

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХЕРСОНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ФАКУЛЬТЕТ БІОЛОГІЇ, ГЕОГРАФІЇ ТА ЕКОЛОГІЇ
КАФЕДРА БІОЛОГІЇ ЛЮДИНИ ТА ІМУНОЛОГІЇ

ГЕМАТОЛОГІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ РОЗВИТКУ
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ДРУГОГО ТИПУ

Кваліфікаційна робота (проект)

на здобуття ступеня вищої освіти «бакалавр»

Виконала: студентк 4 курсу 411 групи
Спеціальності 091 Біологія
Освітньо-професійної програми Біологія
Тютюнник Юлія
Керівник: к.б.н; доцент Лановенко О. Г.
Рецензент: кандидатка с/г наук, доцентка
кафедри генетика та розведення тварин
ім. Коваленка Херсонського державного
аграрно-економічного університету
Папакіна Н. С.

Херсон – 2021

ЗМІСТ

ВСТУП	3
РОЗДІЛ 1. Етіологія, патогенез і біохімічні зміни крові при цукровому діабеті типу 2	6
1.1. Патогенетичні чинники розвитку діабету	6
1.2. Клітинні механізми розвитку хвороби	10
1.3. Генетичні та середовищні чинники захворювання.....	13
1.4. Діагностичні показники хвороби та маркери ризику запалення...	14
РОЗДІЛ 2. Біохімічні та гематологічні маркери діабету	18
2.1. Концентрація глюкози	18
2.2. Функціональні проби печінки	18
2.3. Глікований гемоглобін HbA1c	19
2.4. Повний аналіз крові	19
2.5. Ліпідні профілі	20
2.6. С- реактивний білок	21
2.7. Інтерлейкін-6	22
2.8. Білок, що зв'язує жирні кислоти (FABP).....	22
2.9. Гомоцистеїн	23
РОЗДІЛ 3. Аналіз змін гематологічних показників при цукровому діабеті типу 2	25
3.1. Матеріал і методи дослідження	26
3.2. Аналіз змін гематологічних показників у пацієнтів із діабетом порівняно з контрольною групою	28
3.3. Аналіз вмісту глікозильованого гемоглобіну в крові діабетиків.....	33
ВИСНОВКИ	36
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	38

ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) - це провідна глобальна епідемія 21 століття, якою страждають більше 422 мільйонів діабетиків в усьому світі. Хвороба має тенденцію до поширення: у 2000 р. вона забрала життя майже 1 млн. людей, а в 2016 р. - вже 1,6 млн. людей. Прогноз захворюваності на цукровий діабет до 2035 року за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) становить 592 мільйона пацієнтів (1). В Україні станом на 01.04.2020 кількість хворих на ЦД склала 211 211 чоловік, з них ЦД 1 типу – 60 256 (з них чоловіків – 34255, жінок – 26 001), ЦД 2 типу – 141 547 (з них чоловіків – 51 178, жінок – 90 369), тобто майже в 2,5 рази більше [1,2,3,4].

Діабет є проблемою для громадської охорони здоров'я і викликає серйозні ускладнення, такі як серцево-судинні, ниркові, очні, неврологічні захворювання, іноді – рани, що важко загоюються та призводять у крайніх випадках до ампутації [5].

Питома вага діабету 2 типу (ЦД2) в загальній захворюваності складає 90%. Поява ЦД2 обумовлена безліччю дисфункцій, що характеризуються гіперглікемією і виникають в результаті комбінації стійкості до дії інсуліну, недостатньої секреції інсуліну та надмірної або невідповідної секреції глюкагону [6]. Щоб запобігти таким ускладненням, раннє втручання в фактори ризику їх виникнення має життєво важливе значення під час клінічної оцінки пацієнтів з ЦД2.

Хоча вже досліджені біохімічні шляхи, які забезпечують формування та розвиток цукрового діабету типу 2, на сьогоднішній день точний патогенетичний механізм виникнення та прогресування захворювання неясний, що ускладнює терапевтичне втручання. Тому необхідний пошук біохімічних і гематологічних маркерів – індикаторів певного біологічного стану організму до появи проявів у вигляді хвороби.

Розуміння біохімічних і гематологічних змін може привести до того, що практикуючі лікарі будуть повідомляти пацієнтам з ЦД2 події, які призводять до можливих ускладнень захворювання. Тому пропонується провести раннє комплексне і багатофакторне втручання факторів ризику і запальних маркерів, щоб знизити ризик серцево-судинних захворювань і можливу смертність пацієнтів з ЦД2.

Мета дослідження – аналіз можливості використання деяких гематологічних і біохімічних показників крові в якості маркерів розвитку цукрового діабету другого типу.

Досягнення цієї мети передбачає вирішення наступних **завдань**:

1. Визначити основні причини патофізіології цукрового діабету типу 2 та інсулінорезистентності.
2. Охарактеризувати гематологічні та біохімічні показники аналізу крові в нормі та патології.
3. Визначити, які з показників аналізу крові можуть слугувати маркерами розвитку захворювання.
4. Проаналізувати можливі зміни показників загального аналізу крові в залежності від глікемічного контролю у пацієнтів з цукровим діабетом типу 2.
5. Виявити зміни гематологічних показників у пацієнтів із цукровим діабетом типу 2 та порівняти їх із аналогічними показниками в здорових людей.
6. Проаналізувати зміни біохімічних показників крові в пацієнтів із цукровим діабетом типу 2 та порівняти їх із аналогічними показниками в здорових людей.

Об'єкт дослідження – хворі на цукровий діабет другого типу різного віку та статі.

Предмет дослідження – гематологічні та біохімічні показники крові пацієнтів із цукровим діабетом другого типу та здорових людей.

Методи дослідження:

- *аналіз* (наукових публікацій із даної теми);
- *порівняння* (гематологічних і біохімічних показників у здорових людей і в пацієнтів із діабетом);
- *узагальнення* (результатів проведених досліджень);
- *статистичний аналіз* (одержаного первинного експериментального матеріалу).

Практичне значення одержаних результатів. Дослідження гематологічних і біохімічних показників пацієнтів з цукровим діабетом другого типу дозволить виявити ті з них, які можна використовувати в якості маркерів патології. Ці показники також служать маркерами схильності пацієнтів до серцево-судинних захворювань, нефропатії, невропатії та мікроангіопатії у порівнянні зі здоровими людьми того ж віку.

РОЗДІЛ 1

ЕТИОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ І БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ КРОВІ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ ТИПУ 2

1.1. Патогенетичні чинники розвитку діабету

Цукровий діабет (ЦД) - найпоширеніше комплексне порушення обміну речовин серед населення світу, яким в даний час страждають близько 350 мільйонів чоловік [7,8]. На початку 1930-х років Хімсворт відкрив існування двох типів діабету [7]. Цей ускладнений метаболічний синдром виникає або через інсулінову недостатність, або через порушення дії гормону інсуліну, або через те й інше. Захворювання класифікується на два типи: інсулінозалежний або цукровий діабет 1-го типу (ЦД1) і інсулінонезалежний цукровий діабет або цукровий діабет 2-го типу (ЦД2). Обидва типи спричинюють високий рівень захворюваності та смертності. Епідемія цукрового діабету супроводжується збільшенням чисельності діабетичних ускладнень, включаючи серцево-судинні захворювання, ретинопатію, нефропатію і мікроангіопатію, невропатію [9].

Серцево-судинні захворювання є провідною причиною смертності та захворюваності у пацієнтів з ЦД2, оскільки в цій когорті існує їх підвищений ризик. Деякі типи серцево-судинного ризику, що зустрічаються у пацієнтів з діабетом, включають ішемічну хворобу серця, хворобу коронарних артерій дрібних судин, цереброваскулярні захворювання, захворювання периферичних судин, гіпертонію, застійну серцеву недостатність [10]. Серцево-судинні захворювання, викликані діабетом, виникають через декілька станів, пов'язаних з підвищеною концентрацією глюкози в крові - гіперглікемії. Дисліпідемія, гіперглікемія і запалення також можуть призвести до інсулінорезистентності [11].

Існують переконливі докази того, що запалення лежить в основі патофізіології як інсулінорезистентності, так і серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ЦД2 [12,13]. Серцево-судинні захворювання мають кілька основних факторів ризику, включаючи звичайну гіпертензію, гіперглікемію, підвищений рівень загального холестерину і холестерину низької щільності (ЛПНЩ) і ряд інших факторів, таких як раса, походження, стать і куріння, відсутність фізичних вправ, цукровий діабет, генетика [14], а також наявність таких факторів ризику, як значні варіації рівнів запальних маркерів, включаючи С-реактивний білок (CRP), інтерлейкін-6 (L-6), фактор некрозу пухлини (TNF-а), С-пептид і білок, що зв'язує жирні кислоти (FABP). Усі перелічені фактори беруть участь в патогенезі інсулінорезистентності [7].

Цукровий діабет (ЦД) можна описати як порушення обміну речовин, викликане дефіцитом гормону інсуліну, що секретується бета-клітинами підшлункової залози [15]. Гормон відповідає за поглинання глюкози з крові в основному м'язовими і жировими клітинами тіла, а також пригнічує вироблення глюкози в печінці, отже, регулює концентрацію глюкози в крові на нормальному рівні 4-6 ммоль / л [16].

