнянні з групою пацієнтів на ЦД з МС без НАЖХП - 9,4 %. В групі пацієнтів на ЦД з МС у поєднанні з НАЖХП 4-х компонентний МС зустрічався у 50 % в порівнянні з групою пацієнтів на ЦД з МС без НАЖХП - 37,5 %. МС тільки з 3-ма компонентами в групі пацієнтів на ЦД з МС у поєднанні з НАЖХП було виявлено у 25 %. 3-х компонентий МС можуть бути присутні або відсутні, однак кожний з них є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань (рис. 2.9).

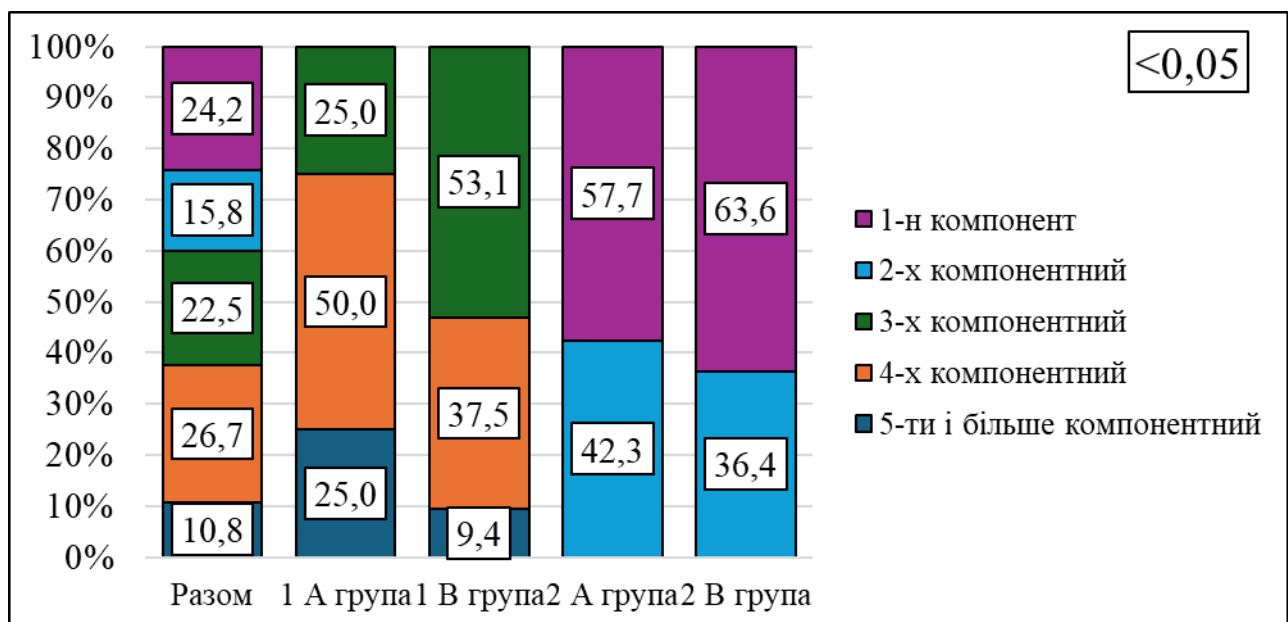


Рис. 2.9. Розподіл обстежених хворих за кількістю компонентів МС

Базове медикаментозне цукрознижувальне лікування пацієнтів на ЦД 2 типу нами призначалось згідно Стандартів медичної допомоги ADA/EASD 2022 та АДА 2023 і залежало від наявності супутніх захворювань та хронічних ускладнень, їхнього перебігу, особливостей лікування і необхідності корекції маси тіла. Слід відзначити, що особлива увага зверталась на обрання препаратів із кардіо- та ренопротекторними властивостями, контроль маси тіла і кардіоваскулярних чинників ризику, оскільки основним є зниження

кардіоренального ризику в хворих на ЦД 2 типу з високим ризиком АССЗ (табл. 2.4).

**Таблиця 2.4**

**Розподіл хворих на групи в залежності від  
призначеної цукрознижуючої терапії**

Цукрознижуюч а терапія	Усі пацієнти n=120		1 А, n=40		1 В, n=32		2 А, n=26		2 В, n=22	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Інсулін	53	44	20	50,0	12	37,5	13	50,0	8	36,4
Сульфонілсечо вина	27	22	8	20,0	6	18,8	9	34,6	4	18,2
Метформін	100	83	32	80,0	28	87,5	22	84,6	18	81,8
Інші пероральні цукрознижуючі препарати (іНЗКТГ2, іДПП4)	35	29	14	35,0	9	28,1	5	19,2	7	31,8
Дієта + фізична активність	5	4	2	5	0	0	3	11,5	0	0

Примітка. Статистично значимої різниці між досліджуваними групами в залежності від призначеного лікування не виявлено ( $p>0,05$ )

Оцінка скарг та об'єктивного стану хворих проводилась щодня, результатів лабораторно-інструментального дослідження – при надходженні до стаціонару (до лікування), при виписці із ДП «Санаторій «Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниці» (після закінчення курсу лікування). Використання комплексного обстеження дозволило виявити у обстежених хворих клінічні синдроми. В таблиці 2.5 перелічені основні клінічні прояви ЦД 2 типу, які мали місце у обстежених пацієнтів. У клінічній картині ЦД 2 типу

реєстрували низку клінічних синдромів: пов'язаних з декомпенсацією ЦД (спрага – у 82,5 %, поліурія – 82,5 % хворих); пов'язаних з симптоматикою СДС (біль в ногах – 87,5%, знижена пульсація на судинах н/к – 82,5 %, оніміння, зниження чутливості н/к – 81,8 %, трофічні виразки на стопах – у 4,2 % хворих); зниження зору – у 85 % хворих. У 76,7 % хворих мав місце головний біль та у 50,8 % хворих – головокружіння, що вказували на зв'язок із артеріальною гіпертензією, яка була діагностована у 87,5 % обстежених осіб і розцінювалась як один із діагностичних критеріїв МС. Крім того, збільшення ваги, яке було діагностовано у 63,3 % обстежених осіб і розцінювалась нами також як один із діагностичних критеріїв МС. Набряковий синдром, пов'язаний з діабетичною хворобою нирок та АГ, було виявлено у 3,3 % обстежених пацієнтів.

НАЖХП діагностували керуючись критеріями діагностики ЖХП. До групи ЖХП увійшла і НАЖХП (К 76.0) [151, 174, 235].

Серед 120 обстежених хворих у 66 (55%) була встановлена жирова хвороба печінки (НАЖХП). Печінковою маніфестацією МС є розвиток неалкогольного стеатозу печінки (НАСП) та стеатогепатиту (НАСГ).

Діагноз встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних (біохімічних) даних, визначення сироваткових маркерів вірусів гепатиту В та С, результатів УЗД печінки. Хворі на хронічний гепатит вірусної етіології у дослідження не включалися. Для встановлення діагнозу було здійснено комплексне детальне вивчення анамнезу захворювання: з'ясування вживання алкоголю та вплив інших хронічних інтоксикацій (в т. ч. професійних), епідеміологічного анамнезу, оперативні втручання, вживання гепатотоксичних засобів, характер харчування, перенесені гемотрансфузії, перенесені вірусні інфекційні захворювання, тривалість захворювання, тощо.

За критерії встановлення діагнозу НАЖХП використовувались наступні суб'єктивні симптоми: слабко виражені прояви астенічного, диспептичного (зниження апетиту, нудота, відрижка, здуття живота, нестійкий стілець), абдомінально-болового (відчуття важкості, дискомфорту чи ниючий біль у

правій підреберній ділянці), холестатичного (шкірний свербіж, гіркий присмак у роті) синдромів. Об'єктивні симптоми: незначну гепатомегалію (54 осіб, 45 %), щільну консистенцію печінки, встановлену при пальпації. Біохімічні показники: гіпербілірубінемію (у межах 22-28 мкмоль/л) переважно за рахунок кон'югованої фракції, відсутність або незначне (до 25% від належних) підвищення активності АлАТ та/або АсАТ, підвищення активності ЛФ в сироватці крові; підвищення вмісту ХС, ТГ, ХСЛПДНГ.

Хворі на НАЖХП скаржились на загальну слабкість, нездужання, підвищено втомлюваність, зниження фізичної та розумової працездатності, підвищено дратівливість, психо-емоційну лабільність, іпохондрію, порушення формулі сну (безсоння вночі та сонливість удень). Зазначені симптоми спостерігалися у 30,8 % обстежених хворих і за свою сукупністю складають астено-вегетативний (астенічний) синдром, є клінічним відображенням синдрому інтоксикації. Хворих на НАЖХП також турбував біль або відчуття тяжкості, переповнення у правій підреберній та епігастральній ділянках (більовий синдром встановлений у 27,5 % обстежених хворих) постійний або періодичний ниючого характеру.

При поверхневій пальпації живота з відповідною частотою випадків спостерігалась помірна болючість у правій підреберній та епігастральній ділянці. Значна частина хворих на НАЖХП скаржилась на постійну або періодичну нудоту, яка виникала або посилювалась під час вживання їжі, медикаментів, істотне зниження або повну відсутність апетиту, відчуття гіркоти або сухості в роті (особливо зранку), зниження толерантності до жирної їжі, алкоголю, метеоризм, погане відходження газів. Даний симптомокомплекс за більшістю ознак формує диспептичний синдром, який був зареєстрований у 55,8 % обстежених пацієнтів. За допомогою УЗД печінки у хворих з ЖХП виявлено вірогідний ступінь гепатомегалії, середньозернисту трансформацію структури та неоднорідне ущільнення (гіперехогенність, „яскравість“) паренхіми печінки внаслідок її дифузної жирової інфільтрації, а також істотний ступінь розвитку стеатозу печінки.

Таблиця 2.5

## Частота клінічних ознак у хворих на ЦД 2 типу

Клінічні ознаки	Кількість обстежених хворих, n=120									
	Усі хворі, n = 120		1 А n=40		1 В n=32		2 А n=26		2 В n=22	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Сухість в роті, спрага	99	82,5	32	80,0	28	87,5	21	80,8	18	81,8
Поліурія	99	82,5	31	77,5	29	90,6	20	76,9	19	86,4
Біль в ногах	105	87,5	35	87,5	30	93,7	22	84,6	18	81,8
Знижена пульсаці я на артеріях стоп	99	82,5	32	80,0	27	84,4	23	88,5	17	77,3
Онімінн я, зниженн я чутливо сті н/к	97	80,8	32	80,0	27	84,4	22	84,6	16	72,7
Трофічні виразки на стопах	5	4,2	3	7,5	1	3,1	1	3,8	0	0,0
Підвище ння АТ	105	87,5	35	87,5	30	93,7	22	84,6	18	81,8
Диском форт в правому підребір 'ї	33	27,5	17	42,5	1*	3,1	14#	53,8	1*^	4,5
Гепатом егалія	54	45,0	30	75,0	0	0,0	24*	92,3	0	0,0
Диспепт ичний синдром	67	55,8	19	47,5	16	50,0	19*	73,1	13	59,1
Головни й біль	92	76,7	38	95,0	24*	75,0	18*	69,2	12*	54,5
Головок ружіння	61	50,8	19	47,5	17	53,1	14	53,8	11	50,0

*Продовження таблиці 2.5*

Астенічний синдром	37	30,8	6	15,0	8	25,0	7	26,9	16*#^	72,7
Зниження зору	102	85,0	38	95,0	26	81,2	21	80,8	17	77,3
Збільшення ваги	76	63,3	40	100,0	32	100,0	3*#	11,5	1*#	4,5
Набряковий синдром	4	3,3	2	5,0	1	3,1	1	3,8	0	0,0

Примітки:

1. \* - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1A групи;
2. # - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1B групи;
3. ^ - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 2A групи.

Нами проведено розподіл усіх обстежених хворих на ЦД 2 типу за критеріями, що рекомендуються IDF. Як свідчать дані таблиці 2.6, у 85,8 % обстежених пацієнтів спостерігалась АГ, абдомінальне ожиріння - у 67,5 % обстежених пацієнтів. У більшої частини хворих (68,3 % – за показниками ТГ та 85,8 % – за показниками ХСЛПНЩ) була виявлена дисліпідемія. При цьому, в групах хворих на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП та без НАЖХП рівень ХСЛПНЩ у чоловіків <1,6 ммоль/л, у жінок <1.92 ммоль/л виявлений у 100 % пацієнтів. У зв'язку з цим, як випливає із попередніх даних, обстежені нами хворі на ЦД 2 типу з МС повністю відповідають критеріям міжнародній Федерації з вивчення ЦД (IDF, 2005).

*Таблиця 2.6*

**Розподіл хворих на ЦД 2 типу за критеріями, що рекомендуються**

**Міжнародною діабетичною федерацією з вивчення ЦД (IDF)**

Критерії MC	Усі хворі, n=120		1 A група, n=40		1 В група, n=32		2 A група, n=26		2 В група, n=22	
	A бс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ОТ (ч >94 см., ж >80 см.)	81	67,5	40	100, 0	32	100, 0	6*#	23,1	3*#	13,6
ЛПНЩ (ч<1,6, ж<1.92) ммоль/л	10 3	85,8	40	100, 0	32	100, 0	19*#	73,1	12*#	54,5

## Продовження таблиці 2.6

ТГ >1,7 ммоль/л	82	68,3	36	90,0	28	87,5	11*#	42,3	7*#	31,8
ЛПВЩ (ч <1,04 ммоль/л, ж <1,29 ммоль/л)	70	58,3	23	57,5	18	56,3	16	61,5	13	59,1
АТ > 130/85 мм.рт.ст.	10 3	85,8	39	97,5	30	93,7	21*	80,8	13*#	59,1
ЦД 2 типу	12 0	100	40	100, 0	32	100, 0	26	100, 0	22	100, 0

Примітки:

1. \* - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1A групи;
2. # - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1B групи.

У таблиці 2.7 представлені основні клініко-біохімічні характеристики контингенту обстежених осіб у досліджуваних групах в залежності від наявності МС та НАЖХП. Як показують результати таблиці 2.7, середній вік хворих, що увійшли до складу досліджуваних груп –  $56,5 \pm 2,01$  і достовірно не відрізнявся в досліджуваних групах пацієнтів. Показники компенсації вуглеводного і ліпідного обмінів були вірогідно гірші в групі хворих на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП: НвА1с –  $10,49 \pm 0,26$  % ( $8,19 \pm 0,32$ % у 2A групи ), ЗХС –  $7,1 \pm 0,21$  ммоль/л ( $5,81 \pm 0,13$  ммоль/л у 2A групи), ТГ –  $5,19 \pm 0,17$  ммоль/л ( $3,61 \pm 0,12$  ммоль/л у 2A групи), ЛПВГ –  $0,82 \pm 0,08$  ммоль/л у чоловіків та  $0,87 \pm 0,09$ - ммоль/л у жінок (  $1,17 \pm 0,08$  ммоль/л у чоловіків та  $1,2 \pm 0,27$  ммоль/л у жінок у 2A групи).

Ознаки інсульнорезистентності: ІМТ та ОТ також достовірно відрізнялись в групі хворих 1A та 1B груп у чоловіків та жінок. Артеріальний тиск достовірно був вищим в даних групах: САТ –  $165,5 \pm 2,7$  мм рт ст. та  $154,9 \pm 3$  мм рт ст. , ДАТ –  $89,4 \pm 1,2$  та  $86,3 \pm 1,3$  мм рт ст. У пацієнтів на рт ст. ЦД 2 типу без ознак МС - САТ –  $141,3 \pm 3,2$  мм рт ст. та  $135,9 \pm 2,3$ , ДАТ –  $84,7 \pm 1,7$  мм рт ст. та  $82,1 \pm 0,9$  мм рт ст. Проаналізувавши отримані дані, встановлено, що найважчими порушеннями були у групі хворих на ЦД 2 типу з

МС. Підтвердженням цьому стали найвищі цифри глікованого гемоглобіну, окрім параметри ліпідного обміну, АТ, IMT, ОТ. Детальний аналіз отриманих результатів у досліджуваних групах висвітлений у відповідних підрозділах. Рівень серцево-судинного ризику, прогноз перебігу АГ та виживання хворих залежить від наявності факторів ризику (у тому числі, власне, рівня артеріального тиску), субклінічних уражень органів-мішеней, ЦД, а також незворотних серцево- і церебро-судинних ускладнень або уражень нирок.

*Таблиця 2.7*

**Основні клініко-біохімічні характеристики обстежених осіб у досліджуваних групах**

(M ± m)

Компоненти МС	PЗО, n=15	1А група, n=40	1В група, n=32	2А група, n=26	2 В група, n=22
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
Вік, роки	44,6±2,4	56,5±1,4&	56,3±2,0&	56,5±1,9&	59,4±2,3&
HbA1c, %	4,9±0,2	10,49±0,26 &	8,89±0,34 &*	8,19±0,32 &*	8,41±0,55 &*
IMT, кг/м <sup>2</sup>	21,9±0,4	32,08±0,66 &	31,8±1,2&	24,51±0,75 &*#	24,05±0,51 &*#
ОТ (см) чоловіки жінки	76,5±0,6	102,16±2,4 &	100,38±4,7 &	82,4±2,2& #*	82,55±1,91 &*
	70,3±0,5	100,0±2,87 &	96,88±4,08 &	72,4±5,43 &*	73,5±1,98 &*#
Загальний ХС, ммоль/л	3,6±0,2/ #	7,1±0,21& #	5,9±0,23 &*	5,81±0,13 &*	4,6±0,36 &*#
ХС ЛПНЩ, ммоль/л чоловіки	1,79±0,27	4,26±0,26 &	3,58±0,28 &	3,19±0,18 &*	2,02±0,29* #
ХС ЛПНЩ, ммоль/л жінки	1,78±0,21	3,98±0,28 &	3,8±0,37&	3,28±0,34 &	3,16±0,27 &*
ТГ, ммоль/л	1,2±0,16	5,19±0,17 &	4,97±0,21 &	3,61±0,12 &*#	2,07±0,35

Продовження таблиці 2.7

ЛПВЩ, ммоль/л	1,43±0,13	0,82±0,08 &	0,92±0,12 & /	1,17±0,08	1,19±0,25
ч					
ж	1,53±0,17	0,87±0,09	0,99±0,11	1,2±0,27	1,15±0,18
АТ сист., мм.рт.ст.	120,0±0,0	165,5±2,7 &	154,9±3,5 &	141,3±3,2 &	135,9±2,3 &*#
АТ діаст., мм.рт.ст.	80,0±0,0	89,4±1,2&	86,3±1,3&	84,7±1,7&	82,1±0,9&

Примітки:

1. &- статистично значима різниця в порівнянні з показниками ПЗО.
2. \* - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1A групи;
3. # - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1B групи.

Пацієнти з виявленими серцево-судинними захворюваннями є групою високого ризику серцево-судинних ускладнень. Оцінка абсолютноного ризику може допомогти клініцистам і пацієнтам і спрямувати їх у спільному прийнятті рішень щодо втручань, спрямованих на зміну способу життя та розгляд фармакотерапії. При оцінці загального серцево-судинного ризику нами використана модель оцінки ризику серцево-судинних захворювань PREVENT за допомогою калькулятора [71, 144, 145].

Оновлена модель прогнозування (SCORE2) для оцінки 10-річного ризику летальних і нефатальних серцево-судинних захворювань у осіб без попередніх серцево-судинних захворювань у віці 40–69 років у Європі [210].

Нами використана шкала SCORE 2 (рис. 2.11) для країни з дуже високим ризиком, якою є Україна.

Калькулятор PREVENT (рис. 2.10) призначений для пацієнтів первинної профілактики (без ішемічної хвороби серця, інсульту чи серцевої недостатності) у віці 30-79 років. Калькулятор надає оцінки ризику за 10 років для осіб віком 30-79 років і надає оцінки ризику за 30 років для осіб віком 30-59 років. Рівняння PREVENT були розроблені Науковою консультативною групою з серцево-судинної системи, нирок і обміну речовин Американської кардіологічної асоціації. Рівняння ризику були отримані та перевірені на

великій різноманітній вибірці з понад 6 мільйонів осіб. Поточна версія цього онлайн-калькулятора оцінює ризик за допомогою базової моделі. 10-річний ризик серцево-судинних захворювань класифікується як: низький ризик (<5%), граничний ризик (від 5% до 7,4%), проміжний ризик (7,5% до 19,9%), високий ризик ( $\geq 20\%$ ).

**Онлайн-калькулятор PREVENT™**

---

секс  
 Чоловік  Жінка

Вік  
 років

Загальний холестерин  
 мг/дл

Холестерин ЛПВЩ  
 мг/дл

SBP  
 мм рт.ст

IMT

eGFR

Цукровий діабет  
 Немає  Так і  
 Поточне куріння  
 Немає  Так і  
 Антигіпертензивний препарат  
 Немає  Так і  
 Гиполіпідеміческий препарат  
 Немає  Так і

**Обчислити** **Reset**

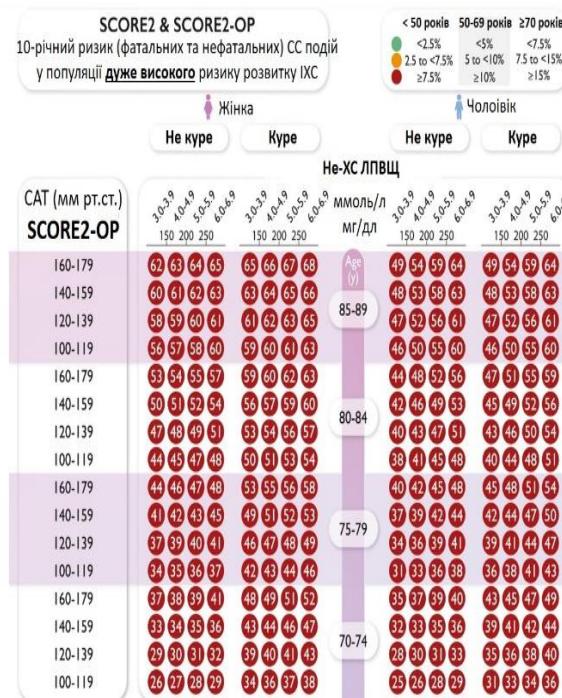
Ризик ССЗ  Ризик ASCVD  Ризик серцевої недостатності

Рис. 2.10. Онлайн-калькулятор PREVENT™ для визначення серцево-судинного ризику

Проаналізувавши середні значення показника ризику PREVENT 10-річного в різних групах, слід відзначити що він суттєво відрізняється в групі пацієнтів на ІД 2 типу з МС і складав в 1А групі –  $27,8 \pm 1,25\%$  у чоловіків та  $25,3 \pm 2,31\%$  у жінок, в 1В групі –  $23,4 \pm 2,34\%$  у чоловіків та  $22,54 \pm 1,95\%$  у жінок, що відповідає високому ризику. Аналогічні дані отримані, оцінюючи 30-річного ризику серцево-судинних захворювань. Проаналізувавши середні значення показника 30-річного ризику серцево-судинних захворювань

PREVENT в різних групах, слід відзначити що він суттєво відрізнявся в групі пацієнтів на ЦД 2 типу з МС і складав в 1А групі –  $66,4 \pm 1,39\%$  у чоловіків та  $65,7 \pm 1,79\%$  у жіноч, в 1В групі –  $61,3 \pm 1,46\%$  у чоловіків та  $62,45 \pm 1,48\%$  у жіноч, що відповідає високому ризику. Ризик серцево-судинних захворювань в групі пацієнтів на ЦД 2 типу з МС і складав в 1А групі –  $24,43 \pm 2,12\%$  у чоловіків та  $21,49 \pm 0,55\%$  у жіноч, що перевищувало в 1В групі –  $18,75 \pm 5,72\%$  у чоловіків та  $19,12 \pm 0,42\%$  у жіноч, що перевищувало в 2 рази в 2А та 2Б групах (табл. 2.8, рис. 2.12). Таким чином, встановлено, що найбільш вираженими метаболічні розлади були у групі хворих на ЦД 2 типу з МС, компонентами якого були АГ, порушення вуглеводного обміну, дисліпідемія вісцеральне ожиріння, НАЖХП.

Підтвердженням цьому стали найвищі цифри глікованого гемоглобіну, окремі параметри ліпідного обміну, AT, IMT, OT.



**Шкали SCORE2 та SCORE2-OP**  
**діаграми ризиків розвитку фатальних та нефатальних подій (інфаркт міокарду, інсульт)**  
**Атеросклеротична кардіоваскулярна хвороба**  
**Дуже високий СС ризик**

Рис. 2.11. Шкали SCORE2 та SCORE2-OP для визначення серцево-судинного ризику

## Таблиця 2.8

**Ризик серцево-судинних захворювань PREVENT та ризик SCORE 2**

Стать	ПЗО, n=15	1А група, n=40	1В група, n=32	2А група, n=26	2 В група, n=22
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
<b>Ризик PREVENT 10-річний, %</b>					
ч.	1,3±0,21	27,8±1,25&	23,4±2,34&	17,3±1,95&*	15,5±1,98& #
ж.	1,24±0,24	25,3±2,31&	22,54±1,95&	16,4±1,98&*	15,32±1,78 &*#
<b>Ризик PREVENT 30-річний %</b>					
ч.	9,1±0,45	66,4±1,39&	61,3±1,46&*	55,6±1,95&*	47,5±2,35& #^
ж.	6,8±0,59	65,7±1,79&	62,45±1,48&	54,6±2,45&*	50,45±1,98 &*#
<b>Ризик SCORE 2, %</b>					
ч.	0,54±0,56	24,43±2,12&	18,75±5,72&	12,51±1,35& *	9,75±3,34& *
ж.	0,3±0,43	21,49±0,55&	19,12±0,42& *	7,68±1,14&*	4,25±1,44& #

Примітки:

1. &- статистично значима різниця в порівнянні з показниками ПЗО.
2. \* - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1А групи;
3. # - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1В групи;
4. ^ - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 2А групи.

Кількість компонентів МС була найбільшою в групах пацієнтів на ЦД 2 типу з МС. Всі вище згадані особливості обумовили в осіб хворих на ЦД 2 типу з МС найвищий ризик PREVENT та SCORE 2.

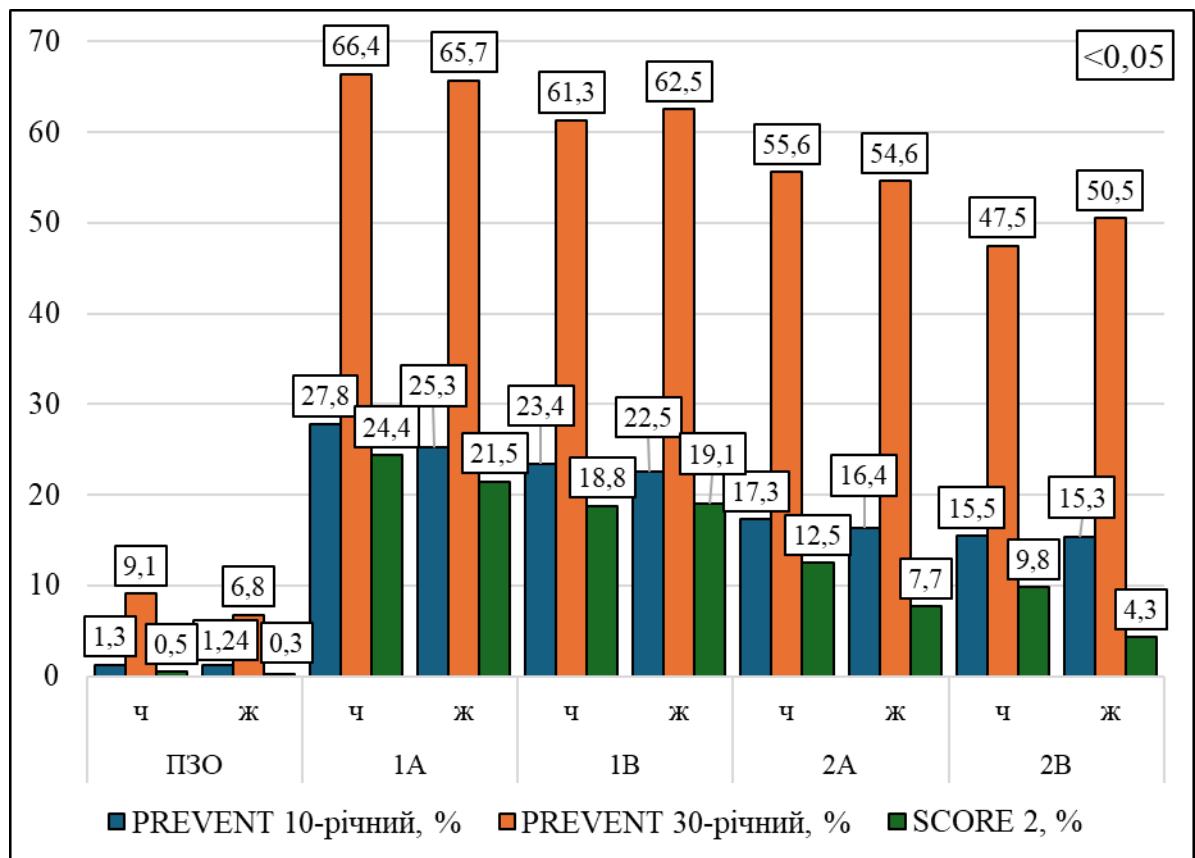


Рис. 2.12. Ризик серцево-судинних захворювань PREVENT та ризик SCORE 2 в обстежених пацієнтів на ЦД 2 типу

Використання шкали Euro QoL-5D (EQ-5D) [114] дозволило нам оцінити якість життя хворих на ЦД типу 2 з МС з в залежності від наявності МС та НАЖХП (табл. 2.9, рис 2.13).

Даний опитувальник складався з двох частин. У першій частині пацієнт вибрав одне твердження, яке характеризує його стан здоров'я на даний момент (включно хода, повсякденна активність, самообслуговування, наявність болю/дискомфорту, наявність тривоги/депресії), які пацієнт заповнював шляхом відмітки. Друга – візуальна шкала оцінки якості життя з градуюванням від 0 до 100, визначеної для суб'єктивної оцінки стану власного здоров'я пацієнтом, де 100 – найвищий можливий рівень, а 0 – це найнижчий (див. табл. 2.9, рис 2.13).

За даними опитувальника EuroQol – 5D встановлено, що у пацієнтів на ЦД 2 типу з МС більш вагомо погіршує якість життя пацієнтів, при приєднанні компонентів МС у хворих на ЦД 2 типу значно погіршується загальний стан: зростає дискомфорт та відчуття тривоги чи депресії, зростають проблеми із ходою, побутовою активністю. Так, пацієнти на ЦД 2 типу з МС відчувають дискомфорт при ходьбі, який більше виражений у пацієнтів із ЦД 2 типу з МС ( $p<0,05$ ), дискомфорт при побутовій активності також більше відчувають пацієнти із ЦД 2 типу з МС, в порівнянні із хворими на ЦД 2 типу без МС ( $p<0,05$ ). Біль/дискомфорт відчувають також більше відчувають пацієнти із ЦД 2 типу з МС, в порівнянні із хворими на ЦД 2 типу без МС ( $p<0,05$ ). Відчуття тривоги чи депресії достовірно рідше зустрічається у хворих на ЦД 2 типу без МС, ніж у пацієнтів із ЦД 2 типу з МС ( $p<0,05$ ).

Таким чином, якість життя пацієнтів погіршувалась у пацієнтів з ЦД 2 типу з МС. Вірогідної різниці якості життя у пацієнтів 1 А та 1 В групах не виявлено.

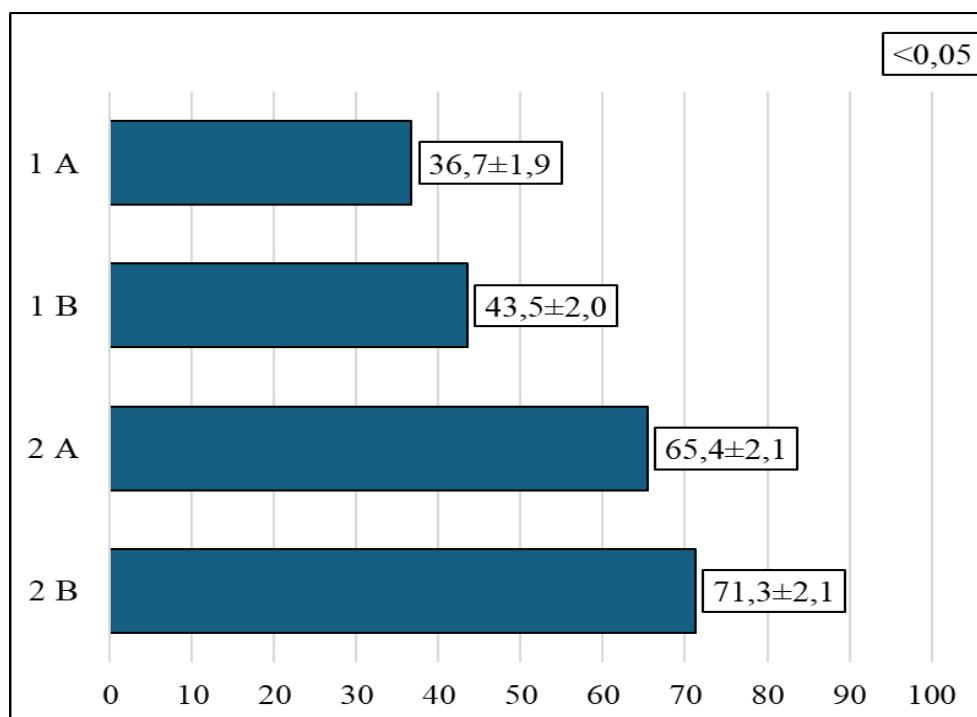


Рис. 2.13. Якість життя в обстежених пацієнтів на ЦД 2 типу відповідно до візуалізаційної шкали

## Таблиця 2.9

**Оцінка якості життя у хворих на цукровий діабет 2 типу**

Критерії	Усі хворі, n=120		1 А, n=40		1 В, n=32		2 А, n=26		2 В, n=22	
	Аб с.	%	Аб с.	%	Аб с.	%	Аб с.	%	Аб с.	%
<b>ХОДЬБА</b>										
- Не маю жодних проблем із ходьбою	21	17,5	3	7,5	3	9,4	7*	26,9	8*#	36,4
-Незначний дискомфорт при ходьбі	27	22,5	7	17,5	6	18,7	7	26,9	7	31,8
-Помітний дискомфорт при ходьбі	56	46,7	21	52,5	19	59,4	10	38,4	6*#	27,3
-Значний дискомфорт при рухах	13	10,8	7	17,5	3	9,4	2	7,7	1	4,5
-Не можу вільно пересуватись	3	2,5	2	5,0	1	3,1	0	0,0	0	0,0
<b>САМООБСЛУГОВУВАННЯ</b>										
-Не маю жодних проблем у догляді за собою	79	65,8	25	62,5	21	65,6	18	69,2	15	68,2
-Незначний дискомфорт при догляді за собою	36	30,0	12	30,0	10	31,3	7	26,9	7	31,8
-Помітний дискомфорт при догляді за собою	4	3,3	2	5,0	1	3,1	1	3,8	0	0,0
-Виражений дискомфорт при догляді за собою	1	0,8	1	2,5	0	0,0	0	0,0	0	0,0
-Не можу самостійно доглянути за собою	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>ПОБУТОВА АКТИВНІСТЬ</b>										
-Не маю жодних проблем із звичною активністю	70	58,3	23	57,5	15	46,9	16	61,5	16#	72,7

## Продовження таблиці 2.9

-Незначний дискомфорт при звичній активності	35	29,2	10	25,0	11	34,4	8	30,8	6	27,3
-Помітний дискомфорт при звичній активності	13	10,8	6	15,0	5	15,6	2	7,7	0	0,0
-Виражений дискомфорт при звичній активності	2	1,7	1	2,5	1	3,1	0	0,0	0	0,0
-Не можу виконувати мою звичну активність	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>БІЛЬ ДИСКОМФОРТ</b>										
-Не маю жодних більових відчуттів чи дискомфорт	73	60,8	26	65,0	18	56,3	16	61,5	13	59,1
-Незначна біль та дискомфорт	31	25,8	7	17,5	8	25,0	8	30,8	8	36,4
-Помітний біль чи дискомфорт	14	11,7	6	15,0	5	15,6	2	7,7	1	4,5
-Значний біль та дискомфорт	2	1,7	1	2,5	1	3,1	0	0,0	0	0,0
-Нестерпний біль чи дискомфорт	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>ТРИВОГА ДЕПРЕСІЯ</b>										
-Не маю жодних ознак тривоги чи депресії	65	54,2	18	45,0	15	46,9	16	61,5	16*	72,7
-Незначна тривожність чи депресія	38	31,7	13	32,5	11	34,4	8	30,8	6	27,3
-Помітна тривожність чи депресія -	14	11,7	7	17,5	5	15,6	2	7,7	0	0,0
- Виражена тривожність чи депресія	3	2,5	2	5,0	1	3,2	0	0,0	0	0,0
- Депресія	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Примітки: вказані абсолютні значення; у дужках – відсоток до числа хворих у групі; 1. \* - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1A групи; 2. # - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1B групи;

## **2.2. Методи дослідження**

У процесі виконання дослідження використовували наступні методи обстеження пацієнтів: аналіз скарг, анамнез хвороби, анамнез життя; проведення фізикального обстеження, в тому числі, із визначенням антропометричних показників; загальноприйнятні лабораторні тести за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України; імуноферментні та біохімічні дослідження проводились в акредитованій міжкафедральній науково-практичній імуноферментній лабораторії на базі кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є. М. Нейка ІФНМУ (під керівництвом завідувачки кафедри проф. Чернюк Н.В. (свідоцтво про технічну компетентність №085/20 від 19 листопада 2020 по 19 листопада 2025 року) та в Центрі біоелементології ІФНМУ (Свідоцтво про технічну компетентність № 037/19, видано 13 червня 2019 р., чинне до 12 червня 2024 р.). Оцінка якості життя проводилась за опитувальником EQ-5D-5L. Статистичний аналіз.

### **2.2.1. Методи загального клінічного обстеження**

Фізикальне обстеження проводили за загальноприйнятими методиками [10, 58, 228]. Визначали зріст (у см), масу тіла (у кг) та обчислювали IMT: маса тіла (кг) / зріст<sup>2</sup> (м) [228], вимірювали окружність талії (OT) (у см) [16]. При оцінці IMT користувались класифікацією, рекомендованою настановами [16]. Нормальна маса тіла вважалась при IMT 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>; надлишкова маса тіла – 25-29,9; ожиріння I ступеня – 30-34,9; ожиріння II ступеня – 35-39,9; ожиріння III ступеня ≥40. OT вимірювали на видоху (за умови невтягування живота) по уявній лінії, що проходить по верхньому краю гребенів клубових кісток, за допомогою сантиметрової стрічки з динамометром та окружність стегон на рівні великих відростків стегнових кісток [16], OT – менше ніж 80 см у жінок, менше ніж 94 см у чоловіків [16, 228] вважали за норму. Визначали співвідношення OT/ОС. Величина цього

співвідношення більше 0,95 у чоловіків і більше ніж 0,85 у жінок свідчить про патологічне відкладення жиру в абдомінальній ділянці.

Ступінь IP встановлювали за величиною обводу талії (OT), індексами IP: індексом HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) та індексом Caro. Показник HOMA IR обчислювався за формулою: HOMA IR=глюкоза крові натще (ммоль/л) $\times$ інсулін крові натще (мкОД/л)/22,5 [165]; індекс Caro обчислювався за формулою: співвідношення: глюкоза (ммоль/л)/інсулін (мкОД/л) [89]. Показник HOMA IR, який в нормі не перевищує 2,77, індекс Caro, який в нормі перевищує 0,33.

Для оцінки стану серцево-судинної системи також проводили підрахунок частоти серцевих скорочень згідно чинних рекомендацій, а також вимірювання офісного артеріального тиску (на правій руці, сидячи, після 5 хвилин відпочинку проводилось за допомогою сфігмоманометром механічним Microlife (Microlife, Швейцарія) та у лежачому положенні, після 5 хвилин відпочинку [229].

### **2.2.2. Методи лабораторного обстеження**

Виконання усіх лабораторних тестів проводили згідно вимог положень належної лабораторної практики (Good Laboratory Practice – GLP) [117].

У процесі виконання дослідження використовували загально-клінічне обстеження хворих: збір скарг, анамнезу хвороби та життя, антропометричні методи обстеження: вимірювання росту, маси тіла, об'єктивне обстеження хворих на ЦД 2 типу, загальноприйнятими клінічними, лабораторними, біохімічними, інструментальними дослідженнями використано низку сучасних інформативних методів дослідження. Лабораторне обстеження в акредитованій міжкафедральній науково-практичній імуноферментній лабораторії на базі кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є. М. Нейка ІФНМУ (під керівництвом завідувачки кафедри проф. Чернюк Н.В. (свідоцтво про технічну компетентність №085/20 від 19 листопада 2020 по 19 листопада 2025

року) включало вимірювання *глюкози венозної крові* натще та постпрандіальної глікемії (через кожні 2 години після основних, великих прийомів їжі), глікемічний профіль крові визначали за допомогою біосенсорної технології автономного аналізатора біохімічного Accsent220S (заводський номер ХА-88001471T, сертифікат калібрування UA/37/230526/000769, дійсний до 26.05.2024р.), та на базі Центру біоелементології ІФНМУ (Свідоцтво про технічну компетентність № 037/19, видано 13 червня 2019 р., чинне до 12 червня 2024 р.). глюкозооксидазним методом за допомогою спектрофотометра ULAB 108UV (заводський номер HJ1510001, сертифікат калібрування Згідно ЕД, дійсний до 16.10.2024 р.).

Біохімічні тести (загальний білірубін, ліпідний спектр крові, активність ферментів: аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ), вміст в крові сечовини, креатиніну визначалися за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України на базі Центру біоелементології ІФНМУ (Свідоцтво про технічну компетентність № 037/19, видано 13 червня 2019 р., чинне до 12 червня 2024 р.). досліджені такі показники:

Процентне співвідношення глікування протеїнів визначали за допомогою мічених антитіл і антигенів для прямого визначення процентного вмісту глікованого гемоглобіну (*HbA1c*) в цільної крові за допомогою реагента («Глікозильований гемоглобін Спл» від 10.09.2020 р. ТОВ «Лабораторія Гранум», Україна, 61001, м. Харків), за допомогою спектрофотометра ULAB 108UV (заводський номер HJ1510001, сертифікат калібрування Згідно ЕД, дійсний до 16.10.2024 р.).

Визначення рівня есенціальних мікроелементів: цинку (*Zn*), міді (*Cu*), заліза (*Fe*), кобальту (*Co*) в сироватці крові проводили на атомно-адсорбційному спектрофотометрі ASC-700 «Shimadzu Corporation», Японія (заводський номер A30945601600, сертифікат калібрування розділу ЕД, дійсний до 16.10.2024 р.), використовуючи для атомізації горючу суміш ацетилен-повітря за методикою, описаною в заводській інструкції з експлуатації з

використанням комп'ютерної розшифровки вмісту мікроелементів у порівнянні зі стандартом. Прилад сертифікований центром стандартизації, метрології та сертифікації м. Івано-Франківська (свідоцтво № 2484/m) Центру біоелементології ІФНМУ (Свідоцтво про технічну компетентність № 037/19, видано 13 червня 2019 р., чинне до 12 червня 2024 р.).

Визначали активність ряду органоспецифічних індикаторних, секреційних та екскреційних ферментів (аргінази, холінестерази, лужної фосфатази лактатдегідрогенази та сорбітодегідрогенази), які являються маркерами відповідних функцій гепатоцита і дають можливість характеризувати стан його мембрани, білоксинтезуючу, сечовиноутворюючу, детоксикаційну, енергозабезпечуючу та видільну функції. Визначення активності лактатдегідрогенази ( $\text{ЛДГ}$ ) проводили за каталізацією відновлення пірувата з НАДФ, відповідно до наступної реакції: Піруват + NADH+ H = L-Лактат + NAD. Рівень зниження концентрації НАДФ пропорційний каталітичній активності  $\text{ЛДГ}$ , що міститься у зразку. Визначали за допомогою реагента («ЛДГ-кін. СпЛ» від 13.03.2021р. ТОВ «Лабораторія Гранум», Україна, 61001, м. Харків), за допомогою спектрофотометра SPECORD M40 (заводський номер 1503, сертифікат калібрування Згідно ЕД, дійсний до 16.10.2024 р.).

*Аргіназа (АРГ)* – фермент, який розщеплює амінокислоти аргінін на орнітин і сечовину. Методика визначення *аргінази* за методом СНІПАЧО в модифікації В. А. Храмова і Г. Г. Листопад, будується на нінгідриновій реакції. Молекулярний коефіцієнт екстинції для орнітину при довжині хвилі 490 нм становить  $1,1 \cdot 10^4$ . Максимум поглинання кольорового продукту спостерігається при 515 нм. При використанні ФЕК береться фільтр № 5 /490 нм/. Визначення аргінази в сироватці проводиться за приростом орнітину. Вимірюється за допомогою спектрофотометра ULAB 108UV (заводський номер НJ1510001, сертифікат калібрування Згідно ЕД, дійсний до 16.10.2024 р.).

Визначення активності холінестерази ( $\text{ХЕ}$ ) у плазмі крові базувалось на здатності  $\text{ХЕ}$  розщеплювати бутирилтіохолінйодид на масляну кислоту та

тіохолінйодид, який реагує з дитіо-біс-нітробензойною кислотою з появою жовтого забарвлення та збільшення оптичної щільноті інкубаційної суміші при 405 нм. Для визначення активності використовували стандартний набір реактивів («ХОЛІНЕСТЕРАЗА-кін СпЛ» від 21.04.2021р. ТОВ «Лабораторія Гранум», Україна, 61001, м. Харків), за допомогою спектрофотометра SPECORD M40 (заводський номер 1503, сертифікат калібрування Згідно ЕД, дійсний до 16.10.2024р.).

Активність лужної фосфатази (*ЛФ*) визначали набором реактивів («ЛУЖНА ФОСФАТАЗА-кін. СпЛ» від 21.04.2021р. ТОВ «Лабораторія Гранум», Україна, 61001, м. Харків). Принцип методу полягає в тому, що лужна фосфатаза каталізує гідроліз п-нітрофенілфосфату при pH 10.4, звільнення п-нітрофенола та фосфату. Швидкість утворювання п-нітрофенола, пропорційна каталітичній активності лужної фосфатази що міститься у пробі і вимірюється на спектрофотометрі SPECORD M40 (заводський номер 1503, сертифікат калібрування Згідно ЕД, дійсний до 16.10.2024р.).

Визначення загального білірубіну проводилось за загальноприйнятою модифікованою методикою, набором реактивів («БІЛІРУБІН загальний СпЛ» від 25.01.2021р. ТОВ «Лабораторія Гранум», Україна, 61001, м. Харків) та вимірювалось спектрофотометра ULAB 108UV (заводський номер HJ1510001, сертифікат калібрування Згідно ЕД, дійсний до 16.10.2024р.).

