ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
“ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН
ім. В. П. КОМІСАРЕНКА НАМН УКРАЇНИ”

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ОРЛЕНКО ВАЛЕРІЯ ЛЕОНІДІВНА

УДК 616.611–002–036.12–08:577.125.8:577.

ДИСЕРТАЦІЯ
ДІАБЕТАСОЦІЙОВАНІ ОСТЕОАРТРИТИ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ

14.01.14 – ендокринологія
222 «Медицина»

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

Науковий консультант **Тронько Микола Дмитрович,**
доктор медичних наук, професор, академік НАМН
член-кореспондент НАН України

Київ-2020

АНОТАЦІЯ

Орленко В.Л. Діабетасоційовані остеоартрити: патогенез, клініка, діагностика, лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія. – Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, 2019.

Дисертаційна робота присвячена присвячена комплексному клінічно-лабораторному вивченню факторів ризику, особливостей перебігу та патогенезу діабетасоційованих остеоартритів, розробці науково обґрунтованих критеріїв їх діагностики та оптимізації лікування цієї категорії пацієнтів на підставі вивчення клінічних, гормональних, імунологічних показників.

Для досягнення мети та виконання поставлених задач ми застосовували сучасні загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, імуноферментні, радіоізотопні, інструментальні та рентгенологічні методи досліджень. У дослідження було включено 556 пацієнтів (261 чоловіків та 295 жінок), хворих на цукровий діабет (ЦД) 1 та 2 типів. За даними проведених нами клінічних та інструментальних досліджень (УЗД та рентген суглобів), було встановлено, що діабетичні артропатії (ДА) виявляються з високою частотою як при ЦД 1 так і при ЦД 2 типу. Так, діабетасоційований остеоартрит (ДО) був діагностований у 426 осіб (195 чоловіків та 231 жінки) – у 76,6% хворих на ЦД обох типів. У відсотковому вираженні співвідношення чоловіків/жінок у групі з артропатією становило 45,8/54,2 %, у групі без артропатії – 50,8/49,2 % і не мало статистично достовірних відмінностей ($p > 0,3$), що свідчить про однорідність груп за гендерною ознакою. Для досягнення мети та адекватного оцінювання результатів дослідження статистичний аналіз було виконано окремо для груп пацієнтів з ЦД 1 (248 осіб) та 2 типів (308 осіб). У групу хворих на ЦД 1 типу з артропатіями увійшли 185 пацієнтів, контрольна група складалася із 63 осіб без ураження суглобів. Для хворих з ЦД 2

типу в основну групу включено 241 хворого, контрольна група сформована з 67 пацієнтів.

У переважної більшості хворих на ЦД обох типів було діагностовано 2-у стадію артропатії, тобто у патологічний процес були залучені невеликі дистальні або проксимальні суглоби кисті і один з великих суглобів. Початкові зміни в суглобах виявлено у 30,8% хворих на ЦД 1 типу і лише у 22,8% пацієнтів з ЦД 2 типу. Вперше встановлено, що характерною особливістю для хворих на ЦД обох типів є локалізація патологічного процесу саме у верхніх кінцівках. Установлено, що у хворих на ЦД 2 типу відсоток ураження дистальних та проксимальних міжфалангових суглобів кисті вищий (80,1% проти 62,1%), ніж у хворих на ЦД 1 типу. В результаті аналізу кількості уражених суглобів у кожного хворого виявлено, що у хворих на ЦД 1 типу переважає олігоартрит, а для хворих на ЦД 2 типу більш характерний поліартрит, трохи рідше трапляється олігоартрит. Моноартрит фіксується у незначної кількості хворих на цукровий діабет обох типів.

Середня сумарна кількість уражених суглобів у хворих на ЦД 2 типу була вірогідно вищою, ніж у пацієнтів з ЦД 1 типу ($t=4,88$, $p\leq0,001$). Таким чином, нами було довелено, що метаболічні зміни, характерні для ЦД 2 типу, є важливою складовою патогенетичних ланок, що призводять і до ураження суглобів. Проведено дослідження ймовірності розвитку ураження суглобів у пацієнтів з цукровим діабетом. Визначено найбільш значимі фактори ризику розвитку діабетичної артропатії у хворих на цукровий діабет: вік пацієнта, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c), індекс маси тіла (ІМТ) та тривалість основного захворювання: для ЦД 1 типу – вік пацієнтів – старше 35 років, рівень HbA1c – більше 8,0 %, ІМТ – вище 25,0 кг/м^2 та тривалість цукрового діабету – більше 28 років; для ЦД 2 типу: вік хворих – старше 61 року, рівень HbA1c – більше ніж 8,2 %, ІМТ – 27,9 кг/м^2 та тривалість діабету – понад 14 років. Модифікуючими факторами розвитку артропатії для хворих на цукровий діабет обох типів є рівень HbA1c та ІМТ.