У хворих на діабет типу 2 відбуваються порушення вуглеводного, ліпідного і білкового обміну [6]. Хронічний вплив гіперглікемії може привести до порушення функції і відмови різних органів, особливо очей, нирок, нервів, серця і кровоносних судин. Довгострокові мікросудинні та макросудинні ускладнення при ЦД2 включають ретинопатію, нефропатію, невропатію, інфаркт міокарда та інсульт [17]. За даними Американської діабетичної асоціації, серцево-судинні захворювання є причиною 75-80% смертності діабетиків [9].

В основі патогенезу лежить недостатня дія інсуліну на тканини-мішені через порушення секреції інсуліну, дефектів дії інсуліну або обох цих чинників. Резистентність до інсуліну (знижена фізіологічна відповідь периферичних тканин на дію нормального рівня інсуліну), є

основною ознакою декількох метаболічних порушень, включаючи цукровий діабет типу 2 і метаболічний синдром [18]. Спочатку інсулінорезистентність компенсується підвищеною секрецією інсуліну, але пізніше секреція інсуліну порушується. При прогресуванні від нормальної до порушеної толерантності до глюкози і діабету секреція інсуліну погіршується швидше, ніж чутливість до інсуліну [19] (рис.1.1).

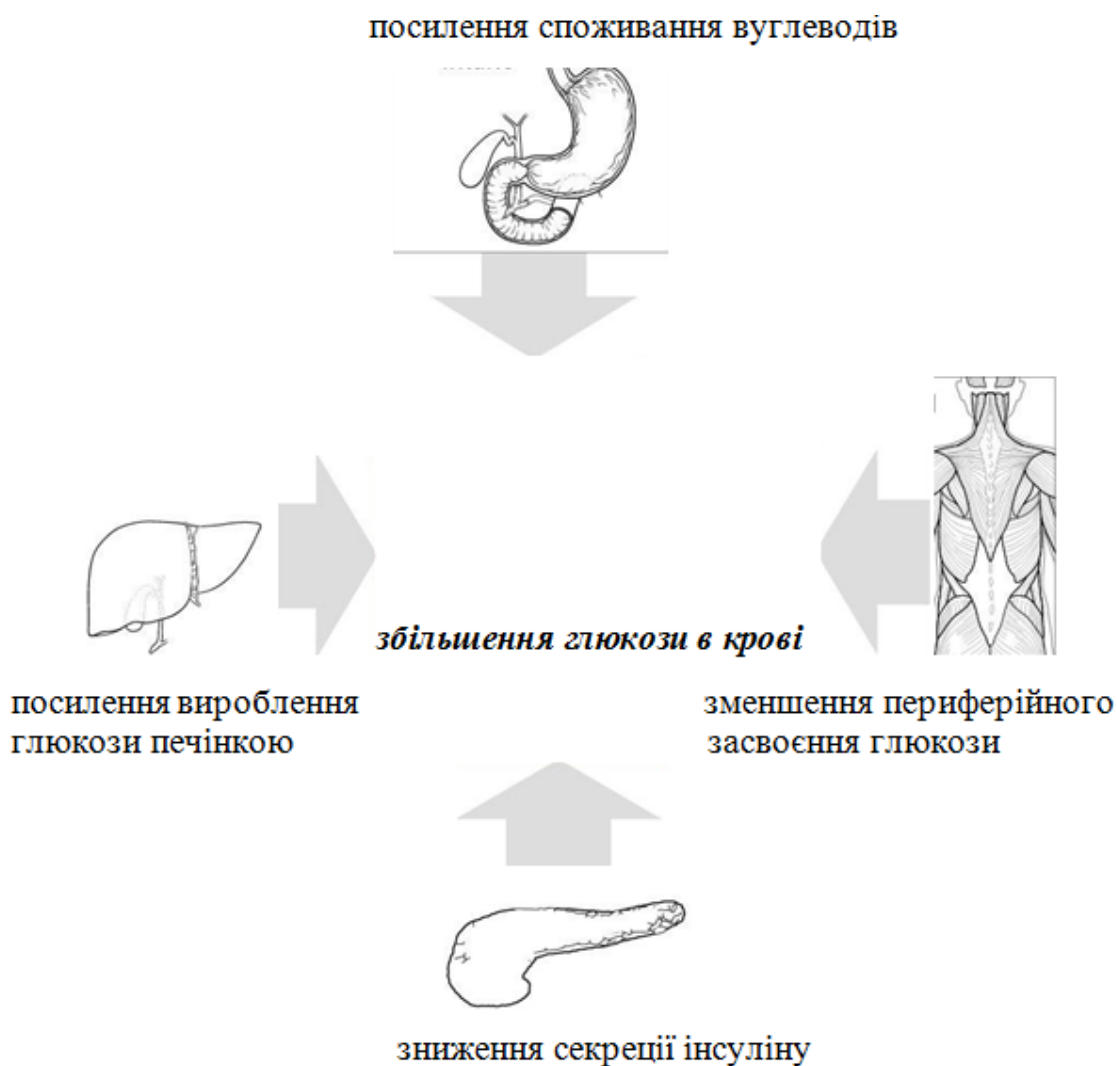


Рис.1.1. Патогенетичні фактори підвищення концентрації глюкози в крові

Інсулінорезистентність бере участь в патофізіології діабетичної дисліпідемії та зазвичай виникає як частина метаболічного синдрому, який є комбінацією модифікуючих факторів ризику, включаючи гіперглікемію, інсулінорезистентність, артеріальну гіпертензію,

гіпертригліцеридемію, зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності та абдомінальне ожиріння [26,27,28]. Наслідки, пов'язані з метаболічним синдромом, можуть бути причиною серцево-судинних ускладнень і смертності, які спостерігаються серед хворих на ЦД2 [20].

При цукровому діабеті типу 2 у хворих прогресує поліурія, полідипсія, безпричинна втрата ваги, м'язова атрофія, стомлюваність, судоми, запори, помутніння зору, шкірні інфекції. Діабет часто діагностується на підставі таких ускладнень у нелікованих пацієнтів, як виразки стоп і проблеми з очима. Різні віддалені ускладнення, викликані діабетом, класифікуються як макросудинні, мікросудинні і нефропатичні, які є основними причинами захворюваності та смертності діабетиків [21].

Гіпоглікемія виникає через низький рівень глюкози в крові, що спричинено передозуванням ліків, надлишковим екзогенним інсуліном і фізичними вправами. Іноді це може навіть призвести до судом, коми та незворотної смерті мозку, оскільки глюкоза в крові регулює функціонування тіла і органів, включаючи мозок. Симптоми гіпоглікемії включають дратівливість, пітливість, поколювання губ, слабкість, голод і нудоту [22].

Гіперглікемія виникає через підвищення рівня глюкози в крові внаслідок відмови від ліків або екзогенного інсуліну, відмови від контролю дієти або від фізичних вправ. Це також може статися через аутоімунне руйнування β -клітин підшлункової залози. Симптоми включають посилення спраги і сечовипускання, нечіткість зору, летаргію, втрату ваги, судоми і зневоднення. Нестача інсуліну також вивільняє кетони в кров, які, в свою чергу, підвищують кислотність крові, що призводить до стану, що називається кетоацидозом. І гіпо-, і гіперглікемія оборотна і піддається лікуванню [20].

Двома основними причинами, що лежать в основі патофізіології ЦД2, є порушення секреції інсуліну через дисфункції бета-клітин

підшлункової залози і порушення дії інсуліну через інсулінорезистентність організму [21]. Отже, порушення цих двох механізмів призводить до аномально високих рівнів концентрації глюкози в плазмі, які зазвичай підтримуються в певному діапазоні незалежно від різних чинників.

Етіологічні чинники захворювання представлені на рис. 1.2.



Рис. 1.2. Схема причинно-наслідкових факторів інсулінорезистентності
Запалення і запальні цитокіни є причиною розвитку інсулінорезистентності та ЦД2. Інсулінорезистентність розвивається через відсутність фізичної активності, ожиріння та генетичної схильності, що зазвичай супроводжується іншими серцево-судинними факторами ризику, такими як дисліпідемія, гіпертонія і протромботичні фактори. Ці фактори разом у людини називаються метаболічним синдромом, що передує цукровому діабету типу 2 [21].

1.2. Клітинні механізми розвитку хвороби

Інсулінорезистентність і дефіцит секреції інсуліну є основною клітинною основою розвитку діабету типу 2. Дія інсуліну полягає в зниженні рівня глюкози в крові та стимулюванні поглинання глюкози,

головним чином, клітинами м'язів і печінки, беручи участь в стимулюванні окислення глюкози і глікогенезу. Інсулін також відіграє важливу роль в контролі виробництва глюкози в печінці і пригнічує ліполіз - процес розщеплення жиру в жировій тканині. Ініціювання дії інсуліну відбувається шляхом його зв'язування з позаклітинним доменом субодиниці β в рецепторі інсуліну, що призводить до автофосфорилування декількох залишків тирозину у внутрішньоклітинному домені субодиниці β . Активація тирозинкіназою рецептора інсуліну потім направляє на фосфорилування залишки тирозину на субстрати 1 і 2 рецептора інсуліну (IRS-1 і IRS-2), shc та інші внутрішньоклітинні білки [22]. Отже, інсуліно-сигнальний каскад запускається, коли фосфотирозини цих білків зв'язуються з доменами SH2 на інших сигнальних киназах. Білки IRS переважно беруть участь в різних сигнальних шляхах поглинання глюкози, а також у синтезі глікогену. Вони також беруть участь в стимуляції синтезу білка, передаючи сигнали стимуляції росту та мітогенні сигнали інсуліна в ядро [23].