Визначення аспарт-амінотрансферази (*AcAT*) і аланін-амінотрансферази (*АлАТ*) проводилось за методом Райтмана-Френкеля діагностичними наборами («АсАТ-кін. СпЛ» від 05.01.2021р. ТОВ «Лабораторія Гранум», Україна, 61001, м. Харків) та («АлАТ-кін. СпЛ» від 13.01.2021р. ТОВ «Лабораторія Гранум», Україна, 61001, м. Харків) за допомогою спектрофотометра ULAB 108UV (заводський номер HJ1510001, сертифікат калібрування Згідно ЕД, дійсний до 16.10.2024р.).

Визначення тимолової проби базувалось на осадженні сироваткових бета-глобулінів, гама-глобулінів та ліпопротеїнів, які осаджуються при pH 7.55 тимоловим реактивом. Залежно від кількості та взаємного співвідношення

окремих білкових фракцій при реакції виникає помутніння, інтенсивність якого вимірюють за допомогою спектрофотометра ULAB 108UV (заводський номер HJ1510001, сертифікат калібрування Згідно ЕД, дійсний до 16.10.2024р.), за допомогою реактивів («ТИМОЛОВА ПРОБА СпЛ» від 12.03.2021р. ТОВ «Лабораторія Гранум», Україна, 61001, м. Харків).

*Сорбітодегідрогеназа (СДГ)* визначалась за допомогою реактивів: триетаноламінового буфера, нікотинаміденіндинуклеотиду відновленого та D-фруктози. Принцип: активність фермента визначають по зміні екстенції (DE)NAD \* Н при 340 або 366 нм за одиницю часу. В якості субстрату використовують фруктозу. Вимірюється за допомогою спектрофотометра ULAB 108UV (заводський номер HJ1510001, сертифікат калібрування Згідно ЕД, дійсний до 16.10.2024 р.).

Вимірювання *креатиніну* базувалось на реакції креатиніну з пікратом натрію по методу Яффе. Креатинін реагує з лужним пікратом, формуючи жовто-червоний комплекс. Інтенсивність кольору пропорційна концентрації креатиніну в зразку. Оцінювалось за допомогою спектрофотометра ULAB 108UV (заводський номер HJ1510001, сертифікат калібрування Згідно ЕД, дійсний до 16.10.2024р.). реагенти («Креатинін СпЛ» від 18.01.2022р. ТОВ «Лабораторія Гранум», Україна, 61001, м. Харків).

*Сечовина* гідролізується ферментативно з утворенням амонію ( $\text{NH}_4^+$ ) і вуглекислого газу ( $\text{CO}_2$ ). Утворені іони аміаку реагують з саліцилатом і гіпохлоридом ( $\text{NaClO}$ ), в присутності каталізатора нітропрусіда, з формуванням зеленого індофенола. Інтенсивність кольору пропорційна концентрації сечовини у зразку. Оцінювалось за допомогою спектрофотометра ULAB 108UV (заводський номер HJ1510001, сертифікат калібрування Згідно ЕД, дійсний до 16.10.2024р.), («Сечовина СпЛ» від 18.01.2021 р. ТОВ «Лабораторія Гранум», Україна, 61001, м. Харків).

*Сечова кислота* окислюється уріказою до алантіона і пероксиду водню ( $2\text{H}_2\text{O}_2$ ), який під впливом пероксидази (ПОД, POD), 4-амінофеназона (4-АФ) і 2-4-дихлорфенола сульфаната (ДХФС) утворює червоний хіниноаміновий

комплек. Інтенсивність забарвлення комплексу прямо пропорційна концентрації сечової кислоти в зразку. Для визначення сечової кислоти використовували реагент («СЕЧОВА КИСЛОТА СпЛ» від 18.01.2021р. ТОВ «Лабораторія Гранум», Україна, 61001, м. Харків). Оцінювали за допомогою спектрофотометра ULAB 108UV (заводський номер НJ1510001, сертифікат калібрування Згідно ЕД, дійсний до 16.10.2024 р.).

*Ліpidний спектр крові* вивчали на базі акредитованої міжкафедральної науково-практичної імуноферментної лабораторії на базі кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є. М. Нейка ІФНМУ (під керівництвом завідувачки кафедри проф. Чернюк Н.В. (свідоцтво про технічну компетентність №085/20 від 19 листопада 2020 по 19 листопада 2025 року) за вмістом в крові загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліpopротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліpopротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) та холестерину високої щільності (ХС ЛПВЩ). ЗХС у сироватці крові визначали за допомогою реагента («Холестерин Спл» від 10.09.2020р. ТОВ «Лабораторія Гранум», Україна, 61001, м. Харків) за допомогою аналізатора імуноферментного ER 500 (заводський номер ER-2FP003E, сертифікат калібрування ДСТУ 8956, дійсний до 16.10.2024р.). Визначали вміст ТГ при інкубації зразка тригліцеридів з ліpopротеїнліпазою (ЛПЛ) відбувається реакція з утворенням вільного гліцерину та вільних жирних кислот. Гліцерин та АТФ, в присутності гліцеролкінази перетворюються в гліцерин-3-фосфат (Г3Ф) і аденоzin-5-дифосфат (АДФ). Гліцерин-3-фосфат (Г3Ф) потім окислюється в присутності гліцеринфосфатдегідрогенази (ГФД, GPO) в дегідроксиацетонфосфат (ДАФ) і пероксид водню (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). В останній реакції, перекис водню (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) реагує з 4-амінофенazonом (4-АФ) і р-хлорфенолом в присутності пероксидази (ПОД, POD) з утворенням забарвленого продукту (червоного кольору, інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації тригліцеридів в пробі. Визначали за допомогою реагента («ТРИГЛІЦЕРИДИ СпЛ» від 14.06.2021р. ТОВ «Лабораторія Гранум»,

Україна, 61001, м. Харків) за допомогою аналізатора імуноферментного ER 500 (заводський номер ER-2FP003E, сертифікат калібрування ДСТУ 8956, дійсний до 16.10.2024р.). Вміст ЛПВЩ проводиться в 2 етапи: ферментативний гідроліз та окислення (реакція Триндера). Визначали за допомогою реагента («ХОЛЕСТЕРИН-ЛПВЩ СпЛ» від 14.09.2021р. ТОВ «Лабораторія Гранум», Україна, 61001, м. Харків) за допомогою аналізатора імуноферментного ER 500 (заводський номер ER-2FP003E, сертифікат калібрування ДСТУ 8956, дійсний до 16.10.2024р.).

ЗХС вважали за норму < 4,5 ммоль/л, ТГ вважали за норму < 1,7 ммоль/л. Залежно від ризику небажаних кардіоваскулярних подій нормою ХС ЛПВГ вважали більше ніж 1,3 ммоль/л (у жінок), більше ніж 1,0 ммоль/л (у чоловіків). Рівень ХС ЛПНІЩ вираховували за допомогою математичної формули W. T. Friedwald: ХС ЛПНІЩ = ЗХС – [ХС ЛПВЩ + (ТГ/2,2)]. За норму вважали ХС ЛПНІЩ < 2,6 ммоль/л для пацієнтів із помірним серцево-судинним ризиком, < 1,8 ммоль/л – для осіб високого серцево-судинного ризику та < 1,4 ммоль/л – для дуже високого серцево-судинного ризику. Розраховували також коефіцієнт атерогенності (КА) за формулою: КА = (ЗХС – ХС ЛПВЩ)/ХС ЛПВЩ.

Визначення концентрацій *ендогенного інсуліну (EI) та С-пептиду* методом імуноферментного аналізу проводилось в імунологічній лабораторії КНП «Обласної клінічної лікарні Івано-Франківської обласної ради» з використанням автономного хемілюмінісцентного аналізатора Maglumi 800 (Сертифікат калібрування UA/37/230526/000769, дійсний до 26.05.2024р.) набором реактивів Maglumi «Insulin» та «C-peptide» від 10.06.2020р. Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe), Hamburg, Germany.

*С-реактивний білок* визначали в імунологічній лабораторії КНП «Обласної клінічної лікарні Івано-Франківської обласної ради» за допомогою реагента («СРБ-турбі СпЛ» від 10.09.2020р. ТОВ «Лабораторія Гранум», Україна, 61001, м. Харків). СРБ-турбі є кількісним турбідиметричним тестом для вимірювання СРБ в людській сироватці або плазмі. У даному тесті

використовується реакція антиген-антитіло між частками латексу, покритими антитіла до СРБ і СРБ, що знаходиться в зразку. У результаті реакції утворюється суспензія, величина каламутності якої вимірюється за допомогою біохімічного аналізатора (заводський номер BS81SO14E, сертифікат калібрування розділ ЕД, дійсний до 16.10.2024 р.).

Швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) розраховували за формулою CKD-EPI ( $\text{мл}/\text{хв}/1,73 \text{ м}^2$ ) [142].

Нормальними вважали рШКФ понад 90  $\text{мл}/\text{хв}$  та концентрацію креатиніну в крові менше ніж 123 мкмоль/л згідно наказу МОЗ України №65/462 від 30.09.2003 р.

### **2.2.3. Методи інструментального дослідження**

*Вимірювання AT у пацієнтів проводилось за допомогою сфігмоманометром механічним Microlife (зав. №22400803;48401673;03115369, свідоцтво про повірку регульованого засобу вимірюальної техніки №2494/т Чинне до 16 жовтня 2024р., Microlife, Швейцарія).*

*Електрокардіографію проводили в 12-ти стандартних відведеннях на апараті Електрокардіографі Юкард-200 (зав. №2846, свідоцтво про повірку регульованого засобу вимірюальної техніки №993 Чинне до 29 липня 2023р., ТОВ «Ютас», Україна).*

*УЗД печінки проводили ультразвуковим діагностичним апаратом Aplio a550 (зав. № 99C1852018, свідоцтво про повірку регульованого засобу вимірюальної техніки №1745 Чинне до 3 листопада 2023р., Canon Medical Systems, Японія).*

Ознаками НАЖХП вважали: гепатомегалію, дорзальне затухання УЗ-сигналу, нерівномірне ущільнення паренхіми печінки дрібнозернистої структури.

*Добове моніторування глюкози крові здійснювали за допомогою апарату «iPro Metronic». Використовувалась методика постановки добового моніторування глюкози міжклітинної рідини. Безперервний моніторинг рівня*

глюкози (CGM) вимірює рівень глюкози в інтерстиціальній рідині (рис. 2.2.1). Завдяки новим тенденціям вимірювання рівня глюкози ми можем точніше визначати варіабельність глікемії, а саме амплітуду коливань. Згідно з останніми рекомендаціями при досягненні компенсації ЦД та низької варіабельності глікемії дозволить досягти стратегічних цілей та критерії ефективності лікування ЦД [71, 154], (рис 2.14).

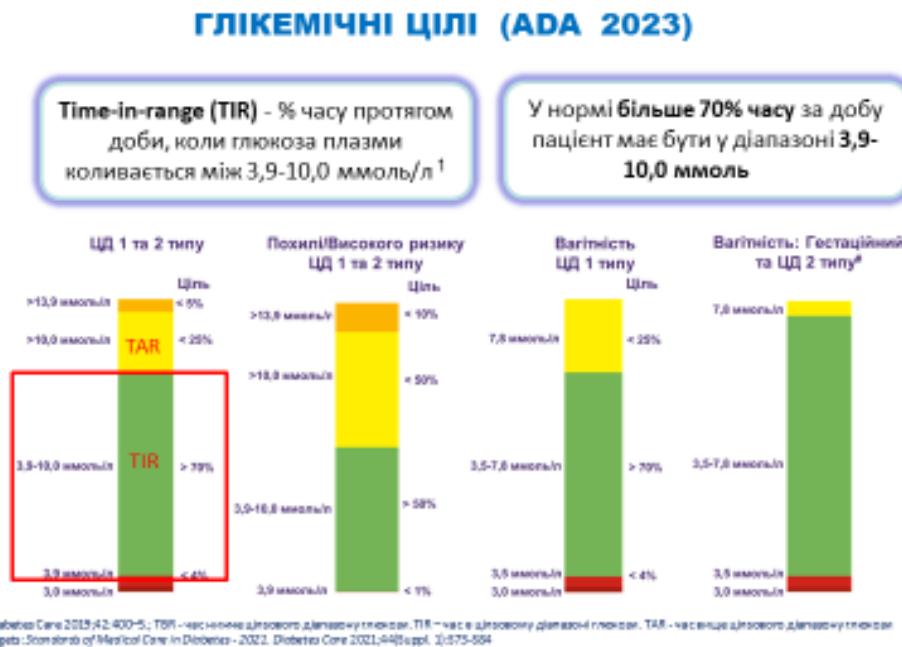


Рис. 2.14. Глікемічні цілі для пацієнтів на ЦД за даними CGM ( АДА, 2023)

Для проведення моніторингу глюкози міжклітинної рідини сенсор Enlite компанії Medtronic встановили, приєднували до сенсора трансміттер, привязували телефон до сенсора для забезпечення передачі рівня глікемії на телефон у програму Guardian Connect і хмариний CareLink™ Personal. Записували дані протягом мінімум 4 діб, визначаючи рівень глюкози 288 разів на добу кожні 5 хв.

Нами використані традиційні показники варіабельності глікемії згідно рекомендацій American Diabetes Association: Time below range(TBR): <54 мг/дл (<3 ммоль/л) – за норму вважали <1%; Time below range (TBR): (час нижче діапазону) <69 мг/дл (3,8 ммоль\л) – <4%; Time in range TIR: 70 – 180 мг/дл (3,9–10,0 ммоль/л) – >70%; Time above range (TAR): >181 мг/дл (10,1 ммоль\л)

– <25%; Time above range TAR: >250 мг/дл (13,9 ммоль\л) – <5%; Glucose Variability CV (коєфіцієнт варіації) – ≤36%; Average Glucose – мета <154 мг/дл (8,6 ммоль\л); Glucose Management Indicator (GMI) – рівень HbA1 % по CGM – мета < 7%; < 8% .

CGM відіграє важливу роль при проведенні оцінки ефективності та безпеки лікування, включно з профілактикою розвитку гіпоглікемії, та може бути доцільним для деяких пацієнтів з ЦД 2-го типу [71].

#### **2.2.4. Оцінка якості життя у хворих на цукровий діабет 2 типу**

Оцінка якості життя у хворих на ЦД 2 типу проводилась за допомогою анкети Euro Qol-5D (EQ-5D) для оцінки якості життя у хворих на деякі захворювання [114].

Даний опитувальник складається з двох частин. У першій частині пацієнту необхідно вибрати одне твердження, яке характеризує його стан здоров'я на даний момент (включно хода, самообслуговування, повсякденна активність, наявність болю/дискомфорту, наявність тривоги/депресії), які пацієнт заповнює шляхом відмітки (рис. 2.15).

<b>У кожному розділі оберіть ОДНЕ твердження, яке характеризує Ваш стан здоров'я СЬОГОДНІ</b>	
<b>ХОДЬБА</b>	
Не маю жодних проблем із ходьбою	<input type="checkbox"/>
Незначний дискомфорт при ходьбі	<input type="checkbox"/>
Помітний дискомфорт при ходьбі	<input type="checkbox"/>
Значний дискомфорт при рухах	<input type="checkbox"/>
Не можу вільно пересуватись	<input type="checkbox"/>
<b>САМООБСЛУГОВУВАННЯ</b>	
Не маю жодних проблем у догляді за собою	<input type="checkbox"/>
Незначний дискомфорт при догляді за собою	<input type="checkbox"/>
Помітний дискомфорт при догляді за собою	<input type="checkbox"/>
Виражений дискомфорт при догляді за собою	<input type="checkbox"/>
Не можу самостійно доглянути за собою	<input type="checkbox"/>
<b>ПОБУТОВА АКТИВНІСТЬ</b>	
Не маю жодних проблем із звичною активністю	<input type="checkbox"/>
Незначний дискомфорт при звичайній активності	<input type="checkbox"/>
Помітний дискомфорт при звичайній активності	<input type="checkbox"/>
Виражений дискомфорт при звичайній активності	<input type="checkbox"/>
Не можу виконувати мою звичну активність	<input type="checkbox"/>
<b>БІЛЬ/ДИСКОМФОРТ</b>	
Не маю жодних більових відчуттів чи дискомфорту	<input type="checkbox"/>
Незначна біль та дискомфорт	<input type="checkbox"/>
Помітний біль чи дискомфорт	<input type="checkbox"/>
Значний біль та дискомфорт	<input type="checkbox"/>
Нестерпний біль чи дискомфорт	<input type="checkbox"/>
<b>ТРИВОГА/ДЕПРЕСІЯ</b>	
Не маю жодних ознак тривоги чи депресії	<input type="checkbox"/>
Незначна тривожність чи депресія	<input type="checkbox"/>
Помітна тривожність чи депресія	<input type="checkbox"/>
Виражена тривожність чи депресія	<input type="checkbox"/>
Надзвичайна тривожність чи депресія	<input type="checkbox"/>

Рис. 2.15. Опитувальник EQ-5D-5L

Друга – візуальна шкала оцінки якості життя з градуованням від 0 до 100, визначенеї для суб'єктивної оцінки стану власного здоров'я пацієнтом, де 100 – найвищий можливий рівень, а 0 – це найнижчий (рис. 2.16).

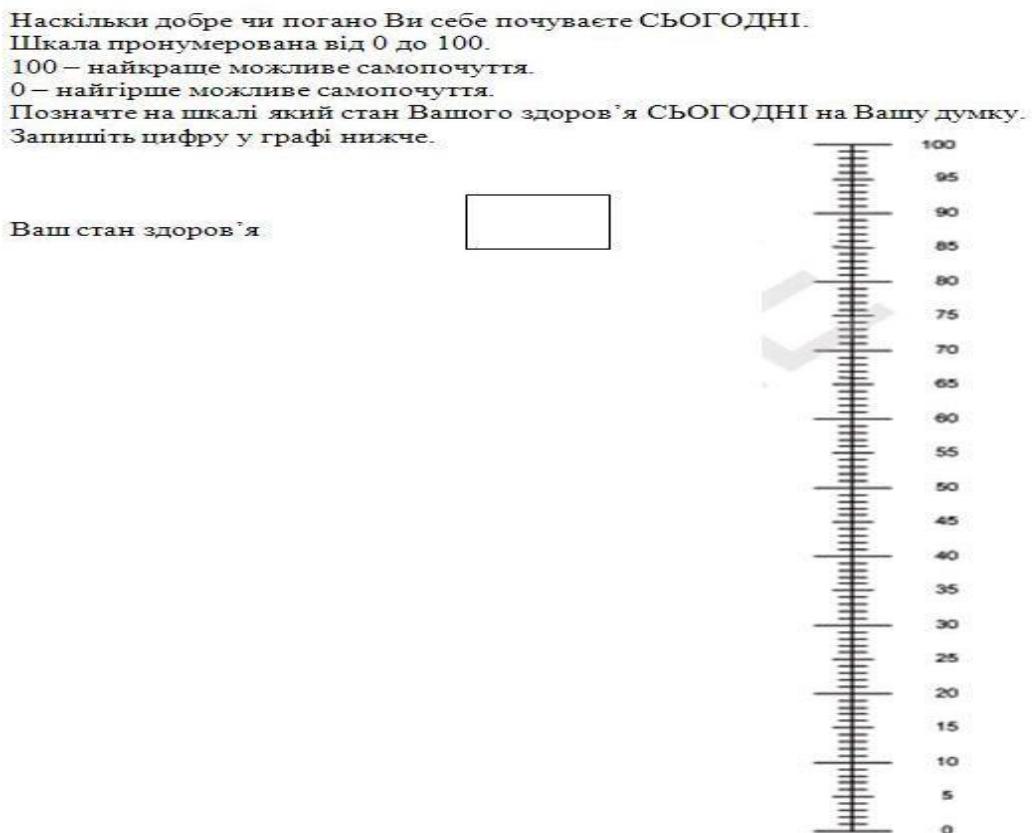


Рис. 2.16. Опитувальник EQ-5D-5L: візуальна шкала оцінки якості життя

### 2.2.5. Статистичні методи дослідження

Статистичний аналіз проводили з використанням стандартного пакету програм на персональному комп'ютері DESTOP-B95F6T7. Операційна система Windows 10 Education: 00328-00071-25018-AA843. Процесор Intel®Pentium® CPU G4600 @3.60 GHz 3.60 GHz. Використовувався пакет Office Microsoft 365, унікальний ідентифікатор користувача 10032000DEB90C43 з використанням параметричних і непараметричних критеріїв.

Отримані результати спостережень та вимірювань при виконанні дисертаційного дослідження піддавали статистичній обробці методами варіаційної описової статистики (середнє арифметичне, стандартна похибка, середньоквадратичне відхилення з відповідними довірчими інтервалами). При

розподілі даних, відмінному від нормального, визначали медіану та 25–75 інтерквартильні розмахи.

Якісні дані порівнювались у вигляді частот та долей. Статистичну перевірку гіпотез проводили із використанням z-критерію,  $\chi^2$ -критерію та критерію Стьюдента.

Для непараметричних даних статистичну значущість відмінностей між двома незалежними групами оцінювали за критерієм Пірсона (таблиці спряженості), Mann-Whitney, трьома та більше – за методом Крускала-Уолліса.

Кореляційний аналіз проводили на основі визначення параметричного коефіцієнта кореляції Пірсона. Достовірність кореляційного зв'язку оцінювали за критерієм Стьюдента. Для побудови математичних моделей використано кореляційно-регресійний аналіз. Адекватність моделі визначалась за критерієм Фішера.

Усі перевірки статистичних гіпотез та аналіз даних проводились з достовірністю не меншою за 0,05. При перевищенні значення достовірності 0,05 результати порівняння та вплив факторів приймались незначущими.

## РОЗДІЛ 3

### ОЦІНКА РОЛІ ПОРУШЕНЬ ОБМІNU РЕЧОВИН У РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

#### **3.1. Вивчення порушень вуглеводного обміну та інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу**

Аналіз проведених досліджень показав, що у хворих всіх груп встановлено істотне підвищення рівня натщесерцевої глікемії у середньому в 2,0 рази ( $p<0,05$ ) у порівнянні з групою ПЗО (табл. 3.1). Слід також відзначити, що всі хворі на ЦД 2 типу з МС до лікування були в стадії субкомпенсації (7%) та декомпенсації (93 %). У той же час, постпрандіальна глікемія у хворих всіх обстежених груп перевищувала рівень глікемії ПЗО у середньому в 1,7 раза. Результати дослідження ступеня глікування гемоглобіну показав вірогідне збільшення відносного вмісту HbA<sub>1c</sub> у хворих 1А та 1В груп – в 2,1 – 1,8 раза, 2А групи – в 1,7 раза, 2В групи – в 1,6 раза у порівнянні з ПЗО ( $p<0,05$ ). Дослідження вмісту інсуліну в крові натщесерце виявило вірогідну гіперінсулінемію в усіх групах порівняння ( $p<0,05$ ), яка у хворих 1А групи перевищувала показник у групі ПЗО в 2,2 раза, у хворих 1В груп в 1,7 раза ( $p<0,05$ ). Вміст ЕІ натще перевищував норму в 2А та 2В групи відповідно в 1,4 раза та 1,2 ( $p<0,05$ ) раза. Обчислення загальноприйнятих індексів IP, зокрема IMT, вказує на наявність істотної IP у всіх хворих: показник у хворих на ЦД перевищував контроль на 11% ( $p_{3A,3B}<0,05$ ), у той час, як у хворих на ЦД з МС зміни були найбільші і перевищували ПЗО на 33 % ( $p_{2A,2B}<0,05$ ), (табл.3.1). До характерних ознак IP відносять також наявність ожиріння вісцерального типу, яке визначають за окружністю талії (OT) (см) згідно критеріїв IDF (2005).

Таблиця 3.1

## Показники вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2 типу

Показник	ПЗО n=15		1 А група n=40		1 В група n=32		2 А група n=26		2 В група n=22	
	M	± m	M	± m	M	± m	M	± m	M	± m
Глікемія натще, ммоль/л	4,3 8	0, 11	9,12 &#	0, 43	7,38 &*	0, 48	9,71 &#	0, 49	9,49 &#	0, 87
Постпрандіальна глікемія, ммоль/л	6,1 8	0, 16	12,89 &#	0, 48	10,38 &*	0, 65	10,19 &*	0, 64	10,09 &*	1, 07
Hb A I c, %	4,9 0	0, 20	10,49 &	0, 26	8,89 &*	0, 34	8,19 &*	0, 32	8,41 &*	0, 55
IMT, кг/м <sup>2</sup>	21, 90	0, 40	32,08 &	0, 66	31,83 &	1, 20	24,51 &*#	0, 75	24,05 &*#	0, 51
ОТ (см) ж	70, 30	0, 50	100,0 5&	2, 87	96,88 &	4, 08	72,40 &*	5. 43	73,55 &*#	1, 98
ч	76, 50	0, 60	102,1 6&	2, 36	100,3 8&	4, 67	82,38 &*#	2, 20	82,55 &*#	1, 91
EI, мк МО/мл	11, 65	0, 61	25,54 &#	1, 45	19,55 &*	2, 28	16,38 &*	1, 75	13,89 *#	1, 31
індекс HOMA IR	2,2 8	0, 08	8,10 &	0, 68	6,18 &	0, 71	3,10* #	0, 82	2,66* #	0, 42
індекс Caro	0,2 8	0, 03	0,09	0, 10	0,16	0, 08	0,22	0, 05	0,23	0, 08
C- пептид	1,4 5	0, 58	4,15 &	0, 20	3,00 &*	0, 29	2,69*	0, 49	2,27*	0, 23

Примітки:

1. & - статистично значима різниця в порівнянні з ПЗО;
2. \* - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1А групи;
3. # - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1В групи.

У жінок вірогідно не збільшується ОТ в 2А, та 2В груп у порівнянні з ПЗО ( $p 3A, 3B > 0,05$ ), при цьому, як в 1А групі та 1В групі відповідно на 30% та 27%. Як випливає із попередніх даних, ОТ достовірно відрізняється в групі хворих з ЦД та МС. Клінічним підтвердженням наявності синдрому периферійної тканинної IP у чоловіків є вірогідне збільшення ОТ у 1А, 1В групах на 25%, 24% у порівнянні з ПЗО ( $p 1A, 1B < 0,05$ ). Аналіз результатів обчислення індексу Caro показав вірогідне зменшення його у всіх хворих

( $p<0,05$ ). Але найбільш істотний ступінь IP був встановлений у хворих на ЦД з МС та НАСГ: індекс Caro був нижчий за показник у ПЗО у 3 рази ( $p<0,05$ ). Таким даними, що підтверджують IP є вірогідне зростання індексу HOMA IR у всіх групах спостереження, але найбільш істотний ступінь IP був встановлений у хворих на ЦД з МС та НАСГ: індекс HOMA IR був вищий за показник у ПЗО у 3,6 рази ( $p_{2A} < 0,05$ ), (рис.3.1).

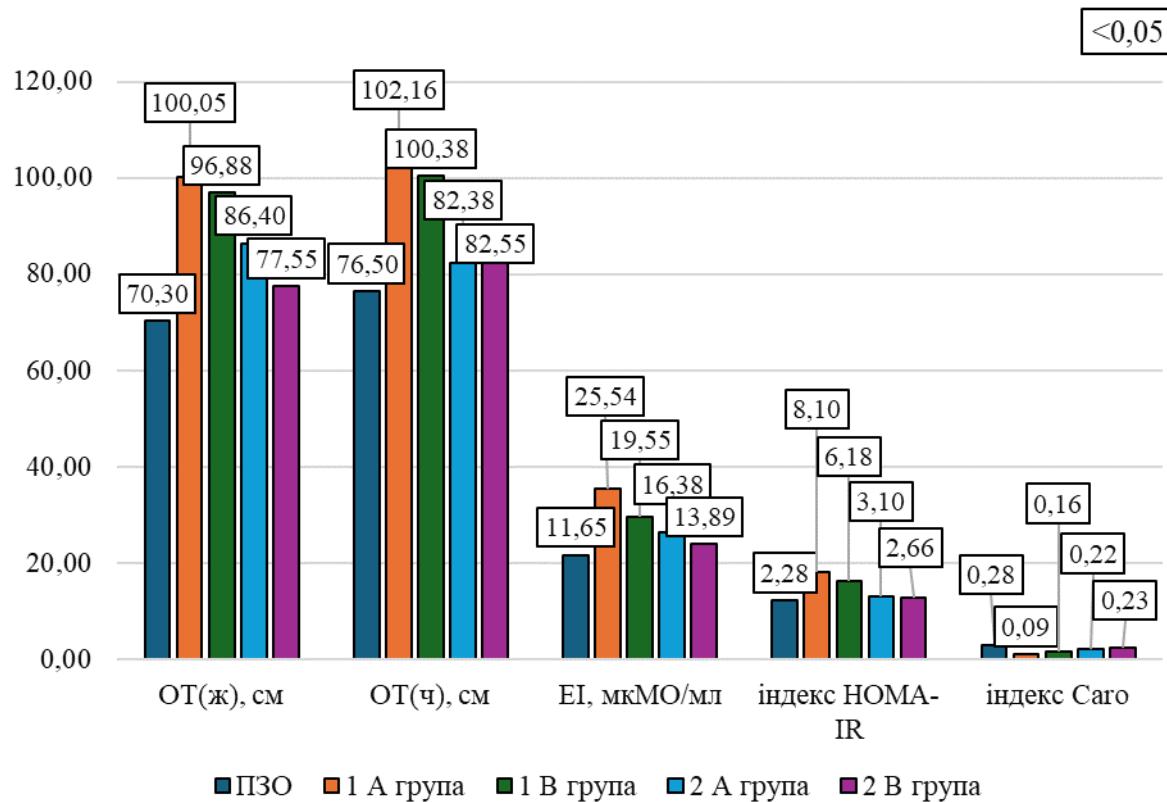


Рис. 3.1. Показники інсульнорезистентності у хворих на ЦД 2 типу

Особливістю хворих з НАЖХП на фоні МС з ЦД 2 типу було формування найбільш істотного ступеня IP. Обчислення загальноприйнятих індексів інсульнорезистентності, зокрема індекс HOMA IR, OT, IMT вказує на наявність істотної інсульнорезистентності у хворих на ЦД 2 типу з МС, у той час, як у хворих на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП зміни були найбільші.

Ми констатували, що передумовами розвитку IP у хворих на ЦД 2 типу з МС є вірогідна натщесерцева та постпрандіальна гіперглікемія, гіперінсулінемія, зростання ступеня рівня глікування гемоглобіну, первинної тканинної IP, тобто зниження чутливості периферійних тканин до інсуліну.

### **3.2. Оцінка варіабельності глікемії за допомогою безперервного моніторингу рівня глюкози (CGM) згідно рекомендацій American Diabetes Association у хворих на цукровий діабет 2 типу**

Добове моніторування глюкози крові здійснювали за допомогою апарату «iPro Metronic». Використовувалась методика постановки добового моніторування глюкози міжклітинної рідини. Безперервний моніторинг рівня глюкози (CGM) вимірює рівень глюкози в інтерстиціальній рідині (табл. 3.2, рис.3.2). Нами використані традиційні показники варіабельності глікемії згідно рекомендацій American Diabetes Association: Time below range(TBR): <54 мг/дл (<3 ммоль/л) – за норму вважали <1%; Time below range (TBR): (час нижче діапазону) <69 мг/дл (3,8 ммоль/л) – <4%; Time in range TIR: 70 – 180 мг/дл (3,9–10,0 ммоль/л) – >70%; Time above range (TAR): >181 мг/дл (10,1 ммоль\л) – <25%; Time above range TAR: >250 мг/дл (13,9 ммоль/л) – <5%; Glucose Variability CV (коєфіцієнт варіації) – ≤36%; Average Glucose – мета <154 мг/дл (8,6 ммоль\л); Glucose Management Indicator (GMI) – рівень HbA1 % по CGM – мета < 7%; < 8%. Варто зауважити, що за рекомендацією ADA 2023 час в діапазоні нижче 3,9 ммоль/л повинен становити не більше 4%, в т.ч. час нижче 3,0 ммоль/л, який повинен бути не більше 1% від усього дослідження [71]. Час в діапазоні 3,9–10,0 ммоль/л (Time in range (TIR) за останніми рекомендаціями ADA повинен складати більше ніж 70% часу дослідження у всіх пацієнтів з ЦД 2 типу [71]. Встановлено, що показник TIR у групах пацієнтів з МС склав  $50,49 \pm 2,94\%$  (група 1А) та  $59,09 \pm 2,3\%$  (група 1В), а у пацієнтів без метаболічного синдрому –  $62,26 \pm 1,98\%$  (група 2А) та  $60,23 \pm 2,84\%$  (група 2В) відповідно, що значно нижче аналогічного показника групи практично здорових осіб –  $98,21 \pm 1,12\%$  ( $p < 0,05$ ). Час у діапазоні більше 10,1 ммоль/л (Time above range (TAR) був найбільшим серед пацієнтів на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП у групі 1А і складав  $46,64 \pm 2,72\%$ , що статистично значимо більше, аніж показники пацієнтів групи 1В без НАЖХП ( $38,5 \pm 2,37\%$ ) та групи 2А ( $34,5 \pm 1,89\%$ ) ( $p < 0,05$ ). У групі 2В аналогічний показник становив  $38,9 \pm 2,85\%$  [200].

Таблиця 3.2

## Показники добового моніторування глюкози пацієнтів на ЦД 2 типу

Показник	ПЗО, n=15		1 А група n=40		1 В група n=32		2 А група n=26		2 В група n=22	
	M	±m	M	±m	M	±m	M	±m	M	±m
TBR (<3,9 ммоль/л)	1,28	0,32	5,32 #	0,52	3,98 *&	0,39	3,23 *&	0,43	2,86 *&	0,42
TIR (3,9- 10 ммоль/л)	98,2 1	1,12	50,4 9#	2,94	59,0 9*&	2,30	62,2 6*&	1,98	60,2 3*&	2,84
TAR (> 10 ммоль/л)	0,98	0,37	46,6 4#	2,72	38,5 0*&	2,37	34,5 *&	1,89	38,9 *&	2,85
Середня глюкоза сироватки, ммоль/л	5,42	0,18	14,0 8 &	2,36	9,81 &	1,23	9,69 &	0,85	9,74 &	0,67
Стандартн е відхиленн я, ммоль/л	1,24	0,25	2,60 #	0,16	2,16 *&	0,15	2,28 &	0,17	2,11 *&	0,18
Коефіціен т варіації, %	21,0	1,45	35,4 4 &	3,21	30,5 9 &	0,94	28,8 3 &	1,02	28,9 9 &	1,01
Орієнтовн ий рівень HbA1 % по CGM	5,1	0,18	10,5 6 #	0,21	9,09 *&	0,16	9,31 *&	0,14	8,87 *&	0,22
Hb A I c, %	4,90	0,20	10,4 9 &	0,26	8,89 *&	0,34	8,19 *&	0,32	8,41 *&	0,55

Примітки:

1. & - статистично значима різниця в порівнянні з ПЗО;
2. \* - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1А групи;
3. # - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1В групи.

Час в діапазоні менше ніж 3,9 ммоль/л (Time below range (TBR) у пацієнтів 1А групи склав  $5,32 \pm 0,52\%$ , у пацієнтів 1В групи –  $3,98 \pm 0,39\%$ , у групах 2А та 2В –  $3,23 \pm 0,43\%$  та  $2,86 \pm 0,42\%$  відповідно, в той час як у групі практично здорових осіб він дорівнював  $1,28 \pm 0,32\%$  ( $p<0,05$ ).

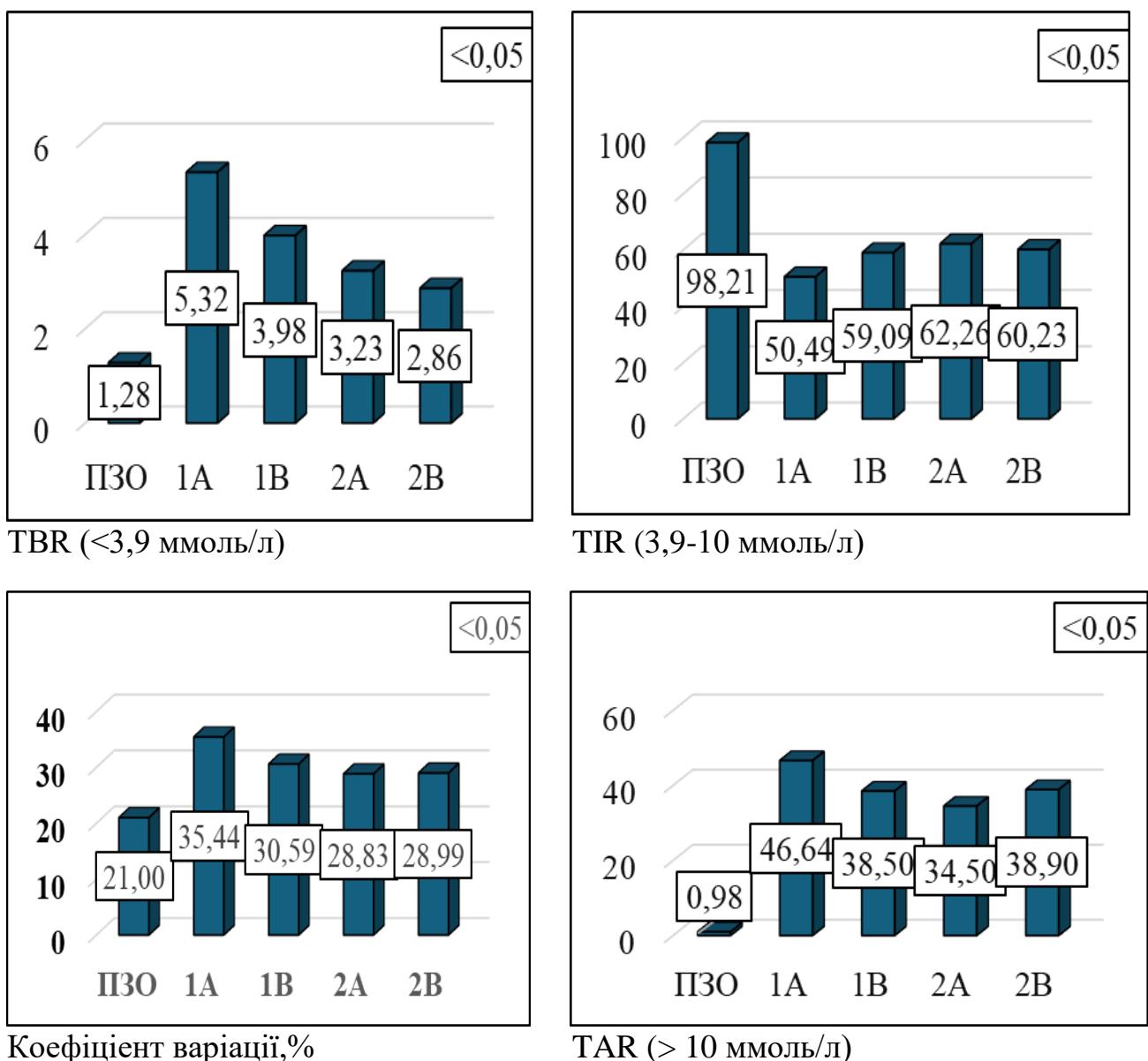


Рис. 3.2. Показники добового моніторування глюкози пацієнтів на ІД 2 типу

Встановлено достовірну різницю між показниками всіх обстежуваних груп у порівнянні з показником групи практично здорових осіб ( $0,98\pm0,37\%$ ,  $p<0,05$ ). Рекомендації АДА нам кажуть, що даний час повинний бути не більше ніж 25% часу обстеження.

Середній рівень глюкози у практично здорових осіб склав  $5,42\pm0,18$  ммоль/л, у групах з метаболічним синдромом 1A та 1B  $14,08\pm2,36$  ммоль/л та  $9,81\pm1,23$  ммоль/л, у групах без метаболічного синдрому 2A та 2B склала  $9,69\pm0,85$  ммоль/л та  $9,74\pm0,67$  ммоль/л ( $p<0,05$ ). Глюкоза міжклітинної рідини

1А групи в 1,5 раза вища за глюкозу 1В, 2А та 2В (рис. 3.3) Існує прямий зв'язок між середнім рівнем глюкози та рівнем глікованого гемоглобіну.

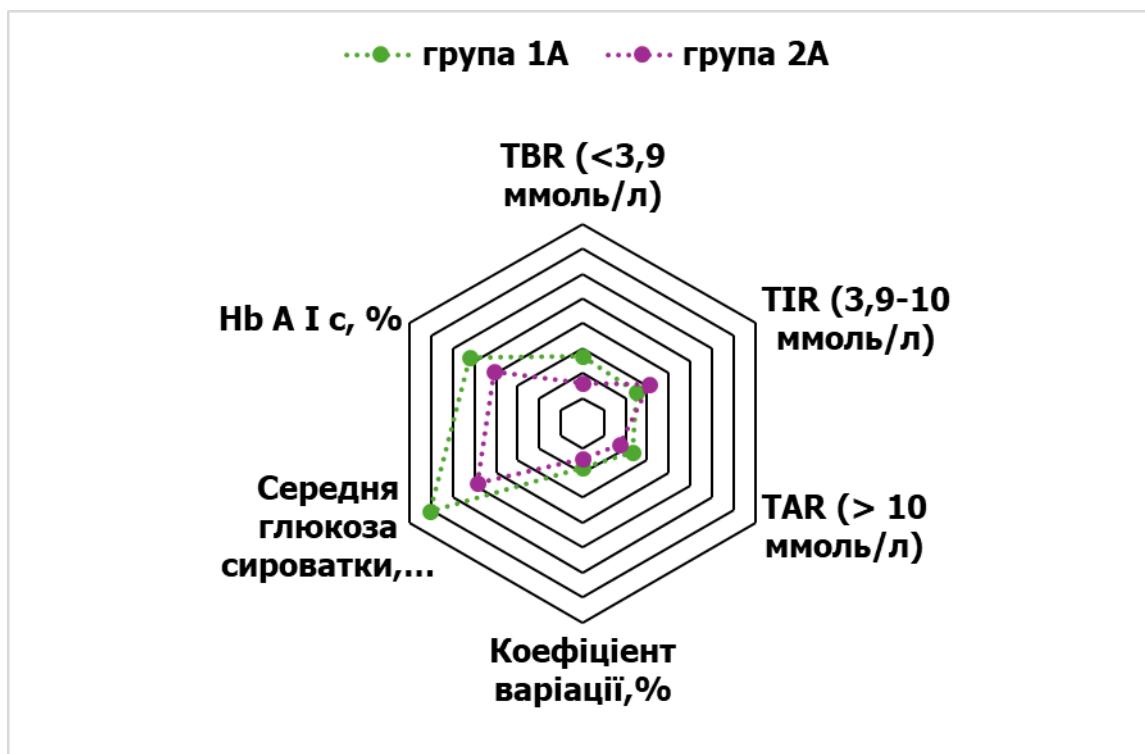


Рис. 3.3. Порівняння показників добового моніторування глюкози пацієнтів 1А та 2А груп

Варіабельність глікемії на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом у групах 1А та 1В склали  $35,44 \pm 3,21\%$  та  $30,59 \pm 0,94\%$ , а у пацієнтів без метаболічного синдрому у групах 2А та 2В –  $28,83 \pm 1,02\%$  та  $28,99 \pm 1,01\%$  відповідно, що достовірно відрізняється від середнього значення цього показника у групі практично здорових осіб ( $21,0 \pm 1,45\%$ ,  $p < 0,05$ ). Висока варіабельність глікемії змушує пацієнтів почуватися погано: підйоми та падіння через коливання рівня глюкози виснажливі, навіть якщо середній показник глюкози виглядає нормальним.

Рівень орієнтованого HbA1C по CGM у пацієнтів 1А та 1В групах складав  $10,56 \pm 0,21\%$  та  $9,09 \pm 0,16\%$  відповідно, а 2А та 2В  $9,31 \pm 0,14\%$  та  $8,87 \pm 0,22\%$  відповідно, що достовірно відрізняється від аналогічного показника у групі практично здорових осіб –  $5,1 \pm 0,18\%$  ( $p < 0,05$ ). Також статистично значиму різницю виявлено між ПА групою в порівнянні з групами 1В, 2А та 2В ( $p < 0,05$ ).

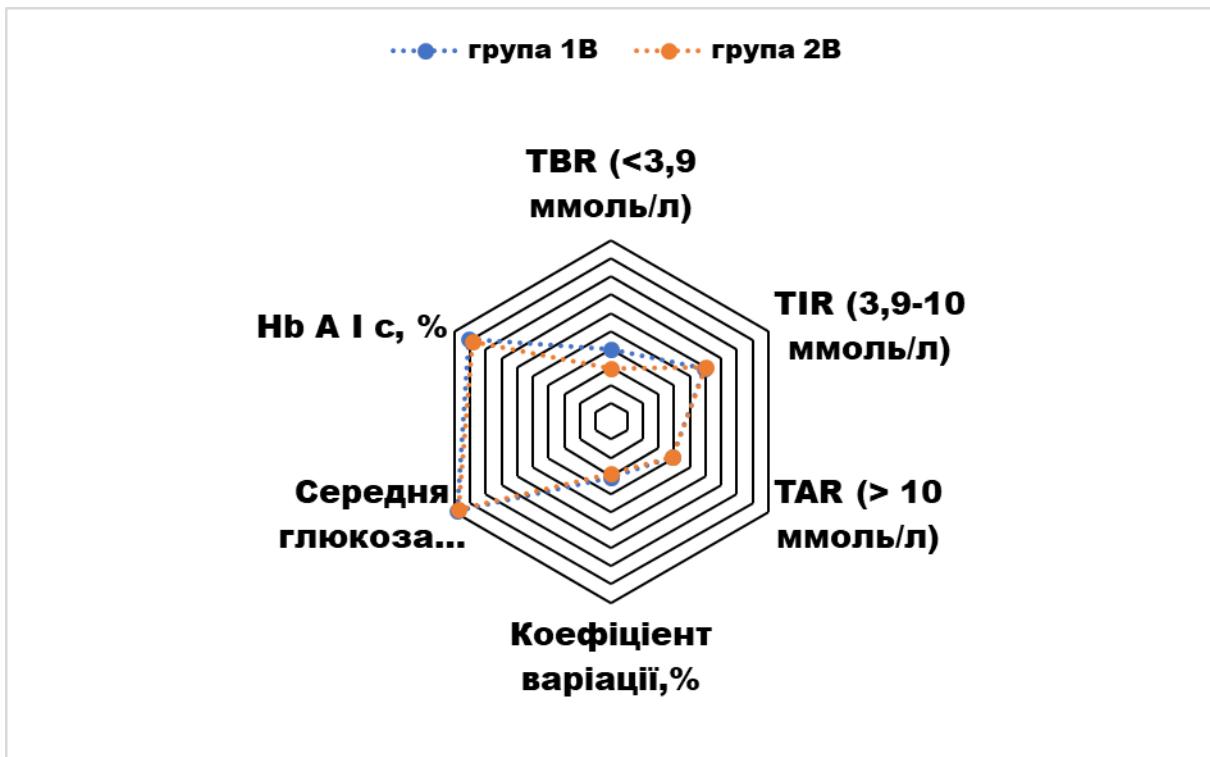


Рис. 3.4. Порівняння показників добового моніторування глюкози пацієнтів 1В та 2В груп

Нами доведена непряма кореляція між показником TIR з рівнем HbA1c та середнім рівнем глюкози в крові. Іншими словами, TIR і середній рівень глюкози високо корелюють між собою ( $r=-0,73$ ,  $p<0,05$ ), але лише помірно – із HbA1c ( $r=-0,32$ ,  $p<0,05$ ). Також встановлений непрямий кореляційний взаємозв'язок середньої сили між показниками HOMA IR та TIR ( $r=-0,31$ ,  $p<0,05$ ). Це пояснюється тим фактом, що для конкретних значень TIR існує широкий діапазон можливих відповідних показників HbA1c.