Визначено за даними логіт-регресійної моделі, що у хворих з діабетасоційованими остеоартритами вірогідно частіше трапляються такі ускладнення цукрового діабету: полінейропатія, ангіопатія нижніх кінцівок,

ретинопатія, нефропатія ($p < 0,001$) незалежно від типу цукрового діабету. Одночасна наявність увсіх чотирьох ускладнень підвищує ймовірність розвитку ураження суглобів в 12,1 раза (OR=12,10; ДІ 4,00-36,58) у хворих на ЦД 1 типу та в 5,1 раза (OR=5,05; ДІ 2,68-9,51) у пацієнтів з ЦД 2 типу ($p < 0,001$), що обумовлює необхідність розширення діагностичних алгоритмів хворих на ЦД. У результаті проведеного ROC – аналізу встановлено, що у пацієнтів з ЦД 1 типу шанси розвитку артропатії збільшуються за наявності полінейропатії в 2,5 раза, ретинопатії в 2,8 раза. У пацієнтів з ЦД 2 типу шанси розвитку артропатії при наявності полінейропатії збішуються вдвічі та при наявності ретинопатії в 2,5 раза. Ми довели, що за умов наявності одночасно трьох хронічних ускладнень у хворого на цукровий діабет, а саме – полінейропатії, ангіопатії нижніх кінцівок, нефропатії, ретинопатії, необхідно проводити діагностику на наявність артропатій.

На основі синтезу проведених досліджень впливу гормонального статусу пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів на розвиток артропатії ми встановили, що найбільший вплив на розвиток патології суглобів у хворих на ЦД обох типів мають інсулін та лептин. Установлено, що середні рівні вмісту гормонів інсуліну та лептину в сироватці крові достовірно вищі за наявності артропатії, ніж за її відсутності, як у пацієнтів з ЦД 1 типу, та і у пацієнтів з ЦД 2 типу ($p < 0,05$). За допомогою логіт-регресійного аналізу окремо для пацієнтів з ЦД 1 і 2 типів установлено, що шанси виявлення артропатії підвищуються при підвищенні рівня інсуліну в 3,8 раза у хворих на ЦД 1 типу та в 2,6 раза при ЦД 2 типу. За наявності артропатії в групі пацієнтів з ЦД 1 типу рівень інсуліну вищий на 38,5%, ніж за її відсутності. Відповідний показник у групі пацієнтів з ЦД 2 типу становить 55,6%. У 72,4% (ЦД 2 типу) хворих з артропатією виявлено наявність інсулінорезистентності. Виявлено прямий кореляційний зв'язок інсулінорезистентності та наявності артропатії ($r=0,68$; $p <0,001$). У пацієнтів з ЦД 1 типу рівень лептину за наявності артропатії вищий на 43,8%, ніж за її відсутності. Відповідний показник у групі пацієнтів з ЦД 2 типу становить 53,7%. Установлено, що шанси виявлення артропатії підвищуються при збільшенні рівня лептину в 1,3 раза у хворих на ЦД 1 типу і в 1,2 раза у хворих на ЦД 2 типу. Ми виявили, що вже вже на початкових стадіях ураження суглобів рівень

гормону лептин достатньо високий у хворих на ЦД обох типів, що свідчить про безпосередній вплив лептину на ініціальний розвиток артропатій. У пацієнтів з ЦД 2 типу спостерігається зростання середнього значення лептину зі збільшенням стадії артропатії. Установлено, що при ЦД 2 типу рівень лептину відображає тяжкість артропатії. Середній рівень С-пептиду у групі пацієнтів з ЦД 1 типу має тенденцію до зниження за наявності артропатії, а у групі пацієнтів з ЦД 2 типу нижчий в 1,7 раза ($p < 0,05$). При дослідженні рівня остеокальцину встановлено, що у хворих на ЦД 1 типу з наявністю артропатії він був вищим на 53,9%, ніж у пацієнтів без артропатії. У хворих на ЦД 2 типу таких відмінностей не виявлено. Крім того, слід відмітити у хворих на ЦД 1 типу спостерігається значне підвищення його рівня вже на початковій – 1-й стадії артропатії ($p < 0,001$). Середній рівень кортизолу в усіх пацієнтів незалежно від типу та тривалості діабету статистично не відрізнявся.