Наявність дуже високої і незвичної кількості ендогенного або екзогенного інсуліну для отримання нормальної біологічної відповіді є станом інсулінорезистентності. В м'язових, жирових і печінкових клітинах резистентність до ендогенного інсуліну компенсується високими рівнями інсуліну в сироватці крові в поєднанні з нормальними або високими концентраціями глюкози в крові. Основною причиною діабету, гіпертонії та ішемічної хвороби серця є інсулінорезистентність [24,25].

Різні чинники навколишнього середовища і різні моделі способу життя беруть участь у розвитку інсулінорезистентності у людини. Непереносимість глюкози, гіперінсулінемія, дисліпідемія і гіпертонія входять в синдром інсулінорезистентності. Ці дефекти викликані мутаціями в гені рецептора інсуліну, які можуть включати зміни

кількості рецепторів, структури і функції передачі сигналів, що призводить до резистентності до інсуліну. Високий рівень циркулюючих вільних жирних кислот збільшує вивільнення глюкози з печінки, зменшуючи видалення глюкози в скелетних м'язах, що призводить до інсулінорезистентності. Підвищені рівні запальних маркерів допомагають прогнозувати прогресування діабету типу 2 і серцево-судинних захворювань [26].

Жирова тканина відіграє важливу роль при інсулінорезистентності, виробляючи фактор комплементу В, адіпсін, білок, що стимулює ацетилювання. Крім того, жирова тканина допомагає в синтезі тригліцеридів, і вони також беруть участь в посиленні паракринної передачі сигналів [27].

Інсулінорезистентність є сильним предиктором діабету типу 2, який визначається як гіперінсулінемія за 10-20 років до постановки діагнозу захворювання. Основними її причинами при хворобі є дефекти окислення глюкози і синтезу глікогену в скелетних м'язах. Помічено, що при взятті адипоцитів у пацієнтів виявляється порушення інсуліно-стимульованого захоплення глюкози і, крім того, збільшується ліполіз. Зниження окислення глюкози через цикл жирних кислот у м'язах призводить до підвищення рівня циркулюючих вільних жирних кислот, що викликає інсулінорезистентність. Більш високі рівні вільних жирних кислот можуть також викликати резистентність до інсуліну за рахунок зниження печінкового кліренсу інсуліну і посилення глюконеогенезу [28].

Підвищена експресія цитокінів також може привести до інсулінорезистентності. Якщо фактор некрозу пухлини (TNF α) надмірно експресується у людей з ожирінням, він пригнічує фосфорилування рецептора інсуліну і субстрату рецептора інсуліну (IRS-1), що, в свою чергу, блокує сигнальний каскад інсуліну в жировій тканині [28].

Гібридний рецептор утворюється, коли відбувається злиття між рецепторами інсуліну і інсулінового фактора росту (IGF). Виявлено, що рецептор інсуліну негативно корелює з чутливістю до інсуліну *in vivo*, оскільки він має більшу спорідненість до інсуліноподібного фактора росту (ILGF), ніж до інсуліну. Недавні дослідження також показали, що інсулінорезистентність спричинена поганим харчуванням плода і післяпологовим харчуванням, що призводить до дисфункції β -клітин і інсулінорезистентність тканин і, таким чином, може бути виявлена за низькою масою тіла дитини при народженні. Відповідно до гіпотези «бережливого фенотипу», у цих людей більше шансів захворіти на діабет з початком діабету на більш пізніх етапах життя. Теорія «бережливого генотипу» передбачає, що менша вага при народженні дозволяє плоду більш ефективно накопичувати енергію і жир в несприятливому внутрішньоутробному середовищі, і це може бути генетично детерміновано [29,30].

1.3. Генетичні та середовищні чинники захворювання

Цукровий діабет типу 2 - це багатофакторне захворювання, спричинене взаємодією генетичних факторів і факторів навколишнього середовища. Сильна генетична складова його підтверджується сімейною агрегацією і моделями передачі. Інші фактори включають високий рівень конкордантності близнюків (60-100%) і високу поширеність в певних етнічних групах після обліку чинників способу життя. Роль факторів навколишнього середовища встановлена в популяціях, які генетично схожі, але мають різні умови життя [31].

Схильність до розвитку діабету внаслідок зміни способу життя людини можна пояснити гіпотезою «бережливого генотипу». Відповідно до цієї теорії, чинники у давніх людей, які сприяли відкладенню жиру в періоди переїдання, давали перевагу у виживанні в наступні періоди поневірянь і, можливо, голоду, що призводило до відбору генів резистентності до інсуліну. Однак ці фактори можуть бути

несприятливими для індивідуальної постурбанізації, призводячи до розвитку діабету під час нормального процесу старіння або з початком ожиріння. Отже відносна стійкість до поглинання глюкози в скелетних м'язах призводить до збільшення ожиріння, що сприяє патогенезу діабету та іншим метаболічним аномаліям [28].

Теорія «бережливого фенотипу» передбачає, що надлишок сучасного життя є основною причиною інсулінорезистентності (Hales and Barker, 2001). Ці надлишки приводять до перепрограмування вуглеводного обміну і подальшої дисфункції β -клітин і до інсулінорезистентності тканин. Відмінності в поширеності діабету типу 2 та його ускладнень між етнічними групами пояснюються формуванням набору певних генотипів у відповідь на різний еволюційний тиск [31].

1.4. Діагностичні показники хвороби та маркери ризику запалення

За даними ВООЗ (1999), критеріями оцінки ризику при лікуванні хворих на цукровий діабет є сукупність біохімічних показників, ліпідного обміну, показників артеріального тиску. Тест для діагностики діабету повинен включати зразок венозної плазми, який можна перевірити в акредитованій лабораторії. У недавньому звіті ВООЗ рекомендується використовувати глікований гемоглобін (HbA1c) в якості додаткового тесту для діагностики діабету (табл.1.1).

Найбільш вивченими маркерами запалення є фібриноген, С-реактивний білок (CRP), кількість лейкоцитів (WCC) і інтерлейкіни ІЛ-6. Всі ці маркери пов'язані з реакцією гострої фази і, отже, циркулюючими рівнями, що відображають поточний запальний стан людини, при цьому WCC і CRP є стандартними клінічними показниками запалення. Вони використовувалися в епідеміологічних дослідженнях для перевірки гіпотези «підвищений вихідне запалення пророкує ризик серцево-судинних захворювань». Мета-аналіз проспективних досліджень у здорових популяціях показав, що WCC, CRP і фібриноген є

предикторами ризику ішемічної хвороби серця. CRP є маркером ризику серцево-судинних захворювань [32].

Таблиця 1.1

Критерії оцінки ризику при лікуванні хворих на цукровий діабет

<i>Біохімічні показники</i>	Малий ризик	Макросудинний ризик	Мікросудинний ризик
Глікований гемоглобін, %	6,5	> 6,5	> 7,5
Глюкоза капілярної крові натще, ммоль/л	5,5	> 5,5	> 6,0
Прандіальна глюкоза капілярної крові, ммоль/л	7,5	> 7,5	> 9,0
<i>Показники ліпідного обміну</i>	Малий ризик	Достатній ризик	Високий ризик
Загальний холестерин, ммоль/л	< 4,8	4,8 – 6,0	> 6,0
Тригліцериди, ммоль/л	< 1,7	1,7 – 2,2	> 2,2
Холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ммоль/л	< 3,0	3,0 – 4,0	> 4,0
Холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л	> 1,2	1,0 – 1,2	< 1,0
<i>Артеріальний тиск, мм рт.ст.</i>	Малий ризик	Наявність ризику	
	< 130 / 80	> 130 / 80	

Зростаючі показники компонентів метаболічного синдрому у людей пов'язані з вищими рівнями запальних маркерів. У суб'єктів з IGT або IFG концентрація інтерлейкіну ІЛ-6 виявляється підвищеною порівняно з особами з нормальною толерантністю до глюкози. Маркери запалення пов'язані з резистентністю до інсуліну, але не з секрецією інсуліну.

Додаткові перехресні дослідження у нещодавно діагностованих або встановлених хворих на цукровий діабет типу 2 підтвердили, що маркери гострої фази, такі як CRP та ІЛ-6, у цих суб'єктів підвищені порівняно з суб'єктами контролю, які не мають діабету. У дослідженні Leinonen et al. (2003) усі маркери запалення, включаючи CRP, амілоїд А сироватки крові, секреторну фосфоліпазу А2 та ІЛ-6, розчинні молекули адгезії клітин), корелювали з резистентністю до інсуліну [1].

Критерії компенсації діабетичних ознак представлені в табл. 1.2.