Таким чином, зручність та інформативність показників добового моніторування глюкози міжклітинної рідини (CGM) значно розширюють можливості оцінки глікемічного контролю протягом дня і надають важливі дані для прийняття клінічних рекомендацій та впливу на вуглеводний обмін. Цілі глікемії повинні бути індивідуалізовані, оскільки особисте використання CGM надає кращу можливість для реабілітації та корекції лікування. TIR у поєднанні з HbA1c може розповісти персоналізовану історію про рівні глюкози, сприяючи пацієнтам із ЦД 2 типу у розумінні модифікуючих факторів, впливу перформованих факторів і допомагаючи медичним

працівникам приймати більш обґрунтовані рішення для кращого лікування пацієнтів з ЦД 2 типу.

Наводимо приклад CGM у нашого пацієнта на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП до санаторно-курортного лікування.

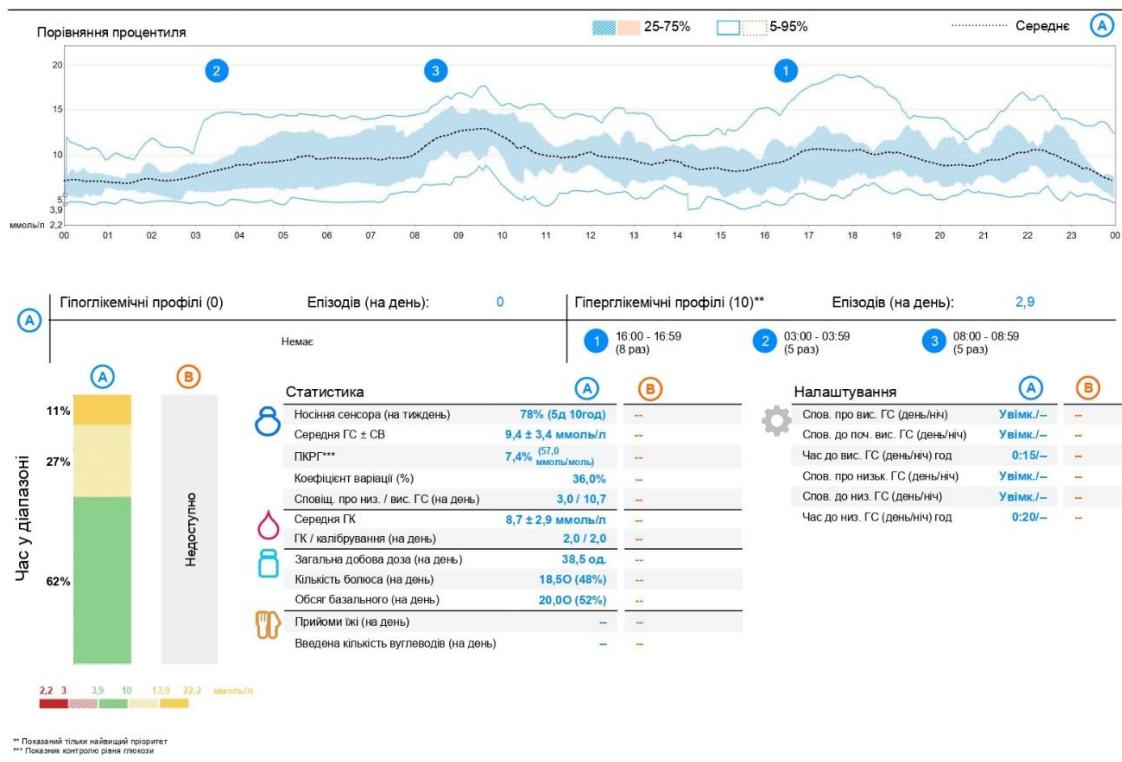


Рис. 3.5. Приклад CGM у пацієнта К. на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП до санаторно-курортного лікування

### 3.3. Характеристика дисліпідемії у хворих на цукровий діабет 2 типу

Аналіз проведених досліджень показав наявність гіперхолестеринемії в усіх групах порівняння ( $p<0,05$ ) (табл. 3.2, рис. 3.6). У хворих 1A групи ЗХС перевищував показник ПЗО в 2 рази, у той час як у хворих, 1B, 2A та 2B груп рівень ЗХ перевищував норму відповідно в 1,6, 1,6 та 1,3 ( $p_{1B,2A,2B}<0,05$ ) раза. Аналогічна тенденція змін спостерігалася і у відношенні вмісту в крові ТГ: у хворих 1A групи вміст ТГ перевищував показник у групі ПЗО в 4,3 раза, у той час як у хворих 1B, 2A та 2B груп рівень вміст ТГ перевищував норму відповідно в 4,1; 3,0 та 1,7 ( $p<0,05$ ) раза.

## Таблиця 3.3

**Показники ліпідного спектру крові у хворих на ІД 2 типу**

Показники	ж /ч	ПЗО, n=15		1 А група, n=40		1 В група n=32,		2 А група n=26,		2 В група, n=22	
		M	± m	M	±m	M	± m	M	±m	M	±m
Загальний ХС, ммоль/л		3, 60	0, 20	7,19 &*	0,21	5,98 &*	0,2 3	5,81 &*	0,13	4,60 &*#	0,36
ТГ, ммоль/л		1, 20	0, 16	5,19 &	0,17	4,97 &	0,2 1	3,61 &*#	0,12	2,07 &*#	0,35
ХСЛПВЩ, ммоль/л	Ж . .	1, 53	0, 17	0,87 &	0,09	0,99 &	0,1 1	1,20	0,27	1,15	0,18
	Ч. 43	1, 43	0, 13	0,82 &	0,08	0,92 &	0,1 2	1,17	0,08	1,19	0,25
ХСЛПНЩ, ммоль/л	Ж . .	1, 78	0, 21	3,98 &	0,28	3,80 &	0,3 7	3,28 &	0,34	3,16 &*	0,27
	Ч. 79	1, 79	0, 27	4,26 &	0,26	3,58 &	0,2 8	3,19 &*	0,18	2,02* #	0,29
КА	Ж . .	1, 48	0, 19	5,68 &	0,33	4,70 &	0,3 9	3,12 &*#	0,44	4,34 &*	0,25
	Ч. 69	1, 69	0, 28	5,24 &	0,29	5,88 &	0,2 8	3,95 &*#	0,09	2,87 &*#	0,43

Примітки:

1. & - статистично значима різниця в порівнянні з ПЗО;
2. \* - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1A;
3. # - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1B.

Концентрація ХСЛПНЩ перевищувала нормативні показники у хворих 1А групи – в 2,2 раза у жінок та в 2,4 раза у чоловіків, 1В групи – в 2,1 раза, 2А групи – в 1,8 раза у жінок та в 2,0 рази у чоловіків, 2В групи – в 1,7 раза у жінок та в 1,7 раза у чоловіків у порівнянні з контролем ( $p<0,05$ ) і наявністю вірогідної різниці між 1A та 2B групами у жінок ( $p<0,05$ ). У групі чоловіків на ІД 2 типу та НАСГ спостерігався вірогідно вищий рівень ХСЛПНЩ у порівнянні зі всіма групами хворих ( $p<0,05$ ). Вмісту в крові ЛПВЩ у хворих 1A групи порівняння був вірогідно знижений на 44% у жінок та на 43 % у чоловіків, хворих 1B групи – на 36 % у жінок та на 36 % у чоловіків ( $p <0,05$ ),

2А групи – на 22 % у жінок та на 19 % у чоловіків, в 2В групі – на 25 % у жінок та на 17 % у чоловіків, що вірогідно не відрізнялись у порівнянні з ПЗО ( $p>0,05$ ).

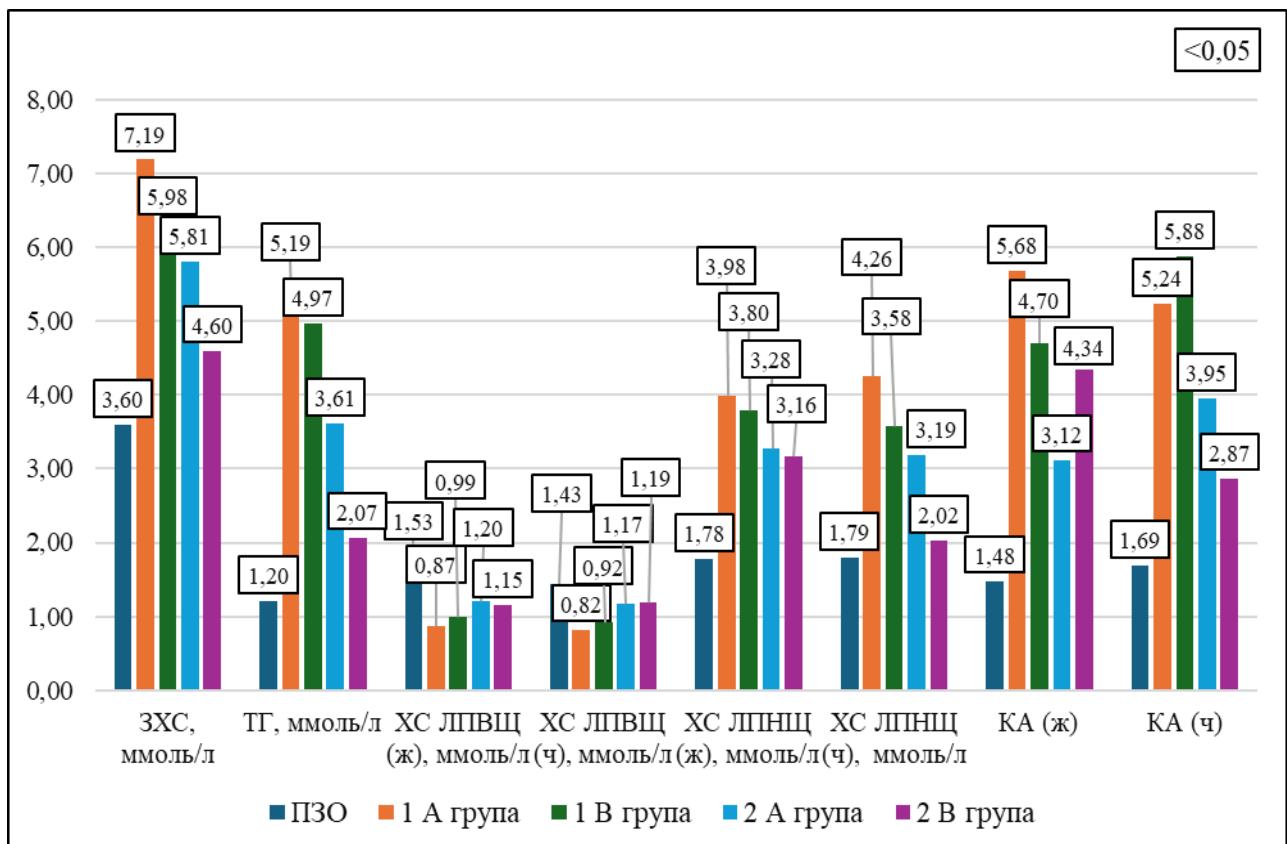


Рис. 3.6. Показники ліпідного спектру крові у хворих на ІД 2 типу

При обчисленні індексів ліпідного балансу, зокрема коефіцієнт атерогенності за формулою:  $КА = (ЗХС - ХСЛПВЩ) / ХСЛПВЩ$ , було встановлено істотний ступінь дисбалансу в усіх групах порівняння ( $p<0,05$ ): у хворих 1А групи КА буввищий за показник у ПЗО у 3,8 раза у жінок та у 3,1 раза у чоловіків, хворих 1В групи – у 3,2 раза у жінок та 3,4 – у чоловіків, хворих 2А групи – у 2,1 раза у жінок та 2,3 у чоловіків, 2В групи – у 2,9 раза у жінок та 1,7 у чоловіків. При цьому нами була встановлена статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1А та 1В групами ( $p<0,05$ ). Кореляційний аналіз, який показав наявність прямого кореляційного взаємозв'язку між ОТ у жінок і показниками: ЗХС, вмісту в крові ТГ та КА. Було встановлено прямий кореляційний взаємозв'язок між показниками ОТ і

ЗХС ( $r=0,5526$ ,  $p=0,003$ ), ОТ і ТГ ( $r=0,4456$ ,  $p=0,002$ ), ОТ і КА ( $r=0,4812$ ,  $p=0,022$ ).

Ми довели прямий кореляційний взаємозв'язок середньої сили між загальним ХС і рівнем ендогенного інсуліну ( $r=0,32$ ,  $p<0,001$ ), між ТГ та рівнем ЕІ ( $r=0,41$ ,  $p<0,001$ ), між КА у чоловіків і рівнем ЕІ ( $r=0,32$ ,  $p<0,01$ ) та НОМА IR і ЗХС ( $r=0,38$ ,  $p<0,001$ ), НОМА IR і ТГ ( $r=0,42$ ,  $p<0,001$ ), НОМА IR і КА у жінок ( $r=0,33$ ,  $p=0,04$ ), НОМА IR і КА у чоловіків ( $r=0,40$ ,  $p=0,03$ ), достатньою мірою свідчить про зв'язок ІР зі змінами ліпідного спектру крові та вісцеральним ожирінням.

Зниження інтенсивності зворотного транспорту ХС з тканин до печінки внаслідок недостатнього синтезу ХСЛПВЩ та істотного рівня гіперхолестеринемії у складі ХСЛПНЩ та гіпертриацилгліцидемії створює умови для розвитку та прогресування стеатозу печінки. Одержані дані свідчать, що синдром ІР, сприяє дисбалансу ліпідів і є метаболічною передумовою розвитку НАЖХП. Печінка відіграє важливу роль метаболічних процесах, взаємоперетворенні вуглеводів, білків, ліпідів, нуклеотидів, забезпечує імунологічний та токсикологічний контроль [6,9]. У хворих з НАЖХП на фоні МС з ЦД типу 2 був виражений ліпідний дисбаланс. Отже, метаболічними передумовами розвитку ІР у хворих на ЦД 2 типу з МС з є вірогідна гіперхолестеринемія, гіпертригліцидемія, зростання вмісту ХСЛПНЩ та зниження вмісту в крові ХСЛПВЩ. Особливістю хворих на ЦД 2 типу з МС з поєднанні з НАЖХП була наявність істотної ІР та дисліпідемія.

Отримані результати нашого дослідження свідчать про тісний зв'язок та взаємозумовленість порушень вуглеводного, ліпідного обміну та ІР. Синдром інсулінорезистентності сприяє дисбалансу ліпідів і є метаболічною передумовою розвитку НАЖХП [198,199].

### 3.4. Вивчення ролі мікроелементів в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу

У цьому розділі подані результати оцінки ролі есенціальних мікроелементів (цинку, міді, заліза) в розвитку інсулінорезистентності у хворих на ЦД 2 типу. Аналіз проведених досліджень показав вірогідне зменшення рівня Zn в сироватці крові в 1A та 1B групах в 1,7 – 1,5 раза ( $p<0,05$ ) у порівнянні з показниками контролю ( $p<0,05$ ) без наявності вірогідної різниці між вказаними групами ( $p>0,05$ ), однак показники Zn в сироватці крові пацієнтів без МС в 2A та 2B групах вірогідно не відрізнялися від ПЗО ( $p>0,05$ ), (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

**Рівень есенціальних мікроелементів (цинку, міді, заліза, кобальту) в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу**

Показники	ПЗО, n=15		1 A група, n=40		1 B група n=32,		2 A група n=26,		2 B група, n=22	
	M	$\pm m$	M	$\pm m$	M	$\pm m$	M	$\pm m$	M	$\pm m$
Zn, мг/кг	5,82	1,05	3,48&	0,21	3,67 &	0,22	4,73 *#	0,25	4,48 *#	0,25
Fe, мг/кг	490, 32	6,48	312,2 6&	16,48	346, 00&	22,7 2	374, 33& *	25,48	412, 94& *#	22,8 7
Cu, мг/кг	0,79	0,07	0,37&	0,03	0,45 &	0,03	0,56 *&#	0,03	0,55 *&#	0,04
Co , мг/кг	0,17	0,08	0,59&	0,08	0,55 &	0,05	0,37 *&#	0,05	0,34 *&#	0,01
EI, мкМО/мл	11,6 5	0,61	25,54 &	1,45	19,5 5&*	2,28	16,3 8&*	1,75	13,8 9*&#	1,31
індекс HOMA IR	2,28	0,08	8,10&	0,68	6,18 &	0,71	3,10 *#	0,82	2,66 *#	0,42
C- пептид	1,45	0,58	4,15&	0,20	3,00 *&*	0,29	2,69 *	0,49	2,27 *	0,23

Примітки:

1. & - статистично значима різниця в порівнянні з ПЗО;
2. \* - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1A групи;
3. # - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1B групи.

Нами встановлено також наявність зворотного кореляційного взаємозв'язку між показником HOMA IR і рівнем Zn ( $r_{xy}=-0,19$ ;  $p=0,026$ ). Отримані результати є беззаперечним свідченням безпосередньої біологічної ролі ессенціального мікроелементу цинку в обміні вуглеводів, розвитку інсулінорезистентності. Отримані факти є беззаперечним свідченням безпосередньої біологічної ролі есенціального мікроелементу цинку в обміні вуглеводів, розвитку інсулінорезистентності.

Рівень в крові Fe в сироватці крові був також знижений в 1А та 1В групах в 1,6 – 1,4 раза ( $p<0,05$ ) у порівнянні з показниками контролю ( $p <0,05$ ) без наявності вірогідної різниці між вказаними групами ( $p>0,05$ ), сироватці крові пацієнтів без МС в 2А та 2В групах також були зменшені в 1,3 – 1,2 раза ( $p<0,05$ ) у порівнянні з показниками контролю ( $p <0,05$ ) без наявності вірогідної різниці між вказаними групами ( $p>0,05$ ), (табл. 3.4). Спостерігалась статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1А групи в 2А та 2В групах.

Ми виявили також зменшення рівня Cu в сироватці крові в 1А та 1В групах в 2,0 – 1,5 раза ( $p<0,05$ ) у порівнянні з показниками контролю ( $p <0,05$ ) показники Cu в сироватці крові пацієнтів без МС в 2А та 2В групах також були зменшені в 1,4 – 1,4 раза ( $p<0,05$ ) у порівнянні з показниками контролю ( $p<0,05$ ) без наявності вірогідної різниці між вказаними групами ( $p>0,05$ ), (табл. 3.4). Спостерігалась статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1А групи та 2А та 2В групах. Нами встановлений вірогідний кореляційний зв'язок між HOMA IR рівнем Cu в сироватці крові пацієнтів на ЦД 2 типу та МС з НАЖХП ( $r_{xy}= 0,49$ ;  $p=0,002$ ).

Аналіз дослідження есенціальних мікроелементів у порівняннях хворих на МС з ЦД типу 2 в залежності від наявності НАЖХП вказує на вірогідне зменшення рівнів Zn, Fe, Cu в сироватці крові в усіх групах з НЕЖХП.

Отже, ми довели взаємозв'язок IP з порушенням функціонування мікроелементної гомеостатичної системи.

### **3.5. Оцінка функціонального стану печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу**

У цьому розділі наведені результати досліджень індикаторних, секреторних та екскреторних ферментів сироватки крові в розвитку інсулінорезистентності у хворих на ЦД 2 типу. Серед 120 обстежених нами хворих у 66-ти (55%) була встановлена неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – неалкогольний стеатогепатит (НАСГ).

Функціональний стан печінки визначався змінами активності ферментів сироватки крові (АРГ, СДГ, ЛФ, ХЕ, ЛДГ), які є маркерами функції гепатоцитів і дають можливість характеризувати стан його мембрани та видільну функцію. Аналіз результатів дослідження у хворих на ЦД типу 2 в залежності від наявності НАЖХП (табл. 3.5) вказує на вірогідне збільшення білірубіну у хворих на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП (1А група) та на ЦД 2 типу без МС та НАЖХП (2А групи) в порівнянні з групами 1В та 2В ( $p<0,05$ ): у хворих 1А групи – в 1,9 раза, хворих 2А – в 1,9 раза в порівнянні з групою ПЗО ( $p<0,05$ ). У хворих на НАЖХП гіпербілірубінемія у межах 19-33,6 мкмоль/л спостерігалася у 58 % випадків.

Нами виявлено також вірогідне підвищення активності AcAT у групі хворих з наявністю на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП в 1,7 раза в порівнянні з групою ПЗО ( $p<0,05$ ), при цьому був на 24 % більший, ніж у групі хворих на ЦД 2 типу без НАЖХП ( $p <0,05$ ). Показник AcAT в групі хворих 2А був підвищений в 1,5 раза, однак суттєво не відрізнявся в групі 2В від ПЗО ( $p>0,05$ ). Аналогічні зміни були зареєстровані при визначенні активності АлАТ. Вона перевищувала нормативні показники у хворих 1А групи у 1,9 раза, у 2А групі – 1,6 раза ( $p<0,05$ ) із наявністю вірогідної різниці між групами ( $p<0,05$ ).

Так, показник AcAT більше ніж 15 Од/л виявлено у 25 (63%) хворих 1А групи та у 10 (40%) хворих 2А групи, в тому числі AcAt більше ніж 15 Од/л виявлено у 3 (10%) хворих 1В групи і у жодного хворого 2В групи. Активність АлАТ більше ніж 17 Од/л виявлено у 26 (65%) хворих 1А групи та у 16 (42%)

хворих 1В групи, в тому числі АлАТ більше ніж 17 Од/л виявлено у 7 (28%) хворих з 2А групи та у 1 (5 %) хворихм (рис. 3.7).

*Таблиця 3.5*  
**Функціональні показники печінки у хворих на ЦД 2 типу в залежності від наявності НАЖХП**  
**(M±m)**

Показники	ПЗО, n=15		1 А група, n=40		1 В група n=32,		2 А група n=26,		2 В група, n=22	
	M	±m	M	±m	M	±m	M	±m	M	±m
Білірубін заг., мкмоль/л	11,65	0,79	22,64 &	0,68	16,3*	1,09	19,52 &*	0,84	13,23 *	1,25
AcАТ, Од/д	15,00	1,24	25,6&	0,95	19,51 &*	1,48	22,41 &*	1,13	16,25 *	1,95
АлАТ, Од/л	17,00	1,53	32,8 &	1,23	21,6 &*	1,68	27,62 &*	1,54	18,4 *	1,89
Коефіцієнт де Рітіса	0,88	0,11	0,78 &	0,02	0,89	0,19	0,81	0,02	0,88	0,13
Тімолова проба, Од	2,00	1,00	8,0&	1,96	3*	1,24	5	1,58	2*	1,08
ГГТ, МО/л	ч.	21,60	0,85	28,63 &	0,75	23,74 &*	1,32	25,32 &*	0,87	22,1* 8
	ж.	15,0	0,79	28,89 &	0,87	21,54 &*	1,56	26,48 &*	0,09	17,3* 2
АРГ, мкмоль/мл	0,18	0,08	0,53&	0,13	0,29	0,09	0,48	0,19	0,21*	0,02
СДГ, Од/мл	0,38	0,09	0,69&	0,02	0,47	0,16	0,51*	0,03	0,41	0,19
ХЕ, Од/л	8012, 00	136, 00	3456, 9&	1235 ,54	5456, 5&	623, 4	6009, 7&	986, 54	7456, 6*	246, 74
ЛДГ, ОД/л	343,0	36,7	543,8 &	68,4	409,5	56,4	498,6 &	60,8	368,4 *	46,5
ЛФ , Од/л	153,0 0	6,52	298,5 &	5,62	172,5 3&*	6,21	265,4 5&*	5,62	159,6 5*	5,23

Примітки:

1. & - статистично значима різниця в порівнянні з ПЗО;
2. \* - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1A групи;
3. # - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1B.

У зв'язку з цим, обчислюючи рівень коефіцієнту де Рітіса, нами виявлено вірогідне його зменшення в 1A групі хворих у порівнянні з показником у групі

ПЗО ( $p<0,05$ ), та відсутності вірогідної різниці між групами ( $p>0,05$ ). Отримані дані свідчать про наявний цитолітичний синдром у хворих на ЦД 2 типу МС та проявами НАЖХП.

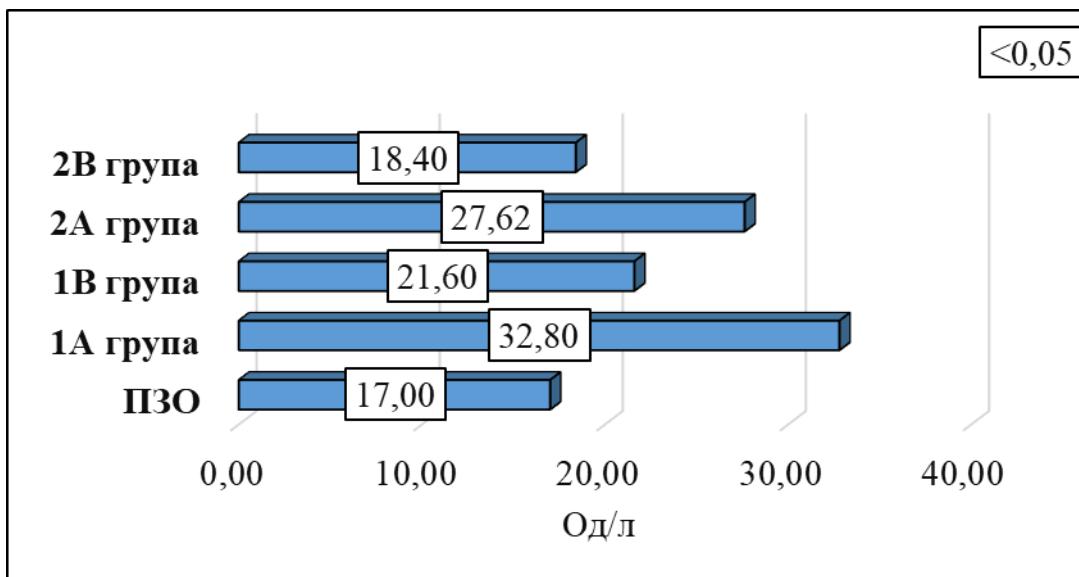


Рис. 3.7. Показники АлАТ (Од/л) сироватки крові у пацієнтів на ЦД 2 типу

Аналіз проведених досліджень показав вірогідне збільшення вмісту аргінази, який є попередником оксиду азоту, у хворих на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП (1А група) в 2,9 раза, хворих без НАСГ (1В група) – в 1,6 раза у порівнянні з групою ПЗО ( $p<0,05$ ). Спостерігалась вірогідна міжгрупова різниця між 1А та 2В групами ( $p<0,05$ ). Збільшення даного показника поєднувалось з гепатомегалією і може вважатися специфічним маркером НАЖХП при ЦД 2 типу.

Активність СДГ крові суттєво зростає в 1А групі спостереження, при цьому вона була на більшою 2 рази, ніж у групі хворих без НАСГ (1 В група) ( $p <0,05$ ) (рис.3.8). У хворих на ЦД 2 типу з МС з ознаками НАЖХП концентрація ЛФ була збільшена у 1,9 раза в порівнянні з групою ПЗО ( $p <0,05$ ).

Вірогідне збільшення ЛФ у 1,7 раза було відзначено в 2 А групі в порівнянні з групою ПЗО ( $p<0,05$ ). Виходячи з наведеного вище, рівень ЛФ був

на 43 % більший в групі хворих з МС та НАЖХП (1 А група), ніж у хворих без НАЖХП (1 В група) ( $p < 0,05$ ).

Рівень ЛФ був на 40 % більший в групі хворих без МС та НАЖХП (2 А група), ніж у хворих без НАЖХП (2 В група) ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.9).

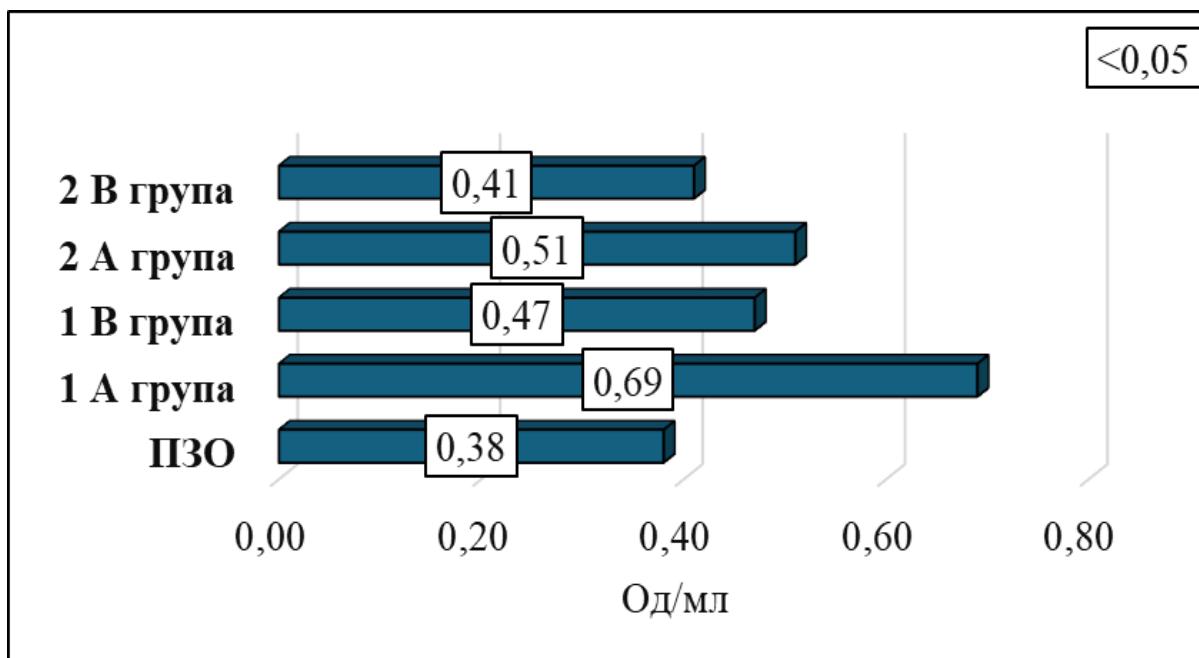


Рис. 3.8. Показники СДГ (Од/мл) сироватки крові у пацієнтів на ІД 2 типу

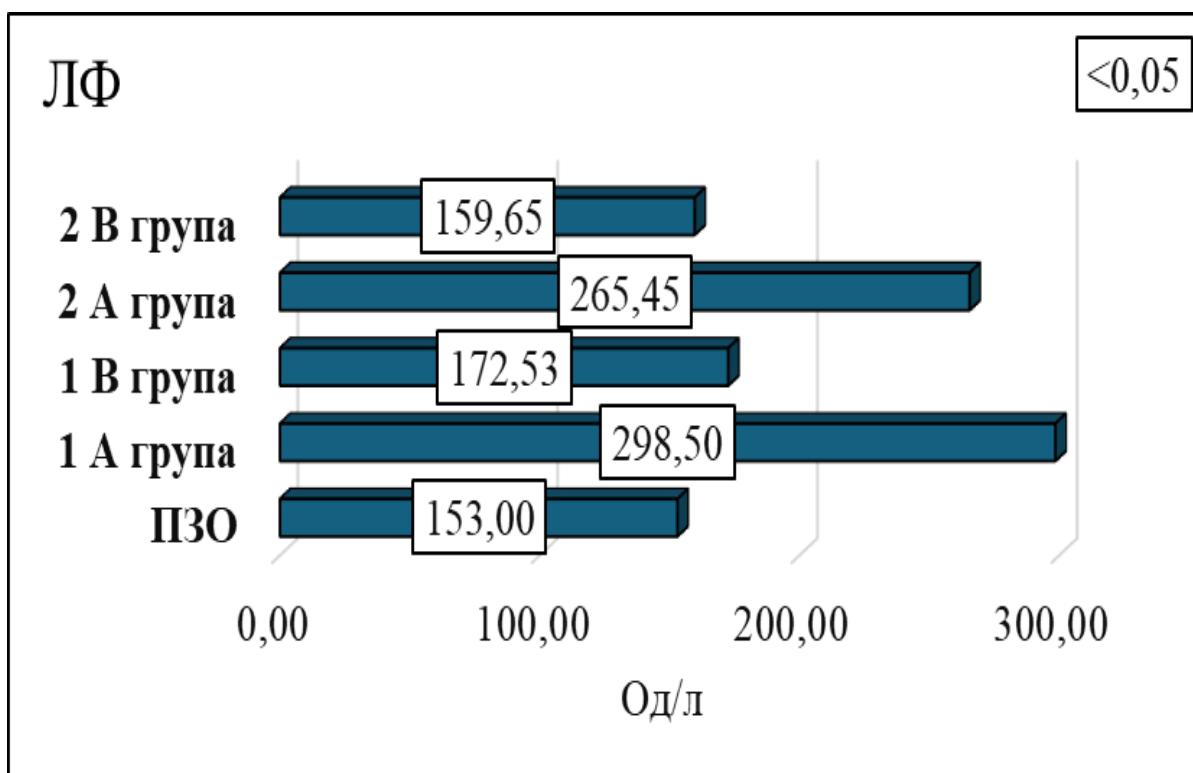


Рис. 3.9. Показники ЛФ (Од/л) сироватки крові у пацієнтів на ІД 2 типу

Зменшення вмісту ХЕ в сироватці вказує на пригнічення синтетичної функції гепатоцитів. У хворих на ЦД 2 типу з МС з ознаками НАЖХП концентрація ХЕ була зменшена у 2,3 рази в порівнянні з групою ПЗО ( $p < 0,05$ ). Вірогідне зменшення ЛФ у 1,3 рази було відзначено в 2 А групі в порівнянні з групою ПЗО ( $p < 0,05$ ). Нами констатовано, що рівень ХЕ був на 37 % менший в групі хворих з МС та НАЖХП (1 А група), ніж у хворих без НАЖХП (1 В група) ( $p < 0,05$ ). Рівень ХЕ був на 43 % менший в групі хворих без МС та НАЖХП (2 А група), ніж у хворих без НАЖХП (2 В група) ( $p < 0,05$ ).

Аналіз результатів дослідження ЛДГ вказує на вірогідне збільшення у хворих на ЦД 2 типу з МС з ознаками НАЖХП на 37% в порівнянні з групою ПЗО ( $p < 0,05$ ). Вірогідне збільшення ЛДГ відзначено в 2 А групі на 37% в порівнянні з групою ПЗО ( $p < 0,05$ ). Виходячи з наведеного вище, рівень ЛДГ був на 25 % більший в групі хворих з МС та НАЖХП (1 А група), ніж у хворих без НАЖХП (1 В група) ( $p < 0,05$ ). Рівень ЛДГ був на 27 % більший в групі хворих без МС та НАЖХП (2 А група), ніж у хворих без НАЖХП (2 В група) ( $p < 0,05$ ) (рис.3.10).

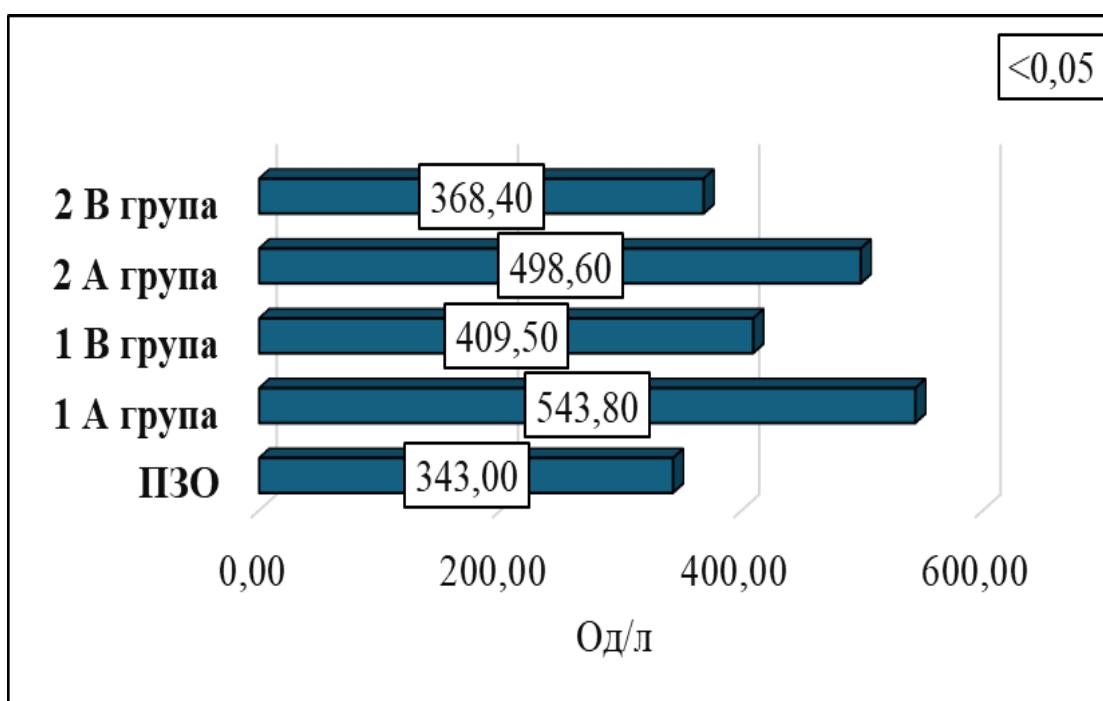


Рис. 3.10. Показники ЛДГ (Од/л) сироватки крові у пацієнтів на ЦД 2 типу

Нами був проведений кореляційний аналіз: встановлений прямий та слабкий кореляційний взаємозв'язок між показниками НОМА IR і активністю АлАТ ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ), активністю АРГ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ), активністю СДГ ( $r=0,66$ ,  $p<0,05$ ) та активністю ЛФ ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ). Крім цього, зафіксовано наявність зворотного кореляційного взаємозв'язку середньої сили між показниками НОМА IR і вмістом ХЕ в сироватці у хворих з НАЖХП ( $r=-0,43$ ,  $p<0,05$ ). Отримані нами дані достатньою мірою ясно свідчить про зв'язок IP з поглибленим явищем ушкодження гепатоцитів, пригніченням синтетичної функції гепатоцитів, зниженням дезінтоксикаційної функції печінки, процесами гліколізу, предикторами некрозу гепатоцитів при НАЖХП на фоні ЦД 2 типу з МС. Встановлений прямий кореляційний взаємозв'язок середньої сили між рівнем мікроелементів та показниками, які характеризують функціональний стан печінки: АГГ, СДГ, ЛДГ і рівнем Cu: активністю АГГ і рівнем Cu ( $r=0,38$ ,  $p=0,03$ ), активністю СДГ і рівнем Cu ( $r=0,47$ ,  $p=0,01$ ) та активністю ЛДГ і рівнем Cu ( $r=0,36$ ,  $p=0,05$ ). Нами проведено також аналіз, який показав наявність слабкого прямого кореляційного взаємозв'язку між загальним ХС і СДГ ( $r=0,19$ ,  $p=0,04$ ) та прямого кореляційного зв'язку середньої сили між вмістом в крові ТГ і ЛДГ ( $r=0,25$ ,  $p=0,03$ ). Виходячи із наведеного вище, нами доведено взаємозв'язок між функціональними показниками печінки та ліпідним спектром крові у пацієнтів на МС з ЦД 2 типу.

### **Висновки до розділу 3.**

При оцінці клінічних особливостей перебігу ЦД 2 типу з МС встановлено, що у всіх обстежених хворих на МС за критеріями, що рекомендуються IDF спостерігалась АГ, абдомінальне ожиріння - у 67,5 %. У більшої частини хворих (68,3 % – за показниками ТГ та 85,8 % – за показниками ХСЛПНЩ) була виявлена дисліпідемія. При цьому, в групах хворих на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП рівень ХСЛПНЩ у чоловіків <1,6 ммоль/л, у жінок <1.92 ммоль/л виявлений у 100 % пацієнтів.

Проведено аналіз компонентів МС у обстежених пацієнтів. Так, 5-ти і більше компонентний МС спостерігався у 13 хворих, що складало 10,8 % від

всіх 120 обстежених. При цьому слід констатувати, що в групі пацієнтів на ЦД з МС у поєднанні з НАЖХП 5-ти і більше компонентний МС зустрічався у 25 % в порівнянні з групою пацієнтів на ЦД з МС без НАЖХП - 9,4 %.

Серед 120 обстежених хворих у 66 (55%) була встановлена жирова хвороба печінки (НАЖХП). Нами встановлено, що найважчі метаболічні порушення були у групі хворих на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП. Підтвердженням цьому стали найвищі цифри глікованого гемоглобіну, окремі параметри ліпідного обміну, АТ, IMT, ОТ.

Проаналізувавши середні значення показника ризику PREVENT 10-річного ризику серцево-судинних захворювань в різних групах, слід відзначити що він суттєво відрізняється в групі пацієнтів на ЦД 2 типу з МС і складав в 1A групі –  $27,8 \pm 1,25$  % у чоловіків та  $25,3 \pm 2,31$  % у жінок, в 1B групі –  $23,4 \pm 2,34$  % у чоловіків та  $22,54 \pm 1,95$  % у жінок, що відповідає високому ризику. Analogічні дані отримані, оцінюючи 30-річного ризику серцево-судинних захворювань.

За даними опитувальника EuroQol – 5D встановлено, що у пацієнтів на ЦД 2 типу з МС більш вагомо погіршує якість життя пацієнтів.

При оцінці показників вуглеводневого обміну та інсульнорезистентності нами встановлено що у хворих всіх груп встановлено істотне підвищення рівня натіщесерцевої глікемії у середньому в 2,0 рази ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою контролю. Слід також відзначити, що всі хворі на ЦД 2 типу з МС до лікування були в стадії субкомпенсації (7%) та декомпенсації (93 %). Результати дослідження ступеня глікування гемоглобіну показав вірогідне збільшення відносного вмісту HbA<sub>1c</sub> у хворих 1A та 1B груп – в 2,1 – 1,8 раза, 2A групи – в 1,7 рази, 2B групи – в 1,6 рази у порівнянні з ПЗО ( $p < 0,05$ ).

Нами вперше проведено оцінку CGM у хворих на ЦД 2 типу в залежності від наявності МС та НАЖХП. Доведено що час в діапазоні 3,9–10,0 ммоль/л (Time in range (TIR) у групах пацієнтів на ЦД з МС був значно нижчий та склав  $50,49 \pm 2,94\%$  у хворих з НАЖХП та  $59,09 \pm 2,3\%$  без НАЖХП в порівнянні з пацієнтами без метаболічного синдрому –  $62,26 \pm 1,98\%$  та  $60,23 \pm 2,84\%$  відповідно, що не відповідало останніми рекомендаціями ADA (2023) – час в

діапазоні 3,9–10,0 ммоль/л повинен складати більше ніж 70% часу дослідження у всіх пацієнтів з ЦД 2 типу. Констатовано вірогідну вищу варіабельність глікемії -  $35,44 \pm 3,21\%$  та  $30,59 \pm 0,94\%$  у хворих на ЦД 2 типу з МС в порівнянні з пацієнтами без МС – $28,83 \pm 1,02\%$  та  $28,99 \pm 1,01\%$ .

Нами доведена непряма кореляція між показником TIR з рівнем HbA1c та середнім рівнем глюкози в крові. Іншими словами, TIR і середній рівень глюкози високо корелюють між собою ( $r=-0,73$ ,  $p<0,05$ ), але лише помірно – із HbA1c ( $r=-0,32$ ,  $p<0,05$ ). Також встановлений непрямий кореляційний взаємозв'язок середньої сили між показниками HOMA IR та TIR ( $r=-0,31$ ,  $p<0,05$ ).

Нами констатовано, що вміст EI натще перевищував норму в 2А та 2В групи відповідно в 1,4 раза та 1,2 ( $p<0,05$ ) раза. Але найбільш істотний ступінь IP був встановлений у хворих на ЦД з МС та НАСГ: індекс Caro був нижчий за показник у ПЗО у 3 рази ( $p<0,05$ ). Такими даними, що підтверджують IP є вірогідне зростання індексу HOMA IR у всіх групах спостереження, але найбільш істотний ступінь IP був встановлений у хворих на ЦД з МС та НАСГ: індекс HOMA IR був вищий за показник у ПЗО у 3,6 рази ( $p_{2A} < 0,05$ ).

Ми довели прямий кореляційний взаємозв'язок середньої сили між загальним ХС і рівнем ендогенного інсуліну ( $r=0,32$ ,  $p<0,001$ ), між ТГ та рівнем EI ( $r=0,41$ ,  $p<0,001$ ), між КА у чоловіків і рівнем EI ( $r=0,32$ ,  $p<0,01$ ) та HOMA IR і ЗХС ( $r=0,38$ ,  $p<0,001$ ), HOMA IR і ТГ ( $r=0,42$ ,  $p<0,001$ ), HOMA IR і КА у жінок ( $r=0,33$ ,  $p=0,04$ ), HOMA IR і КА у чоловіків ( $r=0,40$ ,  $p=0,03$ ), достатньою мірою свідчить про зв'язок IP зі змінами ліпідного спектру крові та вісцеральним ожирінням.

У хворих на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП виявлено підвищення у сироватці крові рівнів АЛТ, СДГ, АРГ, ЛДГ, ЛФ та зниження вмісту ХЕ, що свідчить про зниження дезінтоксикаційної та синтетичної функції печінки, наявність цитолізу та порушення процесів глікогенізації. Отримані нами дані свідчать про зв'язок інсулінорезистентності з поглибленим явищ ушкодження гепатоцитів, пригніченням синтетичної функції гепатоцитів, зниженням

дезінтоксикаційної функції печінки, процесами гліколізу, предикторами некрозу гепатоцитів при НАЖХП на фоні ЦД 2 типу з МС.

Нами був проведений кореляційний анамнез: встановлений прямий та слабкий кореляційний взаємозв'язок між показниками НОМА IR і активністю АлАТ ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ), активністю АРГ( $r=0,41$ ,  $p= p<0,05$ ), активністю СДГ ( $r=0,66$ ,  $p<0,05$ ) та активністю ЛФ ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ). Крім цього, зафіковано наявність зворотного кореляційного взаємозв'язку середньої сили між показниками НОМА IR і вмістом ХЕ в сироватці у хворих з НАЖХП ( $r=-0,43$ ,  $p<0,05$ ). Отримані нами дані достатньою мірою ясно свідчить про зв'язок IP з поглибленим явищ ушкодження гепатоцитів, пригніченням синтетичної функції гепатоцитів, зниженням дезінтоксикаційної функції печінки, процесами гліколізу, предикторами некрозу гепатоцитів при НАЖХП на фоні ЦД 2 типу з МС. Встановлений прямий кореляційний взаємозв'язок середньої сили між рівнем мікроелементів та показниками, які характеризують функціональний стан печінки: АГГ, СДГ, ЛДГ і рівнем Cu: активністю АГГ і рівнем Cu ( $r=0,38$ ,  $p=0,03$ ), активністю СДГ і рівнем Cu ( $r=0,47$ ,  $p=0,01$ ) та активністю ЛДГ і рівнем Cu ( $r=0,36$ ,  $p=0,05$ ). Нами проведено також аналіз, який показав наявність слабкого прямого кореляційного взаємозв'язку між загальним ХС і СДГ ( $r=0,19$ ,  $p=0,04$ ) та прямого кореляційного зв'язку середньої сили між вмістом в крові ТГ і ЛДГ ( $r=0,25$ ,  $p=0,03$ ). Виходячи із наведеного вище, нами доведено взаємозв'язок між функціональними показниками печінки та ліпідним спектром крові у пацієнтів на МС з ЦД 2 типу.

**Результати наукового дослідження, наведені в даному розділі, висвітлені в наступних працях:**

1. Романів ТВ, Скрипник НВ. Функціональний стан печінки у хворих на метаболічний синдром з цукровим діабетом другого типу. Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка Пульс. 2022;16-17(61-62):84-92. Доступно на: <https://pulsjournal.com.ua/index.php/puls/article/view/14> [41].
2. Romaniv TV, Skrypnyk NV, Synko UV, Voronych-Semchenko NM, Melnyk OV, Hryb AO, et al. The assessment of compensation of carbohydrate metabolism in

- patients with type 2 diabetes mellitus with metabolic syndrome beyond the limits of glycated hemoglobin. Wiadomości Lekarskie. 2023; 6(LXXVI):1385-1390. Available from: <https://doi.org/10.36740/WLek202306109> [199].
3. Romaniv T, Skrypnyk N. The relationship of dyslipidemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes and the metabolic syndrome. ScienceRise: Medical Science. 2023;6(57):19-23. Available from: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2023.297369> [198].
4. Скрипник НВ, Романів ТВ. Дослідження чинників ризику депресивних станів у хворих на цукровий діабет 2-го типу з метаболічним синдромом. В: Кузнецова СМ, редактор. «Сучасні аспекти клінічної неврології» . 2021 15-16 березня; Online форматі (платформа You tube). Київ, Україна: Видавничий дім Медкнига; 2021 с.75. Доступно на: [https://ifnmu.edu.ua/images/diyalnist\\_universitetu/konferencii/2021/neurologiya/2%20Neuro%20\\_1\\_2021%20%20%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%20%D0%B2%D1%96%D0%B4%2025-03-21.pdf](https://ifnmu.edu.ua/images/diyalnist_universitetu/konferencii/2021/neurologiya/2%20Neuro%20_1_2021%20%20%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%20%D0%B2%D1%96%D0%B4%2025-03-21.pdf) [5].
5. Skrypnyk NV, Romaniv TV. Assessment of compensation of type 2 diabetes in outpatients using daily glucose monitoring. In: Komarytskyy ML, editors. The 15th International scientific and practical conference “Modern science: innovations and prospects”. 2022 13-15.11; Stockholm, Sweden: SSPG Publish; 2022. p.50-52. Available from: <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2022/11/MODERN-SCIENCE-INNOVATIONS-AND-PROSPECTS-13-15.11.22.pdf> [215].
6. Романів Т В, Скрипник Н В. Роль есенціальних мікроелементів (цинку, заліза, міді) в розвитку інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом. В: Komarytskyy ML, редактор. Scientific research in the modern world. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference. 2023 1-3 June; Toronto, Canada. Perfect Publishing; 2023. с. 21-27. Доступно на: <https://sci-conf.com.ua/viii-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-scientific-research-in-the-modern-world-1-3-06-2023-toronto-kanada-arxiv/> [38].

## РОЗДІЛ 4

### **ВІДНОВНЕ ЛІКУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ В УМОВАХ ДП «САНАТОРІЙ «МОРШИНКУРОРТ» ПРАТ «УКРПРОФОЗДОРОВНИЦІ»**

#### **4.1. Ефективність комплексного відновного лікування та реабілітації під впливом природних і преформованих фізичних факторів у корекції вуглеводного обміну, варіабельності глікемії та інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом**

Проаналізувавши показники вуглеводного обміну, встановлено, що до лікування рівень глюкози натоще у всіх групах обстежених достовірно відрізнявся від значення у групі практично здорових осіб ( $p<0,05$ ), де становив 4,38 ммоль/л. Серед пацієнтів групи 1 A1 значення дорівнювало  $9,02\pm0,49$  ммоль/л, у групі 1 B1 –  $7,38\pm0,48$  ммоль/л, у групі 1 A2 –  $9,26\pm0,45$  ммоль/л, та у група 1B2 –  $7,96\pm0,43$  ммоль/л. Через три тижні після початку лікування середній рівень глюкози натоще статистично значимо знизився у всіх групах обстежених, окрім групи 1B1, і становив  $6,39\pm0,87$  ммоль/л у групі 1 A1,  $6,45\pm0,52$  ммоль/л у групі 1A2,  $6,15\pm0,53$  ммоль/л у пацієнтів групи 1 B2 ( $p<0,05$ ). Після 6 місяців лікування середні показники глюкози незначно підвищились, проте все ще були достовірно нижчими від значень групи практично здорових осіб.

Схожу ситуацію спостерігали і у тенденціях показника глюкози через 2 години. Так, показники до лікування у всіх групах перевищували середній показник групи практично здорових осіб (6,18 ммоль/л) у 1,60-2,02 рази ( $p<0,05$ ) і коливались від  $9,87\pm0,48$  ммоль/л у 1 B2 групі до  $12,56\pm0,58$  ммоль/л у 1A2 групі. Через три тижні після лікування рівень глюкози через 2 години статистично значимо знизився у пацієнтів групи 1A1 і дорівнював  $8,28\pm0,83$  ммоль/л (проти  $12,45\pm0,47$  ммоль/л до лікування), у групі 1 A2 ( $7,45\pm0,33$  ммоль/л проти  $12,56\pm0,58$  ммоль/л до лікування) та у групі 1 B2 ( $7,12\pm0,39$  ммоль/л проти  $9,87\pm0,48$  ммоль/л до лікування) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Показники вуглеводного обміну у хворих на ІД типу 2 з МС в динаміці лікування  
(M±m)**

Показник и	Строки лікуван- ня	ПЗО, n=15		1 А1 група, n=15		1 В1 група, n=15		1 А2 група, n=25		1 В2 група, n=17	
		M	±m	M	±m	M	±m	M	±m	M	±m
Глюкоза натще	до лік.	4,38	0,11	9,02 &	0,49	7,38 &"	0,48	9,26 &¢	0,45	7,96 &¥	0,43
	ч/з 3 тиж.			<u>6,39</u> &	0,87	6,58 &	0,95	<u>6,45</u> &	0,52	<u>6,15</u> &	0,53
	ч/з 6 міс			<u>7,15</u> &	0,16	7,12 &	0,84	<u>5,98</u> &"	0,39	<u>6,25</u> &"	0,19
Глюкоза ч-з 2 год.	до лік.	6,18	0,16	12,4 5&	0,47	10,4 6&"	0,87	12,5 6&¢	0,58	9,87 &"¥	0,48
	ч/з 3 тиж.			<u>8,28</u> &	0,83	8,98 &	0,56	<u>7,45</u> &¢	0,33	<u>7,12</u> &	0,39
	ч/з 6 міс			<u>9,27</u> &	0,79	<u>8,12</u> &	0,82	<u>7,43</u>	0,75	<u>7,56¢</u>	0,84
Hb A I c, %	до лік.	4,90	0,26	10,1 2&	0,29	8,34 &"	0,37	10,3 9&¢	0,25	8,56 &"¥	0,39
	ч/з 6 міс.			8,54 &	0,34	8,23 &	0,41	<u>6,34</u> &"¢	0,56	<u>6,64</u> &"¢	0,34
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	до лік.	21,9 0	0,40	32,1 &	0,69	31,0 8&	1,12	31,5 6&	0,73	31,46 &	0,96
	ч/з 3 тиж.			32,0 4&	0,68	30,9 8&	1,09	31,2 3&	0,78	30,98 &	0,91
	ч/з 6 міс			30,2 7&	0,79	29,7 8&	0,95	<u>29,1</u> <u>2&amp;</u>	0,56	28,4 &	0,63
ОТ (см)	ж.	до лік.	70,3 0	0,50	99,4 &	2,34	96,1 2&	3,95	100, 3&	2,98	96,78 &
		ч/з 3 тиж.			<u>99,1</u> &	2,21	96,0 1&	3,45	<u>99,9</u> 3&	2,45	96,42 &
		ч/з 6 міс.			<u>94,6</u> &	2,09	90,1 &	2,45	<u>89,5</u> &	1,84	
	ч.	до лік.	76,5 0	0,60	101, 98&	2,21	100, 09&	3,43	102, 09&	2,36	100,3 9&

## Продовження таблиці 4.1

		ч/з 3 тиж.			101, 34&	1,98	99,9 1&	2,86	101, 86&	2,12	100,0 9&	2,98
		ч/з 6 міс			98,6 &	1,89	96,4 3&	2,64	<u>93,3</u> <u>2&amp;"</u>	1,56	<u>92,12</u> <u>&amp;"</u>	2,31
ЕІ, мк МО/мл	до лік.	11,6 5	0,61	25,1 2&	1,32	19,3 2&"	2,09	26,1 &¢	1,56	20,4 &	2,56	
	ч/з 6 міс			22,4 &	1,23	18,5 4&"	1,45	<u>19,4</u> <u>&amp;"</u>	0,84	16,52 &"¥	0,98	
індекс НОМА IR	до лік.	2,28	0,08	8,12 &	0,79	6,32 &	0,72	8,01 &	0,56	6,23 &"¥	0,54	
	ч/з 6 міс			6,98 &	0,85	5,09 &	0,89	<u>4,56</u> <u>&amp;</u>	0,87	<u>4,04</u> <u>&amp;"</u>	0,98	

Примітки:

1. & - статистично значима різниця в порівнянні з групою ПЗО.
2. " - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1 A1 групи ;
3. ¢ - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1 B1 групи;
4. ¥ - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1 A2 групи;
5. \_ - статистично значима різниця в порівнянні з показником до лікування.

Після 6 місяців лікування показники груп 1 B1 та 1 A2 продовжували свою низхідну динаміку. Так, середній рівень глюкози через 2 год у обстежених групи 1 B1 досягнув помітки у  $8,12 \pm 0,82$  ммоль/л, у групі 1 A2 –  $7,43 \pm 0,75$  ммоль/л ( $p<0,05$ ). У група 1 A1 та 1 B2 середнє значення показника дещо підвищилось, проте залишилось достовірно нижчим, аніж показники у групах до лікування ( $9,27 \pm 0,79$  ммоль/л та  $7,56 \pm 0,84$  ммоль/л відповідно).

Після отриманого лікування показники змінились наступним чином: у пацієнтів групи 1A1 відсоток глікованого гемоглобіну через 6 місяців дорівнював  $8,54 \pm 0,34$ , а у пацієнтів групи 1B1 –  $8,23 \pm 0,42$ , що достовірно не відрізнялося від показників до лікування ( $p>0,05$ ). На противагу цьому, у пацієнтів групи 1A2 рівень глікованого гемоглобіну під впливом лікування знизився у 1,64 раза і становив  $6,34 \pm 0,56\%$ , а у пацієнтів групи 1B2 – у 1,29

рази ( $6,64 \pm 0,39\%$ ), що достовірно відрізнялося від показників до лікування ( $p < 0,05$ ).

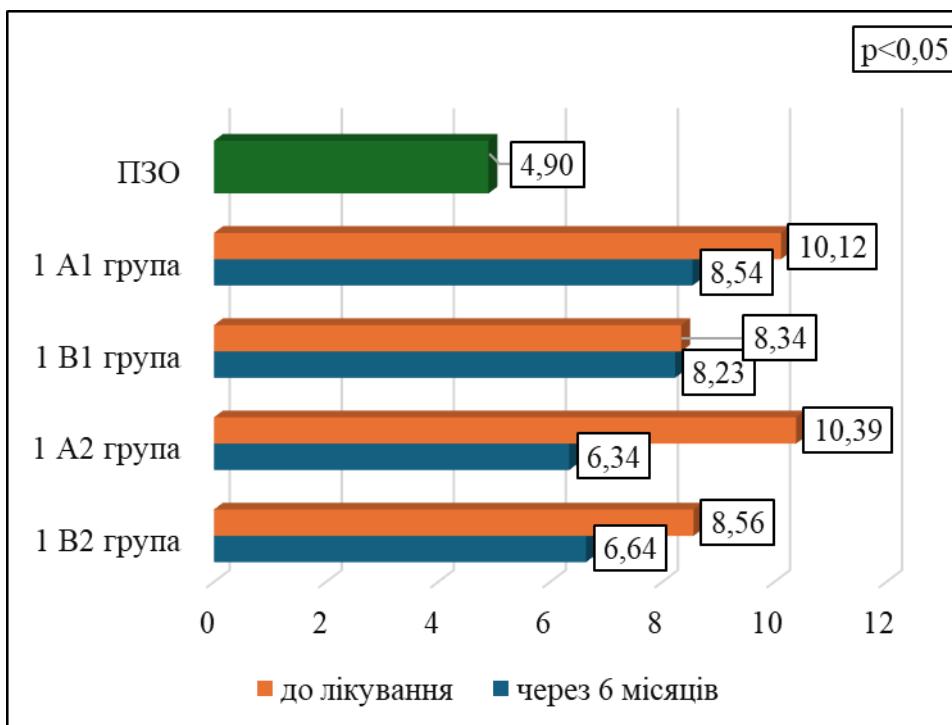


Рис. 4.1. Показник Hb A1c, % у пацієнтів на ЦД 2 типу з МС до та після 6 місяців лікування

Як після 3 тижнів, так і після 6 місяців лікування бачимо зовсім незначне зниження показника ІМТ у групах, проте воно не є статистично значимим ( $>0,05$ ). Про достовірну різницю показників можемо говорити тільки у групі 1A2 після 6 місяців лікування – там значення показника склало 29,12 (проти 31,56 до лікування).

Як через 3 тижні, так і через 6 місяців лікування спостерігаємо незначну низхідну тенденцію показника ОТ, проте статистичну значимість різниці виявлено тільки у осіб групи 1A2 ( $89,50 \pm 1,84$  см проти  $100,30 \pm 2,98$  см до лікування). Такі ж тенденції притаманні і показнику ОТ серед чоловіків. Не встановлено достовірного зниження показника у жодній із груп після 3 тижнів лікування, а через шість місяців можемо стверджувати про таке тільки у групах 1A2 ( $93,32 \pm 1,56$  см проти  $102,09 \pm 2,36$  см) та у групі 1B2 ( $92,12 \pm 2,31$  см проти  $100,39 \pm 3,12$  см) ( $p < 0,05$ ).

Після отриманого лікування постепігaloсь статистично значиме зниження показника EI у групі 1A2 ( $19,40 \pm 0,84$  мкМО/мл,  $p < 0,05$ ).

Через 6 місяців після лікування спостерігалось суттєве зниження індексу HOMA тільки у групах 1A2 та 1B2 ( $4,56 \pm 0,87$  та  $4,04 \pm 0,98$  відповідно,  $p < 0,05$ ) (рис.4.2.).

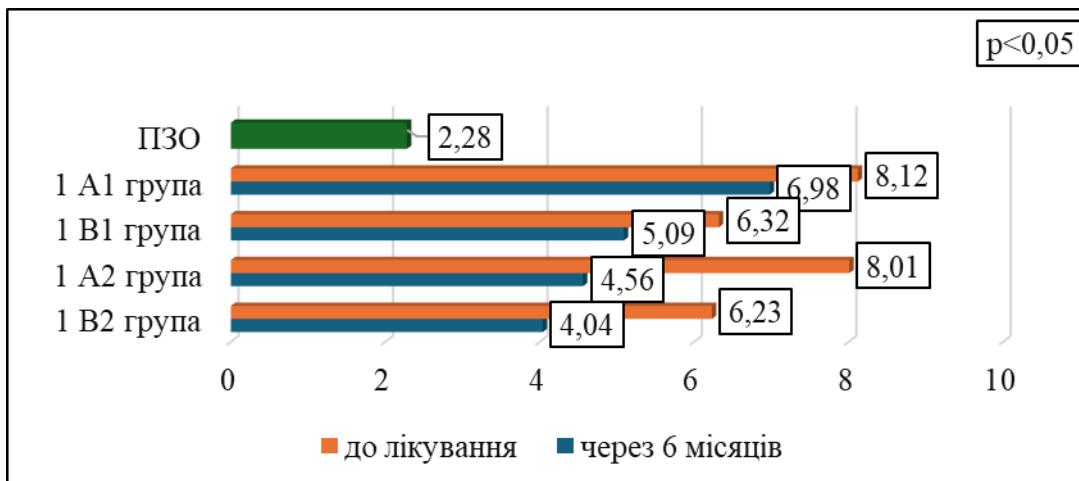


Рис. 4.2. Індекс HOMA IR у пацієнтів на ЦД 2 типу з МС до та після 6 місяців лікування.

В ході проведення аналізу динаміки показників добового моніторування рівня глукози було встановлено, що після трьохтижневого курсу лікування показник TBR у хворих всіх груп зменшився і серед пацієнтів 1A1 групи становив  $4,15 \pm 0,57\%$ , у пацієнтів 1B1 групи –  $2,64 \pm 0,64\%$ . Найзначимішим було зниження цього показника у групах 1A2 та 1B2, де він дорівнював  $2,65 \pm 0,36\%$  (тобто у 2,18 раза) та  $1,85 \pm 0,31\%$  (у 2,34 раза) відповідно ( $p < 0,05$ ) (рис.4.3.,4.4).

На кінцевому етапі дослідження (через 6 місяців після початку лікування) ми спостерігали незначне зростання цього показника у всіх досліджуваних групах. Так, серед пацієнтів групи 1A1 значення показника TBR склало  $4,51 \pm 0,49\%$ , а серед пацієнтів 1B1 групи –  $2,98 \pm 0,57\%$ . У групі 1A2 показник TRB знизився у порівнянні з вихідним значенням у 1,95 раза і становив  $2,97 \pm 0,45\%$ , а серед пацієнтів групи 1B2 – у 1,70 раза і склав  $2,54 \pm 0,35\%$  ( $p < 0,05$ ). Як через три тижні, так і через шість місяців після початку лікування значення TBR суттєво перевищувало значення цього показника у групі практично здорових осіб, яке складало  $1,28 \pm 0,29\%$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.3).

Встановлено, що показник TIR через три тижні після початку лікування статистично значимо ( $p<0,05$ ) зрос у всіх групах спостереження і складав у 1A1 групі  $70,25\pm2,74\%$  (проти  $50,32\pm2,98\%$ , тобто у 1,39 раза), у 1B1 групі –  $72,55\pm2,45\%$  (проти  $59,12\pm2,14\%$ , у 1,23 раза), у 1A2 групі –  $80,40\pm2,13\%$  (проти  $50,98\pm2,87\%$ , у 1,58 раза), а серед пацієнтів 1B2 групи –  $82,47\pm2,41\%$  (проти  $57,15\pm2,21\%$ , у 1,44 раза). Через 6 місяців після початку лікування спостерігалось незначне зниження цього показника серед пацієнтів всіх груп, проте вони все ще достовірно відрізнялися від аналогічних показників до початку лікування ( $p<0,05$ ) і складали  $68,27\pm2,45\%$  у групі 1A1,  $70,68\pm2,23\%$  у групі 1B1,  $76,56\pm2,74\%$  у групі 1A2 та  $78,25\pm1,98\%$  серед пацієнтів 1B2 групи. Значення показника TIR на обидвох етапах дослідження достовірно відрізнялися від середнього показника у групі практично здорових осіб, який дорівнював  $98,21\pm1,12\%$  ( $p<0,05$ ) (рис. 4.4)

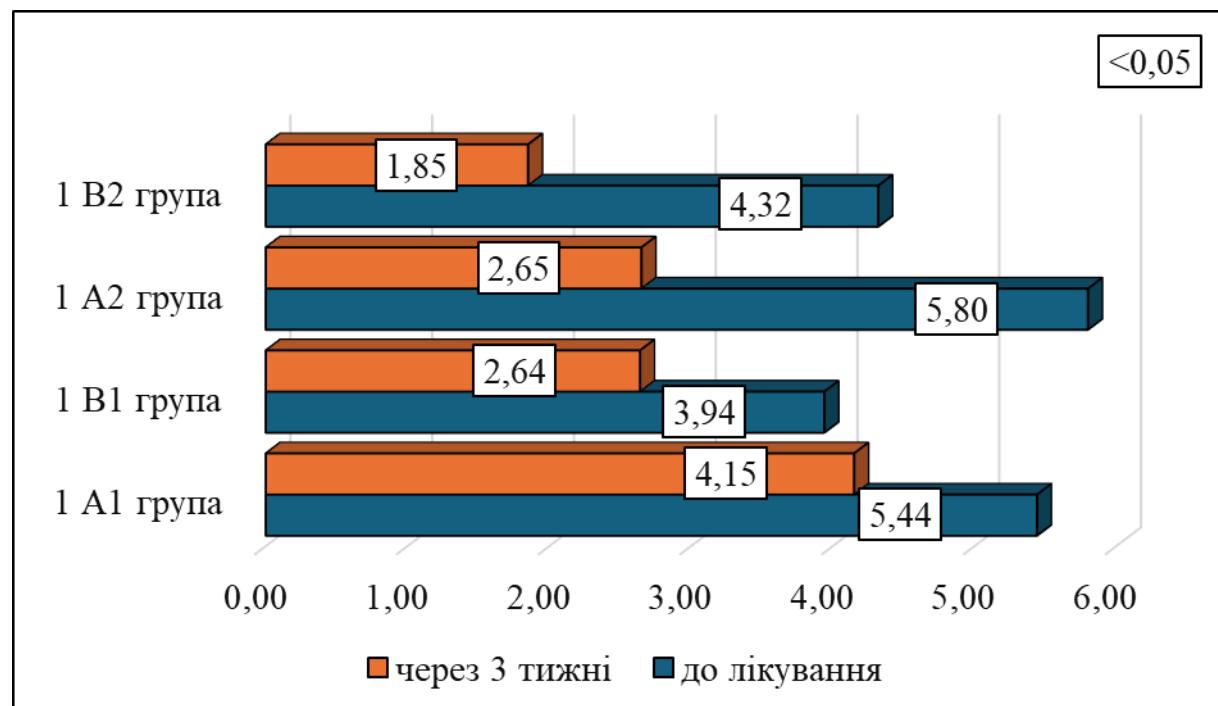


Рис. 4.3. Час нище 3,9 ммоль/л (TBR, %) у пацієнтів на ІД 2 типу з МС до та після лікування

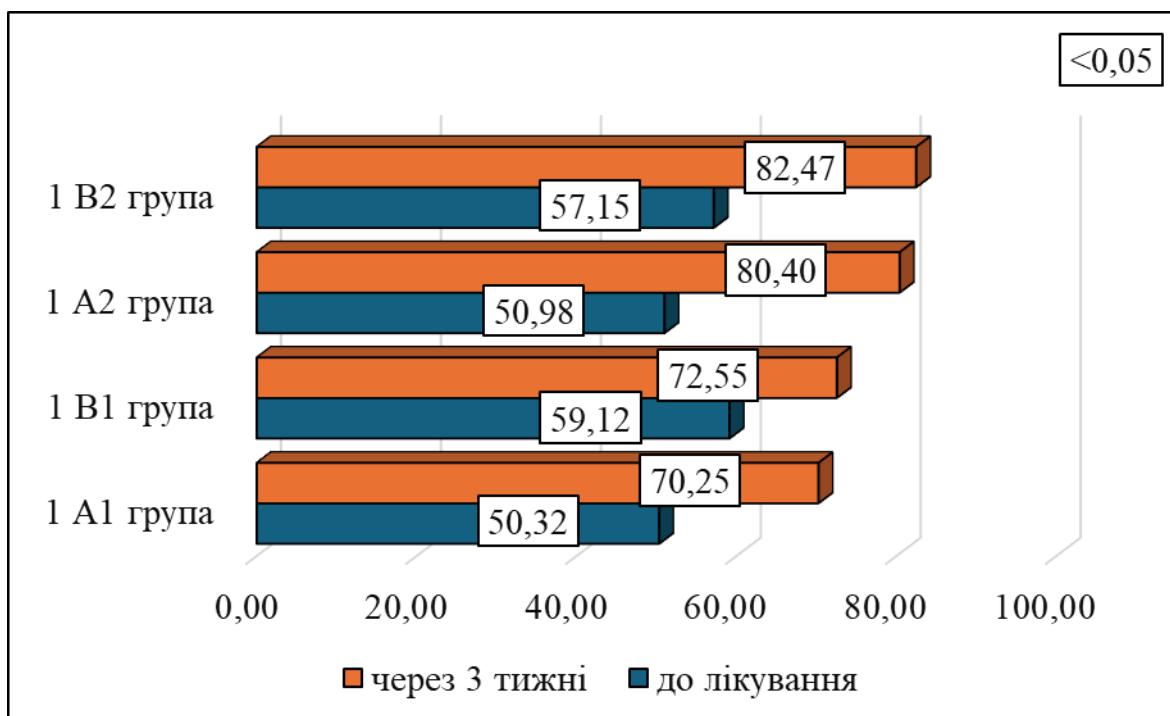


Рис. 4.4. Час в діапазоні 3,9–10,0 ммоль/л (TIR, %) у пацієнтів на ЦД 2 типу з МС до та після лікування

Через три тижні після початку лікування ми спостерігали суттєве зниження (у 1,46-2,56 рази) показника TAR у всіх групах обстежених осіб ( $p<0,05$ ). Так, у групі 1A1 він становив  $26,45\pm1,98\%$  (проти  $44,69\pm2,86\%$ ), серед пацієнтів групи 1B1 –  $25,56\pm2,13\%$  (проти  $37,40\pm2,36\%$ ), у 1A2 групі -  $21,21\pm1,58\%$  (проти  $47,91\pm2,65\%$ ), а у групі 1B2 цей показник склав  $20,32\pm1,69\%$  (проти  $42,56\pm1,95\%$ ). В ході аналізу наступного етапу дослідження нами було встановлено незначне зростання показника TAR (темпер приросту – 10,33-11,37%), проте і після 6 місяців лікування отримані показники статистично значимо відрізнялися від значення TAR до початку лікування ( $p<0,05$ ). Незважаючи на низхідні тенденції цього показника, значення TAR серед практично здорових осіб в рази нижче, аніж у пацієнтів обстежуваних груп, і складало  $0,98\pm0,37\%$  ( $p<0,05$ ) (рис. 4.5, 4.6).

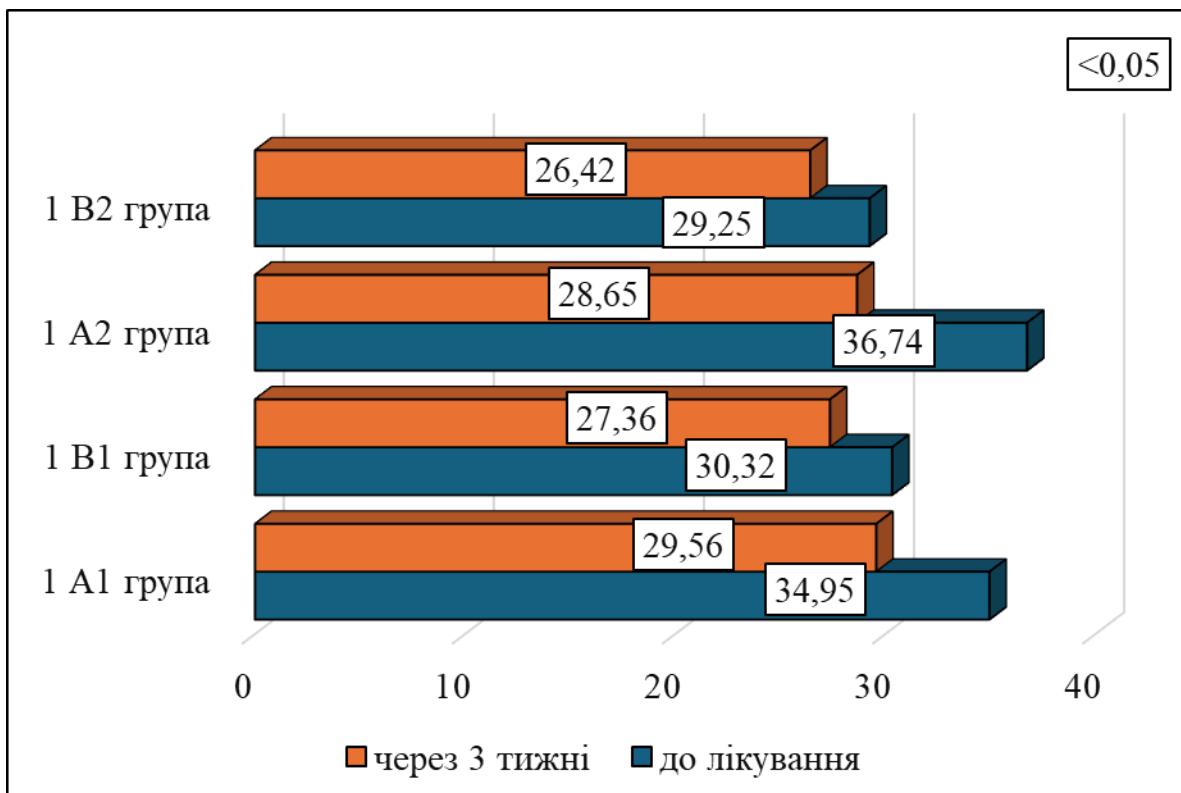


Рис. 4.5. Коефіцієнт варіації (CV) у пацієнтів на ЦД 2 типу з МС до та після лікування

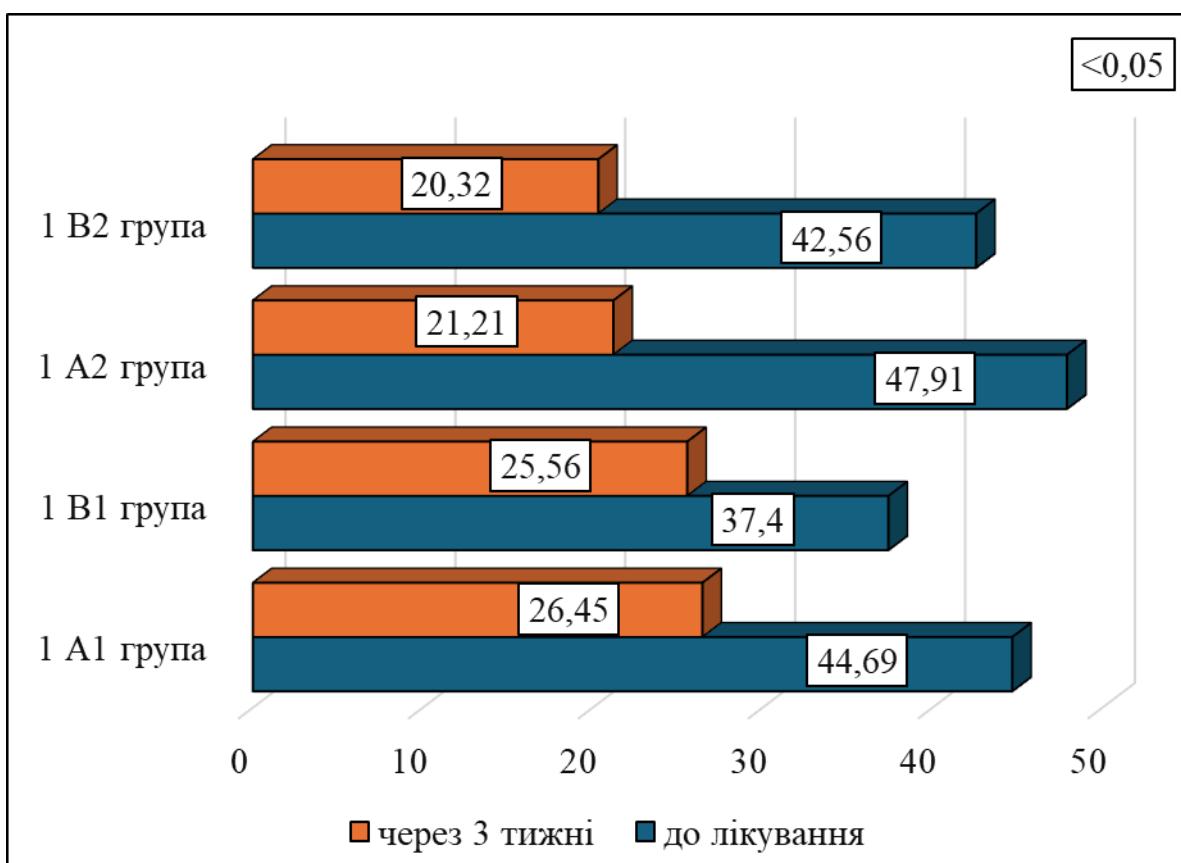


Рис. 4.6. Час у діапазоні більше 10,1 ммоль/л (TAR, %) у пацієнтів на ЦД 2 типу з МС до та після лікування

Під час аналізу динаміки середнього рівня глюкози після початку лікування ми спостерігали її низхідну тенденцію у всіх групах обстежених осіб, проте статистично значимо знизився рівень глюкози сироватки крові тільки у пацієнтів групи 1A2, де через три тижні після початку лікування він склав  $7,23 \pm 0,84$  ммоль/л, а після 6 місяців –  $7,76 \pm 0,99$  ммоль/л, тобто знизився у 1,91-2,05 рази ( $p < 0,05$ ). Достовірного зниження коефіцієнту варіації глікемії після трьох тижнів, ані після шести місяців лікування виявлено не було ( $>0,05$ ).

В ході лікування було встановлено статистично значиме зниження показника орієнтовного рівня HbA1 % по CGM ( $p < 0,05$ ). Так, через три тижні після початку лікування орієнтовний рівень HbA1 % по CGM у пацієнтів групи 1A1 становив  $8,34 \pm 0,25\%$ , а після шести місяців лікування –  $8,95 \pm 0,21\%$ , у групі 1B1 –  $8,12 \pm 0,29\%$  та  $8,78 \pm 0,24\%$  відповідно, серед пацієнтів групи 1A2 –  $8,08 \pm 0,19\%$  та  $8,69 \pm 0,19\%$ , а серед обстежених 1B2 групи аналогічні показники склали  $7,86 \pm 0,27\%$  та  $8,12 \pm 0,21\%$ .

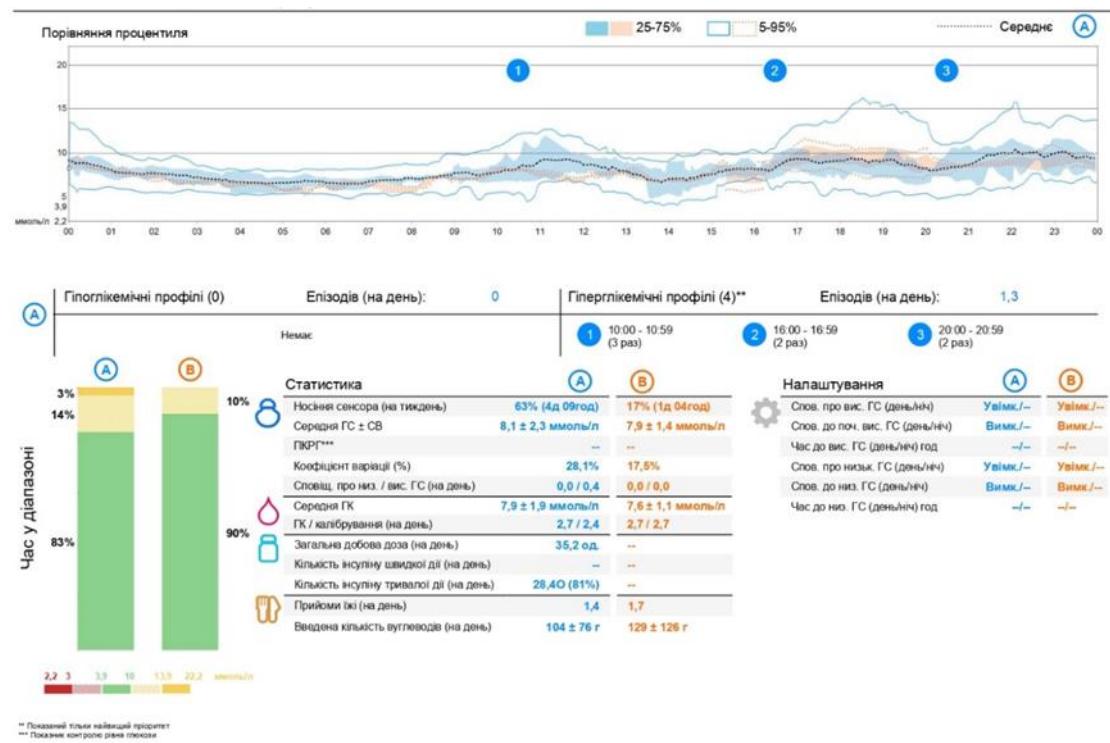


Рис. 4.7. Приклад CGM у пацієнта К. на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП після санаторно-курортного лікування

## 4.2. Ефективність комплексного відновного лікування та реабілітації під впливом природних і преформованих фізичних факторів у корекції ліпідного спектру крові у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом

Оцінюючи динаміку ліпідного спектру крові у хворих на ЦД 2 типу з МС при лікуванні мінеральною розведеною водою, що є продуктом розведення розсільних вод свердловини № 3-к та № 2-к Нинівського родовища с. Горішне Стрийського району Львівської області підземними водами джерела № 4 в умовах ДП «Санаторій «Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця» нами констатовано, що через 6 місяців після лікування рівень ХС достовірно зменшився у всіх групах пацієнтів у 1,19-1,86 рази і становив  $5,93 \pm 0,27$  ммоль/л у групі 1A1,  $4,23 \pm 0,32$  ммоль/л у групі 1B1,  $3,87 \pm 0,78$  та  $3,45 \pm 0,85$  у група 1A2 та 1B2 відповідно ( $p < 0,05$ ), (табл. 4.2.).

Через 6 місяців після отриманого лікування спостерігаємо незначне зниження рівня ТГ, проте статистично значимим воно було тільки у пацієнтів груп 1A2 та 1B2 ( $3,45 \pm 0,34$  ммоль/л та  $2,95 \pm 0,29$  ммоль/л відповідно) (рис 4.8).

Схожі тенденції мав показник ХС ЛПНЩ як серед жінок, так і серед чоловіків. Після 6 місяців лікування значення показника ХС ЛПНЩ у всіх групах зменшилось у 1,27-1,81 рази, проте говорити про достовірну різницю показників можемо тільки у групах 1A2 ( $2,45 \pm 0,39$  ммоль/л) та 1B2 ( $2,01 \pm 0,36$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ). Серед чоловіків усіх досліджуваних груп прослідковуються такі ж тенденції: після лікування достовірним було зниження ХС ЛПНЩ у групах 1A1 ( $3,13 \pm 0,43$  ммоль/л), 1A2 ( $2,42 \pm 0,37$  ммоль/л) та 5B ( $2,07 \pm 0,29$  ммоль/л),  $p < 0,05$  (рис. 4.9). Через 6 місяців після лікування не вдалося досягнути статистично значимого підвищення показника ХС ЛПВЩ у жодній із груп ( $p > 0,05$ ).

Оцінивши результати середнього значення коефіцієнта атерогенності серед обстежених через 6 місяців після лікування, можна відмітити статистично значиме зниження цього показника тільки у жінок групи 1A2 –  $4,09 \pm 0,34$  ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.2

**Показники ліпідного спектру крові у хворих на ІД 2 типу з МС в динаміці лікування**

(M±m)

Показники		Строки лікування	ПЗО, n=15		1A1 група, n=15		1B1 група, n=15		1A2 група, n=25		1B2 група, n=17	
			M	±m	M	±m	M	±m	M	±m	M	±m
ХС, ммол/л		до лік.	3,60	0,20	7,04&	0,26	5,96&"	0,24	7,21&¢	0,25	5,78&"¥	0,23
		ч/з 6 міс			5,93&	0,27	4,23	0,32	3,87"	0,78	3,45"	0,85
ТГ, ммол/л		до лік.	1,20	0,16	5,04&	0,21	4,65&	0,27	4,98&	0,31	4,72&	0,32
		ч/з 6 міс			4,01&	0,87	3,26&	0,79	3,45&	0,34	2,95&	0,29
ХС ЛПНЩ, ммол/л	ж.	до лік.	1,78	0,21	3,91&	0,29	3,81&	0,37	4,04&	0,27	3,64&	0,34
		ч/з 6 міс			3,08&	0,34	2,94&	0,31	2,45	0,39	2,01"	0,36
	ч.	до лік.	1,79	0,27	4,25&	0,27	3,48&"	0,23	4,32&¢	0,29	3,41&¥	0,35
		ч/з 6 міс			3,13&	0,43	2,93&	0,34	2,42	0,37	2,07"	0,29
ХС ЛПВЩ, ммол/л	ж.	до лік.	1,53	0,17	0,86&	0,11	0,94&	0,11	0,87&	0,12	0,89&	0,13
		ч/з 6 міс			0,89&	0,09	0,96&	0,12	0,88&	0,11	0,92&	0,12
	ч.	до лік.	1,43	0,13	0,81&	0,09	0,89&	0,13	0,83&	0,12	0,93&	0,14
		ч/з 6 міс			0,88&	0,12	0,91&	0,15	0,89&	0,14	0,91&	0,13
КА	ж.	до лік.	1,48	0,19	5,45&	0,36	4,73&	0,37	5,47&	0,31	4,69&	0,43
		ч/з 6 міс.			4,96&	0,43	4,36&	0,47	4,09&	0,34	3,87&"	0,29
	ч.	до лік.	1,69	0,28	5,31&	0,31	5,84&	0,27	5,12&	0,29	4,93&¢	0,34
		ч/з 6 міс.			4,89&	0,52	4,56&	0,38	3,98&	0,31	3,26&"¢	0,35

- Примітки: 1. & - статистично значима різниця в порівнянні з показниками ПЗО;  
 2. " - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1A1 групи;  
 3. ¢ - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1B1 групи;  
 4. ¥ - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1A2 групи;  
 5. \_ - статистично значима різниця в порівнянні з показником до лікування.

Серед обстежених чоловіків після 6 місяців лікування спостерігається позитивна динаміка. Так, у групі 1B1 значення КА склало  $4,56 \pm 0,38$ , у групі 1A2 –  $3,98 \pm 0,31$ , а у групі 1B2 –  $3,26 \pm 0,35$  ( $p < 0,05$ ).

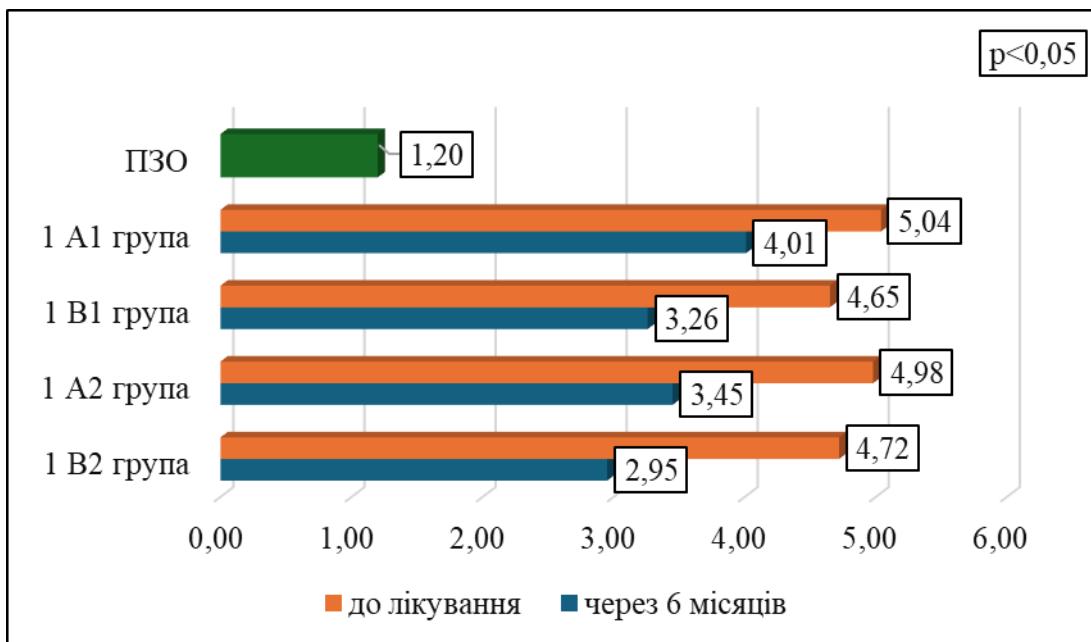


Рис. 4.8. Динаміка ТГ сироватки крові у хворих на ЦД 2 типу з МС під впливом лікування

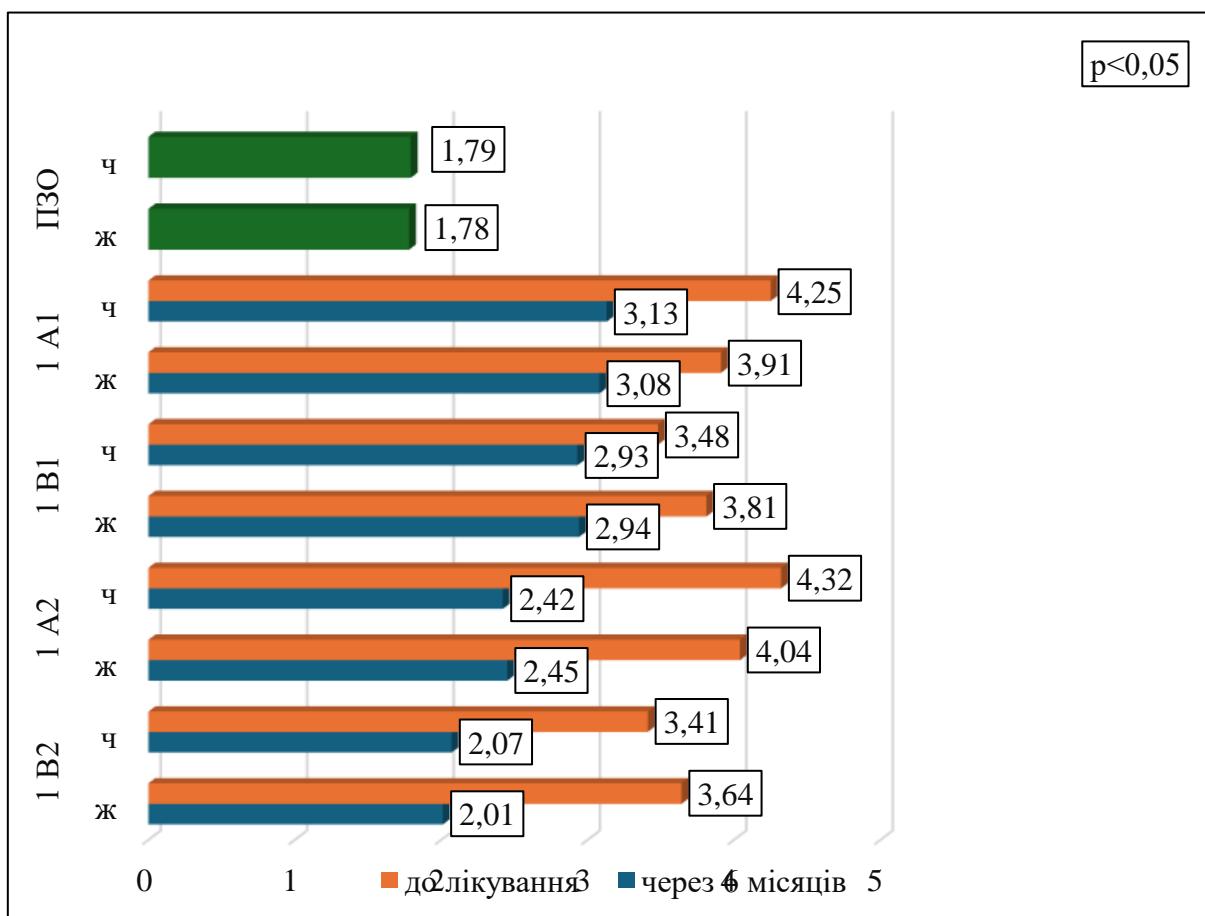


Рис. 4.9. Динаміка ХС ЛПНЦ сироватки крові у хворих на ЦД типу 2 типу з МС під впливом лікування

### **4.3. Вплив природних і преформованих фізичних факторів на мікроелементи в сироватці крові у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом**

Проаналізувавши показники есенціальних мікроелементів (цинку, міді, заліза, кобальту) в сироватці крові у хворих на ЦД типу 2 з МС, встановлено що через 6 місяців після лікування середній рівень Zn статистично значимо збільшився у всіх групах обстежених, в групах 1A1 та 1B1 становив  $3,98\pm0,36$  мг/кг та  $4,12\pm0,48$  мг/кг відповідно. У групах 1A2 та 1B2 становив  $4,87\pm0,24$  мг/кг  $5,23\pm0,23$  мг/кг відповідно, що є статистично значимою різницею в порівнянні з показником до лікування ( $p<0,05$ ) (табл. 4.3). У групі 1A2 та 1B2 є статистично значима різниця в порівнянні з групою 1A1 ( $p<0,05$ ). У пацієнтів 1B2 групи є статистично значимою різницею в порівнянні з показником 1B1 групи після лікування ( $p<0,05$ ).