Таблиця 1.2.

Критерії компенсації діабету

Показники крові	Критерії компенсації		
	добра	задовільна	погана
Глікемія, ммоль/л			
натще	4,4 – 6,1	6,2 – 7,8	> 7,8
після їжі	5,5 – 8,0	8,1 – 10,0	> 10,0
Глікований гемоглобін, %	< 6,5	6,5 – 7,5	> 7,5

Гіперглікемія призводить до порушень клітинного метаболізму через підвищене вироблення активних форм кисню та неферментативне глікилювання багатьох макромолекул, що призводить до змін клітинної структури і функції, утворення кінцевих продуктів глікилювання, яке, в свою чергу, підсилює метаболічні порушення, а також збільшує виробництво активних форм кисню за рахунок взаємодії зі специфічним рецептором. Це викликає зміни в структурі і біофізичних характеристиках базальної мембрани, що в подальшому викликає зміни проникності і розширення кровоносних судин [33].

Висока активність тромбоцитів посилює судинні ускладнення у діабетиків. Середній об'єм тромбоцитів є маркером, що показує функцію і активацію тромбоцитів. Змінена морфологія і функція тромбоцитів можуть відобразитися як фактор ризику мікросудинних і

макросудинних захворювань. Виявлений також тісний взаємозв'язок між кількістю лейкоцитів і компонентами метаболічного синдрому. Було показано, що ці аномалії помітно збільшують в'язкість крові, що несприятливо впливає на мікроциркуляцію, призводячи до мікроангіопатії [34].

Висока кількість лейкоцитів як одного з основних компонентів запального процесу сприяє прогресуванню атеросклерозу і серцево-судинних захворювань. Гематологічні індекси є важливими індикаторами для оцінки відмінностей в розмірі, кількості і зрілості різних клітин крові; вони важливі для діагностики та вибору стратегії лікування хворих на діабет пацієнтів [35].

Таким чином, основними причинами патофізіології цукрового діабету типу 2 є порушення секреції інсуліну через втрату функції бета-клітинами підшлункової залози та втрата дії інсуліну внаслідок інсулінорезистентності. Остання розвивається через відсутність фізичної активності, ожиріння та генетичної схильності, що супроводжується дисліпідемією, гіпертонією і протромботичними факторами. Ці фактори разом називаються метаболічним синдромом, що передує цукровому діабету типу 2. Основними причинами інсулінорезистентності є дефекти окислення глюкози і синтезу глікогену в скелетних м'язах, а також підвищена експресія цитокінів.

РОЗДІЛ 2

БІОХІМІЧНІ ТА ГЕМАТОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ДІАБЕТУ

2.1. Концентрація глюкози

У клітинному метаболізмі глюкози її надлишок зазвичай метаболізується через поліоловий шлях. Підвищення рівня глюкози в крові переважно впливає на еритроцити, ендотеліальні клітини судин і стінки капілярів, що призводить до мікросудинних ускладнень при цукровому діабеті типу 2 (ЦД2), включаючи ретинопатію, нефропатію і нейропатію. Гіперглікемія може призводити до судинних ускладнень з різних причин. Висока концентрація глюкози в крові або гіперглікемія можуть активувати кілька факторів, включаючи ядерний фактор, який, в свою чергу, збільшує експресію різних генів в ендотеліальних клітинах, макрофагах, що походять з моноцитів, і в клітинах судин гладеньких м'язів [36].

Інтенсивний контроль рівня глюкози може знизити ризик мікросудинних ускладнень у пацієнтів з ЦД2, хоча його вплив на серцево-судинні захворювання не визначений. Однією з найбільш важливих особливостей ЦД2 є гіперглікемія, яка впливає на гемоглобін і мембранні білки еритроцитів в результаті аномального глікилування, яке позитивно корелює зі зниженням проникності мембран.

2.2. Функціональні проби печінки

Печінка людини відіграє важливу роль у підтримці концентрації глюкози в крові як під час голодування, так і після прийому їжі. Збільшення продукції глюкози в печінці після глікогенолізу відбувається через втрату дії інсуліну на печінку. Ранні прояви станів, які характеризуються інсулінорезистентністю і виявляються раніше, ніж гіперглікемія натще, включають порушення зберігання та ліполізу тригліцеридів в чутливих до інсуліну тканинах, таких як печінка. У осіб з ЦД2 частіше зустрічаються відхилення в тестах функції печінки у

порівнянні зі здоровими людьми того ж віку. Амінотрансферази сироватки, лужна фосфатаза, білірубін, альбумін є найбільш поширеними маркерами. Амінотрансферази, включаючи аланінамінотрансферазу і аспартатамінотрансферазу, служать маркерами ушкодження гепатоцитів, вимірюючи концентрацію внутрішньоклітинних печінкових ферментів, які потрапили в кровотік. Альбумін і протромбін відображають синтетичну функцію печінки, тоді як лужна фосфатаза та γ -глутамілтранспептидаза діють як маркери жовчовивідних шляхів і холестази [37].

2.3. Глікований гемоглобін HbA1c

Значення глікованого гемоглобіну (HbA1c) в пацієнтів є відображенням середньозважених рівнів глюкози за останні три місяці. Підвищений рівень HbA1c тісно пов'язаний з довгостроковими мікросудинними ускладненнями; оцінка HbA1c використовується для моніторингу ефективних рівнів глікемії.

Нещодавні дослідження показали, що HbA1c можна використовувати для прогнозування серцево-судинного ризику у пацієнтів з ЦД2. Протягом останніх трьох десятиліть підвищений HbA1c пов'язаний з довгостроковим ризиком мікросудинних ускладнень. Нині оцінка HbA1c повсюдно використовується для моніторингу ефективного глікемічного контролю, що є наріжним каменем лікування діабету. В одному з недавніх досліджень випадок-контроль було показано, що підвищені рівні HbA1c можуть передбачати частоту серцево-судинних порушень [38].

2.4. Повний аналіз крові

У низці досліджень повідомляється про значну асоціацію рутинних гематологічних показників з діабетом типу 2. При цьому оцінювались рівні різних гематологічних показників, включаючи гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, концентрація глюкози, які надалі порівнювались з такими показниками в здорових людей. У результаті

продемонстрована наявність сильного зв'язку між синдромом інсулінорезистентності та серцево-судинними захворюваннями. Високий рівень перелічених гематологічних показників є сильним незалежним предиктором гострих серцево-судинних подій, включаючи інсульт та інфаркт міокарда [36].

Гемореологічні параметри, включаючи гематокрит, білки плазми крові, агрегацію еритроцитів та ступінь деформації еритроцитів, у хворих на діабет типу 2 часто порушуються, що призводить до збільшення в'язкості як плазми, так і цільної крові. Деформація еритроцитів - один із гемореологічних параметрів, який змінюється в діабетиків. Еритроцити у хворих на діабет зазвичай легше піддаються агрегації у порівнянні зі здоровими людьми. Надмірна агрегація еритроцитів є однією з найважливіших особливостей діабетиків із поганим глікемічним контролем [36].

2.5. Ліпідні профілі

Інсулінорезистентність пов'язана не тільки з гіперглікемією, але і з концентрацією ліпопротеїдів. Значний відсоток хворих на діабет має аномальний рівень ліпідів у сироватці крові. Типовими аномаліями, які часто спостерігаються в ліпідному профілі пацієнтів, є підвищений загальний рівень холестерину і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів та низький рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Відомо, що діабетична дисліпідемія є головною ознакою метаболічного синдрому, і, як виявилось, вона відіграє значну роль у патогенезі серцево-судинних захворювань, що стало основною причиною серцево-судинної захворюваності та смертності хворих на діабет другого типу. Підвищений ризик розвитку ішемічної хвороби серця спостерігався як у діабетиків, так і в осіб, які не страждають на діабет, але мають тригліцеридемію. Центральною характеристикою дисліпідемії у діабетиків є підвищений рівень тригліцеридів. Особливо багатий тригліцеридами ЛПНЩ і знижений рівень холестерину ЛПВЩ,

хоча концентрація холестерину ЛПНЩ у не діабетиків не відрізняється суттєво. Цю характерну ліпідну тріаду часто називають атерогенною дисліпідемією, яка зазвичай спостерігається у людей із передчасною ішемічною хворобою серця та розглядається як діабетична дисліпідемія. За даними Американської діабетичної асоціації (ADA), підвищений рівень тригліцеридів та знижений рівень ЛПВЩ є найкращими маркерами в пацієнтів із цукровим діабетом типу 2 [17].

2.6. С-реактивний білок

Фактори ризику серцево-судинних захворювань зазвичай впливають на функціонування більшості органів та їх систем, таких як серце, мозок, нирки та периферичні артерії. Нещодавно були введені нові маркери ризику серцево-судинних захворювань як предиктори серцево-судинної захворюваності та смертності. Одним з таких факторів є С-реактивний білок, який є прототипом білка гострої фази, що може прогнозувати серцево-судинну захворюваність та смертність у групах пацієнтів високого ризику, хворих на діабет. С-реактивний білок є чутливим маркером запалення, яке системно або локально може бути основою атеросклеротичного процесу, що призводить до пошкодження судинних кінцевих органів або зачіпає більшість судинних русел. Дійсно, незначне підвищення рівня цього білка в сироватці крові спричинює підвищений ризик пошкодження різних судинних русел, включаючи серце, мозок, нирки та нижні кінцівки [39].