Після 6 місяців лікування середні показники Fe підвищилися у всіх групах: 1A1 становив  $404,74\pm17,6$  мг/кг, в 1B1 групі –  $423,24\pm14,6$  мг/кг, 1A2 –  $450,42\pm10,29$  мг/кг, 1B2 –  $468,69\pm13,41$  мг/кг, що є статистично значимою різницею в порівнянні з показником до лікування ( $p<0,05$ ). Також ми бачимо достовірну різницю 1B2 групи з середніми показниками 1A1 та 1B1 групи ( $p<0,05$ ).

Середній показник міді (Cu) був найвищий у практично здорових осіб  $0,79\pm0,07$  мг/кг, достовірно відрізнявся в усіх групах до лікування та з показниками 1A1, 1B1 та 1A2 після лікування. В 1A1 групі середній рівень збільшився на 19% із  $0,38\pm0,03$  мг/кг до  $0,47\pm0,03$  мг/кг, що є статистично значимою різницею в порівнянні з показником до лікування ( $p<0,05$ ), у 1B1 на 11% із  $0,47\pm0,03$  мг/кг до  $0,53\pm0,02$  мг/кг. В 1A2 та 1B2 збільшився на 40% із  $0,35\pm0,03$  мг/кг до  $0,59\pm0,02$  мг/кг та 37% із  $0,42\pm0,03$  мг/кг до  $0,67\pm0,01$  мг/кг відповідно, що є статистично значимою різницею в порівнянні з показником до та після лікування ( $p<0,05$ ). В 1A2 групі є статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1A1 та 1B1 групах після лікування.

Таблиця 4.3

**Рівень есенціальних мікроелементів (цинку, міді, заліза, кобальту) в сироватці крові у хворих на ІД типу 2 з МС в динаміці лікування**

(M ± m)

Показники	Строки лікування	ПЗО, n=15		1A1 група, n=15		1B1 група, n=15		1A2 група, n=25		1B2 група, n=17	
		M	±m	M	±m	M	±m	M	±m	M	±m
Zn, мг/кг	до лік.	5,82	1,05	3,56 &	0,27	3,58 &	0,26	3,43 &	0,19	3,76	0,2
	ч/з 6 міс.			3,98	0,36	4,12	0,48	4,87"	0,24	5,23" ¢	0,23
Fe, мг/кг	до лік.	490,3 2	6,48	314,3 6&	16,03	339,7 &	21,34	326,4 3&	17,25	348,2 6&	23,45
	ч/з 6 міс.			404,7 4&	17,6	423,2 4&	14,6	450,4 2&"	10,29	468,6 9"¢	13,41
Cu, мг/кг	до лік.	0,79	0,07	0,38 &	0,03	0,47 &"	0,03	0,35 &¢	0,03	0,42 &	0,03
	ч/з 6 міс.			0,47 &	0,03	0,53 &	0,02	0,59 &¢	0,02	0,67" ¢¥	0,01
Co, мг/кг	до лік.	0,17	0,08	0,57 &	0,07	0,54 &	0,05	0,62 &	0,09	0,58 &	0,03
	ч/з 6 міс.			0,41 &	0,02	0,32"	0,02	0,27"	0,02	0,21" ¢¥	0,02
EI, мкМО/мл	до лік.	11,65	0,61	25,12 &	1,32	19,32 &"	2,09	26,1 &¢	1,56	20,4 &	2,56
	ч/з 6 міс.			22,4 &	1,23	18,54 &"	1,45	19,4 &"	0,84	16,52 &¥	0,98
індекс НОМА IR	до лік.	2,28	0,08	8,12 &	0,79	6,32 &	0,72	8,01 &	0,56	6,23 &¥	0,54
	ч/з 6 міс.			6,98 &	0,85	5,09 &	0,89	4,56 &	0,87	4,04"	0,98

Примітки:

1. & - статистично значима різниця в порівнянні з показниками ПЗО;
2. " - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1A1 групи;
3. ¢ - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1B1 групи;
4. ¥ - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1A2 групи;
5. \_ - статистично значима різниця в порівнянні з показником до лікування.

У 1В2 групі в пацієнтів без НАЖХП ми бачимо статистично значиму різницю з показниками 1A1, 1B1 та 1A2 груп після лікування.

Через 6 місяців після початку лікування середній рівень Со статистично значимо знизився у всіх групах обстежених, в 1A1 групи становив  $0,41 \pm 0,02$  мг/кг, у групі 1B1 –  $0,32 \pm 0,02$  мг/кг, у групі 1A2 –  $0,27 \pm 0,02$  мг/кг у пацієнтів групи 1B2 –  $0,21 \pm 0,02$  мг/кг, що є статистично значимою різницею в порівнянні з показником до лікування ( $p < 0,05$ ). В 1A2 групі прослідковується достовірна різниця з показниками 1A1 групи ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів 1B2 групи ми бачимо достовірну різницю з середніми показниками 1A1, 1B1 та 1A2 групи ( $p < 0,05$ ).

#### **4.4. Ефективність відновного лікування та реабілітації з використанням комплексної курортної терапії на функціональний стан печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом**

Досліджуючи динаміку функціонального стану печінки у хворих на ЦД 2 типу з МС під впливом лікування мінеральною розведеною водою, що є продуктом розведення розсільних вод свердловини № 3-к та № 2-к Нинівського родовища с. Горішне Стрийського району Львівської області підземними водами джерела № 4 в умовах ДП «Санаторій «Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця». Нами виявлено, що через 6 місяців лікування спостерігалось зниження загального білірубіну у всіх групах спостереження, проте статистично значимим воно було тільки у групах 1A1 ( $17,3 \pm 0,74$  мкмоль/л) та 1A2 ( $15,3 \pm 0,63$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ) (табл. 4.4).

Нами доведено, що після 6 місяців лікування рівень АсАТ у всіх групах обстежених знизився, проте достовірно – тільки у групах 1A2 та 1B2 ( $19,2 \pm 0,67$  Од/д та  $16,4 \pm 0,58$  Од/д відповідно,  $p < 0,05$ ). У результаті проведеного лікування показник АлАТ у всіх групах знизився, проте найбільшого ефекту вдалося досягнути у групі 1A2 ( $20,05 \pm 0,58$  Од/д),  $p < 0,05$  (рис. 4.10). Через 6 місяців після лікування у групі 1A1 коефіцієнт де Рітіса зрос до  $0,89 \pm 0,19$ , у групі 1B1 – до  $0,92 \pm 0,15$ , проте достовірною була різниця тільки у групі 1A2, де значення

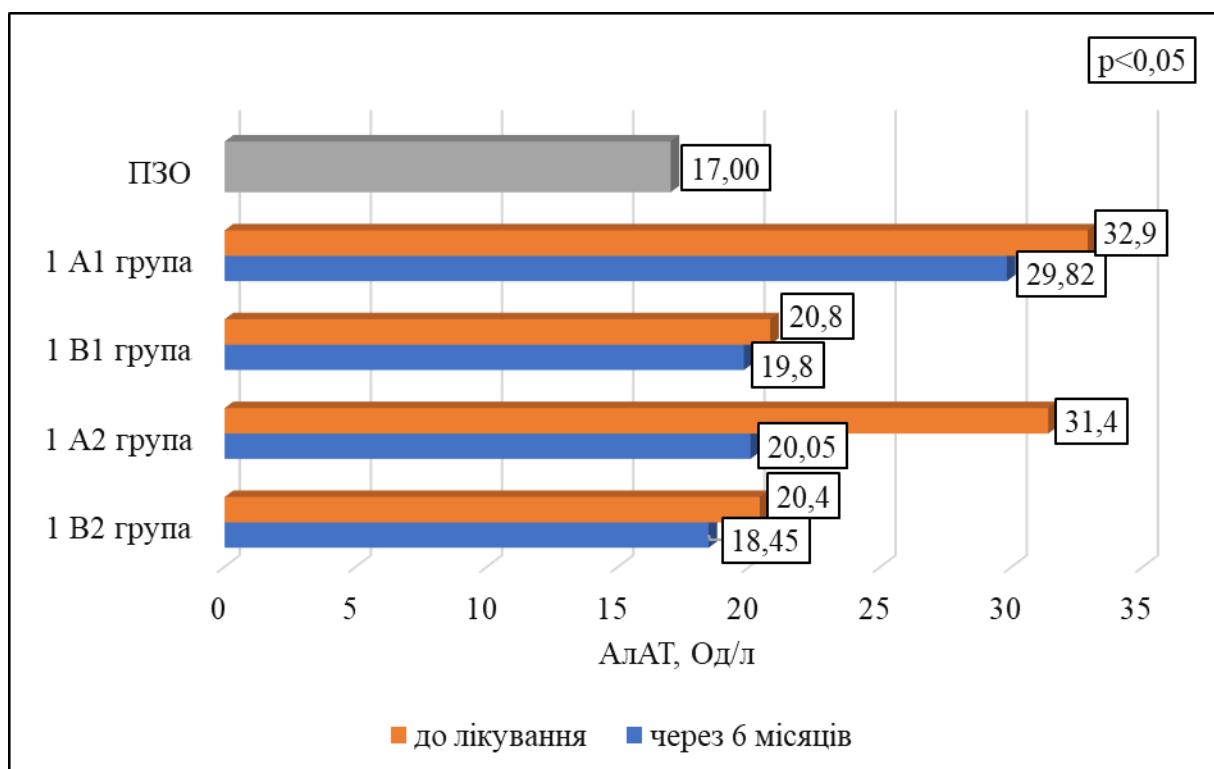


Рис. 4.10. Показник АлАТ (Од/л) у хворих на ЦД 2 типу з МС в динаміці лікування

показника коефіцієнта де Рітіса склало  $0,88 \pm 0,02$  (проти  $0,82 \pm 0,02$  до лікування,  $p < 0,05$ ). На противагу цьому, у пацієнтів групи 1В2 спостерігалось незначне підвищення цього показника ( $0,89 \pm 0,02$ ,  $p > 0,05$ ).

У результаті отриманого лікування вдалося досягнути значно нижчих значень тимолової проби у всіх досліджуваних групах, проте статистично значимою була різниця тільки у групі 1А2, де через 6 місяців після лікування він склав  $3,65 \pm 0,57$  Од (проти  $9,00 \pm 2,25$  Од до лікування,  $p < 0,05$ ).

Через 6 місяців після лікування достовірного зниження рівня ГГТ у жодній з обстежуваних груп досягнути не вдалося ( $p > 0,05$ ). Серед чоловіків до лікування достовірно вищим ( $p < 0,05$ ), аніж в групі ПЗО ( $15,0 \pm 0,79$  МО/л), був рівень ГГТ у групах 1А1 ( $28,4 \pm 0,69$  МО/л) та 1В2 ( $23,98 \pm 1,64$  МО/л). У групах 1В1 та 1А2 він склав  $23,50 \pm 1,24$  МО/л та  $28,86 \pm 0,81$  МО/л ( $p > 0,05$ ). Після 6 місяців лікування статистично значимо зменшився рівень показника ГГТ тільки у групі 1А2 ( $26,87 \pm 0,54$  МО/л,  $p < 0,05$ ).

Після 6 місяців лікування статистично значимого зниження рівня показника АРГ досягнути вдалося вдалося тільки у групі 1A2, де він склав  $0,23 \pm 0,03$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.11).

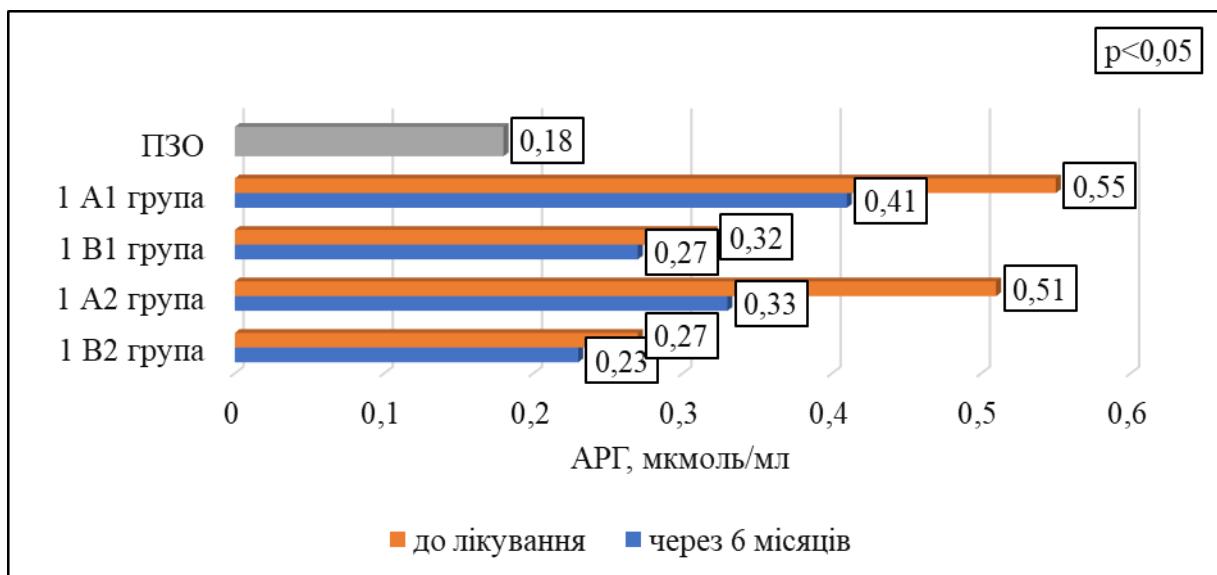


Рис. 4.11. Показник АРГ (мкмоль/мл) у хворих на ЦД 2 типу з МС в динаміці лікування

Проаналізувавши результати після 6 місяців лікування, бачимо, що достовірно знизилися рівні СДГ тільки у групі 1A2 ( $0,39 \pm 0,02$  Од/мл,  $p < 0,05$ ) (Рис.4.12).

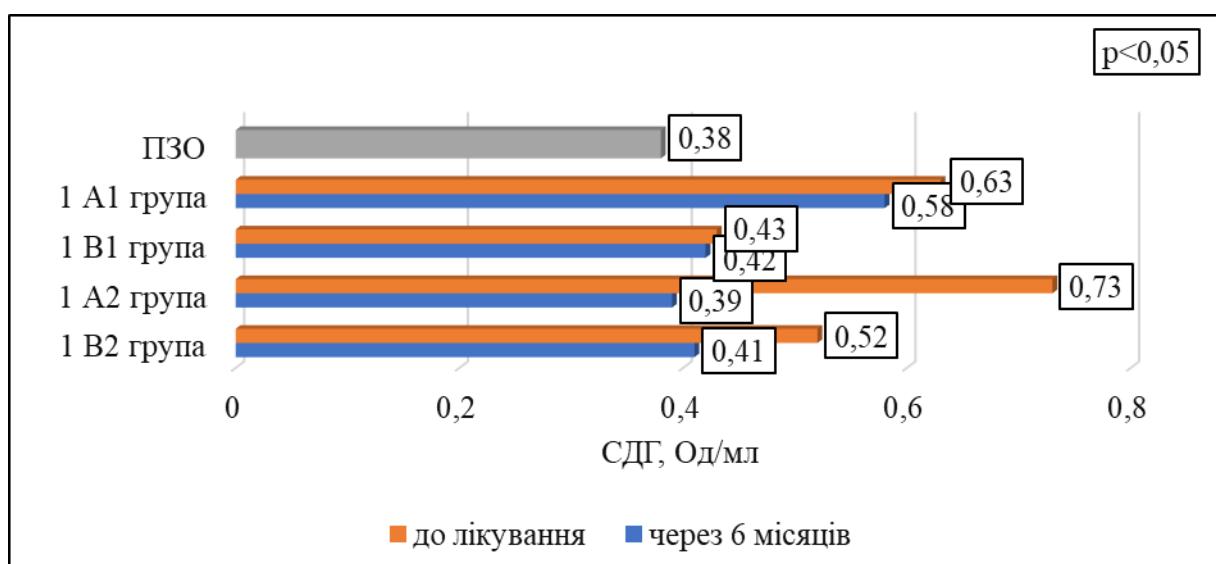


Рис. 4.12. Показник СДГ (Од/мл) у хворих на ЦД 2 типу з МС в динаміці лікування

Після 6 місяців лікування рівень показника ХЕ незначно зрос і склав  $4595,45 \pm 409,65$  у групі 1A1,  $6232,85 \pm 625,45$  у групі 1B1,  $3350,50 \pm 324,83$  у групі 1A2 і  $6237,60 \pm 624,80$  у групі 1B2, проте ці зміни були статистично значимими тільки у пацієнтів групи 1A2 ( $p<0,05$ ) (рис. 4.13).

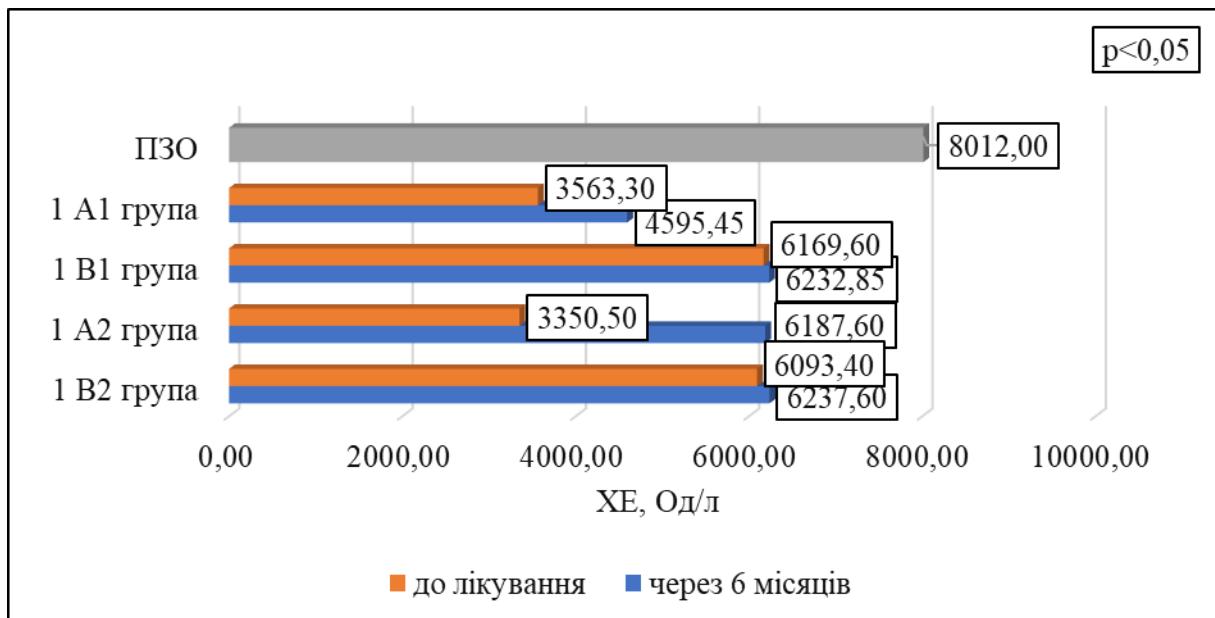


Рис. 4.13. Показник ХЕ (Од/л) у хворих на ЦД 2 типу з МС в динаміці лікування

Нами доведено, що після 6 місяців лікування не встановлено достовірного зниження ЛДГ у жодній з досліджуваних груп ( $p>0,05$ ) (рис 4.14).

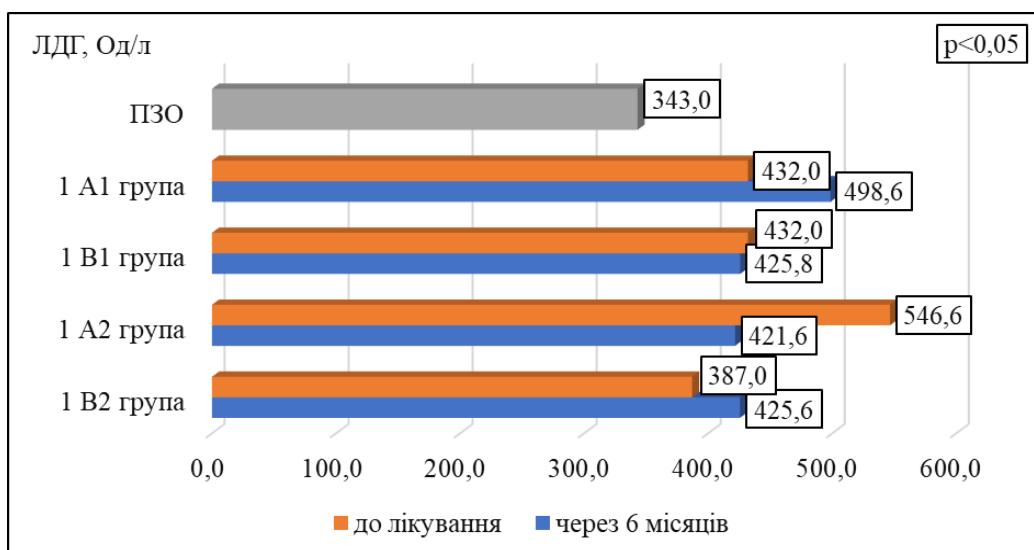


Рис. 4.14. Показник ЛДГ (Од/л) у хворих на ЦД 2 типу з МС в динаміці лікування

Оцінивши результати проведеного 6-місячного лікування, встановлено достовірне зниження рівня ЛФ тільки у групі 1A2 ( $170,45 \pm 6,12$  Од/л),  $p < 0,05$  (рис. 4.15).

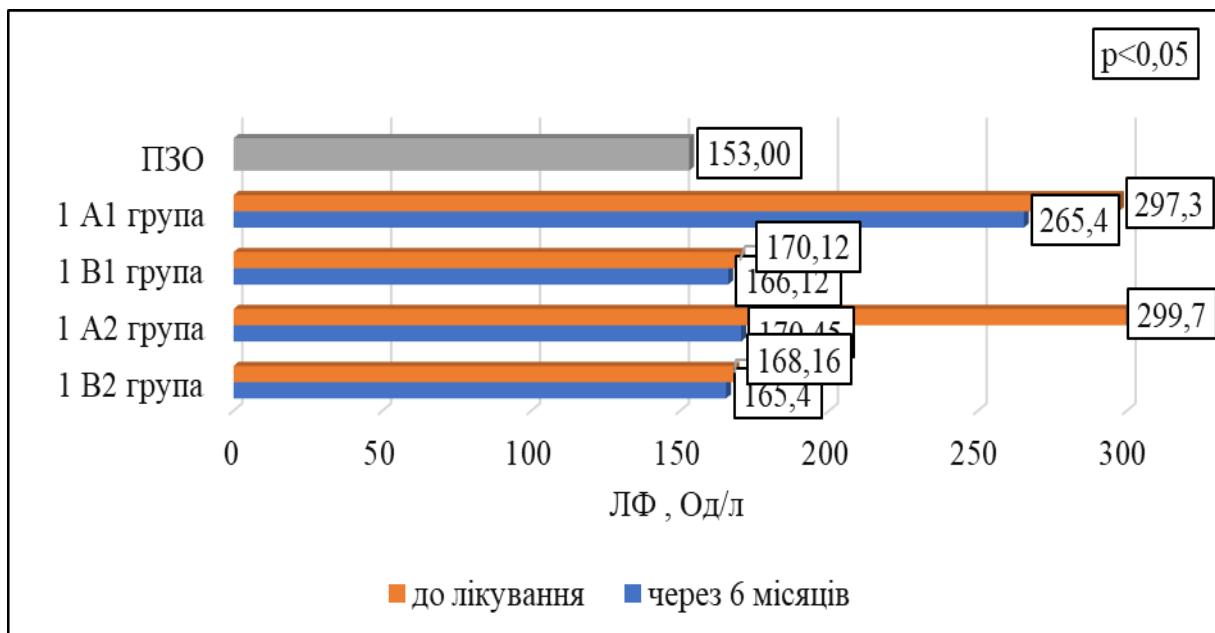


Рис. 4.15. Показник ЛФ (Од/л) у хворих на ЦД 2 типу з МС в динаміці лікування

#### **4.5. Динаміка показників якості життя в хворих на цукровий діабет 2 типу з МС під впливом комплексного відновного лікування та реабілітації під впливом природних і преформованих фізичних факторів**

Оцінювання динаміки ЯЖ проводили з використанням опитувальника EuroQol – 5D-5L, який складається з наступних двох частин: анкети, яка включає такі компоненти як хода, самообслуговування, активність в повсякденному житті, наявність болю чи дискомфорту, наявності тривоги чи депресії та візуальна шкала оцінки якості життя з градуванням від 0 до 100, визначеної для суб'єктивної оцінки стану власного здоров'я пацієнтом, де 100 – найвищий можливий рівень, а 0 – це найнижчий.

При аналізі результатів опитування, проведеного після лікування за допомогою анкети EuroQol – 5D-5L, спостерігали наступні закономірності:

у хворих на ЦД 2 типу з МС із скаргами на значні проблеми з рухливістю зменшилась із 3 (20%) осіб до 2 (13,3%) осіб в 1A1 групі, а в 1B1 групі із 2 (13,3%) осіб до 1 (6,7%) особи. Серед пацієнтів 1A2 та 1B2 групи які отримували комплекс відновного лікування та реабілітації зі скаргами на не спроможність вільно пересуватися із 1 (4%) особи до 0 (0%) осіб 1A2 групи, а в 1B2 групі із 1 (5,9%) особи до 0 (0%) осіб (табл.4.4.).

Проблеми з самообслуговуванням у 1A1 групі пацієнт, який відзначав виражений дискомфорт при догляді за собою після 6 місяців лікування вже не відзначає зі 1 (6,7%) особи до 0 (0%) осіб , також в 1A1 та 1B1 групах зменшилось кількість пацієнтів, які відмічали незначний дискомфорт при догляді за собою зі 3 (20%) осіб до 2 (13,3%) осіб. Серед пацієнтів 1A2 та 1B2 групи які отримували комплекс відновного лікування та реабілітації зі скаргами на незначний дискомфорт при догляді за собою зі 9 (36%) осіб до 8 (32%) осіб, один пацієнт вже не відмічає помітний дискомфорт при догляді за собою.

Побутова активність у пацієнтів 1A1 групи зменшилась: виражений, помітний, незначний дискомфорт при звичній активності із 1 (6,7%) особи до 0 (0%) осіб, із 3 (20%) осіб до 2 (13,3%) осіб, із 4 (26,7%) осіб до 3 (20%) осіб відповідно.

У пацієнтів 1B1 групи помітний, незначний дискомфорт при звичній активності із 2 (13,3%) осіб до 1 (6,7%) особи, із 3 (20%) осіб до 2 (13,3%) осіб відповідно. У пацієнтів 1A2 групи помітний, незначний дискомфорт при звичній активності із 3 (12%) осіб до 1 (4%) особи, із 6 (24%) осіб до 5 (20%) осіб відповідно. У пацієнтів 1B2 групи виражений, помітний, незначний дискомфорт при звичній активності із 1 (5,9%) особи до 0 (0%) осіб, із 3 (17,6%) осіб до 2 (11,8%) осіб, із 8 (47,1%) осіб до 5 (29,4%) осіб відповідно, та ті які не мають жодних проблем із звичною активністю із 5 (29,4%) осіб до 10 (58,8%) осіб що достовірно краще, ніж 1B1 та 1A2 групах ( $p<0,05$ ).

Згідно даних опитувальника EQ-5D ознака помітний біль чи дискомфорт в 1A1 групі зменшився із 2 (13,3%) осіб до 1 (6,7%) особи.

Таблиця 4.4

## Оцінка якості життя у хворих на ІД 2 типу з МС після лікування

Компоненти	Строки лікування	1A1, n=15		1B1, n=15		1A2, n=25		1B2, n=17	
		Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
<b>ХОДЬБА</b>									
- Не маю жодних проблем із ходьбою	до лік.	1	6,7	3	20	2	8	0	0
	ч/з 6 міс.	1	6,7	3	20	5	20	3	17,6
-Незначний дискомфорт при ходьбі	до лік.	2	13,3	3	20	5	20	3	17,6
	ч/з 6 міс.	3	20	4	26,7	6	24	4	23,5
-Помітний дискомфорт при ходьбі	до лік.	8	53,3	7	46,7	13	52	12	70,6
	ч/з 6 міс.	8	53,3	7	46,7	11	44	9	53
-Значний дискомфорт при рухах	до лік.	3	20	2	13,3	4	16	1	5,9
	ч/з 6 міс.	2	13,3	1	6,7	3	12	1	5,9
-Не можу вільно пересуватись	до лік.	1	6,7	0	0	1	4	1	5,9
	ч/з 6 міс.	1	6,7	0	0	0	0	0	0
<b>САМООБСЛУГОВУВАННЯ</b>									
-Не маю жодних проблем у догляді за собою	до лік.	10	66,7	12	80	15	60	9	52,9
	ч/з 6 міс.	12	80	13	86,7	17	68	11	64,7
-Незначний дискомфорт при догляді за собою	до лік.	3	20	3	20	9	36	7	41,2
	ч/з 6 міс.	2	13,3	2	13,3	8	32	6	35,3
-Помітний дискомфорт при догляді за собою	до лік.	1	6,7	0	0	1	4	1	5,9
	ч/з 6 міс.	1	6,7	0	0	0	0	0	0
-Виражений дискомфорт при догляді за собою	до лік.	1	6,7	0	0	0	0	0	0
	ч/з 6 міс.	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>ПОБУТОВА АКТИВНІСТЬ</b>									
-Не маю жодних проблем із звичною активністю	до лік.	7	46,7	10	66,7	16	64	5€¥	29,4
	ч/з 6 міс.	10	66,7	12	80	19	76	10	58,8
-Незначний дискомфорт при звичній активності	до лік.	4	26,7	3	20	6	24	8	47,1
	ч/з 6 міс.	3	20	2	13,3	5	20	5	29,4
-Помітний дискомфорт при звичній активності	до лік.	3	20	2	13,3	3	12	3	17,6
	ч/з 6 міс.	2	13,3	1	6,7	1	4	2	11,8
-Виражений дискомфорт при звичній активності	до лік.	1	6,7	0	0	0	0	1	5,9
	ч/з 6 міс.	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>БІЛЬ ДИСКОМФОРТ</b>									
-Не маю жодних більових відчуттів чи дискомфорт	до лік.	11	73,4	10	66,7	15	60	8	47,1
	ч/з 6 міс.	12	80	12	80	18	72	10	58,8
-Незначна біль та дискомфорт	до лік.	2	13,3	4	26,7	5	20	4	23,5
	ч/з 6 міс.	2	13,3	3	20	4	16	4	23,5
-Помітний біль чи дискомфорт	до лік.	2	13,3	1	6,7	4	16	4	23,5
	ч/з 6 міс.	1	6,7	0	0	3	12	3	17,6
-Значний біль та дискомфорт	до лік.	0	0	0	0	1	4	1	5,9
	ч/з 6 міс.	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>ТРИВОГА ДЕПРЕСІЯ</b>									
-Не маю жодних ознак тривоги чи депресії	до лік.	7	46,7	10	66,7	11	44	5€¥	29,4
	ч/з 6 міс.	9	60	12	80	18	72	12	70,6

Продовження таблиці 4.4

- Незначна тривожність чи депресія	до лік.	6	40	3	20	7	28	8	47,1
	ч/з 6 міс.	5	33,3	2	13,3	3	12	3	17,6
- Помітна тривожність чи депресія	до лік.	2	13,3	2	13,3	5	20	3	17,6
	ч/з 6 міс.	1	6,7	1	6,7	3	12	2	11,8
- Виражена тривожність чи депресія	до лік.	0	0	0	0	2	8	1	5,9
	ч/з 6 міс.	0	0	0	0	1	4	0	0

Примітки:

1. " - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1A1 групи;
2. є - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1B1 групи;
3. ¥ - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1A2 групи;
4. \_ - статистично значима різниця в порівнянні з показником до лікування.

У 1B1 групі помітний та незначний біль чи дискомфорт із 1 (6,7%) особи до 0 (0%) осіб, із 4 (26,7%) осіб до 3 (20%) осіб відповідно. У пацієнтів 1B2 групи значний, помітний та незначний біль чи дискомфорт із 1 (4%) особи до 0 (0%) осіб, із 4 (16%) осіб до 3 (12%) осіб, із 5 (20%) осіб до 4 (16%) осіб відповідно.

Згідно опитувальника динаміка ознак тривоги чи депресії в усіх групах зменшилась. В 1A1 групі помітна та незначна тривожність чи депресія із 2 (13,3%) осіб до 1 (6,7%) особи, із 6 (40%) осіб до 5 (33,3%) осіб відповідно. В 1B1 групі помітна та незначна тривожність чи депресія із 2 (13,3%) осіб до 1 (6,7%) особи, із 3 (20%) осіб до 2 (13,3%) осіб відповідно. В 1A2 групі виражена, помітна та незначна тривожність чи депресія із 2 (8%) осіб до 1 (4%) особи, із 5 (20%) осіб до 3 (12%) осіб, із 7 (28%) осіб до 3 (12%) осіб відповідно. Пацієнти даної групи які не відмічали жодних ознак тривоги чи депресії збільшилися в 1,6 разів із 11 (44%) осіб до 18 (72%) осіб, що є статистично значимою різницею в порівнянні з показником до лікування ( $p<0,05$ ). У групі 1B2 виражена та помітна тривожність чи депресія із 1 (4%) особи до 0 (0%) осіб, із 3 (17,6%) осіб до 2 (11,8%) осіб відповідно, незначна тривожність чи депресія із 8 (47,1%) осіб до 3 (17,6%) осіб, що є статистично значимою різницею в порівнянні з показником до лікування ( $p<0,05$ ). Пацієнти даної групи які не відмічали жодних ознак тривоги чи депресії збільшилися в 2,4

рази із 5 (29,4%) осіб до 12 (70,6%) осіб, що є статистично значимою різницею в порівнянні з показником до лікування ( $p<0,05$ ), та з показником 1B1 групи ( $p<0,05$ ).

Через 6 місяців лікування відмітили зростання показника якості життя візуалізаційної шкали в усіх групах обстеження (табл. 4.5, рис. 4.16).

**Таблиця 4.5  
Динаміка показників за візуалізаційною шкалою опитувальника EQ-5D-5L  
після лікування**

	Строки лікування	1A1 група, n=15		1B1 група, n=15		1A2 група, n=25		1B2 група, n=17	
		M	$\pm m$						
Бал	до лік.	38,3	2,0	41,6	2,3	35,6 $\notin$	1,8	42,8 $\notin$	1,8
	ч/з 6 міс.	40,4	1,95	45,6	1,96	57,5" $\notin$	1,52	66,5" $\notin$	1,48

Примітки:

1. " $\notin$ " - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1A1 групи;
2.  $\notin$  - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1B1 групи;
3.  $\notin$  - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1A2 групи;
4.  $\notin$  - статистично значима різниця в порівнянні з показником до лікування.

В пацієнтів на ЦД 2 типу з МС залежно від отримуваного лікування

ЯЖ покращувалась:

- у 1A1 групі на 5% із  $38,3 \pm 2,0$  до  $40,4 \pm 1,95$  ( $p > 0,05$ );
- у 1B1 групі на 8% із  $41,6 \pm 2,3$  до  $45,6 \pm 1,96$  ( $p > 0,05$ );
- у 1A2 групі на 38% із  $35,6 \pm 1,8$  до  $57,5 \pm 1,52$  ( $p < 0,05$ ).
- у 1B2 групі на 35% із  $42,8 \pm 1,8$  до  $66,5 \pm 1,48$  ( $p < 0,05$ ).

В 1A2 групі до лікування достовірна різниця з 1B1 групи ( $p < 0,05$ ).

Також у групі 1B2 достовірна різниця з 1A2 групи ( $p < 0,05$ ). У групах 1A2 та 1B2 після лікування є достовірна різниця з групами 1B1 та 1A2 відповідно ( $p < 0,05$ ) та з групою 1A1 ( $p < 0,05$ ).

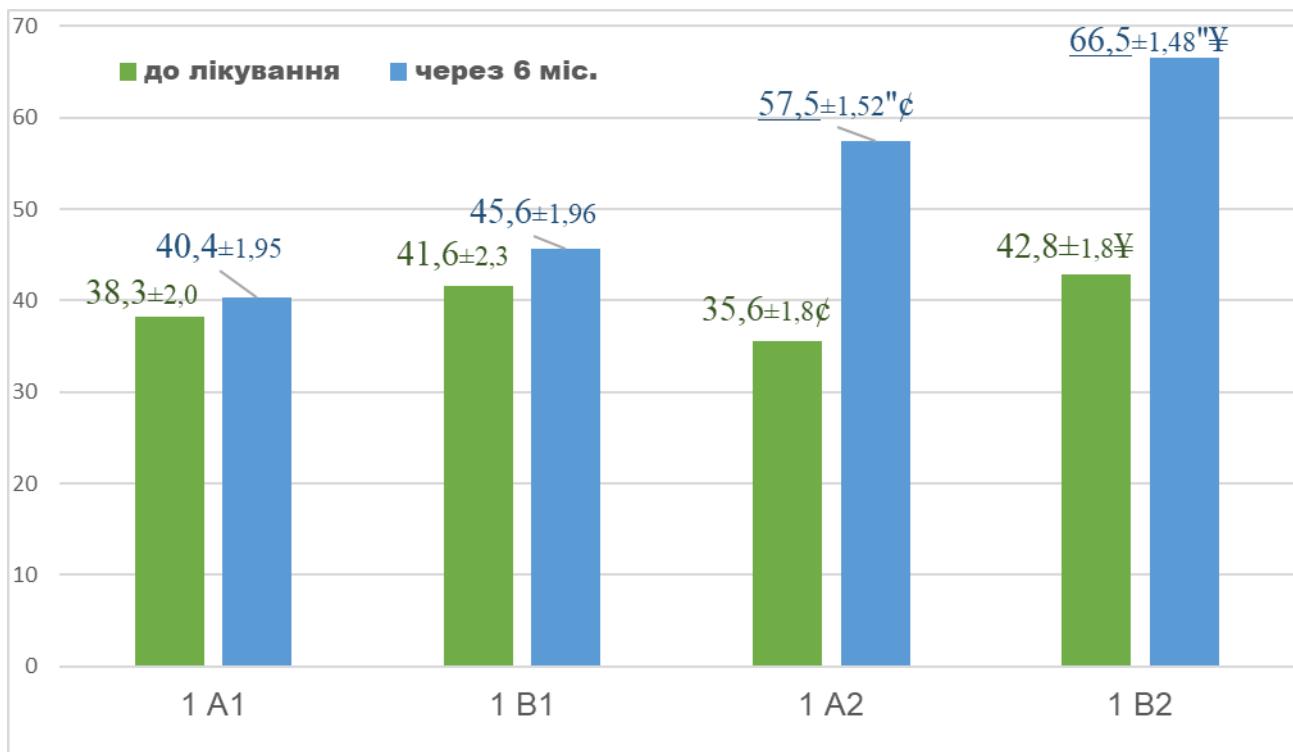


Рис. 4.16. Динаміка показників ЯЖ за візуалізаційною шкалою опитувальника EQ-5D-5L в процесі лікування

Примітки: (" - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1A1 групи ( $p < 0,05$ ); ¢ - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1B1 групи ( $p < 0,05$ ); ¥ - статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1A2 групи ( $p < 0,05$ ); \_ - статистично значима різниця в порівнянні з показником до лікування ( $p < 0,05$ ).

#### **Висновки до розділу 4.**

Результати лікування показали ефективність комплексного відновного лікування та реабілітації під впливом природних і преформованих фізичних факторів на вуглеводний обмін, варіабельність глікемії, інсульнорезистентність, дисліпідемію, функціональний стан, печінки, есенціальних мікроелементів у хворих на ЦД 2 типу з метаболічним синдромом з використанням лікування мінеральною розведеною водою, що є продуктом розведення розсільних вод свердловини № 3-к та 2-к Нинівського родовища с. Горішне Стрийського

району Львівської області підземними водами джерела № 4 в умовах ДП «Санаторій «Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця».

Через 6 місяців лікування відмітили зростання показника якості життя візуалізаційної шкали в усіх групах обстеження

**Результати наукового дослідження, наведені в даному розділі, висвітлені в наступних працях:**

1. Romaniv TV, Skrypnyk NV. The influence of natural, preformed physical factors in patients with type 2 diabetes with the metabolic syndrome on the compensation of carbohydrate metabolism according to the results of continuous glucose level monitoring. Archive of Clinical Medicine. 2023;1(9):10-3. Available from: <https://doi.org/10.21802/acm.2023.1.5> [200].

2. Романів ТВ, Скрипник НВ. Відновне лікування при застосуванні фізичних навантажень у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом. Всеукраїнська науково-практична конференція «Перспективи розвитку медичної та фізичної реабілітації на різних рівнях надання медичної допомоги»; 2022 29–30 вересня; Тернопіль, Україна: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; 2022.с.115-6. Доступно на: <https://www.tdmu.edu.ua/blog/2022/10/13/u-tnmu-vidbulasyavseukrayinska-naukovo-praktychna-konferentsiya-perspektyvy-rozvylku-medychnoyi-ta-fizychnoyi-reabilitatsiyi-na-riznyh-rivnyah-nadannya-medychnoyi-dopomogy-2/> [40].

3. Романів ТВ, Мельник ОВ. Ефективність відновного лікування та реабілітації з використанням комплексної курортної терапії на функціональний стан печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом. Міжнародна науково-практична конференція «Мультидисциплінарний підхід до реабілітації: реалії та перспективи». 2022 1-2 грудня; Online форматі. Івано-Франківськ, Україна: Асоціація лікарів карпатського регіону; 2022. с. 48-9 [39].

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На сьогодні, однією із найбільш глобальних проблем клініки внутрішньої медицини вважають цукровий діабет (ЦД) внаслідок поліорганного ураження і незворотних змін функціональних систем життєдіяльності організму [71]. Проблема ЦД поряд із серцево-судинною та онкологічною патологією є найбільш актуальною для усіх національних систем охорони здоров'я. Це зумовлено не лише збільшенням кількості хворих на цукровий діабет, але й надзвичайно високим ризиком розвитку хронічних і гострих ускладнень, які призводять до втрати працездатності, інвалідизації та смерті [22, 29, 48, 71]. У всьому світі в 2021 році нарахувалось 536,6 мільйонів хворих на діабет. Однак очікується, що до 2045 р кількість хворих зросте до 783,2 млн [205, 220]. В Україні зареєстровано понад 1,3 млн хворих на цукровий діабет. Однак реальні цифри хворих, за даними епідеміологічних досліджень, у 3-4 рази більше [48]. Враховуючи швидкість поширення діабету в світі він визнаний Організацією Об'єднаних Націй неінфекційною пандемією ХХІ століття [230].

Метаболічний синдром (МС) – це мультифакторний симптомокомплекс, зумовлений генетичними, гемодинамічними, нейрогуморальними зрушеннями та способом життя людини [189, 190, 191]. Перелік метаболічних порушень, що включаються в поняття МС, постійно змінюється впродовж останніх 15-20 років. На сьогодні ще немає єдиного загальноприйнятого визначення МС. Сучасна ідентифікація МС здійснюється відповідно до рекомендацій ВООЗ 1998 р., рекомендацій Третього звіту групи експертів із виявлення, оцінки та лікування гіперхолестеролемії в дорослих і дітей у межах національної освітньої програми США (2001). У 2005 році Міжнародна діабетична федерація (IDF) презентувала своє нове визначення МС [66]. Клініка МС зумовлена його основними проявами – ожирінням, АГ, дисліпідемією, інсульнорезистентністю (ІР) та захворюваннями, які асоційовані з нею: захворюванням серця і судин, полікістозом яєчників, апніє уві сні, неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), деякими формами раку [4, 66]. Механізм МС є складним і

залишаються до кінця нез'ясованим. Досі обговорюються питання про те, чи це окремі компоненти МС представляють різні патології чи прояви одного патогенного механізму. Підкреслюється важливість факторів навколошнього середовища та способу життя, таких як споживання надлишкових калорій і недостатня фізична активність. Було продемонстровано, що вісцеральне ожиріння є основним тригером для більшості пацієнтів [164]. Частота виникнення ознак МС у вигляді комбінації порушень обміну холестерину, глюкози та підвищення артеріального тиску у пацієнтів віком старше 60 років становить 42–43,5 %. Медико-соціальна значущість МС полягає у високій смертності від його наслідків. Так, в осіб з МС смертність від ішемічної хвороби серця (ІХС) підвищується на 40%, від артеріальної гіпертонії – в 2,5–3 раза, цукрового діабету (ЦД) типу 2 – в 4 рази [111, 115]. Згідно з даними Фремінгемського дослідження було встановлено, що комбінація 3 і більше компонентів МС призводить до збільшення ризику ІХС у 2,4 раза у чоловіків і у 5,9 раза в жінок [68, 158]. Згідно з даними ВООЗ, кількість хворих на інсульнорезистентний синдром, що мають високий ризик розвитку ЦД 2-го типу, становить у Європі 40-60 мільйонів осіб. У промислово розвинених країнах поширеність метаболічного синдрому серед осіб старше 30 років становить 10-20%, у США - 34% (44% серед людей старше 50 років) [118]. ЦД, ожиріння і артеріальна гіпертензія (АГ) – міжнародна проблема сучасної медицини, зумовлена множинними асоційованими факторами ризику серцево-судинних ускладнень [35]. Прогресуючий перебіг ЦД найчастіше супроводжується розвитком НАСГ (34-88%), метаболічний синдром – у 20-81% випадків [112]. Поширеність НАЖХП при МС становить 10%, тобто 600 млн людей. НАСГ найчастіше виникає за прогресуючого перебігу ЦД 2 типу (34-88%) та МС – у 20-81% випадків [95, 110, 112]. Ожиріння, ЦД типу 2 та гіперліпідемія або в комбінації найчастіше сприяють розвитку даної патології, оскільки усі ці патологічні стани об'єднують синдром IP [100]. НАЖХП у хворих на ожиріння зустрічається в 4,6 рази частіше, ніж у популяції [178]. При всій різноманітності встановлених аспектів патогенетичні механізми первинної

НАЖХП залишаються недостатньо вивченими. У літературі недостатньо робіт, в яких би комплексно досліджувалися параметри IP, функціонального стану печінки у хворих на метаболічний з ЦД 2 типу [41, 44]. Доведено взаємозв'язок IP з порушенням функціонування мікроелементної гомеостатичної системи. Результати цих досліджень свідчать, що у хворих на МС з ЦД 2 типу IP асоціюється з зі зниженим рівнем цинку, міді, заліза в сироватці крові. Функціональне значення біологічної ролі мікроелементів (МЕ) розкривається на всіх рівнях життєдіяльності організму: молекулярному, субклітинному, клітинному, тканинному та організму в цілому [50, 51, 120]. Особливість біологічної дії МЕ-металів у тому, що вони активують більшість ферментативних систем в тканинах організму [127], стимулюють процеси тканинного дихання, енергетичного обміну, кровотворення, імунологічні реакції, синтез біологічно активних речовин, гормонів, метаболізм білків, вуглеводів, ліпідів, нуклеїнових кислот, а також корегують рівень вільно-радикальних процесів в організмі [83, 137, 181].