С-реактивний білок є біохімічним маркером гострої фази при системному запаленні та відіграє важливу роль у патофізіології цукрового діабету типу 2. Це також один із нових незалежних факторів ризику серцево-судинних захворювань, і його можна використовувати як предиктор у деяких здорових популяціях. Це олігомерний білок, що належить до сімейства пентраксинів, бере участь у вродженому імунітеті для розпізнавання інфекції, у фіксації комплементу, модуляції активації

тромбоцитів, підвищенні активності лейкоцитів та елімінації клітинного сміття з місць активного запалення [39].

С-реактивний білок виробляється печінкою шляхом стимуляції іншими цитокінами, такими як інтерлейкін 1 і 6, та фактором некрозу пухлини. Високий рівень цього білка в сироватці крові спричинений ожирінням, резистентністю до інсуліну та непереносимістю глюкози, із збільшенням ризику тромботичних подій та пізнішим розвитком діабету. Існує встановлена залежність між таким білком та резистентністю до інсуліну. Вважають, що С-реактивний білок є запальною складовою процесу атеросклерозу в стінці артеріальної судини [39].

2.7. Інтерлейкін-6

Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) - це плеїотропний цитокін, що належить до сімейства ІЛ-6, до якого входять ІЛ-11, онкостатин М, циліарний нейротрофічний фактор, кардіотропін, подібний цитокінам, та фактор, що інгібує лейкемію, продукується ендотеліальними клітинами, макрофагами, адипоцитами та лімфоцитами. Він стимулює гемостаз і впливає на диференціювання Т- і В-клітин, а також стимулює ендотеліальні клітини до вироблення хемокінів (у комплексі з розчинним рецептором ІЛ-6). Більше того, він відіграє важливу роль у переході між гострою та хронічною запальною реакцією. Кілька досліджень виявили зв'язок між ІЛ-6 і патогенезом діабету 2 типу (Yudkin et al., 2000; Kristiansen and Mandrup, 2005). ІЛ-6 продукується багатьма типами клітин, включаючи ендотеліальні клітини, скелетні і гладеньких м'язів, острівкові клітини, мікрогліальні клітини, гепатоцити, астроцити, адипоцити і більшість клітин імунної системи [39].

2.8. Білок, що зв'язує жирні кислоти (FABP)

Білок H-FABP є білком з низькою молекулярною масою, задіяним у поглинання вільних жирних кислот міокардом. Він у великій кількості виявлений в цитоплазмі кардіоміоцитів і підвищується при пошкодженні міокарда. FABP допомагає транспортувати жирні кислоти в

кардіоміоцити і відіграє ключову роль в бета-окислювальній системі мітохондрій. Виявлено, що FABP є новим біомаркером, що пророкує розвиток цукрового діабету типу 2. У людей з порушенням регуляції глюкози спостерігається підвищений рівень циркулюючого FABP, причому його рівні пов'язані з метаболічним синдромом, який веде до підвищеного ризику діабету. FABP змінює продукцію запальних цитокінів і збільшення ефірів холестерину в макрофагах, які дуже схожі на адипоцити [40].

2.9. Гомоцистеїн

Гомоцистеїн визнаний можливим незалежним чинником ризику атеросклеротичного захворювання. Це сірковмісна амінокислота, що утворюється в результаті метаболізму амінокислоти метіоніну, яка оборотно перетворюється в гомоцистеїн в процесі трансметилування. Гомоцистеїн є незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань серед пацієнтів з діабетом і часто пов'язаний з синдромом інсулінорезистентності. Проспективні дослідження також припустили можливий зв'язок між підвищеним рівнем гомоцистеїну в плазмі і резистентністю до інсуліну. Одним з можливих способів, за допомогою яких підвищений рівень гомоцистеїну в плазмі може призвести до атеросклерозу, є запальні процеси [40].

Таким чином, підвищення рівня глюкози в крові впливає на еритроцити, ендотеліальні клітини судин і стінки капілярів, що призводить до мікросудинних ускладнень при цукровому діабеті типу 2, включаючи ретинопатію, нефропатію і нейропатію. Еритроцити у хворих на діабет зазвичай легше піддаються агрегації у порівнянні зі здоровими людьми. Амінотрансферази сироватки, лужна фосфатаза, білірубін, альбумін є найбільш поширеними маркерами ушкодження гепатоцитів. Підвищений рівень глікованого гемоглобіну HbA1c пов'язаний з довгостроковим ризиком мікросудинних ускладнень та використовується для моніторингу ефективного глікемічного контролю,

що є наріжним каменем лікування діабету. Високий рівень гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, глюкози в крові є сильним незалежним предиктором гострих серцево-судинних подій, включаючи інсульт та інфаркт міокарда. Висока активність тромбоцитів та збільшення їх середнього об'єму є маркером розвитку діабету. При діабеті висока кількість лейкоцитів як одного з основних компонентів запального процесу сприяє прогресуванню атеросклерозу і серцево-судинних захворювань. Надмірна агрегація еритроцитів є однією з найважливіших особливостей діабетиків із поганим глікемічним контролем. Значний відсоток хворих на діабет має аномальний рівень ліпідів у сироватці крові. Типовими аномаліями, які часто спостерігаються в ліпідному профілі пацієнтів, є підвищений загальний рівень холестерину і рівень ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів, низький рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), які є найкращими маркерами в пацієнтів із цукровим діабетом типу 2.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ЗМІН ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ТИПУ 2

Підвищений рівень глюкози в крові при цукровому діабеті типу 2 сприяє порушенню кров'яних клітин і їхніх показників. Глікемічний контроль є основним фактором запобігання розвитку діабетичних ускладнень. Рання нормалізація глікемії може пригнічувати патологічні процеси, що індукуються гіперглікемією, такі як підвищений окислювальний стрес і глікилювання клітинних білків і ліпідів. Тому вкрай важливо досягти поступової оптимізації рівнів глікованого гемоглобіну HbA1c - від 6,5% до 7% як довгострокової форми лікування, щоб знизити частоту макро- і мікросудинних ускладнень у хворих.

Лабораторні тести для моніторингу пацієнтів з цукровим діабетом та не діабетиків включали наступні показники: загальний аналіз крові, глікозильований гемоглобін (HbA1c), інсулін, параметри ліпідного статусу. Гемоглобін A1c являє собою середнє значення глікемії за останні 2-3 місяці у пацієнтів з діабетом. На основі значення HbA1c можна визначити розрахункове середнє значення глюкози.

Параметри гематологічних показників, таких як лейкоцити, еритроцити, тромбоцити та інші можуть дати уявлення про зміни, що відбуваються в організмі хворих. Аналіз цих параметрів сприяє спостереженню за розвитком дегенеративних ускладнень при діабеті. Лейкоцити є добре вивченим біологічним маркером запалення при серцево-судинних захворюваннях, а також при цукровому діабеті типу 2 і його ускладненнях. Вони можуть активуватися кінцевими продуктами глікилювання, ангіотензином II, окислювальним стресом при цукровому діабеті, спричиненим гіперглікемією.

При діабеті через підвищений рівень глюкози в крові кількість еритроцитів зменшується, тривалість їх життя скорочується, що

пов'язано з підвищеним ризиком прогресування мікроангіопатії. Можливі механізми включають зниження виживаності еритроцитів, гіпоксемію, зниження еритропоезу. Активовані тромбоцити і лейкоцити на ділянках ушкодженого ендотелію виділяють вазоактивні речовини, такі як серотонін, тромбоксан A₂, які викликають спазм судин і сприяють розвитку тромбу. Крім того, тромбоцити експресують численні молекули адгезії і ліганди, які сприяють взаємодії між тромбоцитами, лейкоцитами і ендотелієм шляхом прямої модуляції активності лейкоцитів (нейтрофілів, лімфоцитів) з фагоцитозом та окислювальним стресом. Пацієнти з ретинопатією мають значно вищий рівень HbA_{1c}, а також систолічний та діастолічний артеріальний тиск, ніж пацієнти без ретинопатії [41].

Підвищені рівні ліпідів в сироватці (загального холестерину, холестерину, ліпопротеїнів низької щільності) сприяють підвищенню ризику мікросудинних і макросудинних ускладнень у хворих на діабет. Низький рівень холестерину ЛПВЩ найчастіше спостерігається у пацієнтів з діабетом 2 типу; це один з факторів ризику серцево-судинних порушень. Ожиріння є основним фактором ризику розвитку інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу.

Мета нашого дослідження - визначити можливі зміни параметрів загального аналізу крові в залежності від глікорегуляції, а також інших факторів ризику у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу.

3.1. Матеріал і методи дослідження

Дослідження проведено за дизайном «випадок – контроль», спрямоване на визначення зв'язку параметрів загального аналізу крові і глікемічного контролю, а також інших факторів ризику (артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, ожиріння) у пацієнтів з цукровим діабетом типу 2.

Дослідження включало 205 осіб віком від 26 до 65 років різної статі, розподілених на дві групи. Перша група складалася з хворих на

цукровий діабет другого типу ($n = 105$; чоловіки - 55, жінки - 50), друга група – з осіб, що не страждають цим захворюванням ($n = 100$; чоловіки - 50, жінки - 50). Дослідження проведено в період з листопада 2020 року по березень 2021 року в біохімічній лабораторії Херсонської лікарні імені Тропіних. Усі випадки цукрового діабету були клінічно діагностовані спеціалізованим клініцистом. Пацієнти із захворюваннями нирок або печінки, гострими інфекціями та / або гематологічними захворюваннями із кількістю лейкоцитів більше $15000/\text{мм}^3$ із дослідження виключено.

Всі процедури в дослідженні проводилися відповідно до правил Гельсінкської декларації, схваленої Етичним комітетом Центру охорони здоров'я ВООЗ. Всі пацієнти підписали інформовану згоду на добровільну участь у дослідженні. Дані пацієнтів захищені і використовуються тільки з метою дослідження.

Критеріями виключення з дослідження були ендокринологічні захворювання, що впливають на метаболізм глюкози і ліпідів, гематологічні захворювання, системні захворювання, вагітність, гострі захворювання, дегенеративні захворювання нервової системи і злоякісні новоутворення. Наявність супутніх захворювань контролювалося за допомогою амбулаторної карти пацієнта.

Дані були зібрані на основі спеціально розробленої анкети для цього дослідження, яка включала демографічні дані, вік, стать, тривалість діабету, наявність супутніх захворювань (гіпертонія, ішемічна хвороба серця, дисліпідемія, інсульт). Анкета заповнювалася пацієнтами спільно з лікарем.

Антропометричні вимірювання

Були виконані антропометричні вимірювання, випробовувані були легко одягнені й босоніж. Маса тіла вимірювалася за допомогою напільних ваг. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували як масу тіла в кілограмах, поділену на зріст у метрах в квадраті. Будь-які значення ІМТ від 23,0-

24,9 кг/м² вважалися надмірною вагою, а більше 25,0 кг/м² - ожирінням (ВООЗ, 2000).

Вимірювання артеріального тиску

Вимірювання артеріального тиску (АТ) було виконано три рази після десятихвилинної зупинки за допомогою тонометра в мм рт. ст., оцінено середнє значення. Показники артеріального тиску, що перевищують або рівні 140/90 мм рт. ст., вважалися гіпертонією.

Збір крові

Зразки крові зібрані після нічного голоду тривалістю 12-14 годин. Дослідження зразків проводилося у відділенні лабораторної діагностики. Матеріалом була венозна кров, зібрана в вакуумні пробірки з антикоагулянтом EDTA (етилендіамінтетраоцтової кислоти). Для визначення параметрів глюкозного статусу використовувалися вакуумні пробірки без антикоагулянтів, але з гелевим сепаратором. У загальний аналіз крові включені: вміст гемоглобіну, лейкоцити, нейтрофіли, лімфоцити, моноцити, еозинофіли, базофіли. Величину HbA1c аналізували в гемолізованій цільній крові. Цільовим значенням для хорошого глікемічного контролю був гемоглобін A1c $\leq 7\%$ за ADA (7).

Статистичний аналіз

Первинні експериментальні дані виражені як середнє \pm стандартне відхилення або виражені в %. Середні значення перевірені на значимість з використанням тесту для парних вибірок, t-критерію Стьюдента і U-критерію Манна-Уїтні. Тест Хі-квадрат Пірсона використаний для порівняння категоріальних перемінних між експериментальною та контрольною групами. Значення вважалися статистично значущими, якщо $P < 0,05$.

3.2. Аналіз змін гематологічних показників у пацієнтів із діабетом порівняно з контрольною групою

Результати дослідження свідчать про те, що середні рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску є значно вищими у

пацієнтів із цукровим діабетом типу 2 в порівнянні з не діабетиками (контрольна група) ($P < 0,05$); показник індексу маси тіла несуттєво відрізнявся між двома групами (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

Демографічні показники та характеристики пацієнтів із цукровим діабетом типу 2 (ЦД2) та не діабетиків (контроль)

Параметри	Референтні значення	ЦД2, М ± m	Контроль, М ± m	P < 0,05
Середній вік, років	-	46,5 ± 4,5	47,8 ± 3,9	0,112
ІМТ (кг/м ²)	надмірна вага: 23,0 – 24,9; ожиріння: > 25,0	22,46 ± 1,4	21,8 ± 1,77	0,006
Систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	< 120	138 ± 3,2*	122,4 ± 3,2*	0,041
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	< 80	88,4 ± 1,62*	75,3 ± 1,8*	0,038
Дані представлені як середнє значення (М) ± стандартне відхилення (m); *p < 0,05, **p < 0,01.				

Середній вік діабетиків і здорових людей також відрізнявся несуттєво (відповідно 46,5 ± 4,5 та 47,8 ± 3,9). Значення гематологічних показників у діабетиків та не діабетиків наведені в таблиці 3.2. Середні значення гемоглобіну та еритроцитів достовірно зменшені ($p < 0,05$) в групі діабетиків порівняно з контрольною групою (11,79 ± 1,25 г / л та 4,30 ± 0,65 × 10⁶ / мл в діабетиків; 12,78 ± 1,97 г / л та 4,78 ± 0,86 × 10⁶ / мл для контрольної групи відповідно).

Таблиця 3.2

Гематологічні показники лабораторного аналізу

Показники	Референтні значення	Пацієнти з діабетом 2	Контроль	НСР ₀₅
Гемоглобін, г/л	12 – 16	11,79±1.25	12,78 ± 1,97	0,028
Кількість еритроцитів, $\times 10^6$ / мл	чоловіки: 4,2 – 5,4 жінки : 4,6 – 6,19	4,30 ± 0,65	4.78 ± 0,86	0.055
Гематокрит, %	чоловіки: 37 – 47 жінки: 40 – 54	32.9 ± 2.23	35,8 ± 2,85	0,082
Ширина розподілу еритроцитів, %	11,0 – 14,0	15,58±3,2*	12,60 ± 2,68*	0,048
Кількість тромбоцитів, мл	140 – 440 $\times 10^3$ / мм	288,5±24,3*	235,3± 18,50*	0,018
Середній об'єм тромбоцитів	9,0 – 2,7	11,95±1,35*	10,07± 1,20*	0,017
Кількість лейкоцитів,мл	4 – 11 $\times 10^3$ /мм	8,0 ± 1,43*	6,82 ± 1,64*	0,023
Вміст нейтрофілів, %	40, 0 – 80, 0	50,12 ± 4,0*	44,3 ± 4,9*	0,036
Вміст лімфоцитів, %	20,0 – 40,0	42,9 ± 3,7*	36,1 ± 4,38*	0,032
Вміст еозинофілів,%	1,0 – 6,0	4,18 ± 0,66*	2,09 ± 0,45*	0,034
Вміст моноцитів, %	2,0 – 10,0	8,10 ± 0,85*	5,2 ± 0,76*	0,015
Вміст базофілів, %	< 1 – 2	0,90 ± 0,04*	0,40 ± 0,01*	0,034

Показник ширини розподілу еритроцитів суттєво збільшений ($p < 0,05$) в пацієнтів із цукровим діабетом типу 2 ($15,58 \pm 3,2$), порівняно з

контрольною групою ($12,60 \pm 2,68$). Для групи діабетиків середня кількість тромбоцитів ($288,5 \pm 24,3$) та середній об'єм тромбоцитів ($11,95 \pm 1,35$) були значно вищими, ніж для здорових осіб ($235,3 \pm 18,5$ та $10,07 \pm 1,20$ відповідно). Середня кількість лейкоцитів є достовірно нижчою ($p < 0,05$) в групі діабетиків ($8,0 \pm 1,43$), ніж у контрольній групі ($6,82 \pm 1,64$). Більше того, диференціальна кількість лейкоцитів у перерахунку на відсоток нейтрофілів ($50,12 \pm 4,0\%$), лімфоцитів ($42,9 \pm 3,7\%$), еозинофілів ($4,18 \pm 0,66\%$), моноцитів ($8,10 \pm 0,85\%$) та базофілів ($0,90 \pm 0,04\%$) також були значно нижчими в групі діабетиків порівняно з контрольною групою, значення якої становили відповідно $44,3 \pm 4,9\%$; $36,1 \pm 4,38\%$; $2,09 \pm 0,45\%$; $5,2 \pm 0,76\%$ та $0,40 \pm 0,01\%$ ($p < 0,05$) (таблиця 3.2).

Середнє співвідношення нейтрофілів/лімфоцитів ($1,21 \pm 0,07$) та співвідношення тромбоцитів/лімфоцитів ($6,64 \pm 0,5$) не суттєво відрізнялись для групи діабетиків порівняно з контрольною групою: $1,22 \pm 0,15$ та $6,61 \pm 0,3$ відповідно ($p > 0,05$).

Результати показали, що існує сильна залежність між збільшенням у крові рівня глюкози та рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові; таке збільшення може бути пов'язано з пошкодженням нирок. Зниження функції нирок у хворих на цукровий діабет може бути обумовлено кількома причинами, включаючи зміни швидкості виведення альбуміну з сечею, швидкості клубочкової фільтрації, та рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c).