Немає сумнівів, що для зниження ризику захворювання необхідний строгий контроль рівня цукру в крові, що попередить ускладнення цукрового діабету. Стратегії, розроблені в останні роки, дозволили поліпшити метаболічний контроль у хворих на діабет.

На думку вчених, до сьогоднішнього дня була ера HbA1c, адже він вважався: головним глікемічним маркером для інтенсифікації терапії, головний глікемічний маркер якості контролю діабету і ефективності лікарських засобів, діагностичний критерій ЦД та різних метаболічних порушень, стандартний маркер ризику розвитку хронічних ускладнень, цільовий показник алгоритму інтенсифікації терапії в клінічній практиці і дослідженнях [80, 195 ]. Протягом останніх років спостерігається дедалі більший відхід від традиційного самоконтролю рівня капілярної крові за допомогою портативних глюкометрів до використання безперервного моніторингу рівня глюкози (CGM—continuous glucose monitoring) при цукровому діабеті 2 типу [6, 153, 154, 199, 200, 215]. Завдяки новим тенденціям вимірювання рівня глюкози ми можемо точніше

визначати варіабельність глікемії а саме амплітуду коливань. Згідно з останніми рекомендаціями при досягненні компенсації ЦД та низької варіабельності глікемії дозволить досягти стратегічних цілей та критерії ефективності лікування ЦД. Сучасна терапія ЦД 2 типу полягає в пацієнт-орієнтованому підході до лікування, а основні цілі терапії – профілактика ускладнень та підтримка якості життя. Згідно сучасних стандартів медичної допомоги рекомендується багатофакторний підхід до зниження ризику ускладнень діабету на основі зміни способу життя та навчання, контроль глікемії, контроль ліпідів крові, контроль АТ, зниження серцево-судинного ризику та нефропротекція [71].Хоча традиційні методи лікування на сьогоднішній день найчастіше застосовуються, але в останні роки проводиться інтенсивне дослідження, спрямоване на виявлення альтернативних методів лікування. Незважаючи на наявність ефективних лікарських препаратів, сучасних технологій, нових освітніх та профілактичних методик, людство рік за роком програє боротьбу з ЦД, що призводить до інвалідизації у зв'язку з його ускладненнями, зменшення тривалості і якості життя пацієнтів, втрати працездатності та передчасної смертності [71].

Упродовж останніх років актуальними є реабілітаційні та профілактичні напрями медицини. Відновне лікування та реабілітація з використанням комплексної курортної терапії у хворих на цукровий діабет 2 типу є актуальними упродовж останніх років.

Зокрема, медична реабілітація передбачає комплексний підхід, що включає способи прискорення реституції, стимуляції репаративно-регенеративних процесів, виявлення та зміщення компенсаторних механізмів, корекції загальної резистентності організму та імунітету. У зв'язку із цим все частіше популярності набуває широке використання мінеральних лікувальних вод для медичної реабілітації, профілактики захворювань та оздоровлення населення. На курортах України використовуються мінеральні води різного хімічного складу, мікробного ценозу, біологічної активності [27, 60]. Загалом показання до застосування мінеральних вод досить широкі і доведені

численними дослідженнями [39, 40, 59, 60]. Таким чином, лікувальні та оздоровчі чинники ДП «Санаторій «Моршинкурорт» мають медичну та соціально-економічну ефективність, високу терапевтичну цінність,. Необхідне проведення подальших досліджень ефективності й лікувальних властивостей мінеральних вод Моршинського родовища при цукровому діабеті та розширення показань до їх застосування, впровадження нових реабілітаційних напрямів, що сприятиме превентивному й персоналізованому підходу до кожного пацієнта.

Вищезазначені проблеми зумовили визначення мети нашої дисертаційної роботи – підвищення ефективності лікування хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом на підставі отриманих наукових даних про особливості розвитку метаболічних порушень під впливом комплексу преформованих факторів в умовах ДП «Санаторій «Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця».

Для виконання поставлених завдань проведено комплексне обстеження хворих із використанням сучасних інформативних методів дослідження за спеціально розробленою структурою, формуванням груп хворих, визначені критерії включення хворих у дослідження, проведено детальний аналіз результатів дослідження.

У роботі використовувалися наступні методи дослідження: загальноклінічне обстеження (скарги, анамнез, фізикальне обстеження), лабораторні, інструментальні та методи статистичного аналізу.

Дисертаційна робота проводилася як відкрите, контролюване, порівняльне дослідження у паралельних групах із урахуванням всіх положень Гельсінської декларації щодо етичних принципів у дослідженнях за участю людей. З усіма учасниками дослідження були підписані інформовані згоди. Дизайн дослідження був затверджений комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету.

Поставленої мети дослідження досягнуто шляхом обстеження 120 хворих на ЦД 2 типу та 15 практично здорових осіб. На першому етапі дослідження

пацієнти будуть розподілені наступним чином: практично здорові особи (ПЗО); проведено розподіл хворих на ЦД 2 типу з МС та без ознак МС в залежності від наявності НАЖХП: 1А група хворі на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП – 40 хворих, 1В група хворі на ЦД 2 типу з МС без НАЖХП – 32 хворих; 2А група хворих на ЦД 2 типу без МС з НАЖХП – 26 хворих, 2В група хворих на ЦД 2 типу без МС та без НАЖХП – 22 хворих.

Комплексне клінічне та лабораторно-інструментальне дослідження проводилось до початку, через 3 тижня та через 6 місяців лікування.

Після оцінки клінічних особливостей перебігу ЦД 2 типу з МС встановлено, що у всіх обстежених хворих на МС за критеріями, що рекомендуються IDF спостерігалась АГ, абдомінальне ожиріння - у 67,5 %. У більшої частини хворих (68,3 % – за показниками ТГ та 85,8 % – за показниками ХСЛПНЩ) була виявлена дисліпідемія. При цьому, в групах хворих на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП рівень ХСЛПНЩ у чоловіків <1,6 ммоль/л, у жінок <1.92 ммоль/л виявлений у 100 % пацієнтів.

Проведено аналіз компонентів МС у обстежених пацієнтів. Так, 5-ти і більше компонентний МС спостерігався у 13 хворих, що складало 10,8 % від всіх 120 обстежених. При цьому слід констатувати, що в групі пацієнтів на ЦД з МС у поєднанні з НАЖХП 5-ти і більше компонентний МС зустрічався у 25% в порівнянні з групою пацієнтів на ЦД з МС без НАЖХП - 9,4 %. Згідно з даними Фремінгемського дослідження було встановлено, що комбінація 3 і більше компонентів МС призводить до збільшення ризику ІХС у 2,4 раза у чоловіків і у 5,9 раза в жінок [68, 158]. У групі пацієнтів на ЦД з МС у поєднанні з НАЖХП 4-х компонентний МС зустрічався у 50 % в порівнянні з групою пацієнтів на ЦД з МС без НАЖХП - 37,5 %. МС тільки з 3-ма компонентами в групі пацієнтів на ЦД з МС у поєднанні з НАЖХП було виявлено у 25 %. 3-х компонентий МС зустрічався лише у 22,5 % всіх обстежених пацієнтів. Отимані дані збігаються з авторами H. Mehnert i H. Kuhlmann [191], які зазначили взаємозв'язок факторів, що призводять до обмінних порушень на тлі артеріальної гіпертензії (АГ) та ЦД, і ввели поняття

«синдром достатку». Пізніше, у 1980 р., M. Henefeld і W. Leonhardt подібний вид порушень стали іменувати як «метаболічний синдром». А вже наприкінці 1980-х років декілька авторів [191, 192] незалежно один від одного відзначили взаємозв'язок між розвитком у пацієнтів IP, АГ, гіперліпідемії, та ожиріння. Із 1988 р. за пропозицією G. Reaven даний кластер патологічних станів прийнято називати синдромом Х, синдромом IP, а згодом – МС [189, 190]. У 1989 р. N. Kaplan довів, що у більшості пацієнтів з таким синдромом наявне центральне ожиріння, а для розгорнутої клінічної картини цього виду метаболічних порушень запропонував термін «смертельний квартет» – ожиріння, АГ, ЦД та гіпертригліцидемія [29, 156, 166].

Серед 120 обстежених хворих у 66 (55%) була встановлена жирова хвороба печінки (НАЖХП). За літературними даними оширеність НАЖХП при МС становить 10%, тобто 600 млн. людей. НАСГ найчастіше виникає за прогресуючого перебігу ЦД 2 типу (34-88%) та МС – у 20-81% випадків [95, 110, 112]. При всій різноманітності встановлених аспектів патогенетичні механізми первинної НАЖХП залишаються недостатньо вивченими. У літературі недостатньо робіт, в яких би комплексно досліджувалися параметри IP, функціонального стану печінки у хворих на метаболічний з ЦД 2 типу [41, 44]. Нами встановлено, що найважчі метаболічні порушення були у групі хворих на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП. Підтвердженням цьому стали найвищі цифри глікованого гемоглобіну, окремі параметри ліпідного обміну, АТ, ІМТ, ОТ.

Цукровий діабет може призвести до небезпечних для життя наслідків, якщо його не лікувати належним чином. З часом це може викликати різні макро- та мікросудинні ускладнення. Люди з цукровим діабетом вдвічі частіше страждають від серцево-судинних захворювань або переносять інсульт, а також це захворювання є основною причиною ниркової недостатності, ампутації кінцівок і ретинопатії [121, 238].

При оцінці загального серцево-судинного ризику нами використовувалась модель оцінки ризику серцево-судинних захворювань

PREVENT за допомогою калькулятора [71, 144, 145]. Оновлена модель прогнозування (SCORE2) для оцінки 10-річного ризику летальних і нефатальних серцево-судинних захворювань у осіб без попередніх серцево-судинних захворювань у віці 40–69 років у Європі [210]. Шкала SCORE 2 – для країни з дуже високим ризиком, якою є Україна. Проаналізувавши середні значення показника ризику PREVENT 10-річного ризику серцево-судинних захворювань в різних групах, слід відзначити що він суттєво відрізняється в групі пацієнтів на ЦД 2 типу з МС і складав в 1А групі –  $27,8 \pm 1,25\%$  у чоловіків та  $25,3 \pm 2,31\%$  у жінок, в 1В групі –  $23,4 \pm 2,34\%$  у чоловіків та  $22,54 \pm 1,95\%$  у жінок, що відповідає високому ризику. Analogічні дані отримані, оцінюючи 30-річного ризику серцево-судинних захворювань. Використання шкали Euro Qol-5D (EQ-5D) [114] дозволило нам оцінити якість життя хворих на ЦД типу 2 з МС залежності від наявності МС та НАЖХП. За даними опитувальника EuroQol – 5D встановлено, що у пацієнтів на ЦД 2 типу з МС більш вагомо погіршує якість життя пацієнтів.

При оцінці показників вуглеводневого обміну та інсулінерезистентності нами встановлено що у хворих всіх груп встановлено істотне підвищення рівня натщесерцевої глікемії у середньому в 2,0 рази ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з групою контролю (табл. 3.1). Слід також відзначити, що всі хворі на ЦД 2 типу з МС до лікування були в стадії субкомпенсації (7%) та декомпенсації (93%). Результати дослідження ступеня глікування гемоглобіну показав вірогідне збільшення відносного вмісту HbA<sub>1c</sub> у хворих 1А та 1В груп – в 2,1 – 1,8 рази, 3А групи – в 1,7 рази, 2В групи – в 1,6 рази у порівнянні з ПЗО ( $p < 0,05$ ).

Моніторинг HbA<sub>1c</sub> є найкориснішим методом визначення стану метаболічного контролю і єдиним методом отримання інформативних даних, доступних з точки зору їх взаємозв'язку з пізніми мікро- і макроангіопатіями [116, 241]. Однак HbA<sub>1c</sub> є обмеженим показником, як індикатор стану глікемічного контролю, оскільки він показує середні показники глюкози крові. HbA<sub>1c</sub> може бути одним з декількох методів оцінки оптимального глікемічного контролю поряд із задокументованою гіпоглікемією, типом лікування, віком

пацієнта і якістю життя [199, 200]. Завдяки новим тенденціям вимірювання рівня глюкози (добове моніторування глюкози (CGM) ми можем точніше визначати варіабельність глікемії а саме амплітуду коливань. Згідно з останніми рекомендаціями при досягненні компенсації ЦД та низької варіабельності глікемії дозволить досягти стратегічних цілей та критерії ефективності лікування ЦД [6, 154, 199, 200, 215].

Нами вперше проведено оцінку CGM у хворих на ЦД 2 типу в залежності від наявності МС та НАЖХП. Варто зауважити, що за рекомендацією ADA 2023 час в діапазоні нижче 3,9 ммоль/л повинен становити не більше 4%, в т.ч. час нижче 3,0 ммоль/л, який повинен бути не більше 1% від усього дослідження [71]. Час в діапазоні 3,9–10,0 ммоль/л (Time in range (TIR)) за останніми рекомендаціями ADA повинен складати більше ніж 70% часу дослідження у всіх пацієнтів з ЦД 2 типу [71]. Встановлено, що показник TIR у групах пацієнтів з МС склав  $50,49\pm2,94\%$  (група 2А) та  $59,09\pm2,3\%$  (група 2В), а у пацієнтів без метаболічного синдрому –  $62,26\pm1,98\%$  (група 3А) та  $60,23\pm2,84\%$  (група 3В) відповідно, що значно нижче аналогічного показника групи практично здорових осіб –  $98,21\pm1,12\%$  ( $p<0,05$ ). Доведено що час в діапазоні 3,9–10,0 ммоль/л (Time in range (TIR)) у групах пацієнтів на ЦД з МС був значно нижчий та склав  $50,49\pm2,94\%$  у хворих з НАЖХП та  $59,09\pm2,3\%$  без НАЖХП в порівнянні з пацієнтами без метаболічного синдрому –  $62,26\pm1,98\%$  та  $60,23\pm2,84\%$  відповідно, що не відповідало останніми рекомендаціями ADA (2023) – час в діапазоні 3,9–10,0 ммоль/л повинен складати більше ніж 70% часу дослідження у всіх пацієнтів з ЦД 2 типу. Констатовано вірогідну вищу варіабельність глікемії -  $35,44\pm3,21\%$  та  $30,59\pm0,94\%$  у хворих на ЦД 2 типу з МС в порівнянні з пацієнтами без МС – $28,83\pm1,02\%$  та  $28,99\pm1,01\%$ . Встановлений непрямий кореляційний взаємозв'язок середньої сили між показниками HOMA IR та TIR ( $r=-0,31$ ,  $p<0,05$ ). Підтверджено важливу роль CGM при проведенні оцінки ефективності та безпеки лікування, розширення можливості оцінки глікемічного контролю протягом дня і надання важливих

даних для прийняття клінічних рекомендацій включно з профілактикою розвитку гіпоглікемії, та доцільності для пацієнтів з ЦД 2-го типу та МС.

Нами констатовано, що вміст ЕІ натхче перевищував норму в 2А та 2В групи відповідно в 1,4 рази та 1,2 ( $p<0,05$ ) рази. Але найбільш істотний ступінь IP був встановлений у хворих на ЦД з МС та НАЖХП: індекс Caro був нижчий за показник у ПЗО у 3 рази ( $p<0,05$ ). Такими даними, що підтверджують IP є вірогідне зростання індексу HOMA IR у всіх групах спостереження, але найбільш істотний ступінь IP був встановлений у хворих на ЦД з МС та НАСГ: індекс HOMA IR був вищий за показник у ПЗО у 3,6 рази ( $p_{1A} < 0,05$ ). Отримані нами результати дослідження підтверджуються літературними даними, які доводять, що основним патогенетичним механізмом розвитку та прогресування НАЖХП є порушення вуглеводного обміну, периферійна IP тканин, гіперглікемія, гіпер- та дисліпідемія, які у свою чергу, призводять до розвитку НАЖХП, гіпоксії та прискорення апоптозу гепатоцитів, порушення процесів метаболізму та прогресування печінково-клітинної недостатності [151, 174, 235].

При дослідженні ліпідного профілю виявлено наявність гіперхолестеринемії в усіх групах порівняння ( $p<0,05$ ). У хворих 1А групи ЗХС перевищував показник ПЗО в 2 рази, у той час як у хворих, 1В, 2А та 2В груп рівень ЗХ перевищував норму відповідно в 1,6, 1,6 та 1,3 ( $p_{1B,2A,2B}<0,05$ ) рази. Аналогічна тенденція змін спостерігалася і у відношенні вмісту в крові ТГ: у хворих 1А групи вміст ТГ перевищував показник у групі ПЗО в 4,3 раза, у той час як у хворих 1В, 2А та 2В груп рівень вміст ТГ перевищував норму відповідно в 4,1; 3,0 та 1,7 ( $p<0,05$ ) рази. Концентрація ХСЛПНГ перевищувала нормативні показники у хворих 1А групи – в 2,2 раза у жінок та в 2,4 раза у чоловіків, 1В групи – в 2,1 раза, 2А групи – в 1,8 раза у жінок та в 2,0 рази у чоловіків, 2В групи – в 1,7 раза у жінок та в 1,7 раза у чоловіків у порівнянні з контролем ( $p<0,05$ ) і наявністю вірогідної різниці між 1А та 2В групами у жінок ( $p<0,05$ ).

Доведено прямий кореляційний взаємозв'язок середньої сили між загальним холестерином (ЗХС) і рівнем ендогенного інсуліну (EI) ( $r=0,32$ ,  $p<0,001$ ), між тигліцеридами (ТГ) та рівнем EI ( $r=0,41$ ,  $p<0,001$ ), між HOMA IR і ЗХС ( $r=0,38$ ,  $p<0,001$ ), HOMA IR і ТГ ( $r=0,42$ ,  $p<0,001$ ), що достатньою мірою свідчить про зв'язок IP зі змінами ліпідного спектру крові. Доведено, що передумовами розвитку IP у хворих на ЦД 2 типу з МС є вірогідна натщесерцева та постпрандіальна гіперглікемія, гіперінсулінемія, зростання ступеня глікування гемоглобіну. Виходячи із наведеного вище, нами доведено взаємозв'язок між функціональними показниками печінки та ліпідним спектром крові у пацієнтів на МС з ЦД 2 типу.

Перше місце серед причин розвитку НАЖХП та прогресування її до цирозу печінки (ЦП), згідно з даними Th. Poynard, V. Ratziu, займає синдром IP [91, 208]. Нами проведено дослідження ролі індикаторних, секреторних та екскреторних ферментів сироватки крові в розвитку інсулінорезистентності у хворих на ЦД 2 типу. Серед 120 обстежених нами хворих у 66-ти (55%) була встановлена неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Функціональний стан печінки визначався змінами активності ферментів сироватки крові (АРГ, СДГ, ЛФ, ХЕ, ЛДГ), які є маркерами функції гепатоцита і дають можливість характеризувати стан його мембрани та видільну функцію.

Хоча на сьогоднішній день встановлено причинно-наслідковий зв'язок, який пов'язує IP із НАЖХП, тривають дослідження, які вивчають механізми взаємозв'язку IP та функціонального стану печінки при ЦД 2 типу з МС. Проведення аналізу літератури та одержані нами дані свідчать, що синдром IP, сприяє дисбалансу ліпідів і є метаболічною передумовою розвитку НАЖХП. Печінка відіграє важливу роль метаболічних процесах, взаємоперетворенні вуглеводів, білків, ліпідів, нуклеотидів, забезпечує імунологічний та токсикологічний контроль [6, 9]. Нами виявлено вірогідне підвищення активності АсАТ в групі хворих з наявністю на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП в 1,7 раза в порівнянні з групою ПЗО ( $p<0,05$ ), при цьому був на 24 % більший,

ніж у групі хворих на ЦД 2 типу без НАЖХП ( $p < 0,05$ ). Аналогічні зміни були зареєстровані при визначенні активності АлАТ. Вона перевищувала нормативні показники у хворих 1A групи у 1,9 раза, у 2A групі – 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) із наявністю вірогідної різниці між групами ( $p < 0,05$ ). Аналіз проведених досліджень показав вірогідне збільшення вмісту аргінази, який є попередником оксиду азоту, у хворих на ЦД 2 типу з МС та НАЖХП (1A група) в 2,9 раза, хворих без НАСГ (1B група) – в 1,6 раза у порівнянні з групою ПЗО ( $p < 0,05$ ). Збільшення даного показника поєднувалось з гепатомегалією і може вважатися специфічним маркером НАЖХП при ЦД 2 типу. Активність СДГ крові суттєво зростає в 1A групі спостереження, при цьому вона була на більшою 2 рази, ніж у групі хворих без НАСГ (1 B група), ( $p < 0,05$ ). У хворих на ЦД 2 типу з МС з ознаками НАЖХП концентрація ЛФ була збільшена у 1,9 рази в порівнянні з групою ПЗО ( $p < 0,05$ ). Вірогідне збільшення ЛФ у 1,7 рази було відзначено в 2 A групі в порівнянні з групою ПЗО ( $p < 0,05$ ). Рівень ЛФ був на 43 % більший в групі хворих з МС та НАЖХП (1 A група), ніж у хворих без НАЖХП (1 B група) ( $p < 0,05$ ). Зменшення вмісту ХЕ в сироватці вказує на пригнічення синтетичної функції гепатоцитів. У хворих на ЦД 2 типу з МС з ознаками НАЖХП концентрація ХЕ була зменшена у 2,3 раза в порівнянні з групою ПЗО ( $p < 0,05$ ). Вірогідне зменшення ЛФ у 1,3 раза було відзначено в 2 A групі в порівнянні з групою ПЗО ( $p < 0,05$ ). Нами констатовано, що рівень ХЕ був на 37 % менший в групі хворих з МС та НАЖХП (1 A група), ніж у хворих без НАЖХП (1 B група) ( $p < 0,05$ ). Вірогідне збільшення ЛДГ відзначено в 2 A групі на 37% в порівнянні з групою ПЗО ( $p < 0,05$ ). Виходячи з наведеного вище, рівень ЛДГ був на 25 % більший в групі хворих з МС та НАЖХП (1 A група), ніж у хворих без НАЖХП (1 B група) ( $p < 0,05$ ). Встановлений прямий кореляційний взаємозв'язок між показниками НОМА IR і активністю АлАТ ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ), активністю АРГ( $r=0,41$ ,  $p= p<0,05$ ), активністю СДГ ( $r=0,66$ ,  $p<0,05$ ) та активністю ЛФ ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ). Зафіксовано наявність зворотного кореляційного взаємозв'язку середньої сили між показниками НОМА IR і вмістом ХЕ в сироватці у хворих з НАЖХП ( $r=-0,43$ ,  $p<0,05$ ). Отримані нами дані свідчать про зв'язок IP з

поглибленим явищ ушкодження гепатоцитів, пригніченням синтетичної функції гепатоцитів, зниженням дезінтоксикаційної функції печінки, процесами гліколізу, предикторами некрозу гепатоцитів при НАЖХП на фоні ЦД 2 типу з МС, що підтверджено рядом авторів [100, 112, 151, 174, 235].

Аналіз проведених досліджень ролі есенціальних мікроелементів (цинку, міді, заліза) в розвитку інсульнорезистентності у хворих на ЦД 2 типу показав вірогідне зменшення рівня Zn в сироватці крові в 1А та 1Б групах в 1,7 – 1,5 раза ( $p<0,05$ ) у порівнянні з показниками контролю ( $p <0,05$ ) без наявності вірогідної різниці між вказаними групами ( $p>0,05$ ), однак показники Zn в сироватці крові пацієнтів без МС в 2А та 2В групах вірогідно не відрізнялись від ПЗО ( $p>0,05$ ).

Нами встановлено також наявність зворотного кореляційного взаємозв'язку між показником HOMA IR і рівнем Zn ( $rx,y=-0,19$ ;  $p=0,026$ ). Отримані нами результати та літературні дані є беззаперечним свідченням безпосередньої біологічної ролі есенціального мікроелементу цинку в обміні вуглеводів, розвитку інсульнорезистентності. Отримані нами факти та літературні дані є беззаперечним свідченням безпосередньої біологічної ролі есенціального мікроелементу цинку в обміні вуглеводів, розвитку інсульнорезистентності [83, 137, 181]. Ми виявили також зменшення рівня Cu в сироватці крові в 1А та 1Б групах в 2,0 – 1,5 раза ( $p<0,05$ ) у порівнянні з показниками контролю ( $p <0,05$ ) показники Cu в сироватці крові пацієнтів без МС в 2А та 2В групах також були зменшені в 1,4 – 1,4 раза ( $p<0,05$ ) у порівнянні з показниками контролю ( $p<0,05$ ) без наявності вірогідної різниці між вказаними групами ( $p>0,05$ ). Спостерігалась статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1А групи та 2А та 2В групах. Нами встановлений вірогідний кореляційний зв'язок між HOMA IR рівнем Cu в сироватці крові пацієнтів на ЦД 2 типу та МС з НАЖХП ( $rx,y= 0,49$ ;  $p=0,002$ ). Проведення аналіз літературних даних та отримані нами під час дослідження есенціальних мікроелементів у порівняння хворих на МС з ЦД типу 2 в залежності від наявності НАЖХП вказує на вірогідне зменшення рівнів Zn, Fe, Cu в сироватці

крові в усіх групах з НЕЖХП [50, 51, 120]. Отже, ми довели взаємозв'язок ІР з порушенням функціонування мікроелементної гомеостатичної системи.

За даними опитувальника EuroQol – 5D нами встановлено, що у пацієнтів на ЦД 2 типу з МС більш вагомо погіршує якість життя при приєднанні компонентів МС. У хворих на ЦД 2 типу значно погіршується загальний стан: зростає дискомфорт та відчуття тривоги чи депресії, зростають проблеми із ходою, побутовою активністю. Так, пацієнти на ЦД 2 типу з МС відчувають дискомфорт при ходьбі, який більше виражений у пацієнтів із ЦД 2 типу з МС ( $p<0,05$ ), дискомфорт при побутовій активності також більше відчувають пацієнти із ЦД 2 типу з МС, в порівнянні із хворими на ЦД 2 типу без МС ( $p<0,05$ ). Біль/дискомфорт відчувають також більше відчувають пацієнти із ЦД 2 типу з МС, в порівнянні із хворими на ЦД 2 типу без МС ( $p<0,05$ ). Відчуття тривоги чи депресії достовірно рідше зустрічається у хворих на ЦД 2 типу без МС, ніж у пацієнтів із ЦД 2 типу з МС ( $p<0,05$ ).

Таким чином, якість життя пацієнтів погіршувалась у пацієнтів з ЦД 2 типу з МС. Вірогідної різниці якості життя у пацієнтів 1А та 1В групах не виявлено.

Мультиморбідність є реальністю для переважної більшості пацієнтів із ЦД 2 типу. ССЗ вражають приблизно 30% таких осіб [109] і є основною причиною захворюваності та смертності [109, 220]. Отже, комплексний план лікування діабету має обов'язково включати заходи щодо запобігання розвитку та прогресуванню ускладнень [86, 105, 106].

У нашому дослідженні ми використовували Стандарти медичної допомоги ADA/EASD 2022 та АДА 2023: багатофакторний підхід до зниження ризику ускладнень діабету на основі зміни способу життя та навчання [70, 71]: контроль глікемії, контроль ліпідів крові, контроль АТ, зниження серцево-судинного ризику та нефропroteкція. Медикаментозне лікування ЦД 2 типу залежить від наявності супутніх захворювань та хронічних ускладнень, їхнього перебігу, особливостей лікування і необхідності корекції маси тіла. Оскільки основним є зниження кардіоренального ризику в хворих на ЦД 2 типу з

високим ризиком АССЗ, то особлива увага звертається на обрання препаратів із кардіо- та ренопротекторними властивостями, контроль маси тіла і кардіоваскулярних чинників ризику.

Багаточисленні сучасні дослідження доводять, що модифікація способу життя все ще залишається основною лінією в терапії ЦД типу 2 та пов'язаних з ним метаболічних порушень таких як ожиріння та НАЖХП. У систематичному огляді та метааналізі 19 проспективних досліджень Schlesinger і співавт. повідомили, що дотримання здорового способу життя (наприклад, переважно сприятлива дієта, фізична активність, відмова від куріння, помірне споживання алкоголю та нормальна вага) знижує ризик розвитку ЦД 2 типу на 78% (оцінено 14 досліджень) і смертності на 57% (оцінено 5 досліджень) порівняно з низьким рівнем дотримання здорового способу життя.

Навчання та підтримка самоконтролю є ключовими для того, щоб допомогти пацієнтам досягти хороших результатів контролю захворювання [47, 71, 73, 240]. Дієтотерапія залишається одним з основних методів лікування цукрового діабету [187, 188, 236]. Зменшення резистентності до інсуліну й підвищення його чутливості можуть бути реакцією на окремі фізичні навантаження, а не результатом тривалих змін, обумовлених фізичними навантаженнями [23, 54, 55].

Довготривала терапія ЦД типу 2 на основі інтенсивного контролю традиційними препаратами (похідні сульфонілсечовини, тіазолідиндіони, інсулін та ін.) лімітується певною мірою виникненням надлишкової маси тіла, а досягнення компенсації вуглеводного обміну, особливо такої, яка незначно перевищує цільові рівні для  $HbA_{1c}$  – підвищеннем ризику виникнення гіпоглікемічних реакцій [ 96, 173, 217]. Більшість хворих на цукровий діабет 2-го типу мають надлишок маси тіла. Ось чому при лікуванні необхідно використовувати методи, які включають дієтотерапію і фізичні навантаження. Хоча традиційні методи лікування на сьогоднішній день найчастіше застосовуються, але в останні роки проводиться інтенсивне дослідження, спрямоване на виявлення альтернативних методів лікування.

Упродовж останніх років актуальними є реабілітаційні та профілактичні напрями медицини. Зокрема, медична реабілітація передбачає комплексний підхід, що включає способи прискорення реституції, стимуляції репаративно-регенеративних процесів, виявлення та зміцнення компенсаторних механізмів, корекції загальної резистентності організму та імунітету. У зв'язку із цим все частіше популярності набуває широке використання мінеральних лікувальних вод для медичної реабілітації, профілактики захворювань та оздоровлення населення. На курортах України використовуються мінеральні води різного хімічного складу, мікробного ценозу, біологічної активності [27, 60].

На другому етапі нашого дослідження для вивчення ефективності застосованої терапії відновного лікування та реабілітації пацієнти були розподілені наступним чином: 1 А1 група – пацієнти на ЦД з МС та НАЖХП, які отримували базову терапію, відповідно настановам –15 хворих; 1 В1 група – пацієнти на ЦД з МС без НАЖХП, які отримували базову терапію, відповідно настановам –15 хворих; 1 А2 група – пацієнти на ЦД з МС та НАЖХП, які отримували відновне лікування та реабілітацію на базі ДП «Санаторій «Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниці» на фоні базової терапії, відповідно настановам –25 хворих; 1 В2 група – пацієнти на ЦД з МС без НАЖХП, які отримували відновне лікування та реабілітацію на базі ДП «Санаторій «Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця» на фоні базової терапії, відповідно настановам –17 хворих (рис. 2.).

Досліджувані групи були однорідні, репрезентативні за віком, статтю, важкістю захворювання.

Комплексне клінічне та лабораторно-інструментальне дослідження проводилось до початку, через 3 тижні та через 6 місяців лікування.

Загально-клінічні обстеження: збір скарг, анамнезу хвороби та життя, оцінка об'єктивного статусу, антропометрія, лабораторні обстеження – глюкоза крові натще, постпрандіальна глікемія, біохімічний аналіз сироватки крові проводили через 3 тижні лікування та 6 міс спостереження.

Рівень глікованого гемоглобіну, ліпідограму, органоспецифічні ферменти (аргіназа, холінестераза, лужна фосфатаза, лактатдегідрогеназа); рівень есенціальних мікроелементів (цинку, міді, заліза, кобальту) в сироватці крові; рівень ендогенного інсуліну в сироватці крові, оцінку якості життя із використанням опитувальника EuroQol – 5D проводили через 6 міс спостереження.

Базова терапія пацієнтам на ЦД 2 типу проводилась відповідно настановам (наказу МОЗ України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» № 1118 від 21.12.2012 [52]; настанов Американської діабетологічної асоціації - «American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes» [70]; для всіх підгруп включала: модифікація способу життя; раціональне дієтичне харчування; аеробну активність з помірною інтенсивністю (ходьба 150 хвилин/тиждень); базове лікування – цукрознижуval'na терапія, відповідна настановам.

Найкращий та найдовготриваліший ефект у лікуванні на курорті Моршин – це поєднання внутрішнього вживання моршинської мінеральної води з іншими лікувальними факторами курорту. Прийом процедур у бальнеолікарні – це одна з основних складових комплексного санаторно-курортного лікування [2, 60].

Відновне лікування та реабілітація на базі ДП «Санаторій «Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця» включало: лікування мінеральною розведеною лікувальною водою, що є продуктом розведення розсільних вод свердловини № 3-к Нинівського родовища с. Горішне Стрийського району Львівської області підземними водами джерела № 4 м. Моршин до мінералізації 3,0-4,0 г/дм<sup>3</sup> за планом медичного лікування: по 100 мл. за 45 хв до їжі 3 рази на день, пити в нормальному режимі впродовж 21 дня. Бальнеологічне лікування включало мінеральною розведеною лікувальною водою, що є продуктом розведення розсільних вод свердловини № 2-к

Нинівського родовища с. Горішне Стрийського району Львівської області підземними водами джерела № 4 м. Моршин до мінералізації 9,0-12,0 г/дм<sup>3</sup> (рис.2.4.) тривалістю до 15 хв, температурою 36-38 градусів С через день № 10. ГСТУ 42.10.02-96 «Води мінеральні лікувальні».

При проведенні оцінки динаміки клінічних проявів ЦД 2 типу через 6 місяців лікування, виявлено тенденцію до зменшення клінічних проявів у всіх групах.

Проаналізувавши показники вуглеводного обміну, встановлено, що через три тижні після початку лікування середній рівень глюкози натоще статистично значимо знизився у всіх групах обстежених, окрім групи 1B1, і становив  $6,39 \pm 0,87$  ммоль/л у групі 1A1,  $6,45 \pm 0,52$  ммоль/л у групі 1A2,  $6,15 \pm 0,53$  ммоль/л у пацієнтів групи 1B2 ( $p < 0,05$ ). Після 6 місяців лікування середні показники глюкози незначно підвищилися, проте, все ще були достовірно нижчими від значень групи практично здорових осіб. Схожу ситуацію спостерігали і у тенденціях показника глюкози через 2 години. Так, показники до лікування у всіх групах перевищували середній показник групи практично здорових осіб (6,18 ммоль/л) у 1,60-2,02 рази ( $p < 0,05$ ) і коливались від  $9,87 \pm 0,48$  ммоль/л у 1B2 групі до  $12,56 \pm 0,58$  ммоль/л у 1A2 групі. Через три тижні після лікування рівень глюкози через 2 години статистично значимо знизився у пацієнтів групи 1A1 і дорівнював  $8,28 \pm 0,83$  ммоль/л (проти  $12,45 \pm 0,47$  ммоль/л до лікування), у групі 1A2 ( $7,45 \pm 0,33$  ммоль/л проти  $12,56 \pm 0,58$  ммоль/л до лікування) та у групі 1B2 ( $7,12 \pm 0,39$  ммоль/л проти  $9,87 \pm 0,48$  ммоль/л до лікування). У пацієнтів групи 1A1 відсоток глікованого гемоглобіну через 6 місяців дорівнював  $8,54 \pm 0,34$ , а у пацієнтів групи 1B1 –  $8,23 \pm 0,42$ , що достовірно не відрізнялося від показників до лікування ( $p > 0,05$ ). На противагу цьому, у пацієнтів групи 1A2 рівень глікованого гемоглобіну під впливом лікування знизився у 1,64 раза і становив  $6,34 \pm 0,56\%$ , а у пацієнтів групи 1B2 – у 1,29 раза ( $6,64 \pm 0,39\%$ ), що достовірно відрізнялося від показників до лікування ( $p < 0,05$ ).

Показник ЕІ до лікування у всіх групах обстежених достовірно ( $p<0,05$ ) перевищував значення групи ПЗО ( $11,65\pm0,61$  мкМО/мл) у 1,66-2,24 рази і сягнув критичних  $25,12\pm1,32$  мкМО/мл у групі 1A1,  $19,32\pm2,09$  мкМО/мл у групі 1B1,  $26,1\pm1,56$  мкМО/мл у групі 1A2 та  $20,4\pm2,56$  мкМО/мл серед осіб групи 1B2. Після отриманого лікування спостерігалось статистично значиме зниження показника у групі 1A2 ( $19,40\pm0,84$  мкМО/мл,  $p<0,05$ ). До лікування індекс НОМА IR був найвищим у групах 1A1 із значенням  $8,12\pm0,79$  та 1A2 із значенням  $8,01\pm0,56$ , у групах 1B1 та 1B2 він дорівнював  $6,32\pm0,72$  та  $6,32\pm0,54$  відповідно, що достовірно відрізнялося від показника групи практично здорових осіб ( $2,28\pm0,08$ )

Через 6 місяців після лікування спостерігалось суттєве зниження індексу НОМА тільки у група 1A2 та 1B2 ( $4,56\pm0,87$  та  $4,04\pm0,98$  відповідно,  $p<0,05$ ) які отримували лікування мінеральною водою на базі ДП «Санаторій «Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця».

В ході проведення аналізу динаміки показників добового моніторування рівня глюкози було встановлено, що після трьохтижневого курсу лікування показник TBR у хворих всіх груп зменшився і найзначимішим було зниження цього показника у групах 1A2 та 1B2, де він дорівнював  $2,65\pm0,36\%$  (тобто у 2,18 раза) та  $1,85\pm0,31\%$  (у 2,34 раза) відповідно ( $p<0,05$ ). На кінцевому етапі дослідження (через 6 місяців після початку лікування) у групі 1A2 показник TRB знизився у порівнянні з вихідним значенням у 1,95 раза і становив  $2,97\pm0,45\%$ , а серед пацієнтів групи 1B2 – у 1,70 рази і склав  $2,54\pm0,35\%$  ( $p<0,05$ ). Як через три тижні, так і через шість місяців після початку лікування значення TBR суттєво перевищувало значення цього показника у групі практично здорових осіб, яке складало  $1,28\pm0,29\%$  ( $p<0,05$ ).

Встановлено, що показник TIR через три тижні після початку лікування статистично значимо ( $p<0,05$ ) зрос у всіх групах спостереження, однак вірогідне збільшення спостерігалось у 1A2 групі –  $80,40\pm2,13\%$  (проти  $50,98\pm2,87\%$ , у 1,58 раза), а серед пацієнтів 1B2 групи –  $82,47\pm2,41\%$  (проти  $57,15\pm2,21\%$ , у 1,44 раза). Через 6 місяців після початку лікування спостерігалось незначне

зниження цього показника серед пацієнтів всіх груп, проте вони все ще достовірно відрізнялися від аналогічних показників до початку лікування ( $p<0,05$ ) і складали  $68,27\pm2,45\%$  у групі 1A1,  $70,68\pm2,23\%$  у групі 1B1,  $76,56\pm2,74\%$  у групі 1A2 та  $78,25\pm1,98\%$  серед пацієнтів 1B2 групи.

Через три тижні після початку лікування ми спостерігали суттєве зниження (у 1,46-2,56 рази) показника TAR у всіх групах обстежених осіб ( $p<0,05$ ), однак вірогідне зниження спостерігалось у 1A2 групі -  $21,21\pm1,58\%$  (проти  $47,91\pm2,65\%$ ), а у групі 1B2 цей показник склав  $20,32\pm1,69\%$  (проти  $42,56\pm1,95\%$ ).

Отримані нами дані свідчать про доведену ефективність комплексного відновного лікування та реабілітації під впливом природних і преформованих фізичних факторів з використанням лікування мінеральною розведеною водою, що є продуктом розведення розсільних вод свердловини № 3-к та № 2-к Нинівського родовища с. Горішне Стрийського району Львівської області підземними водами джерела № 4 в умовах ДП «Санаторій «Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця» на варіабельність глікемії в порівнянні з базовою терапією у хворих на ЦД 2 типу з метаболічним синдромом водою.

Оцінюючи динаміку ліпідного спектру крові у хворих на ЦД 2 типу з МС при лікуванні мінеральною розведеною водою нами констатовано, що через 6 місяців після лікування рівень ХС достовірно зменшився у всіх групах пацієнтів у 1,19-1,86 раза і становив  $5,93\pm0,27$  ммоль/л у групі 1A1,  $4,23\pm0,32$  ммоль/л у групі 1B1,  $3,87\pm0,78$  та  $3,45\pm0,85$  у група 1A2 та 1B2 відповідно ( $p<0,05$ ). Через 6 місяців після отриманого лікування спостерігаємо незначне зниження ТГ сироватки крові, проте статистично значимим він було тільки у пацієнтів груп 1A2 та 1B2 ( $3,45\pm0,34$  ммоль/л та  $2,95\pm0,29$  ммоль/ відповідно). Схожі тенденції мав показник ХС ЛПНЩ як серед жінок, так і серед чоловіків. Після 6 місяців лікування значення показника у всіх групах зменшилось у 1,27-1,81 раза, проте говорити про достовірну різницю показників можемо тільки у групах 1A2 ( $2,45\pm0,39$  ммоль/л) та 1B2 ( $2,01\pm0,36$  ммоль/л,  $p<0,05$ ). Через 6 місяців після лікування не вдалося досягнути статистично значимого

підвищення показника ХС ЛПВЩ у жодній із груп ( $p>0,05$ ). Оцінивши результати через 6 місяців після лікування, можна відмітити статистично значиме зниження КА тільки у жінок групи 1A2 –  $4,09\pm0,34$  ( $p<0,05$ ). Отримані нами дані свідчать про доведену ефективність комплексного відновного лікування та реабілітації під впливом природних і преформованих фізичних факторів з використанням лікування мінеральною розведеною водою, що є продуктом розведення розсільних вод свердловини № 3-к та 2к Нинівського родовища с. Горішне Стрийського району Львівської області підземними водами джерела № 4 в умовах ДП «Санаторій Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця» дисліпідемію у хворих на ЦД 2 типу з метаболічним синдромом.

Досліджуючи динаміку функціонального стану печінки у хворих на ЦД 2 типу з МС під впливом лікування мінеральною розведеною водою нами констатовано, що у результаті проведеного лікування показник АлАТ у всіх групах знизився, проте найбільшого ефекту вдалося досягнути у групі 1A2 ( $20,05\pm0,58$  Од/д),  $p<0,05$ . Після 6 місяців лікування статистично значимого зниження рівня показника АРГ досягнути вдалося вдалося тільки у групі 1A2, де він склав  $0,23\pm0,03$  мкмоль/л ( $p<0,05$ ). Проаналізувавши результати після 6 місяців лікування, доведено, що достовірно знизилися рівні СДГ тільки у групі 1A2 ( $0,39\pm0,02$  Од/мл,  $p<0,05$ ).

Значення показника ХЕ у пацієнтів всіх обстежених груп було майже вдвічі нижчим, аніж серед практично здорових осіб ( $8012,00\pm736,00$ ), і становило  $3563,30\pm346,25$  Од/л у групі 1A1,  $6169,60\pm620,36$  Од/л у групі 1B1,  $3350,50\pm524,83$  Од/л у групі 1A2 та  $6093,40\pm622,47$  Од/л у групі 1B2, проте достовірно нижчими, аніж в групі ПЗО, рівень ХЕ були тільки серед обстежених осіб груп 1A1 та 1A2 ( $p<0,05$ ). Після 6 місяців лікування рівень показника незначно зрос і склав  $4595,45\pm409,65$  у групі 1A1,  $6232,85\pm625,45$  у групі 1B1,  $3350,50\pm324,83$  у групі 1A2 і  $6237,60\pm624,80$  у групі 1B2, проте ці зміни були статистично значимими тільки у пацієнтів групи 1A2 ( $p<0,05$ )

Проаналізувавши показники есенціальних мікроелементів (цинку, міді, заліза, кобальту) в сироватці крові у хворих на ЦД типу 2 з МС, встановлено що через 6 місяців після лікування середній рівень Zn статистично значимо збільшився у всіх групах обстежених, у групах 1A1 та 1B1 становив  $3,98\pm0,36$  мг/кг та  $4,12\pm0,48$  мг/кг відповідно. У групах 1A2 та 1B2 становив  $4,87\pm0,24$  мг/кг  $5,23\pm0,23$  мг/кг відповідно, що є статистично значимою різницею в порівнянні з показником до лікування ( $p<0,05$ ). У групі 1A2 та 1B2 є статистично значима різниця в порівнянні з групою 1A1 ( $p<0,05$ ). У пацієнтів 1B2 групи є статистично значимою різницею в порівнянні з показником 1B1 групи після лікування ( $p<0,05$ ). Після 6 місяців лікування середні показники Fe підвищилися у всіх групах 1A1 становив  $404,74\pm17,6$  мг/кг, в 1B1 групі –  $423,24\pm14,6$  мг/кг, 1A2 –  $450,42\pm10,29$  мг/кг, 1B2 –  $468,69\pm13,41$  мг/кг, що є статистично значимою різницею в порівнянні з показником до лікування ( $p<0,05$ ). Також ми бачимо достовірну різницю 1B2 групи з середніми показниками 1A1 та 1B1 групи ( $p<0,05$ ).

Середній показник міді (Cu) в 1A2 та 1B2 збільшився на 40% із  $0,35\pm0,03$  мг/кг до  $0,59\pm0,02$  мг/кг та 37% із  $0,42\pm0,03$  мг/кг до  $0,67\pm0,01$  мг/кг відповідно, що є статистично значимою різницею в порівнянні з показником до та після лікування ( $p<0,05$ ). У 1A2 групі є статистично значима різниця в порівнянні з показниками 1A1 та 1B1 групах після лікування. У 1B2 групі в пацієнтів без НАЖХП ми бачимо статистично значиму різницю з показниками 1A1, 1B1 та 1A2 груп після лікування. Показники Кобальту (Co) серед пацієнтів групи 1A1 дорівнювало  $0,57\pm0,07$  мг/кг, у групі 1B1 –  $0,54\pm0,05$  мг/кг, у групі 1A2 –  $0,62\pm0,09$  мг/кг, та у група 1B2 –  $0,58\pm0,03$  мг/кг. Через 6 місяців після початку лікування середній рівень Со статистично значимо знизився у всіх групах обстежених, в 1A1 групи становив  $0,41\pm0,02$  мг/кг, у групі 1B1 –  $0,32\pm0,02$  мг/кг, у групі 1A2 –  $0,27\pm0,02$  мг/кг у пацієнтів групи 1B2 –  $0,21\pm0,02$  мг/кг, що є статистично значимою різницею в порівнянні з показником до лікування ( $p<0,05$ ). В 1A2 групі прослідковується достовірна різниця з показниками 1A1 групи ( $p<0,05$ ).

Отримані нами дані свідчать про доведену ефективність комплексного відновного лікування та реабілітації під впливом лікування мінеральною розведеною водою Нинівського родовища на функціональний стан печінки та есенціальних мікроелементів у хворих на ЦД 2 типу з метаболічним синдромом.

Оцінювання динаміки ЯЖ проводили з використанням опитувальника EuroQol – 5D-5L, який складається з наступних двох частин: анкети, яка включає такі компоненти як хода, самообслуговування, активність в повсякденному житті, наявність болю чи дискомфорту, наявності тривоги чи депресії та візуальна шкала оцінки якості життя з градуюванням від 0 до 100, визначенеї для суб'єктивної оцінки стану власного здоров'я пацієнтом, де 100 – найвищий можливий рівень, а 0 –це найнижчий. При аналізі результатів опитування, проведеного після лікування за допомогою анкети EuroQol – 5D-5L, якість життя пацієнтів вірогідно зросла у всіх групах, проте достовірному покращенню якості життя, сприяло комплексне лікування мінеральною розведеною лікувальною водою. Через 6 місяців лікування відмітили зростання показника ЯЖ візуалізаційної шкали в усіх групах обстеження. Через 6 місяців лікування відмітили зростання показника якості життя візуалізаційної шкали в усіх групах обстеження. У всіх групах ми бачимо статистично значиму різницю з показниками до лікування та після. У групах 1A2 та 1B2 до лікування є достовірна різниця з групами 1B1 та 1A1 відповідно ( $p<0,05$ ). В групі 1A2 статистично значима різниця з 1A1 та 1B1 ( $p<0,05$ ). У групі 1B2 статистично значима різниця з 1A1 та 1A2 ( $p<0,05$ ).

Таким чином, результати лікування показали ефективність комплексного відновного лікування та реабілітації під впливом природних і преформованих фізичних факторів на вуглеводний обмін, варіабельність глікемії, інсулінорезистентність, дисліпідемію, функціональний стан, печінки, есенціальних мікроелементів у хворих на ЦД 2 типу з метаболічним синдромом з використанням лікування мінеральною розведеною водою, що є продуктом розведення розсільних вод свердловини № 3-к та № 2-к Нинівського

родовища с. Горішнє Стрийського району Львівської області підземними водами джерела № 4 в умовах ДП «Санаторій Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця».

**Підсумовуючи отримані дані, слід зробити висновок:**

На підставі аналізу клінічного спостереження за 120 хворими на ЦД 2 типу доповнені наукові дані щодо метаболічних передумов розвитку інсулінорезистентності: гіперглікемії, гіперінсулінемії, зростання ступеня глікування гемоглобіну, формування істотної дисліпідемії, порушення функціонування мікроелементної гомеостатичної системи, функціонального стану печінки. Вперше проведено оцінку добового моніторування глюкози (CGM) у хворих на ЦД 2 типу в залежності від наявності МС та НАЖХП. Констатовано вірогідну вищу варіабельність глікемії -  $35,44 \pm 3,21\%$  та  $30,59 \pm 0,94\%$  у хворих на ЦД 2 типу з МС в порівнянні з пацієнтами без МС –  $28,83 \pm 1,02\%$  та  $28,99 \pm 1,01\%$ . Підтверджено важливу роль CGM при проведенні оцінки ефективності та безпеки лікування, розширення можливості оцінки глікемічного контролю протягом дня і надання важливих даних для прийняття клінічних рекомендацій включно з профілактикою розвитку гіпоглікемії, та доцільноті для пацієнтів з ЦД 2-го типу та МС. Доповнені дані щодо важливої ролі в механізмі розвитку інсулінорезистентності належить дисбалансу активності ферментів сироватки крові (АРГ, СДГ, ЛФ, ХЕ, ЛДГ), які є маркерами ураження гепатоцита. Пріоритетними даними є виявлені підвищення рівня АЛТ, СДГ, АРГ, ЛДГ, ЛФ та зниження ХЕ, що свідчить про порушення дезінтоксикаційної та синтетичної функції печінки, глікогенізації. Особливістю хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП є суттєвіше підвищення активності AcAT та АлАТ та зниження концентрації ХЕ. Набуло подальшого розвитку комплексне вивчення рівня есенціальних мікроелементів (цинку, міді, заліза, кобальту) в сироватці крові у хворих на ЦД 2 типу. Доведено взаємозв'язок інсулінорезистентності з порушенням функціонування мікроелементної гомеостатичної системи. Результати досліджень свідчать, що у хворих на ЦД 2 типу з МС інсулінорезистентність асоціюється з зі зниженням

рівнем цинку, міді, заліза в сироватці крові. Отимані факти є беззаперечним свідченням безпосередньої біологічної ролі есенціального мікроелементу цинку в обміні вуглеводів, розвитку інсулінорезистентності. Вперше в Україні переконливо доведено ефективність комплексного відновного лікування та реабілітації під впливом природних і преформованих фізичних факторів з використанням лікування мінеральною розведеною водою, що є продуктом розведення розсільних вод свердловини № 3-к та № 2-к Нинівського родовища с. Горішне Стрийського району Львівської області підземними водами джерела № 4 в умовах ДП «Санаторій «Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця» на вуглеводний обмін, варіабельність глікемії, інсулінорезистентність, дисліпідемію, функціональний стан печінки, есенціальних мікроелементів, якість життя у хворих на ЦД 2 типу з метаболічним синдромом.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлена клініко-патогенетичне обґрунтування та нове вирішення актуального завдання клінічної медицини – підвищення ефективності лікування хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом на підставі отриманих наукових даних про особливості розвитку метаболічних порушень під впливом комплексу преформованих факторів в умовах ДП «Санаторій «Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця».

1. Цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом характеризується певними метаболічними та клінічними особливостями: в усіх обстежених хворих на метаболічний синдром за критеріями, що рекомендуються IDF спостерігалась АГ у 85,8 %, абдомінальне ожиріння - у 100% пацієнтів. У 85,8 % пацієнтів була виявлена дисліпідемія. Серед 120 обстежених хворих у 55 % була встановлена неалкогольна жирова хвороба печінки. При проведенні аналізу компонентів метаболічного синдрому в обстежених пацієнтів виявлено, що в групі пацієнтів на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки 5-ти і більше компонентний метаболічний синдром зустрічався у 25 % в порівнянні з групою пацієнтів на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом без неалкогольної жирової хвороби печінки - 9,4 %. Встановлено, що найважчі метаболічні порушення були у групі хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом та неалкогольною жировою хворобою печінки: найвищі цифри глікованого гемоглобіну ( $HbA1c$ ), окремі параметри ліпідного обміну, АТ, індексу маси тіла (IMT), обводу талії та погіршенням якості життя. Отримані дані підтверджують найбільш істотний ступінь IR у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом та неалкогольною жировою хворобою печінки: індекс інулінорезистентності (HOMA IR) був вищий за показник у ПЗО у 3,6 раза ( $p < 0,05$ ).

2. Доведено, що передумовами розвитку інулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом є вірогідна натщесерцева та постпрандіальна гіперглікемія, гіперінсульніемія, зростання ступеня глікування гемоглобіну. При проведенні оцінки добового моніторування глюкози (CGM) у хворих на цукровий діабет 2 типу в залежності від наявності метаболічного синдрому та неалкогольної жирової хвороби печінки доведено, що час в діапазоні 3,9–10,0 ммоль/л (Time in range (TIR)) у групах пацієнтів на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом був значно нижчий та склав  $50,49\pm2,94\%$  у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки та  $59,09\pm2,3\%$  без неалкогольної жирової хвороби печінки в порівнянні з пацієнтами без метаболічного синдрому –  $62,26\pm1,98\%$  та  $60,23\pm2,84\%$  відповідно, що не відповідало останніми рекомендаціями ADA (2023). Констатовано вірогідну вищу варіабельність глікемії  $35,44\pm3,21\%$  та  $30,59\pm0,94\%$  у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом в порівнянні з пацієнтами без метаболічного синдрому – $28,83\pm1,02\%$  та  $28,99\pm1,01\%$ . Встановлений непрямий кореляційний взаємозв'язок середньої сили між показниками HOMA IR та Time in range (TIR) ( $r=-0,31$ ,  $p<0,05$ ). Підтверджено важливу роль CGM при проведенні оцінки ефективності та безпеки лікування, розширення можливості оцінки глікемічного контролю протягом дня і надання важливих даних для прийняття клінічних рекомендацій включно з профілактикою розвитку гіпоглікемії, та доцільності для пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з метаболічним синдромом.

3. Встановлено, що цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом характеризується вираженою дисліпідемією: виявлено наявність гіперхолестеринемії, гіпертригліцидемії, збільшення концентрації холестерину ліпопротеїдів низької щільності з вірогідно вищим ступенем дисліпідемії у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки ( $p<0,05$ ). Доведено пряний кореляційний взаємозв'язок середньої сили між загальним холестерином і рівнем ендогенного інсуліну ( $r=0,32$ ,  $p<0,001$ ), між тигліцеридами та рівнем ендогенного інсуліну ( $r=0,41$ ,

$p<0,001$ ), між HOMA IR і загальним холестерином ( $r=0,38$ ,  $p<0,001$ ), HOMA IR і тигліцеридами ( $r=0,42$ ,  $p<0,001$ ), що достатньою мірою свідчить про зв'язок IP зі змінами ліпідного спектру крові.

4. Цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом та неалкогольною жировою хворобою печінки характеризується вірогідним підвищеннем у сироватці крові рівнів аланін-амінотрансферази у 42% хворих; сорбітолдегідрогенази в 2 рази, аргінази – в 2,9 раза, лактатдегідрогенази на 25%; лужної фосфатази на 43 %; зниження вмісту холінестерази на 37 %. Встановлений прямий кореляційний взаємозв'язок між показниками HOMA IR і активністю аланін-амінотрансферази ( $r=0,45$ ,  $p<0,05$ ), активністю аргінази ( $r=0,41$ ,  $p= p<0,05$ ), активністю сорбітолдегідрогенази ( $r=0,66$ ,  $p<0,05$ ) та активністю лужної фасфотази ( $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ). Зафіковано наявність зворотного кореляційного взаємозв'язку середньої сили між показниками HOMA IR і вмістом холінестерази в сироватці у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки ( $r=-0,43$ ,  $p<0,05$ ). Отримані нами дані свідчать про зв'язок інсульнорезистентності з поглибленим явищ ушкодження гепатоцитів, пригніченням синтетичної функції гепатоцитів, зниженням дезінтоксикаційної функції печінки, процесами гліколізу, предикторами некрозу гепатоцитів при неалкогольній жировій хворобі печінки на фоні цукрового діабету 2 типу з метаболічним синдромом. Доведено, що у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом інсульнорезистентність асоціюється зі зниженням рівнем цинку, міді, заліза в сироватці крові. Встановлено наявність зворотного кореляційного взаємозв'язку між показником HOMA IR і рівнем цинку ( $r_{xy}=-0,19$ ;  $p=0,026$ ). Отримані дані є беззаперечним свідченням безпосередньої біологічної ролі есенціального мікроелементу цинку в обміні вуглеводів, розвитку інсульнорезистентності.

5. Переконливо доведено ефективність комплексного відновного лікування та реабілітації під впливом природних і преформованих фізичних факторів з використанням лікування мінеральною розведеною водою, що є продуктом розведення розсільних вод свердловини № 3-к та № 2-к Нинівського родовища с. Горішне Стрийського району Львівської області підземними

водами джерела № 4 в умовах ДП «Санаторій «Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця» на вуглеводний обмін, варіабельність глікемії, інсулінорезистентність, дисліпідемію, функціональний стан печінки, есенціальних мікроелементів, якість життя у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінки виразності метаболічних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом рекомендовано встановлювати наявність інсулінорезистентності за показниками НОМА IR: НОМА IR=глюкоза крові натще (ммоль/л)×інсулін крові натще (мкОД/мл)/22,5 (в нормі  $\leq 2,77$ ), визначати активність ферментів сироватки крові (АЛТ, АРГ, СДГ, ЛФ, ХЕ, ЛДГ), рівень есенціальних мікроелементів (цинку, міді, заліза) в сироватці крові, ліпідограму, що дає можливість лікарю загальної практики-сімейної медицини, терапевту, ендокринологу здійснити персоніфікований підхід до терапії та профілактики ускладнень.

2. Рекомендовано проведення добового моніторування глюкози міжклітинної рідини (CGM), що значно розширює можливість оцінки глікемічного контролю протягом дня, точніше визначати варіабельність глікемії, а саме амплітуду коливань, і надає важливі дані для прийняття клінічних рекомендацій та впливу на вуглеводний обмін, дозволить досягти стратегічних цілей та критерії ефективності лікування ЦД. Пацієнти та лікарі можуть оцінювати закономірності коливань глюкози, що допомагає їм приймати зважені рішення щодо харчування, фізичної активності та ліків.

3. Запропоновано комплексне відновне лікування та реабілітація під впливом природних і преформованих фізичних факторів з використанням лікування мінеральною розведеною водою, що є продуктом розведення розсільних вод свердловини № 3-к та № 2-к Нинівського родовища с. Горішне Стрийського району Львівської області підземними водами джерела № 4 в умовах ДП «Санаторій «Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця» для оптимізації впливу на різні ланки патогенезу захворювання: покращення вуглеводного обміну, позитивний вплив на варіабельність глікемії, інсулінорезистентність, дисліпідемію, функціональний стан печінки, есенціальних мікроелементів, покращення якості життя у хворих на ЦД 2 типу з метаболічним синдромом.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аксентійчук БІ, Алексєенко НО, Андрієнко ОІ, Бабов КД. Мінеральні води України. Київ: Купріянов А; 2005. 576 с.
2. Аксентійчук БІ. Курорти та санаторії України: Науково-практ. довідник. Київ: Фолігрант; 2009. 428 с.
3. Алексєенко НО, Бабов КД, Гуща СГ. Нове Нинівське родовище мінеральних вод курорту Моршин: Монографія. Дрогобич: Коло; 2012. 147 с.
4. Боднар П, Михальчишин Г, Кобиляк Н. Неалкогольна жирова хвороба печінки у хворих на цукровий діабет типу 2: патогенез, діагностика та лікування. Ендокринологія. 2012;17:94–101. Доступно на: <https://endokryinologiya.com.ua/index.php/journal/article/view/460>.
5. Вакуленко ЛО, Клапчука ВВ, редактори. Основи реабілітації, фізичної терапії, ерготерапії : підручник . Тернопіль: Укрмедкн.: ТДМУ; 2018. 371 с.
6. Вацеба ТС, Скрипник НВ. Вплив варіабельності глікемії на компенсацію цукрового діабету. Проблеми ендокринної патології. 2019;2:13-9. Доступно на: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.2.02>.
7. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013. Доступно на: <https://ips.ligazakon.net/document/MU64021>.
8. Головатий МВ. Екологічні загрози збалансованому розвиткові бальнеологічному курорту Моршин. Фізична географія та геоморфологія. 2015;4(80):52-7. Доступно на: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/fiz\\_geo\\_2015\\_4\(1\)\\_15](http://nbuv.gov.ua/UJRN/fiz_geo_2015_4(1)_15).
9. Гуменний В. Львівський фармацевт, який подарував нам мінеральну воду [Інтернет]. Львів: Фотографії старого Львова; 2016 [нововано 2016 Бер. 21; цитовано 2023 Жов. 20]. Доступно на: <https://photo-lviv.in.ua/lvivskyj-farmatsevt-yakyj-podaruvav-nam-mineralnu-vodu/>.
10. Децик ЮІ, редактор. Пропедевтика внутрішніх хвороб. Київ: Здоров'я; 1998. 504 с.

- 11.Діда Р. Уродженці Станиславова. Теодор Торосевич – батько бальнеології та перших галицьких курортів [Інтернет]. Івано-Франківськ: Репортер; 2019 [оновлено 2019 Вер. 6; цитовано 2023 Жов. 20]. **Доступно на:** [Уродженці Станиславова. Теодор Торосевич - батько бальнеології та перших галицьких курортів \(report.if.ua\).](http://report.if.ua)
- 12.Заболотна ІБ, Насібуллін БА, Гуща СГ, Драгомирецька НВ, Михайленко ВЛ. Експериментальне обґрунтування використання мінеральних вод курорту Моршин у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. Art of medicine. 2018;3(7):185-7. **Доступно на:** [http://nbuv.gov.ua/UJRN/artmed\\_2018\\_3\\_37.](http://nbuv.gov.ua/UJRN/artmed_2018_3_37)
- 13.Закон України про реабілітацію у сфері охорони здоров'я. Відомості Верховної Ради 2021, № 8, ст. 59. **Доступно на:** [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1053-20#Text.](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1053-20#Text)
- 14.Зозуля ІС, Зозуля АІ, Волосовець АО, Бігун ІЮ. Нейропатії: діагностика, диференційна діагностика, лікування. Український медичний часопис. 2019;2(1). **Доступно на:** [http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh\\_2019\\_2%281%29\\_11.](http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2019_2%281%29_11)
- 15.Кілінська КЙ, Смик ОС. Лікувально-оздоровчий комплекс «Моршин»: сучасні аспекти функціонування. Український географічний журнал. 2015;1:58-61. **Доступно на:** [http://jnas.nbuv.gov.ua/article/UJRN-0000424676.](http://jnas.nbuv.gov.ua/article/UJRN-0000424676)
- 16.Клінічна настанова, заснована на доказах «Ожиріння у дорослих» №427 від 3.03.2023 [Інтернет]. Київ: Державний Експертний Центр МОЗ України; 2023 [оновлено 2023 Бер. 03; цитовано 2023 Жов. 20]. **Доступно на:** [https://www.dec.gov.ua/mtd/ozhyrinnya-u-doroslyh/.](https://www.dec.gov.ua/mtd/ozhyrinnya-u-doroslyh/)
- 17.Коваль Г. Хрещений батько трускавецької «Нафтусі» [Інтернет]. Львів: Фотографії старого Львова; 2016 [оновлено 2016 Гру. 3; цитовано 2023 Жов. 20]. **Доступно на:** [https://photo-lviv.in.ua/hreschenyj-batko-truskavetskoj-naftusi/.](https://photo-lviv.in.ua/hreschenyj-batko-truskavetskoj-naftusi/)

- 18.Козак ДВ, Давибіда НО. Лікувальна фізична культура: навч. посіб. для студентів. Терноп. держ. мед. ун-т ім. І.Я. Горбачевського. Тернопіль: Укрмедкнига; 2016. 108 с.
- 19.Козак ДВ, Давибіда НО. Фізична реабілітація та основи здорового способу життя : навч. посіб. для студентів ВНЗ МОЗ України Терноп. держ. мед. ун-т ім. І.Я. Горбачевського. Тернопіль: Укрмедкнига. 2015. 199 с.
- 20.Коломоєць МЮ, Вишняк ОО. Коморбідність і поліморбідність у терапевтичній практиці . Укр.мед. часопис. 2012;5(91):141-3. **Доступно на:** [http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh\\_2012\\_5\\_37](http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2012_5_37).
- 21.Костіна ВМ, Зюзін ВО, Зінченко ТМ. Метаболічний синдром: методи діагностики та реабілітації. Наукові праці. 2011;140 (152):76–8. **Доступно на:** [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Npchdue\\_2011\\_152\\_140\\_20](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Npchdue_2011_152_140_20).
- 22.Костіцька ІО, Шевчук МВ, Скрипник НВ, Боцюрко ВІ, Дідушко ОМ, Петровська ІН. Принципи корекції гіподинамії у хворих на метаболічний синдром. Scientific and practical journal [інтернет]. 15, Січень 2019 [цит. за 28, Січень 2023];1(3):54-60. **Доступно на:** <https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/230>.
- 23.Кузенко ЛЙ, Голод НР, Янів ОВ, Федорівська ЛП, Куравська ЮВ, та ін. Навчальний посібник «Теорія і методика адаптивного фізичного виховання в інклузивно-освітньому просторі»; 2020. 160 с.
- 24.Кушнір ВВ, Середюк НМ. Лікування і обстеження хворих на курорті Моршин. К.: Медицина; 2010. 66 с.
- 25.Лобода МВ. Основи курортології. К.: Видавець Купріянова ОО; 2003. 511с.
- 26.Ляшук РП, Ляшук ПМ, Глуговська СВ. Коморбідність метаболічного синдрому і синдрому апноє уві сні. Буковинський медичний вісник. 2015;19(3(75)):273–5. **Доступно на:** [http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv\\_2015\\_19\\_3\\_68](http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv_2015_19_3_68).
- 27.Малахова СМ, Черепок ОО, Волох НВ. Курортологія та курорти України: навч. посіб. для самостійної роботи студентів VI курсу медичних факультетів

- при підготовці до практичних занять з навчальної дисципліни «Медична реабілітація». Запоріжжя: ЗДМУ; 2019. 105 с.
28. Матолич БМ. Мінеральні води та курорти Львівщини. Львів: Палітра Друку; 2003. 96 с.
29. Мітченко ОІ, Корпачев ВВ. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. Київ. Метод. рекомендації; 2009. 42 с.
30. Мітченко ОІ, Лутай МІ. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Українського товариства з атеросклерозу Асоціації кардіологів України. 2017:4-44. **Доступно на:** [https://strazhesko.org.ua/upload/rekomendacii\\_ok.pdf](https://strazhesko.org.ua/upload/rekomendacii_ok.pdf).
31. Мітченко ОІ, Романов ВЮ. Оптимізація лікування та корекція серцевосудинного ризику у пацієнтів із артеріальною гіпертензією та метаболічним синдромом. Український медичний часопис. 2015;2 (106):667–70. **Доступно на:** [http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh\\_2015\\_2\\_21](http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2015_2_21).
32. Мітченко ОІ. Лептинорезистентність, профіль артеріального тиску та структурно-функціональні характеристики міокарда у пацієнтів із гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом. Український медичний часопис. 2015;4(108):91–4. **Доступно на:** <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-88285-leptinorezistentnist-profil-arterialnogo-tisku-ta-struktorno-funkcionalni-xarakteristiki-miokarda-u-paciyentiv-iz-gipertonichnoyu-xvoroboyu-ta-metabolichnim-sindromom>.
33. Моісеєв АЮ, Дружина МО, Моісеєва НП, Шестопалов ВМ. Біологічні аспекти застосування природних мінеральних вод: [результати дослідж.]. Київ: КІМ; 2010. 124 с.
34. Наказ президента України №42/2016 Про Національну стратегію з оздоровчої рухової активності в Україні на період до 2025 року «Рухова активність - здоровий спосіб життя – здорованація» [Інтернет]. Київ: Верховна Рада України; 2016 [оновлено 2016 Лют. 9; цитовано 2023 Жов. 20]. **Доступно на:** <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/42/2016#Text>.

- 35.Паньків ВІ, Юзвенко ТЮ. Взаємозв'язок субклінічної дисфункції щитоподібної залози і метаболічного синдрому. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2017;2(58):39-43. **Доступно на:** [https://doi.org/10.24026/1818-1384.2\(58\).2017.105577](https://doi.org/10.24026/1818-1384.2(58).2017.105577).

36.Пиріг ЛА. Шлях медика до та у п'ятдесятірічній самореалізації в нефрології. Нирки. 2020;4:198-200. **Доступно на:** <https://doi.org/10.22141/2307-1257.9.4.2020.218234>.

37.Писарук АВ, Чеботарев НД. Синдром обструктивного апноє уві сні : клінічні аспекти. Therapia. 2006;2:42-6.

38.Романів ТВ, Скрипник НВ. Роль есенціальних мікроелементів (цинку, заліза, міді) в розвитку інсульнорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом. В: Komarytskyy ML, редактор. Scientific research in the modern world. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference. 2023 1-3 June; Toronto, Canada. Perfect Publishing; 2023. с. 21-7. **Доступно на:** <https://sci-conf.com.ua/viii-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-scientific-research-in-the-modern-world-1-3-06-2023-toronto-kanada-arxiv/>.

39.Романів ТВ, Мельник ОВ. Ефективність відновного лікування та реабілітації з використанням комплексної курортної терапії на функціональний стан печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом. «Мультидисциплінарний підхід до реабілітації: реалії та перспективи». 2022 1-2 грудня; Online форматі. Івано-Франківськ, Україна: Асоціація лікарів карпатського регіону; 2022. с. 48-9. **Доступно на:** [https://adoctor.com.ua/%D0%BC%D1%83%D0%BB%D1%8C%D1%82%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D1%81%D1%86%D0%B8%D0%BF%D0%BB%D1%96%D0%BD%D0%B0%D1%80%D0%BD%D0%BB%D0%B8%D0%B9-%D0%BD%D0%B0%D1%80%D0%BD%D0%BB%D0%BB%D0%B8%D0%B9-%D0%BD%D0%BF%D1%96%D0%B4%D1%85%D1%96%D0%B4-%D0%B4%D0%BE-%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%D0%B1%D1%96%D0%BB%D1%96%D1%82%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%97](https://adoctor.com.ua/%D0%BC%D1%83%D0%BB%D1%8C%D1%82%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D1%81%D1%86%D0%B8%D0%BF%D0%BB%D1%96%D0%BD%D0%B0%D1%80%D0%BD%D0%BB%D0%B8%D0%B9-%D0%BD%D0%B0%D1%80%D0%BD%D0%BB%D0%B8%D0%B9-%D0%BD%D0%BF%D1%96%D0%B4%D1%85%D1%96%D0%B4-%D0%B4%D0%BE-%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%D0%B1%D1%96%D0%BB%D1%96%D1%82%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%97).

- 40.Романів ТВ, Скрипник НВ. Відновне лікування при застосуванні фізичних навантажень у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом. «Перспективи розвитку медичної та фізичної реабілітації на різних рівнях надання медичної допомоги»; 2022 29–30 вересня; Тернопіль, Україна: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; 2022. с. 115-6. **Доступно на:** <https://www.tdmu.edu.ua/blog/2022/10/13/u-tnmu-vidbulasya-vseukrayinska-naukovo-praktychna-konferentsiya-perspektivyy-rozvytku-medychnoyi-ta-fizychnoyi-reabilitatsiyi-na-riznyh-rivnyah-nadannya-medychnoyi-dopomogy-2/>.
- 41.Романів ТВ, Скрипник НВ. Функціональний стан печінки у хворих на метаболічний синдром з цукровим діабетом другого типу. Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка Пульс. 2022;16-17(61-62):84-92. **Доступно на:** <https://pulsjournal.com.ua/index.php/puls/article/view/14>.
- 42.Рутинський МЙ. Класифікації та типології курортів. Вісник Львівського університету. Серія географічна. 2007;34:236-46. **Доступно на:** <http://dx.doi.org/10.30970/vgg.2007.34.2630>.
- 43.Скрипник НВ, Пасечко НВ. Субклінічний гіпотиреоз і предіабет. [Інтернет]. 2021 Вер [цитовано 2022 жов];15(508):49. **Доступно на:** [https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2021/ZU\\_15\\_2021/ZU\\_15\\_2021\\_st49.pdf](https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2021/ZU_15_2021/ZU_15_2021_st49.pdf).
- 44.Скрипник НВ, Романів ТВ, Власюк ТІ, Гудз ІВ. Взаємозв'язок інсульнорезистентності з функціональним станом печінки у хворих на метаболічний синдром з цукровим діабетом 2 типу. Терапевтика імені професора М.М. Бережницького. 2021; 1(2): 45-51. **Доступно на:** <https://doi.org/10.31793/2709-7404.2021.2-1.45>.
- 45.Скрипник НВ, Романів ТВ. Дослідження чинників ризику депресивних станів у хворих на цукровий діабет 2-го типу з метаболічним синдромом. В: Кузнецова СМ, редактор. «Сучасні аспекти клінічної неврології». 2021. 15-16 березня; Online форматі (платформа You tube). Київ, Україна: Видавничий дім Медкнига; 2021. с. 75. **Доступно на:** [https://ifnmu.edu.ua/images/diyalnist\\_universitetu/konferencii/2021/nevrologiya/2](https://ifnmu.edu.ua/images/diyalnist_universitetu/konferencii/2021/nevrologiya/2)

%20Euro%20\_1\_2021%20%20%D1%82%D0%B5%D0%B7%D0%B8%20%D0%B2%D1%96%D0%B4%2025-03-21.pdf.

46. Скрипник НВ. Метаболічний синдром і гіпотиреоз: патогенетичні взаємозв'язки, діагностика, лікування. Здоровя України. 2017 бер;1(37):60-3.
47. Скрипник НВ. Огляд рекомендацій щодо профілактики діабету 2 типу. Медицина України. 13 лютого 2019;1(227):30-3. **Доступно на:** [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.1\(227\).187615](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2019.1(227).187615).
48. Соколова ЛК, Пушкарев ВМ, Тронько НД. Предіабет і метаболічний синдром. Характеристика і маркери. Ендокринологія. 2021;26(2):179-187. **Доступно на:** <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2021.26-2.179>.
49. Сокрута ВМ, редактор. Фізична, реабілітаційна та спортивна медицина: Нейрореабілітація. Підручник для студентів і лікарів. Краматорськ: «Каштан»; 2020. т. 2. 478 с.
50. Суслик ГІ, Ліщук ОЗ. Стан макро- та мікроелементного забезпечення у хворих на цукровий діабет 2 типу з ожирінням. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2016;26(2):140. **Доступно на:** <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2016.v26.i2.6332>.
51. Тронько МД, Щербак ОВ. Мікроелементи в ендокринології Аспекти фармакології. 2009;10:1-6.
52. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу» (2012). Наказ Міністерства охорони здоров'я України 21.12.2012 № 1118 **Доступно на:** [https://zakononline.com.ua/documents/show/8047\\_730659#n29](https://zakononline.com.ua/documents/show/8047_730659#n29).
53. Федорів ЯМ. Фізіотерапія: навч. посіб. Львів: Магнолія; 2011. 542 с.
54. Чурпій ІК, Голод НР, Янів ОВ, Федорівська ЛП, Куравська ЮВ, Тудоси ВГ, та ін. Навчальний посібник «Термінологічний словник для студентів I-IV курсів спеціальності 227 «Фізична терапія, ерготерапія». Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2020. 24 с.

- 55.Чурпій ІК, Голод НР, Янів ОВ, Федорівська ЛП, Куравська ЮВ, Тудоси ВГ, та ін. Методичні рекомендації «Щоденник практики I - IV курсів за профілем майбутньої професії». Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2020. 18 с.
- 56.Швесткова О, Свецена К, Оборна П, Рейманова А, Родова З, Угліржова Я. Ерготерапія: Підручник. Київ, Чеський центр у Києві; 2019. 280 с.
- 57.Швесткова О, Сладкова П. Фізична терапія: Підручник. Київ: Чеський центр у Києві; 2019. 272 с.
- 58.Яворський ОГ. Пропедевтика внутрішніх хвороб. 4-те. Київ: ВСМ Медицина; 2016. 552 с.
- 59.Яцишин РІ, Вакалюк ІП, Чернюк НВ, Герич ПР. Прикарпатська терапевтична школа: становлення, розвиток та важлива роль у формуванні клінічного мислення й практичного досвіду для молодого покоління. Терапевтика. 2020;1(1):23-30. **Доступно** **на:** <https://terapevtyka.com.ua/index.php/journal/issue/view/1/1-1-2020-pdf>.
- 60.Яцишин РІ, Чернюк НВ, Герич ПР, Михалойко ІС, Чайковський СД, Мельник ОВ, та ін. Сучасні аспекти функціонування та перспективи розвитку курорту Моршин. Терапевтика. 2021;2(1):52-6. **Доступно** **на:** <https://doi.org/10.31793/2709-7404.2021.2-1.52>.
- 61.Яшина ЛА. Синдром нічного апноє. Ваше здоров'я. 2014;26-27:22.
- 62.Adeva-Andany MM, Martínez-Rodríguez J, González-Lucán M, Fernández-Fernández C, Castro-Quintela E. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans. Diabetes Metab Syndr. 2019 Mar-Apr;13(2):1449-55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.02.023>.
- 63.Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. BMJ. 2000;321:412–9. **Available from:** <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.412>.
- 64.Adult Treatment Panel III. Third Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of

- High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final report. Circulation. 2002;106(25):3143-421. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12485966/>.
65. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. Lancet Diabet Endocrin. 2018;6(5):361–9. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2).
66. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. For the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. Lancet. 2005;366:1059–1062. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8).
67. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classificationof diabetes mellitus and its complications. Part 1 : diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabetes Med.1998;15:539-53. Available from: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199807\)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S).
68. Ambachew S, Endalamaw A, Worede A, Tegegne Y, Melku M, Biadgo B. The Prevalence of Metabolic Syndrome in Ethiopian Population: A Systematic Review and Meta-analysis. J Obes. 2020 Dec 16;2020:2701309. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/2701309>.
69. Ambrosi P, Daumas A, Villani P, Giorgi R. Glycosylated Hemoglobin as a Surrogate for the Prevention of Cardiovascular Events in Cardiovascular Outcome Trials Comparing New Antidiabetic Drugs to Placebo. Cardiology. 2020;145(6):370-374. DOI: <https://doi.org/10.1159/000506004>.
70. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2022. Diabetes Care. 2022;45(1):3-185. Available from: <https://doi.org/10.2337/dci21-0013>.

71. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2023. *Diabetes Care.* 2023;46(1):1-223. **Available from:** <https://doi.org/10.2337/dc23-er01>.
72. American Heart Association [Internet]. Predicting Risk of cardiovascular disease EVENTS; 2023 [updated 2023 Nov 5; cited 2024 June 15]. **Available from:** <https://professional.heart.org/en/guidelines-and-statements/prevent-calculator>.
73. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletič M, Rose L, Axelsen M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naive patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 May;5(5):355-66. **Available from:** [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30085-2).
74. Baigent C, Mach F, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-88. **Available from:** <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
75. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, Rodbard D. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol.* 2019 Jul;13(4):614-26. **Available from:** <https://doi.org/10.1177/1932296818822496>.
76. Beck RW, Bergenstal RM, Riddleworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, Close KL. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. *Diabetes Care.* 2019 Mar;42(3):400-5. **Available from:** <https://doi.org/10.2337/dc18-1444>.
77. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2019;7:687-98. **Available from:** [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5).

- 78.Berg WT, Miner M. Hypogonadism and metabolic syndrome: review and update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020 Dec;27(6):404-10. **Available from:** <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000582>.
- 79.Bergenstal RM, Gal RL, Connor CG, Gubitosi-Klug R, Kruger D, Olson BA, et al. T1D Exchange Racial Differences Study Group. Racial differences in the relationship of glucose concentrations and hemoglobin A1C levels. *Ann. Intern. Med.* 2017;167: 95–102. **Available from:** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605777/>.
- 80.Bergenstal RM. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Simply Put, There Are Better Glycemic Markers! *Diabetes Care.* 2015 Aug;38(8):1615-21. **Available from:** <https://doi.org/10.2337/dc15-0099>.
- 81.Bierman EL. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler. Thromb.* 1992;12:647–56. **Available from:** <https://doi.org/10.1161/01.atv.12.6.647>.
- 82.Bishehsari F, Voigt RM, Keshavarzian A. Circadian rhythms and the gut microbiota: from the metabolic syndrome to cancer. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Dec;16(12):731-9. **Available from:** <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00427-4>.
- 83.Bjørklund G, Dadar M, Pivina L, Doşa MD, Semenova Y, Aaseth J. The Role of Zinc and Copper in Insulin Resistance and Diabetes Mellitus. *Curr Med Chem.* 2020;27(39):6643-57. **Available from:** <https://doi.org/10.2174/0929867326666190902122155>.
- 84.Bonsembiante L, Targher G, Maffeis C. Type 2 Diabetes and Dietary Carbohydrate Intake of Adolescents and Young Adults: What Is the Impact of Different Choices? Nutrients. 2021 Sep 24;13(10):3344. **Available from:** <https://doi.org/10.3390/nu13103344>.
- 85.Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011;343:d4169. Published 2011 Jul 26. **Available from:** <https://doi.org/10.1136/bmj.d4169>.

- 86.Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020 Feb;63(2):221-228. Erratum in: *Diabetologia*. 2020 Aug;63(8):1667. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05039-w>.
- 87.Cappon G, Vettoretti M, Sparacino G, Facchinetti A. Continuous Glucose Monitoring Sensors for Diabetes Management: A Review of Technologies and Applications. *Diabetes Metab J*. 2019 Aug;43(4):383-97. Available from: <https://doi.org/10.4093/dmj.2019.0121>.
- 88.Carls G, Huynh J, Tuttle E, Yee J, Edelman SV. Achievement of Glycated Hemoglobin Goals in the US Remains Unchanged Through 2014. *Diabetes Ther*. 2017 Aug;8(4):863-73. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0280-5>.
- 89.Caro AA, Cederbaum AI. Oxidative stress, toxicology, and pharmacology of CYP2E1. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2004;44(1):27–42. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121704>.
- 90.Caroppo F, Galderisi A, Ventura L, Belloni Fortina A. Metabolic syndrome and insulin resistance in pre-pubertal children with psoriasis. *Eur J Pediatr*. 2021 Jun;180(6):1739-45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03924-w>.
- 91.Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2016;45:639–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.003>.
- 92.Cavero-Redondo I, Peleteiro B, Álvarez-Bueno C, Rodriguez-Artalejo F, Martínez-Vizcaíno V. Glycated haemoglobin A1c as a risk factor of cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetic and non-diabetic populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017 Jul 31;7(7):e015949. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-015949>.

- 93.CDC. National diabetes statistics report, 2017. Feb 24, 2018. [Accessed July 24, 2019]. **Available from:** <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/statistics-report.html>.
- 94.Chamberlain JJ. Continuous Glucose Monitoring Systems: Categories and Features. 2018 Aug. In: Role of Continuous Glucose Monitoring in Diabetes Treatment. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2018 Aug. **Available from:** <https://doi.org/10.2337/db20181-8>.
- 95.Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011 Oct;141(4):1249-53. **Available from:** <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.061>.
- 96.Caudhury A, Duvoor C, Reddy Dendi VS, Kraleti S, Chada A, Ravilla R, et al. Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Jan 24;8:6. **Available from:** <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00006>.
- 97.Cheung BM, Cheung TT, Samaranayake NR. Safety of antiobesity drugs. *Ther Adv Drug Saf.* 2013 Aug;4(4):171-81. **Available from:** <https://doi.org/10.1177/2042098613489721>.
- 98.Classification and Diagnosisof Diabetes:Standards of Medical Carein Diabetes – 2022 *DiabetesCare.* 2022;45(Suppl.1):17–38. **Available from:** <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>.
- 99.Coombe AH, Hayat MJ, Faulkner MS, Rogers AE, Lee J, Clark PC. Preliminary evidence of insulin resistance in young adults with impaired sleep. *J Am Coll Health.* 2022 Aug-Sep;70(6):1724-30. **Available from:** <https://doi.org/10.1080/07448481.2020.1819290>.
100. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology.* 2020 May;158(7):1851-64. **Available from:** <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.052>.
101. Dal Canto E, Elders PJM, van der Heijden AA, van Ballegooijen AJ, Lissenberg-Witte BI, Rutters F, et al. Kidney function measures and

- cardiovascular outcomes in people with diabetes: the Hoorn Diabetes Care System cohort. *Diabetologia.* 2023 Mar;66(3):482-94. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05826-y>.
102. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2017 Dec;40(12):1631-40. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>.
103. Daryabor G, Atashzar MR, Kabelitz D, Meri S, Kalantar K. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Front Immunol.* 2020 Jul 22;11:1582. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01582>.
104. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. *Diabetes Care* 2022. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>.
105. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41(12):2669-701. Available from: <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>.
106. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2018 Dec;61(12):2461-98. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.
107. DCCG; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):977-86. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.

108. DeVries JH. Glucose variability: where it is important and how to measure it. *Diabetes*. 2013 May;62(5):1405-8. **Available from:** <https://doi.org/10.2337/db12-1610>.
109. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Jun 8;17(1):83. **Available from:** <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>.
110. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006 Oct;44(4):865-73. **Available from:** <https://doi.org/10.1002/hep.21327>.
111. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S19-S40. **Available from:** <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>.
112. Ertle J, Dechêne A, Sowa JP, Penndorf V, Herzer K, Kaiser G, Schlaak JF, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer*. 2011 May 15;128(10):2436-43. **Available from:** <https://doi.org/10.1002/ijc.25797>.
113. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F et al. PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):e34. **Available from:** <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>.
114. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990 Dec;16(3):199-208. **Available from:** [https://doi.org/10.1016/0168-8510\(90\)90421-9](https://doi.org/10.1016/0168-8510(90)90421-9).
115. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report.

- Diabetes Care. 2019 May;42(5):731-54. Available from: <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>.
116. Eyth E, Naik R. Hemoglobin A1C. 2023 Mar 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: [Hemoglobin A1C - StatPearls - NCBI Bookshelf \(nih.gov\)](#).
117. Ezzelle J, Rodriguez-Chavez IR, Darden JM, Stirewalt M, Kunwar N, Hitchcock R et al. Guidelines on good clinical laboratory practice: bridging operations between research and clinical research laboratories. J Pharm Biomed Anal. 2008; 46(1):18-29. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.10.010>.
118. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (англ.). JAMA : journal. 2002;287(3):356-9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.287.3.356>.
119. Freckmann G, Buck S, Waldenmaier D. Insulin Pump Therapy for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence, Current Barriers, and New Technologies. Journal of Diabetes Science and Technology. 2021;15(4):901-15. Available from: <https://doi.org/10.1177/1932296820928100>.
120. Fukunaka A, Fujitani Y. Role of Zinc Homeostasis in the Pathogenesis of Diabetes and Obesity. Int J Mol Sci. 2018;19(2):476. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms19020476>.
121. Funtanilla VD, Candidate P, Caliendo T, Hilas O. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Available Systems. P T. 2019 Sep;44(9):550-3. Available from: [Continuous Glucose Monitoring: A Review of Available Systems - PMC \(nih.gov\)](#).
122. Gaborit B, Julla JB, Besbes S, Proust M, Vincentelli C, Alos B, et al. Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists, Diabetic Retinopathy and Angiogenesis: The AngioSafe Type 2 Diabetes Study. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Apr 1;105(4):dgz069. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz069>.

123. Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Cardiovascular outcome trials and major cardiovascular events: does glucose matter? A systematic review with meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(10):1165-9. **Available from:** <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01047-0>.
124. Goodall I, Shephard M, Tate J. Recommended Changes in HbA1c Reporting Units for Australian Laboratories. Position Statement of the Australasian Association of Clinical Biochemists. 2010. 6 p.
125. Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of diabetes complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Jun;4(6):537-47. **Available from:** [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30010-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30010-9).
126. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(9):1620-9. **Available from:** <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4337-9>.
127. Hamedifard Z, Farrokhan A, Reiner Ž. The effects of combined magnesium and zinc supplementation on metabolic status in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):112. **Available from:** <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01298-4>.
128. Hanefeld M, Frier BM, Pistrosch F. Hypoglycemia and Cardiovascular Risk: Is There a Major Link?. *Diabetes Care.* 2016;39 Suppl 2:S205-9. **Available from:** <https://doi.org/10.2337/dcS15-3014>.
129. He FF, Li YM. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J Ovarian Res.* 2020 Jun 17;13(1):73. **Available from:** <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00670-3>.
130. Hermoso DAM, Bizerra PFV, Constantin RP, Ishii-Iwamoto EL, Gilglioni EH. Association between metabolic syndrome, hepatic steatosis, and testosterone deficiency: evidences from studies with men and rodents. *Aging Male.* 2020

- Dec;23(5):1296-315. **Available from:** <https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1764927>.
131. Himsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types 1936. *Int J Epidemiol.* 2013 Dec;42(6):1594-8. **Available from:** <https://doi.org/10.1093/ije/dyt203>.
132. Huang CJ, Wang WT, Sung SH. Blood glucose reduction by diabetic drugs with minimal hypoglycaemia risk for cardiovascular outcomes: Evidence from meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(9):2131-39. **Available from:** <https://doi.org/10.1111/dom.13342>.
133. Huang Y, Lin X, Lin S. Neuropeptide Y and Metabolism Syndrome: An Update on Perspectives of Clinical Therapeutic Intervention Strategies. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Jul 9;9:695623. **Available from:** <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.695623>.
134. International Diabetes Federation. Clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. 2017. **Available from:** <https://idf.org/>.
135. International Expert Committee Report on the Role of the A1c Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1327-34. **Available from:** <https://doi.org/10.2337/dc09-9033>.
136. Iqbal A, Heller SR. The role of structured education in the management of hypoglycaemia. *Diabetologia.* 2018 Apr;61(4):751-60. **Available from:** <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4334-z>.
137. Janes J, Karger W, Rink. Zinc and diabetes-clinical links and molecular mechanisms. *J. Nutr. Biochem.* 2007;20(6):399-417. **Available from:** <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.01.009>.
138. Johnston BC, Kanders S, Bandayrel K, Wu P, Naji F, Siemieniuk RA et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA.* 2014 Sep 3;312(9):923-33. **Available from:** <https://doi.org/10.1001/jama.2014.10397>.