Гіперглікемія - одна з основних причин прогресуючого ураження нирок. Тому слід обстежувати хворих на діабет періодично щодо нефропатії та регулярно контролювати рівень сироваткового креатиніну, сечовини крові та альбуміну сечі.

Результати дослідження показали збільшення середніх значень трансаміназ та лужної фосфатази. Важливим є контроль рівня цукру в крові для профілактики нефропатії.

Діабет асоційований з посиленням ліполізом, синтезом тригліцеридів та поглинанням печінкою вільних жирних кислот, з накопиченням печінкових тригліцеридів внаслідок резистентності до інсуліну.

Результати нашого дослідження показали зниження середніх значень концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів, гематокриту в діабетиків порівняно з контрольною групою. Дійсно, деякі морфологічні зміни еритроцитів присутні у хворих на цукровий діабет. Такі зміни включають анізоцитоз, пойкилоцитоз та гіпохромію; ці зміни можуть мати прямий вплив на функцію еритроцитів і можуть сприяти розвитку складної патології пацієнта. У неконтрольованих хворих на цукровий діабет типу 2 еритроцити зберігаються протягом усього свого життя в гіперглікемічному середовищі і, таким чином, піддаються низці змін, які, в свою чергу, впливають на їхні властивості та функції.

Анемія часто зустрічається у пацієнтів з діабетом через високий тягар хронічної хвороби нирок, глікозилювання білка мембрани еритроцитів та кілька інших дефектів, виявлених у діабетичної популяції.

Результати нашого дослідження продемонстрували, що рівні кількості лейкоцитів та диференціальних лейкоцитів (включаючи нейтрофіли, лімфоцити, еозинофіли, моноцити та базофіли) були незначно збільшені у пацієнтів із діабетом порівняно з контролем.

Існує взаємозв'язок між вмістом лейкоцитів та цукровим діабетом в результаті посилення медіаторів запалення. Запальні агенти, інсулін та компоненти крові людини формують критичний сигнал щодо будь-яких відхилень, які призводять до вторгнення сторонніх агентів та / або запалення. Ці останні фактори можуть стимулювати захисні механізми та сприяють зміні рівня показників крові, в тому числі середньої кількості лейкоцитів, середньої кількості тромбоцитів і відсотку фагоцитів.

Результати дослідження показали збільшення середніх значень кількості тромбоцитів, середнього об'єму тромбоцитів та ширини розподілу тромбоцитів у хворих на цукровий діабет порівняно з контрольною групою, що може бути обумовлено активацією тромбоцитів внаслідок дисфункції мікросудин. Результати нашого дослідження узгоджуються з іншими результатами, які показали, що в пацієнтів із цукровим діабетом спостерігається зміна функції тромбоцитів (підвищення їх кількості), що підвищує ризик розвитку судинних захворювань.

При цукровому діабеті типу 2 гіперглікемія порушує гематологічні показники і разом з добре визнаними факторами ризику може призвести до дегенеративних ускладнень. У нашому дослідженні не виявлено кореляції між лейкоцитами та параметрами глікорегуляції. Однак інші дослідження показали зв'язок між лейкоцитами та порушенням контролю глюкози. Хронічний запальний стан при цукровому діабеті через дію інсуліну на жирову тканину, м'язи та печінку сприяє диференціації та дозріванню лейкоцитів через прозапальні цитокіни.

У дослідженні, проведеному С. Ігасе, гемоглобін, гематокрит і в'язкість цільної крові були значно нижчими у пацієнтів з ретинопатією порівняно з суб'єктами без мікросудинних ускладнень [42]. Можливими механізмами зниження показників концентрації еритроцитів у діабетиків є структурні модифікації мембрани еритроцитів, зміни поверхневого електричного заряду, агрегація еритроцитів, що може призвести до вкорочення терміну їх життя.

3.3. Аналіз вмісту глікозильованого гемоглобіну в крові діабетиків

Значення глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) аналізували методом імуно-турбидиметричного інгібування (TINEA) з використанням гемолізованої повної крові. Цільовим значенням для хорошого глікемічного контролю був гемоглобін A1c $\leq 7\%$ за ADA (American diabetes association) [17].

За рівнем HbA1c (%). пацієнти були розділені на дві групи: регульована (HbA1c \leq 7) і нерегульована група (HbA1c $>$ 7 (табл.3.3).

Таблиця 3.3.

Порівняльний аналіз демографічних даних, кількості коморбідних захворювань у діабетиків з різним рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c)

	HbA1c \leq 7		HbA1c $>$ 7		t-критерій
	кількість (абс.)	%	кількість (абс.)	%	P
Разом	55	52,4	50	50,0	
Чоловіки	27	48,5	28	51,5	$> 0,05$
Жінки	28	55,4	22	44,6	$> 0,05$
Відсутність супутніх хвороб	60	57,2	45	42,8	
Наявність одного супутнього захворювання	56	53,0	49	47,0	$> 0,05$
Наявність двох і більше супутніх захворювань	51	47,9	54	52,1	$> 0,05$

За даними табл. 3.3, підвищений рівень глікованого гемоглобіну частіше спостерігався у чоловіків (51,5%), ніж у жінок (44,6%). Пацієнти з високим вмістом глікованого гемоглобіну в крові частіше мають два супутніх захворювання (52,1%) у порівнянні з пацієнтами з регульованим HbA1c (47,9%).

Таким чином, середні рівні систолічного та діастолічного артеріального тиску є суттєво вищими в пацієнтів із цукровим діабетом типу 2 в порівнянні з не діабетиками. Середні значення гемоглобіну та еритроцитів достовірно зменшені ($p < 0,05$) в групі діабетиків порівняно

з контрольною групою ($11,79 \pm 1,25$ г / л та $4,30 \pm 0,65 \times 10^6$ / мл в діабетиків; $12,78 \pm 1,97$ г / л та $4,78 \pm 0,86 \times 10^6$ / мл для контрольної групи відповідно). Показник ширини розподілу еритроцитів суттєво збільшений ($p < 0,05$) в пацієнтів із цукровим діабетом типу 2 ($15,58 \pm 3,2$), порівняно з контрольною групою ($12,60 \pm 2,68$). Для групи діабетиків середня кількість тромбоцитів ($288,5 \pm 24,3$) та середній об'єм тромбоцитів ($11,95 \pm 1,35$) були значно вищими, ніж для здорових осіб ($235,3 \pm 18,5$ та $10,07 \pm 1,20$ відповідно), що може бути обумовлено активацією тромбоцитів внаслідок дисфункції мікросудин. Середня кількість лейкоцитів є достовірно нижчою ($p < 0,05$) в групі діабетиків ($8,0 \pm 1,43$), ніж у контрольній групі ($6,82 \pm 1,64$). Диференціальна кількість лейкоцитів у перерахунку на відсоток нейтрофілів ($50,12 \pm 4,0\%$), лімфоцитів ($42,9 \pm 3,7\%$), еозинофілів ($4,18 \pm 0,66\%$), моноцитів ($8,10 \pm 0,85\%$) та базофілів ($0,90 \pm 0,04\%$) також були значно нижчими в групі діабетиків порівняно з контрольною групою, значення якої становили відповідно $44,3 \pm 4,9\%$; $36,1 \pm 4,38\%$; $2,09 \pm 0,45\%$; $5,2 \pm 0,76\%$ та $0,40 \pm 0,01\%$ ($p < 0,05$). Збільшення в крові рівня глюкози супроводжувалося збільшенням рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові, що може бути пов'язано з пошкодженням нирок. У діабетиків зафіксовано збільшення середніх значень трансаміназ та лужної фосфатази. Пацієнти з високим вмістом глікованого гемоглобіну в крові частіше мають два супутніх захворювання ($52,1\%$) у порівнянні з пацієнтами з регульованим HbA1c ($47,9\%$). Підвищений рівень глікованого гемоглобіну частіше спостерігався у чоловіків ($51,5\%$), ніж у жінок ($44,6\%$).

ВИСНОВКИ

1. Цукровий діабет є одним з найпоширеніших мультисистемних захворювань із мікро- та макроангіопатичними ускладненнями. Основними причинами патології цукрового діабету типу 2 є порушення секреції інсуліну через втрату функції бета-клітинами підшлункової залози та втрата дії інсуліну внаслідок інсулінорезистентності; останнє спричинено порушеннями окислення глюкози і синтезу глікогену в скелетних м'язах та підвищеною експресією цитокінів.
2. Найпоширенішими біохімічними маркерами ушкодження гепатоцитів при діабеті є підвищена концентрація в крові амінотрансферази сироватки, лужної фосфатази, білірубину, альбуміну. Важливими незалежними маркерами можливості виникнення гострих серцево-судинних порушень при діабеті є високий рівень гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, глюкози в крові.
3. Типовими аномаліями, які спостерігаються в ліпідному профілі пацієнтів, є підвищений загальний рівень холестерину і ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів, низький рівень ліпопротеїнів високої щільності; вони є найкращими маркерами в пацієнтів із цукровим діабетом типу 2.
4. Маркерами цукрового діабету типу 2 є високі концентрації С-реактивного білку; циркулюючого білку, що зв'язує жирні кислоти (FABP), гомоцистеїну. Останній є незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань серед діабетиків і часто пов'язаний з синдромом інсулінорезистентності.
5. Проведене нами дослідження показало, що пацієнти із цукровим діабетом типу 2 мають патологічно змінені гематологічні та біохімічні показники: достовірно зменшені концентрації гемоглобіну та еритроцитів, суттєво збільшені показники ширини розподілу еритроцитів, середньої кількості та середнього об'єму тромбоцитів, що

може бути обумовлено активацією тромбоцитів внаслідок дисфункції мікросудин.