139. Kahan S, Manson JE. Obesity treatment, beyond the guidelines: practical suggestions for clinical practice. *JAMA*. 2019;321:1349– 50. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2352>.
140. Kang JG, Park CY. Anti-Obesity Drugs: A Review about Their Effects and Safety. *Diabetes Metab J*. 2012 Feb;36(1):13-25. Available from: doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2012.36.1.13>.
141. Kazemian P, Shebl FM, McCann N, Walensky RP, Wexler DJ. Evaluation of the Cascade of Diabetes Care in the United States, 2005-2016. *JAMA Intern Med*. 2019;179(10):1376–85. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2396>.
142. KDIGO, Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021 Mar;99(3S):S1-S87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.11.003>.
143. Khalaf M, Morera J, Bourret A, Reznik Y, Denoual C, Herlicoviez M, et al. BMP system expression in GCs from polycystic ovary syndrome women and the in vitro effects of BMP4, BMP6, and BMP7 on GC steroidogenesis. *Eur J Endocrinol*. 2013; 168:437–44. Available from: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0891>.
144. Khan SS, Coresh J, Pencina MJ. Novel Prediction Equations for Absolute Risk Assessment of Total Cardiovascular Disease Incorporating Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2023;148(24):1982-2004. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001191>.
145. Khan SS, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Surapaneni A, et al. Development and Validation of the American Heart Association Predicting Risk of Cardiovascular Disease EVENTS (PREVENTTM) Equations. *Circulation* 2023. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067626>.
146. Khunti K, Charbonnel B, Chen H, Cherney DZ, Cooper A, Fenici P, et al. Prevalence and progression of chronic kidney disease among patients with type 2

- diabetes: Insights from the DISCOVER study. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(8):1956-60. **Available from:** <https://doi.org/10.1111/dom.14401>.
147. Kim HS, Lee MK.  $\beta$ -Cell regeneration through the transdifferentiation of pancreatic cells: Pancreatic progenitor cells in the pancreas. *Journal of Diabetes Investigation.* 2016 May;7(3):286-96. **Available from:** <https://doi.org/10.1111/jdi.12475>.
148. King C, Lanaspa MA, Jensen T, Tolan DR, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ. Uric Acid as a Cause of the Metabolic Syndrome. *Contrib Nephrol.* 2018;192:88-102. **Available from:** <https://doi.org/10.1159/000484283>.
149. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med.* 2002;137(1):25-33. **Available from:** <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00009>.
150. Klonoff DC, Ahn D, Drincic A. Continuous glucose monitoring: A review of the technology and clinical use. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Nov;133:178-92. **Available from:** <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.08.005>.
151. Knebel B, Fahlbusch P, Dille M, Wahlers N, Hartwig S, Jacob S, et al. Fatty Liver Due to Increased de novo Lipogenesis: Alterations in the Hepatic Peroxisomal Proteome. *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* 2019 Oct 25;7:248. **Available from:** <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00248>.
152. Kobyliak N, Conte C, Cammarota G, Haley AP, Styriak I, Gaspar L, et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutr Metab.* 2016 Feb 20;13:14. **Available from:** <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0067-0>.
153. Kovatchev BP, Otto E, Cox D, Gonder-Frederick L, Clarke W. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care.* 2006 Nov;29(11):2433-8. **Available from:** <https://doi.org/10.2337/dc06-1085>.
154. Kovatchev BP. Metrics for glycaemic control from HbA1c to continuous glucose monitoring. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13:425-36. **Available from:** <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.3>.

155. Kovatchev B, Cobelli C. Glucose variability: timing, risk analysis, and relationship to hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(4):502-10. **Available from:** <https://doi.org/10.2337/dc15-2035>.
156. Kraemer FB, Ginsberg HN. Gerald M. Reaven, MD: Demonstration of the central role of insulin resistance in type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2014;37(5):1178-81. **Available from:** <https://doi.org/10.2337/dc13-2668>.
157. Lee CS, Bishop ES, Zhang R, Yu X, Farina EM, Yan S, et al. Adenovirus-mediated gene delivery: Potential applications for gene and cell-based therapies in the new era of personalized medicine. *Genes and Diseases.* 2017;4:43–63. **Available from:** <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2017.04.001>.
158. Liashuk RP, Liashuk PM, Hluhovska SV. Comorbidity of metabolic syndrome and apnea syndrome in a dream. *Bukovinian Medical Journal.* 2015;19(3;75):273-5. **Available from:** <http://dspace.bsmu.edu.ua:8080/xmlui/handle/123456789/11006>.
159. Lilly MA, Davis MF, Fabie JE, Terhune EB, Gallicano GI. Current stem cell based therapies in diabetes. *American Journal of Stem Cells.* 2016;5:87–98. **Available from:** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27853630/>.
160. Lotti F, Marchiani S, Corona G, Maggi M. Metabolic Syndrome and Reproduction. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 17;22(4):1988. **Available from:** <https://doi.org/10.3390/ijms22041988>.
161. 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(1):111-88. **Available from:** <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
162. Marshall SM. 60 years of metformin use: a glance at the past and a look to the future. *Diabetologia.* 2017 Sep;60(9):1561-5. **Available from:** <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4343-y>.

163. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care.* 2014;37(1):31-8. **Available from:** <https://doi.org/10.2337/dc13-2114>.
164. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(8):629-39. **Available from:** <https://doi.org/10.5551/jat.7922>.
165. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985 Jul;28(7):412-9. **Available from:** <https://doi.org/10.1007/BF00280883>.
166. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018 Jan-Feb;36(1):14-20. **Available from:** <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004>.
167. Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol.* 2008 Nov;2(6):1094-100. **Available from:** <https://doi.org/10.1177/193229680800200618>.
168. Mortensen HB, Volund A. Application of a biokinetic model for prediction and assessment of glycated haemoglobins in diabetic patients. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1988;48:595-602. **Available from:** <https://doi.org/10.3109/00365518809085778>.
169. N. Scottish Intercollegiate Guidelines, Pharmacological Management of Glycaemic Control in People with Type 2 Diabetes. 2017; 45(2):594-609. **Available from:** <http://resource.nlm.nih.gov/101730372>
170. Narayan KM, Gujral UP. Evidence Tips the Scale Toward Screening for Hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2015 Aug;38(8):1399-401. **Available from:** <https://doi.org/10.2337/dc15-0856>.

171. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993;329: 977–86. **Available from:** <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>.
172. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, Sesti G, Mannucci E, Monami M. Major cardiovascular events, heart failure, and atrial fibrillation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(7):1106-14. **Available from:** <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.03.013>.
173. Palanisamy S, Yien E, Shi L, Si L, Qi S, Ling L, et al. Systematic Review of Efficacy and Safety of Newer Antidiabetic Drugs Approved from 2013 to 2017 in Controlling HbA1c in Diabetes Patients. *Pharmacy (Basel).* 2018 Jun 27;6(3):57. **Available from:** <https://doi.org/10.3390/pharmacy6030057>
174. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatology Communications.* 2020 Jan 14;4(4):478-92. **Available from:** <https://doi.org/10.1002/hep4.1479> .
175. Pashkovska NV, Pankiv VI, Pashkovska OV. Obesity and Alzheimer's disease. *International journal of endocrinology (Ukraine).* 2020;16.1:3-9. **Available from:** <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0721.16.1.2020.199121>.
176. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018; 182:27–36. **Available from:** <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.04.008>.
177. 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 the Adult. *Canadian Journal of Cardiology.* 2021 Mar 26;S0828-282X(21)00165-3. **Available from:** <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>.
178. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World*

- Journal of Gastroenterology. 2017 Dec 21;23(47):8263-76. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i47.8263>.
179. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. Physiological reviews. 2018 Oct 1;98(4):2133-223. Available from: <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>.
180. Petrie JR, Peters AL, Bergenstal RM, Holl RW, Fleming GA, Heinemann L. Improving the clinical value and utility of CGM systems: issues and recommendations: a joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group [published online October 25, 2017] Diabetologia. 2017;60(12):2319–28. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4463-4>.
181. Petroni ML, Brodosi L, Marchignoli F, Sasdelli AS, Caraceni P, Marchesini G, et al. Nutrition in Patients with Type 2 Diabetes: Present Knowledge and Remaining Challenges. Nutrients. 2021;13(8):2748. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu13082748>.
182. Phillips PJ, Phillipov G. A1C – frequently asked questions. Australian Family Physician. 2005.;34(8):663-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16113704/>.
183. Potenza MA, Marasciulo FL, Chieppa DM, Brigiani GS, Formoso G, Quon MJ, et al. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005 Aug;289(2):H813-22. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00092.2005>.
184. Pushkarev VV, Sokolova LK, Chervyakova SA, Belchina YB, Kovzun OI, Pushkarev VM, et al. Plasma Apolipoproteins A1/B and OxLDL Levels in Patients with Covid-19 As Possible Markers of the Disease. Cytol Genet. 2021;55(6):519-23. Available from: <https://doi.org/10.3103/S0095452721060116>.
185. Rados DV, Vieceli C, Pinto LC, Gerchman F, Leitão CB, Gross JL. Metabolic effects of antihyperglycemic agents and mortality: meta-analysis of randomized

- controlled trials. *Sci Rep.* 2020;10(1):12837. Published 2020 Jul 30. **Available from:** <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69738-w>.
186. Ragbourne SC, Maghsoodi N, Streetly M, Crook MA. The Association between Metabolic Syndrome and Multiple Myeloma. *Acta Haematol.* 2021;144(1):24-33. **Available from:** <https://doi.org/10.1159/000505992>.
187. Raynor HA, Davidson PG, Burns H, Nadelson MDH, Mesznik S, Uhley V, et al. Medical Nutrition Therapy and Weight Loss Questions for the Evidence Analysis Library Prevention of Type 2 Diabetes Project: Systematic Reviews. *J Acad Nutr Diet.* 2017 Oct;117(10):1578-611. **Available from:** <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.06.361>.
188. Razaz JM, Rahmani J, Varkaneh HK, Thompson J, Clark C, Abdulazeem HM. The health effects of medical nutrition therapy by dietitians in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis: Nutrition therapy and diabetes. *Prim Care Diabetes.* 2019 Oct;13(5):399-408. **Available from:** <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2019.05.001>.
189. Reaven GM. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33(2):283–303. **Available from:** <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2004.03.002>.
190. Reaven GM. Compensatory hyperinsulinemia and the development of an atherogenic lipoprotein profile: the price paid to maintain glucose homeostasis in insulin-resistant individuals. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34(1):49 – 62. **Available from:** <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2004.12.001>.
191. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12): 1595-607. **Available from:** <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>.
192. Reaven GM. The metabolic syndrome : is this diagnosis necessary?. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1237–47. **Available from:** <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.6.1237>.
193. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv*

- Cardiovasc Dis. 2017 Aug;11(8):215-25. Available from: <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>.
194. Rodgers RJ, Tschöp MH, Wilding JPH. Anti-obesity drugs: Past, present and future. DMM Disease Models and Mechanisms. 2012;5:621–6. Available from: <https://doi.org/10.1242/dmm.009621>
195. Rohlffing C, Hanson S, Estey MP, Bordeleau P, Little RR. Evaluation of interference from hemoglobin C, D, E and S traits on measurements of hemoglobin A1c by fifteen methods. Clin Chim Acta. 2021 Nov;522:31-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.07.027>
196. Röhling M, Kempf K, Kolb H, Schneider M, Martin S. Association of increased intima media thickness and arteriosclerosis with elevated fasting insulin levels in middle-aged persons. In: 57 th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes[Internet];2021 Sept [cited 2021 Dec];p.1-2. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05519-y>.
197. Rokicka D, Marek B, Kajdaniuk D, Wróbel M, Szymborska-Kajanek A, Ogrodowczyk-Bobik M, et al. Hypoglycaemia in endocrine, diabetic, and internal diseases [Hipoglikemia w schorzeniach endokrynologicznych, diabetologicznych i internistycznych]. Endokrynl Pol. 2019;70(3):277-97. Available from: <https://doi.org/10.5603/EP.a2019.0020>
198. Romaniv T, Skrypnyk N. The relationship of dyslipidemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes and the metabolic syndrome. ScienceRise: Medical Science. 2023;6(57):19-23. Available from: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2023.297369>.
199. Romaniv TV, Skrypnyk NV, Synko UV, Voronych-Semchenko NM, Melnyk OV, Hryb AO, et al. The assessment of compensation of carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus with metabolic syndrome beyond the limits of glycated hemoglobin. Wiadomości Lekarskie. 2023; 6(LXXVI):1385-90. Available from: <https://doi.org/10.36740/WLek202306109>.
200. Romaniv TV, Skrypnyk NV. The influence of natural, preformed physical factors in patients with type 2 diabetes with the metabolic syndrome on the

- compensation of carbohydrate metabolism according to the results of continuous glucose level monitoring. Archive of Clinical Medicine. 2023;1(9):10-3. **Available from:** <https://doi.org/10.21802/acm.2023.1.5>.
201. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 22;76(25):2982-3021. **Available from:** <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
202. Ruiz-Quintero M, Redón J, Téllez-Plaza M, Cebrián-Cuenca AM, Navarro-Pérez J, Menéndez E, et al. Renal function and attributable risk of death and cardiovascular hospitalization in participants with diabetes from a registry-based cohort. *Prim Care Diabetes*. 2021 Feb;15(1):88-94. **Available from:** <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.06.004>
203. Russo B, Picconi F, Malandrucco I, Frontoni S. Flavonoids and Insulin-Resistance: From Molecular Evidences to Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 26;20(9):2061. **Available from:** <https://doi.org/10.3390/ijms20092061>
204. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases : executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J*. 2007;28(1):88–136. **Available from:** <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl260>
205. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et at. IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov;157:107843. **Available from:** <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
206. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Feb 26;20(2):12. **Available from:** <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>.

207. Saleem M, Sabir S, Akhtar MF, Zahid S. Stem cell therapy for diabetes mellitus: Recent progress and hurdles. Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression. 2019;29:471–82. Available from: <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2019025723>
208. Sanders FWB, Griffin JL. De novo lipogenesis in the liver in health and disease: More than just a shunting yard for glucose. Biological Re-views. 2016;91(2):452-68. Available from: <https://doi.org/10.1111/brv.12178>.
209. Schlesinger S, Neuenschwander M, Ballon A, Nöthlings U, Barbaresko J. Adherence to healthy lifestyles and incidence of diabetes and mortality among individuals with diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Epidemiol Community Health. 2020 May;74(5):481-7. Available from: <https://doi.org/10.1136/jech-2019-213415>.
210. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration , SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. European Heart Journal. 2021 July; 42, 25(1):2439–54. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>.
211. Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SPO, Mata-Cases M, et al. 2022 update to the position statement by Primary Care Diabetes Europe: a disease state approach to the pharmacological management of type 2 diabetes in primary care. Prim Care Diabetes. 2022 Apr;16(2):223-44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2022.02.002>.
212. Service FJ. Glucose variability. Diabetes. 2013;62(5):1398-404. Available from: <https://doi.org/10.2337/db12-1396>.
213. Sheik AS. Diabetes treatment: A rapid review of the current and future scope of stem cell research. Saudi Pharmaceutical Journal. 2015;23:333–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jps.2013.12.012>
214. Shepard JG, Airee A, Dake AW, McFarland MS, Vora A. Limitations of A1c Interpretation. South Med J. 2015 Dec;108(12):724-9. Available from: <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000381>

215. Skrypnyk NV, Romaniv TV. Assessment of compensation of type 2 diabetes in outpatients using daily glucose monitoring. In: Komarytskyy ML, editors. The 15th International scientific and practical conference “Modern science: innovations and prospects”. 2022 13-15.11; Stockholm, Sweden: SSPG Publish; 2022. p.50-2. Available from: <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2022/11/MODERN-SCIENCE-INNOVATIONS-AND-PROSPECTS-13-15.11.22.pdf>.
216. Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. Ther Adv Chronic Dis. 2015 Sep;6(5):273-85. Available from: <https://doi.org/10.1177/2040622315590318>.
217. Stein SA, Lamos EM, Davis SN. A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs. Expert Opinion on Drug Safety. 2013;12:153–75. Available from: <https://doi.org/10.1517/14740338.2013.752813>.
218. Su Q. Mir-34a mediates progression of liver injury from NAFLD to fibrosis in diabetes associated liver fibrosis. In: 57 th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes [Internet];2021 Sept [cited 2021 Dec];p.1-2. Available from: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#/9330/presentation/854>.
219. Suh S, Kim JH. Glycemic Variability: How Do We Measure It and Why Is It Important? Diabetes Metab J. 2015 Aug;39(4):273-82. Available from: <https://doi.org/10.4093/dmj.2015.39.4.273>.
220. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JC, Mbanya JC, Pavkov ME. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes research and clinical practice. 2022 Jan 1;183:109119. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
221. Tan SY, Mei Wong JL, Sim YJ, Wong SS, Mohamed Elhassan SA, Tan SH, et al. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews. 2019;13:364–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.10.008>.

222. Tang Y, Weiss T, Liu J, Rajpathak S, Khunti K. Metformin adherence and discontinuation among patients with type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *J Clin Transl Endocrinol.* 2020;20:100225. Published 2020 Apr 16. **Available from:** <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2020.100225>.
223. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86. **Available from:** <https://doi.org/10.1056/NEJM19930930291401>.
224. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837–53. **Available from:** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742976/>.
225. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2019 Feb;21(2):81–5. **Available from:** <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0310>.
226. Vigersky RA, Shin J, Jiang B, Siegmund T, McMahon C, Thomas A. The comprehensive glucose pentagon: a glucose-centric composite metric for assessing glycemic control in persons with diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12:114–123. 2018 Jan;12(1):114-23. **Available from:** <https://doi.org/10.1177/1932296817718561>,
227. WHO. Global report on diabetes. 30 Jun 2020. **Available from:** <https://www.who.int/diabetes/global-report/en/>.
228. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. – Geneva: World Health Organization, 1995: 54 p. **Available from:** <https://www.who.int/publications/i/item/9241208546>.
229. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management

- of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021-104. **Availabe from:** <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
230. World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertension. 1999;17(2):151-83. **Availabe from:** <https://doi.org/10.3109/10641969909061028>.
231. World Health Organization. Global report on diabetes. 2016. [Accessed August 1, 2019]. **Available from:** [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf?sequence=1).
232. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. Circ Res. 2020 May 22;126(11):1549-64. **Availabe from:** <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315896>.
233. Yanai H. Metabolic Syndrome and COVID-19. Cardiol Res. 2020 Dec;11(6):360-5. **Availabe from:** <https://doi.org/10.14740/cr1181>.
234. Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. J Cell Physiol. 2019 Jun;234(6):8152-61. **Availabe from:** <https://doi.org/10.1002/jcp.27603>.
235. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. J Hepatol. 2019 Mar;70(3):531-44. **Availabe from:** <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.033>.
236. Yuan S, He J, Wu S, Zhang R, Qiao Z, Bian X et al. Trends in dietary patterns over the last decade and their association with long-term mortality in general US populations with undiagnosed and diagnosed diabetes. Nutr Diabetes. 2023 Apr 19;13(1):5. **Availabe from:** <https://doi.org/10.1038/s41387-023-00232-8>.
237. Zabala A, Darsalia V, Lind M, Svensson A-M, Franzén S, Eliasson B. Insulin resistance and risk of first stroke in type 2 diabetes: a nationwide cohort study. In: 57 th EASD Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes[Internet];2021 Sept [cited 2021 Dec];p.4. **Availabe from:** <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05519-y>.

238. Zhang N, Yang X, Zhu X, Zhao B, Huang T, Ji Q. Type 2 diabetes mellitus unawareness, prevalence, trends and risk factors: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2010. *J Int Med Res.* 2017 Apr;45(2):594-609. **Availabe from:** <https://doi.org/10.1177/0300060517693178>.
239. Zhang Y, Chua S Jr. Leptin Function and Regulation. *Compr Physiol.* 2017 Dec 12;8(1):351-69. **Availabe from:** <https://doi.org/10.1002/cphy.c160041>.
240. Zhang Y, Pan XF, Chen J, Xia L, Cao A, Zhang Y, et al. Combined lifestyle factors and risk of incident type 2 diabetes and prognosis among individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia.* 2020 Jan;63(1):21-33. **Availabe from:** <https://doi.org/10.1007/s00125-019-04985-9>.
241. Zhang H, Qin L, Sheng CS, Niu Y, Gu H, Lu S, et al. ASCVD risk stratification modifies the effect of HbA1c on cardiovascular events among patients with type 2 diabetes mellitus with basic to moderate risk *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2020;8:e000810. **Availabe from:** <https://doi.org/10.1136/bmjdrc-2019-000810>.
242. Zhou W, Li CL, Cao J, Feng J. Metabolic syndrome prevalence in patients with obstructive sleep apnea syndrome and chronic obstructive pulmonary disease: Relationship with systemic inflammation. *Clin Respir J.* 2020 Dec;14(12):1159-65. **Availabe from:** <https://doi.org/10.1111/crj.13253>.
243. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28. **Availabe from:** <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.

## Додатки

### Додаток А

#### **СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

##### **Список праць, в яких опубліковані основні матеріали дисертації:**

1. Романів ТВ, Скрипник НВ. Функціональний стан печінки у хворих на метаболічний синдром з цукровим діабетом другого типу. *Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка Пульс.* 2022;16-17(61-62):84-92. Доступно на: <https://pulsjournal.com.ua/index.php/puls/article/view/14> (Здобувач здійснив огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих та підготував статтю до друку. Співавтор проф. Скрипник Н.В. надавала консультативну допомогу).
2. Romaniv TV, Skrypnyk NV, Synko UV, Voronych-Semchenko NM, Melnyk OV, Hryb AO, et al. The assessment of compensation of carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus with metabolic syndrome beyond the limits of glycated hemoglobin. *Wiadomości Lekarskie.* 2023; 6(LXXVI):1385-1390. Available from: <https://doi.org/10.36740/WLek202306109> (Здобувач здійснив огляд літератури, підбір, клінічне обстеження хворих та підготував статтю до друку. Співавтори Синько У.В., Мельник О.В., Гриб А. О. та ін. здійснили підбір хворих. Співавтори проф. Скрипник Н.В., проф. Воронич-Семченко Н.М. надавали консультативну допомогу).
3. Romaniv TV, Skrypnyk NV. The influence of natural, preformed physical factors in patients with type 2 diabetes with the metabolic syndrome on the compensation of carbohydrate metabolism according to the results of continuous glucose level monitoring. *Archive of Clinical Medicine.* 2023;1(9):10-3. Available from: <https://doi.org/10.21802/acm.2023.1.5> (Здобувач здійснив огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих, статистичну обробку матеріалу та підготував статтю до

друку. Співавтор проф. Скрипник Н.В. надавала консультативну допомогу).

4. Romaniv T, Skrypnyk N. The relationship of dyslipidemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes and the metabolic syndrome. ScienceRise: Medical Science. 2023;6(57):19-23. Available from: <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2023.297369> (Здобувач здійснив огляд літератури, підбір та клінічне обстеження хворих, статистичну обробку матеріалу та підготував статтю до друку. Співавтор проф. Скрипник Н.В. надавала консультативну допомогу).

**Список праць, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

5. Скрипник НВ, Романів ТВ. Дослідження чинників ризику депресивних станів у хворих на цукровий діабет 2-го типу з метаболічним синдромом. В: Кузнецова СМ, редактор. «Сучасні аспекти клінічної неврології». 2021 15-16 березня; Online форматі (платформа You tube). Київ, Україна: Видавничий дім Медкнига; 2021 с. 75.
6. Skrypnyk NV, Romaniv TV. Assessment of compensation of type 2 diabetes in outpatients using daily glucose monitoring. In: Komarytskyy ML, editors. The 15th International scientific and practical conference “Modern science: innovations and prospects”. 2022 13-15.11; Stockholm, Sweden: SSPG Publish; 2022. p.50-2. Available from: <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2022/11/MODERN-SCIENCE-INNOVATIONS-AND-PROSPECTS-13-15.11.22.pdf>
7. Романів ТВ, Скрипник НВ. Відновне лікування при застосуванні фізичних навантажень у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом. Всеукраїнська науково-практична конференція «Перспективи розвитку медичної та фізичної реабілітації на різних рівнях надання медичної допомоги»; 2022 29–30 вересня; Тернопіль, Україна: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; 2022. с. 115-6.

8. Романів ТВ, Мельник ОВ. Ефективність відновного лікування та реабілітації з використанням комплексної курортної терапії на функціональний стан печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом. Міжнародна науково-практична конференція «Мультидисциплінарний підхід до реабілітації: реалії та перспективи». 2022 1-2 грудня; Online форматі. Івано-Франківськ, Україна: Асоціація лікарів карпатського регіону; 2022. с. 48-9.
9. Романів Т В, Скрипник Н В. Роль есенціальних мікроелементів (цинку, заліза, міді) в розвитку інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом. В: Komarytskyy ML, редактор. Scientific research in the modern world. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference. 2023 1-3 June; Toronto, Canada. Perfect Publishing; 2023. с. 21-7.

## Додаток А1

### Апробація результатів дисертації

1. Всеукраїнській науково-практичній конференції «Перспективи розвитку медичної та фізичної реабілітації на різних рівнях надання медичної допомоги» (29–30 вересня 2022 р., Тернопіль, Україна) – публікація тез;
2. міжнародній науково-практичній конференції «Мультидисциплінарний підхід до реабілітації: реалії та перспективи» (1-2 грудня 2022 р., Івано-Франківськ, Україна) – публікація тез;
3. Scientific research in the modern world. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference (1-3 June, 2023, Toronto, Canada – публікація тез);
4. The 15th International scientific and practical conference “Modern science: innovations and prospects” (13-15 листопада 2022 р., Stockholm, Sweden) – публікація тез;
5. 92-їй науково-практичній конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Інновації в медицині та фармації» (23-25 березня 2023 р., Івано-Франківськ) – публікація тез, доповідь на тему «Порушення вуглеводного обміну за результатами скринінгу мешканців Прикарпаття, проведеного у всесвітній день боротьби з цукровим діабетом»;
6. міжнародній науково-практичній конференції «Захворювання ендокринної системи в практиці сімейного лікаря» (29 листопада 2022 р., Івано-Франківськ) – публікація тез, доповідь на тему «Аспекти призначення цукрознижуючої терапії коморбідним пацієнтам із ЦД 2 типу»;
7. науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія: мультидисциплінарний підхід» (25-26 травня 2023 р., Івано-Франківська обл., Яремча) – публікація тез, доповідь на тему

- «Заповнення прогалин у даних щодо серцево-ниркових та метаболічних ефектів під час лікування пацієнтів з ЦД 2 типу»;
8. науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання ендокринології та ендокринної хірургії» (28-29 вересня 2023 р., м. Київ) – публікація тез, доповідь на тему «Гіпотиреоз-асоційований метаболічний синдром: від діагностики до лікування»;
  9. науково-практичній конференції «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб в практиці лікаря-інтерніста на основі оновлених закордонних та вітчизняних рекомендацій», присвяченій пам'яті та сторіччю від дня народження видатного вченого-клініциста Грицюка О.Й. (24-25 жовтня 2023 р., м. Київ) – публікація тез, доповідь на тему «Причини і наслідки перебігу неконтрольованої артеріальної гіпертензії: інсулінорезистентність, серцева недостатність».

## Додаток В 1

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Директор  
ДП «МОРШИНКУОРПТ»  
ПРАТ Укрпрофоздоровниці

  
Наталія Болсуновська  
«03» січня 2024р

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Назва впровадження:** Вплив природних, преформованих фізичних факторів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з метаболічним синдромом на компенсацію вуглеводного обміну за результатами безперервного моніторингу рівня глюкози.

**2. Установа розробник, адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

**3. Автори:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Романів Тарас Васильович

**4. Джерела інформації:**

1. Romaniv TV, Skrypnyk NV, Synko1 UV, NM. Voronych-Semchenko1, Melnyk OV. Hryb AO, Boruchok IB. The assessment of compensation of carbohydrate metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus with metabolic syndrome beyond the limits of glycated hemoglobin. Wiadomosci Lekarskie Medical Advances. 2023; LXXVI(6):1385-1390.  
*Available from:* DOI: 10.36740/WLek202306109
2. Skrypnyk N. V., Romaniv T. V. Assessment of compensation of type 2 diabetes in outpatients using daily glucose monitoring. XV міжнародна науково-практична конференція “Modern science: innovations and prospects”, 13-15.11.2022; Стокгольм, Швеція; 2022p.50-52.  
*Available from:* DOI: <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2022/11/MODERN-SCIENCE-INNOVATIONS-AND-PROSPECTS-13-15.11.22.pdf>

**5. Назва організації, що впроваджує:** ДП «МОРШИНКУОРПТ» ПРАТ Укрпрофоздоровниці

**6. Термін впровадження:** січень – грудень 2023 р.

**7. Загальна кількість спостережень:** 72 хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом та неалкогольним стеатогепатозом.

**8. Ефективність впровадження:** Під впливом природних і преформованих фізичних факторів в умовах ДП «МОРШИНКУОРПТ» ПРАТ Укрпрофоздоровниці хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом та неалкогольним стеатогепатозом вірогідно зменшується варіабельність глікемії за даними добового моніторування глюкози (CGM), що дозволяє досягти стратегічних цілей та критерії ефективності лікування цукрового діабету. CGM відіграє важливу роль при проведенні оцінки ефективності та безпеки лікування, включно з профілактикою розвитку гіпоглікемії.

**9. Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповіальні за впровадження:

Завідувачка Відділення кардіо-пульмонарна реабілітація:  
цукровий діабет (для дорослих хворих). ДП «Санаторій  
«Моршинкурорт» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця»



Тетяна СТАСІВ

## Додаток В 2

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Генеральний директор ОКНП  
 «Чернівецький обласний  
 ендокринологічний центр»  
 Марина ПЕНОВА  
 2023 р.  
 43357490

**Назва впровадження:** Функціональний стан печінки у хворих на метаболічний синдром (МС) з цукровим діабетом (ЦД) другого типу.

**2. Установа розробник, адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

**3. Автори:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Романів Тарас Васильович

**4. Джерела інформації:**

1. Skrypnyk, N., Romaniv, T., Vlasiuk, T., & Gudz, I. Взаємозв'язок інсулінорезистентності з функціональним станом печінки у хворих на метаболічний синдром із цукровим діабетом 2-го типу. Терапевтика. 2(1):45-51. <https://doi.org/10.31793/2709-7404.2021.2-1.45>
2. Романів Т.В., Скрипник Н.В. Функціональний стан печінки у хворих на метаболічний синдром з цукровим діабетом другого типу. Прикарпатський вісник НТШ Пульс.2022;16-17-(61-62):84-92. DOI: [https://doi.org/10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17\(61-62\)-84-92](https://doi.org/10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17(61-62)-84-92)
3. Skrypnyk NV, Romaniv TV. Assessment of compensation of type 2 diabetes in outpatients using daily glucose monitoring. The 15th International scientific and practical conference "Modern science: innovations and prospects".13-15.11.2022; Stockholm, Sweden: SSPG Publish; 2022. p.50-2. DOI: <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2022/11/MODERN-SCIENCE-INNOVATIONS-AND-PROSPECTS-13-15.11.22.pdf>

**5. Назва організації, що впроваджує:** ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр»

**6. Термін впровадження:** січень – травень 2023 р.

**7. Загальна кількість спостережень:** 68 хворих на МС з ЦД 2 типу та НАСГ.

**8. Ефективність впровадження:** Метаболічними передумовами розвитку НАСГ печінки є натіщесерцева та постпрандіальна гіперглікемія, гіперінсулініемія. Зростання ступеня глікування гемоглобіну, зростання IP. Виявлено підвищення рівня алланіамінотрансферази, сорбітолдегідрогенази, аргінази, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази та зниження вмісту холінестерази у хворих на МС з НАСГ, що свідчить про порушення дезінтоксикаційної та синтетичної функції печінки та глікогенізації.

**9. Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальні за впровадження:

Завідувачка стаціонарним відділенням

ОКНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр»

Завідувачка кафедри клінічної

імунології, алергології та ендокринології

Буковинського державного

медичного університету,

д.мед.н., професор

Ірина БЛООКА

Наталія ПАШКОВСЬКА

## Додаток В 3



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Назва впровадження:** Роль есенціальних мікроелементів (цинку, заліза, міді, кобальту) в розвитку інсулінерезистентності.

**2. Установа розробник, адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

**3. Автори:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Романів Тарас Васильович

**4. Джерела інформації:**

1. Romaniv TV, Skrypnyk NV. The influence of natural, preformed physical factors in patients with type 2 diabetes with the metabolic syndrome on the compensation of carbohydrate metabolism according to the results of continuous glucose level monitoring. Архів клінічної медицини.2023;1(9):10-2. Available from: <https://ifnmujournal.com>
2. Романів Т В, Скрипник Н В. Роль есенціальних мікроелементів (цинку, заліза, міді) в розвитку інсулінерезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом. Scientific research in the modern world. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference. Perfect Publishing. Toronto, Canada. 2023:160-4. URL: <https://sciconf.com.ua/viii-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-scientific-researchin-the-modern-world-1-3-06-2023-toronto-kanada-arxiv/>

**5. Назва організації, що впроваджує:** КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»

**6. Термін впровадження:** січень – грудень 2023 р.

**7. Загальна кількість спостережень:** 80 хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом.

**8. Ефективність впровадження:** Оптимізація лікування хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом. Проведено аналіз дослідження рівня есенціальних мікроелементів (цинку, заліза, міді, кобальту) у 80 хворих на метаболічний синдром з цукровим діабетом 2 типу. Доведено взаємозв'язок IP з порушенням функціонування мікроелементної гомеостатичної системи. Результати цих досліджень свідчать, що у хворих на МС з ЦД 2 типу IP асоціюється зі зниженим рівнем цинку, міді, заліза в сироватці крові.

**9. Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальні за впровадження:  
завідувач ендокринологічним відділенням  
КНП «Обласна клінічна лікарня  
Івано-Франківської обласної ради»

доцент кафедри ендокринології  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
к. мед. н.

Володимир ГАВРИЛЮК

Ірина ЧЕРНЯВСЬКА

## Додаток В 4



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Назва впровадження:** Функціональний стан печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдром.

**2. Установа розробник, адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

**3. Автори:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Романів Тарас Васильович

**4. Джерела інформації:**

1. Skrypnyk, N., Romaniv, T., Vlasiuk, T., & Gudz, I. Взаємозв'язок інсульнорезистентності з функціональним станом печінки у хворих на метаболічний синдром із цукровим діабетом 2-го типу. Терапевтика. 2(1):45-51. <https://doi.org/10.31793/2709-7404.2021.2-1.45>
2. Романів Т.В., Скрипник Н.В. Функціональний стан печінки у хворих на метаболічний синдром з цукровим діабетом другого типу. Прикарпатський вісник НТШ Пульс.2022;16-17-(61-62):84-92. DOI: [https://doi.org/10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17\(61-62\)-84-92](https://doi.org/10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17(61-62)-84-92)
3. Skrypnyk NV, Romaniv TV. Assessment of compensation of type 2 diabetes in outpatients using daily glucose monitoring. The 15th International scientific and practical conference "Modern science: innovations and prospects".13-15.11.2022; Stockholm, Sweden: SSPG Publish; 2022. p.50-2. DOI: <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2022/11/MODERN-SCIENCE-INNOVATIONS-AND-PROSPECTS-13-15.11.22.pdf>

**5. Назва організації, що впроваджує:** КНП «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної ради».

**6. Термін впровадження:** січень – грудень 2023 р.

**7. Загальна кількість спостережень:** 68 хворих на цукровий діабет другого типу з метаболічним синдром та неалкогольним стеатогепатозом.

**8. Ефективність впровадження:** оптимізації діагностики та лікування хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдром. Метаболічними передумовами розвитку неалкогольного стеатогепатозу є натхесерцева та постпрандіальна гіперглікемія, гіперінсульніемія. Зростання ступеня глікування гемоглобіну, зростання інсульнорезистентності. Виявлено підвищення рівня алланіамінотрансферази, сорбітолдегідрогенази, аргінази, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази та зниження вмісту холінестераз у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдром з НАСГ, що свідчить про порушення дезінтоксикаційної та синтетичної функції печінки та глікогенізації.

**9. Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування.

**Відповідальні за впровадження:**

завідувачка терапевтичним відділенням КНП «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної ради»

Наталія КОРОЛЕНКО

## Додаток В 5



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Назва впровадження:** Функціональний стан печінки у хворих на метаболічний синдром (МС) з цукровим діабетом (ЦД) другого типу.

**2. Установа розробник, адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

**3. Автори:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 клінічної імунології та алергології імені Е.М. Нейка Романів Тарас Васильович

**4. Джерела інформації:**

1. Skrypnyk, N., Romaniv, T., Vlasiuk, T., & Gudz, I. Взаємозв'язок інсульнорезистентності з функціональним станом печінки у хворих на метаболічний синдром із цукровим діабетом 2-го типу. Терапевтика. 2(1):45-51. <https://doi.org/10.31793/2709-7404.2021.2-1.45>
2. Романів Т.В., Скрипник Н.В. Функціональний стан печінки у хворих на метаболічний синдром з цукровим діабетом другого типу. Прикарпатський вісник НТШ Пульс.2022;16-17-(61-62):84-92. DOI: [https://doi.org/10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17\(61-62\)-84-92](https://doi.org/10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17(61-62)-84-92)
3. Skrypnyk NV, Romaniv TV. Assessment of compensation of type 2 diabetes in outpatients using daily glucose monitoring. The 15th International scientific and practical conference "Modern science: innovations and prospects".13-15.11.2022; Stockholm, Sweden: SSPG Publish; 2022. p.50-2. DOI: <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2022/11/MODERN-SCIENCE-INNOVATIONS-AND-PROSPECTS-13-15.11.22.pdf>

**5. Назва організації, що впроваджує:** КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня»

**6. Термін впровадження:** січень – травень 2023 р.

**7. Загальна кількість спостережень:** 68 хворих на МС з ЦД 2 типу та НАСГ.

**8. Ефективність впровадження:** Метаболічними передумовами розвитку НАСГ печінки є натицесерцева та постпрандіальна гіперглікемія, гіперінсульнемія. Зростання ступеня глікування гемоглобіну, зростання IP. Виявлено підвищення рівня аланінамінотрансферази, сорбітолдегідрогенази, аргінази, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази та зниження вмісту холінестерази у хворих на МС з НАСГ, що свідчить про порушення дезінтоксикаційної та синтетичної функції печінки та глікогенізації.

**9. Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальні за впровадження:

завідувачка ендокринологічним відділенням  
 КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня»  
 Тернопільської обласної ради;

Ірина ГОЛИК

## Додаток В 6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти



Івана І.Я.Горбачевського

Професор

Арнадій ШУЛЬГАЙ

05 2023 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва впровадження:** Функціональний стан печінки та метаболічний синдром з цукровим діабетом другого типу.
- 2. Установа розробник, адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.
- 3. Автори:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Романів Тарас Васильович
- 4. Джерела інформації:**
  1. Skrypnyk, N., Romaniv, T., Vlasiuk, T., & Gudz, I. Взаємозв'язок інсульнорезистентності з функціональним станом печінки у хворих на метаболічний синдром із цукровим діабетом 2-го типу. Терапевтика. 2(1):45-51. <https://doi.org/10.31793/2709-7404.2021.2-1.45>
  2. Романів Т.В., Скрипник Н.В. Функціональний стан печінки у хворих на метаболічний синдром з цукровим діабетом другого типу. Прикарпатський вісник НТШ Пульс.2022;16-17-(61-62):84–92. DOI: [https://doi.org/10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17\(61-62\)-84-92](https://doi.org/10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17(61-62)-84-92)
  3. Романів ТВ, Скрипник НВ. Відновне лікування при застосуванні фізичних навантажень у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Перспективи розвитку медичної та фізичної реабілітації на різних рівнях надання медичної допомоги»; 29–30 вересня 2022 р; Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського;2022.c.115-6. DOI: [Матеріали Конференції \(tdmu.edu.ua\)](#)
  4. Skrypnyk NV, Romaniv TV. Assessment of compensation of type 2 diabetes in outpatients using daily glucose monitoring. The 15th International scientific and practical conference "Modern science: innovations and prospects".13-15.11.2022; Stockholm, Sweden: SSPG Publish; 2022. p.50-2. DOI: <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2022/11/MODERN-SCIENCE-INNOVATIONS-AND-PROSPECTS-13-15.11.22.pdf>
- 5. Назва організації, що впроваджує:** Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського, м.Тернопіль, майдан Волі 1, 46001
- 6. Термін впровадження:** січень – травень 2023 р.
- 7. Впроваджено в педагогічний процес:** впроваджено в педагогічний процес при читанні лекцій та практичних занять з дисципліни "Внутрішня медицина в тому числі ендокринологія" ОПП 222 «Медicina» для студентів 4 та 6 курсів медичного факультету.
- 8. Ефективність впровадження:** оптимізація знань та практичних навичок з лікування хворих на метаболічний синдром з цукровим діабетом другого типу.
- 9. Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до застосування в освітній процес.

«13» 05 2023 р.

Відповідальна за впровадження:

доцент закладу вищої освіти

кафедри внутрішньої медицини №1

Тернопільського національного медичного

Університету імені І. Я. Горбачевського

кандидат медичних наук, доцент

Людмила Наумова

## Додаток В 7

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**

Проректор з наукової  
роботи Вінницького національного  
 медичного університету ім. М.І. Пирогова

д.мед.н., професор



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**Назва впровадження:** Функціональний стан печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдром.

**2. Установа розробник, адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.

**3. Автори:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 клінічної імунології та алергології імені С.М. Нейка Романів Тарас Васильович

**4. Джерела інформації:**

1. Романів Т.В., Скрипник Н.В. Функціональний стан печінки у хворих на метаболічний синдром з цукровим діабетом другого типу. Прикарпатський вісник НТШ Пульс.2022;16-17-(61-62):84-92. DOI: [https://doi.org/10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17\(61-62\)-84-92](https://doi.org/10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17(61-62)-84-92)
2. Skrypnyk NV, Romaniv TV. Assessment of compensation of type 2 diabetes in outpatients using daily glucose monitoring. The 15th International scientific and practical conference "Modern science: innovations and prospects".13-15.11.2022; Stockholm, Sweden: SSPG Publish; 2022. p.50-2. DOI: <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2022/11/MODERN-SCIENCE-INNOVATIONS-AND-PROSPECTS-13-15.11.22.pdf>

**5. Назва організації, що впроваджує:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, вул. Пирогова 56.

**6. Термін впровадження:** січень – грудень 2023 р.

**7. Впроваджено в педагогічний процес:** впроваджено в педагогічний процес при читанні лекцій та практичних заняттях з дисципліни "Ендокринологія" ОПП «Медицина» для студентів 4 та 6 курсів медичного факультету. Протокол № 6 від 10 листопада 2023

**8. Ефективність впровадження:** оптимізація знань та практичних навичок з діагностики та лікування хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом та НАСГ.

**9. Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування.

«12» 12 2023 р.

**Відповідальна за впровадження:**

завідувачка кафедри ендокринології з  
курсом післядипломної освіти  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова  
д.мед.н., професор

Марина ВЛАСЕНКО

## Додаток В 8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва впровадження:** Вплив природних, преформованих фізичних факторів у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу з метаболічним синдромом на компенсацію вуглеводного обміну за результатами безперервного моніторингу рівня глюкози.
- 2. Установа розробник, адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.
- 3. Автори:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Романів Тарас Васильович
- 4. Джерела інформації:**
  1. Romaniv TV, Skrypnyk NV. The influence of natural, preformed physical factors in patients with type 2 diabetes with the metabolic syndrome on the compensation of carbohydrate metabolism according to the results of continuous glucose level monitoring. Архів клінічної медицини.2023;1(9):10-2. Available from: <https://ifnmujournal.com>
  2. Романів Т В, Скрипник Н В. Роль есенціальних мікроелементів (цинку, заліза, міді) в розвитку інсулінорезистентності у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом. Scientific research in the modern world. Proceedings of the 8th International scientific and practical conference. Perfect Publishing. Toronto, Canada. 2023:160-4. URL: <https://sciconf.com.ua/viii-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-scientific-researchin-the-modern-world-1-3-06-2023-toronto-kanada-arhiv/>
- 5. Назва організації, що впроваджує:** Івано-Франківський національний медичний університет, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.
- 6. Термін впровадження:** січень – грудень 2023 р.
- 7. Впроваджено в педагогічний процес:** впроваджено в педагогічний процес при читанні лекцій та практичних занять з дисципліни “Ендокринологія” ОПП «Медицина» для студентів 4 та 6 курсів медичного факультету.
- 8. Ефективність впровадження:** оптимізація знань та практичних навичок студентів щодо добового моніторування глюкози (CGM), що дозволяє досягти стратегічних цілей та критерії ефективності лікування ЦД. CGM відіграє важливу роль при проведенні оцінки ефективності та безпеки лікування, включно з профілактикою розвитку гіпоглікемії.
- 9. Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до застосування в освітній процес.

« 12 » 2023 р.

Відповідальна за впровадження:  
доцент кафедри ендокринології  
Івано-Франківського національного  
медичного університету, к. мед. н.

Ірина ЧЕРНЯВСЬКА

## Додаток В 9



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва впровадження:** Функціональний стан печінки у хворих на метаболічний синдром з цукровим діабетом другого типу.
- 2. Установа розробник, адреса:** Івано-Франківський національний медичний університет, 76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2.
- 3. Автори:** аспірант кафедри внутрішньої медицини №1 клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка Романів Тарас Васильович
- 4. Джерела інформації:**
  1. Skrypnyk, N., Romaniv, T., Vlasiuk, T., & Gudz, I. Взаємозв'язок інсульнорезистентності з функціональним станом печінки у хворих на метаболічний синдром із цукровим діабетом 2-го типу. Терапевтика. 2(1):45-51. <https://doi.org/10.31793/2709-7404.2021.2-1.45>
  2. Романів Т.В., Скрипник Н.В. Функціональний стан печінки у хворих на метаболічний синдром з цукровим діабетом другого типу. Прикарпатський вісник НТШ Пульс.2022;16-17-(61-62):84-92. DOI: [https://doi.org/10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17\(61-62\)-84-92](https://doi.org/10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17(61-62)-84-92)
  3. Романів ТВ, Скрипник НВ. Відновне лікування при застосуванні фізичних навантажень у хворих на цукровий діабет 2 типу з метаболічним синдромом. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Перспективи розвитку медичної та фізичної реабілітації» на різних рівнях надання медичної допомоги»; 29-30 вересня 2022 р; Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського;2022.с.115-6. DOI: Матеріали Конференції ([tdmu.edu.ua](http://tdmu.edu.ua))
  4. Skrypnyk NV, Romaniv TV. Assessment of compensation of type 2 diabetes in outpatients using daily glucose monitoring. The 15th International scientific and practical conference "Modern science: innovations and prospects".13-15.11.2022; Stockholm, Sweden: SSPG Publish; 2022. p.50-2. DOI: <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2022/11/MODERN-SCIENCE-INNOVATIONS-AND-PROSPECTS-13-15.11.22.pdf>
- 5. Назва організації, що впроваджує:** Буковинський державний медичний університет, 58002, м. Чернівці, Театральна площа, 2.
- 6. Термін впровадження:** січень – травень 2023 р.
- 7. Впроваджено в педагогічний процес:** впроваджено в педагогічний процес при читанні лекцій та практичних заняття з дисципліни “Ендокринологія” ОПП «Медицина» для студентів 4 та 6 курсів медичного факультету.
- 8. Ефективність впровадження:** оптимізація знань та практичних навичок з лікування хворих на метаболічний синдром з цукровим діабетом другого типу.
- 9. Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до застосування в освітній процес.

«17» 05 2023 р.

Відповідальна за впровадження:

завідувачка кафедри клінічної

імунології, алергології та ендокринології

Буковинського державного медичного університету,  
д.мед.н., професор

Наталія ПАШКОВСЬКА