6. Середня кількість лейкоцитів є достовірно нижчою ($p < 0,05$) в групі діабетиків ($8,0 \pm 1,43$), ніж у контрольній групі ($6,82 \pm 1,64$). Диференціальна кількість лейкоцитів у перерахунку на відсоток нейтрофілів ($50,12 \pm 4,0\%$), лімфоцитів ($42,9 \pm 3,7\%$), еозинофілів ($4,18 \pm 0,66\%$), моноцитів ($8,10 \pm 0,85\%$) та базофілів ($0,90 \pm 0,04\%$) також були значно нижчими в групі діабетиків порівняно з контрольною групою.

7. Збільшення в крові рівня глюкози супроводжувалося збільшенням рівня сечовини та креатиніну в сироватці крові, що може бути пов'язано з порушенням роботи нирок. У діабетиків зафіксовано збільшення середніх значень трансаміназ та лужної фосфатази.

8. Пацієнти з високим вмістом глікованого гемоглобіну (HbA1c) в крові частіше мають два супутніх захворювання ($52,1\%$) у порівнянні з пацієнтами з регульованим HbA1c ($47,9\%$). Підвищений рівень глікильованого гемоглобіну частіше спостерігався у чоловіків ($51,5\%$), ніж у жінок ($44,6\%$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Milosevic D., Panin V.L. Relationship between hematological parameters and glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients. *Journal of Medical Biochemistry*. 2019. Vol.38. P. 164–171.
2. Сліпецький Ю.Р. Про повне, невідкладне, безкоштовне забезпечення хворих на цукровий діабет технічними засобами. №22/098044-еп від 09 червня 2020 р. <https://petition.president.gov.ua/petition/98044>
3. Всесвітня організація охорони (ВООЗ), сайт. - Режим доступу: www.who.int/ru
4. Ткаченко В.І. Аналіз поширеності та захворюваності на цукровий діабет і його ускладнення серед населення України та у Київській області за 2004-2013 рр. / В.І. Ткаченко, Н.В. Видиборець, О.Ф. Коваленко // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2014. - №2. – С.177-182.
5. Hilali M., Tantane A., Rhajaoui M., Monfalouti H., Kartah B.E. Evaluation of biochemical parameters in type 1 and type 2 diabetics in Rabat District of Morocco. *Journal of Environmental Treatment Techniques*. 2020. Vol.8, No 3. P.1068 - 1074.
6. Zadhoush F., Sadeghi M., Pourfarzam M. Biochemical changes in blood of type 2 diabetes with and without metabolic syndrome and their association with metabolic syndrome components. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2015. Vol.20(8). P. 763-770.
7. Mathebula S.D. Biochemical changes in diabetic retinopathy triggered by hyperglycaemia: a review. *African Vision Eye Health*. 2018. Vol.77(1). P.439-450.
8. Генделека Г.Ф. Превентивна діабетологія. Одеса: ВМВ, 2013. 608 с.
9. American diabetes association (ADA). Available at. (Last accessed on June 15, 2017). <http://www.ndei.org> <http://www.diabetes.org>

10. Паньків В.І. Цукровий діабет: визначення, класифікація, епідеміологія, фактори ризику. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2013. №7 (55). С. 95-104.
11. Паньків В.І. Цукровий діабет, переддіабет і серцево-судинні захворювання. *Практична ангіологія*. 2007. № 1(6). С. 4-10.
12. Гончарова О.А. Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска. Харьков, Новое слово. 2010. 254 с.
13. Ignatiev S., Reva G.V., Pervov Y.Y., Kotsyurbii E.A., Yatsenko A.K. Morphological evaluation of the effectiveness of immune stimulating drugs in patients with diabetes and removable denture based on the analysis of biopsic material obtained from the oral mucosa. *Journal of Environmental Treatment Techniques*. 2020. Vol.8. P. 191-196.
14. Бондарь И.А. Генетические основы диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2013. №4. С. 11-16.
15. Кравчун Н.А. Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска. Харьков, Новое слово. 2010. 254 с.
16. Ewan E. Emerging risk factors collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*. 2010. Vol. 375 (9733). P. 2215-2222.
17. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36. P. 67–74.
18. Donaghue K.C., Wadwa R.P., Dimegio L.A., Wong T.Y., Chiarelli F., Marcovecchio M.L. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2014. Vol.15. P. 257–269.
19. Martin-Timón I., Sevillano-Collantes C., Segura-Galindo A., Del Cañizo-Gómez F.J. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: HAVe all risk factors the same strength? *World Journal Diabetes*. 2014. Vol.5. P. 444 – 470.

20. Adams-Huet B., Devaraj S., Siegel D., Jialal I. Increased adipose tissue insulin resistance in metabolic syndrome: relationship to circulating adipokines. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2014. Vol.12. P. 503–507.
21. Rutter M.K., Sullivan L.M., Fox C.S., Wilson P.W., Nathan D.M., Vasan R.S. Baseline levels and changes over time in body mass index and fasting insulin, and their relationship to change in metabolic trait clustering. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2014. Vol.12. P. 372–380.
22. Nolan C.J., Ruderman N.B., Kahn S.E., Pedersen O., Prentki M. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2015. Vol.64. P. 673 – 686.
23. Cavaghan M.K., Ehrmann D.A., Polonsky K.S. Interactions between insulin resistance and insulin secretion in the development of glucose intolerance. *Journal Clinical Investigation*. 2000. Vol.106. P. 329-340.
24. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: Where are we? *Diabetologia*. 2015. Vol.58. P. 886–899.
25. Корпачев В.В. Антропометрические, гормональные и биохимические маркеры метаболических фенотипов у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журнал*. 2016. № 1-2 (24). <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2945>
26. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001. Vol. 285. P. 2486 – 2497.
27. Сергієнко О.О., Єфімов А.С., Єфімов Д.А., Кривко Ю.Я. Діабетична нейропатія. 2003. Львів, Атлас. 212 с.

28. Alberti K., Zimmet P., Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetic Medicine*. 2006. Vol. 23. P. 469 – 480.
29. Сіренко Ю.М. Артеріальні гіпертензії при ендокринних захворюваннях. 2004. К., Четверта хвиля. 174 с.
30. Міжнародна Діабетична Федерація (IDF), сайт. – Режим доступу: <http://www.idf.org>
31. Dunger D.B., Petry C.J., Ong K.K. (2007). Genetics of Size at Birth. *Diabetes Care* 2007. Vol. 30. P.150-155.
32. Singh P.S., Zafar K.S., Kumar M., Yadav S.K. Risk of cardiovascular disease among diabetic patients in rural population of Central India. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2017. Vol. 5(4). P. 1563-1568.
33. Jenne C.N., Urrutia R., Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2013. Vol. 35(3). P. 254–261.
34. Malandrino N., Wu W.C., Taveira T.H., Whitlatch H.B., Smith R.J. Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes. *Diabetologia*. 2012. Vol.55, No1. P. 226–235.
35. World Health Organization (WHO). *Diabetes research*. Available at. (Last accessed on May 10, 2017). <http://www.who.int/diabetes/en/>
36. Щуплова И.С. Сравнительная характеристика антропометрических и клинических маркеров у больных классическим I и II типом сахарного диабета. *Актуальные вопросы антропологии*. 2008. Минск. Вып.3. С. 122-128.
37. Lewis G.F., Carpentier A., Adeli K., Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocrine Reviews*. 2016. Vol.23. P. 201-229.

38. Engstrom G., Smith J.G., Persson M., Nilsson P.M. et al. Red cell distribution width, haemoglobin A1c and incidence of diabetes mellitus. *Journal of Internal Medicine*. 2014. Vol.276. P. 174–183.
39. Kappala S.S. Risk factors and blood borne-biochemical markers in type 2 diabetes mellitus. *University of Central Lancashire*. 2012. 253 p.
40. Cooks T., Fawwad A., Rizvi H.A., Alvi F. Role of platelet indices, glycemic control and hs-CRP in pathogenesis of vascular complications in type-2 diabetic patients. *Pakistan Journal of Medical Science*. 2013. Vol. 29, No1. P.152–156.
41. Ting D.S, Cheung G.C., Wong T.Y. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clinical Experimental Ophthalmology*. 2016. Vol. 44, No4. P. 260–277.
42. Irace C., Scarinci F., Scorcio V., Bruzzichessi D., Fiorentino R., Randazzo G. et al. Association among low whole blood viscosity, haematocrit, haemoglobin and diabetic retinopathy in subjects with type 2 diabetes. *British Journal Phthalmology*. 2011. Vol.95, No1. P.94–98.