Нами було встановлено вірогідне підвищення прозапальних цитокінів: інтерлейкіну-6 (IL-6), фактору некрозу пухлин – альфа (ФНП – альфа) та остеопротегерину (OPG) у хворих на ЦД 1 та 2 типів з артропатіями. У пацієнтів з ЦД 1 типу середній рівень показника IL-6 за наявності артропатії вищий на 52,1 %, ніж за її відсутності; у хворих на ЦД 2 типу – на 64,4 %. При аналізі цього показника залежно від стадії артропатії встановлено вірогідне підвищення IL-6 з кожною стадією захворювання у хворих на ЦД обох типів з артропатіями. Логіт-регресійні моделі з залежною змінною IL-6 та наявністю/відсутністю артропатії у якості незалежної змінної показали, що шанси на виявлення артропатії при підвищенні рівня показника IL-6 при ЦД 1 типу зростають в 1,5 раза, при ЦД 2 типу – в 1,3 раза. У обстежених пацієнтів з ЦД 1 типу середній рівень показника ФНП-альфа при наявності артропатії вищий на 44,5 %, ніж при її відсутності, при ЦД 2 типу – на 42,9 %. Встановлено відмінності середнього рівня показника ФНП-альфа в залежності від стадії артропатії. Шанси на виявлення артропатії при підвищенні рівня показника ФНП-альфа при ЦД 1 типу зростають в 1,7 раза, при ЦД 2 типу – в 1,8 раза. Установлено підвищення рівня остеопротегерину при ураженні суглобів як у хворих на ЦД 1, так і 2 типів. Рівень остеопротегеріну вірогідно зростав з підвищенням стадії артропатії у хворих на ЦД 1 та 2 типів. У хворих на ЦД 1 і 2

типів із збільшенням рівня остеопротегерину підвищується ризик виникнення артропатій. Для хворих на ЦД 1 типу шанси розвитку артропатії збільшуються при підвищенні рівня остеопротегерину в 1,45 раза а для пацієнтів з ЦД 2 типу в 1,49 раза. Достовірних логіт-регресійних моделей з показниками IL-1 та IL-6R у якості незалежних змінних та наявності/відсутності артропатії у якості незалежної змінної отримати не вдалося.

Ми дослідили вміст в сироватці крові хворих з діабетасоційованими остеоартритами одного із сучасних біохімічних маркерів деградації хряща – олігоматриксного білка хряща (COMP). За нашими даними, підвищення вмісту в сироватці крові COMP виявлено у хворих з артропатіями при ЦД обох типів (t=7,1, p=0,001; t=5,7, p=0,001 відповідно). Підвищення рівня COMP у цієї категорії хворих свідчить про порушення ремоделювання хрящової тканини з превалюванням процесів деградації. Установлено, що процес руйнування підвищується зі збільшенням стадії артропатії та збільшенням кількості суглобів, задіяних у патологічний процес. Збільшення рівня маркеру деградації хряща супроводжувалося більш явною клінічною симптоматикою, а саме – погіршенням функціональних можливостей хворих, збільшенням больового синдрому, збільшенням часу вранішньої скутості. Сильної сили прямий кореляційний зв'язок було виявлено між наявністю артропатії та індексом Лекена (r =0,76, p =0,001), шкалою ВАШ (r =0,88, p =0,001) та WOMAK (r =0,88, p =0,001). Таким чином, ми встановили, що підвищення рівня COMP у хворих з артропатіями при ЦД обох типів свідчить про руйнування хряща, а його рівень відображає вираженість клінічних симптомів діабетасоційованих остеоартритів. COMP може бути використаний як біохімічний маркер деструкції хряща у хворих на ЦД, а його рівень є відображенням клінічної активності артропатії. Ми дослідили та оцінили біохімічні ревматологічні показники у хворих на ЦД 1 та 2 типу з діабетасоційованими остеоартритами. Установили вірогідне підвищення показників, які характеризують ревматичні захворювання, а саме **С**- реактивного білка, ревматоїдного фактору (РФ), глобулінів, сечової кислоти (СК) у хворих на ЦД 1 та 2 типів з ураженнями суглобів. Для загальної групи дослідження виявлено прямий кореляційний зв’язок стадій артропатії та факторами

«антистрептолізин» (r=0,33; p < 0,01), «ревматоїдний фактор» (r=0,26; p < 0,05) і «С-реактивний білок» (r=0,43; p < 0,001). Установили, що у 88,9 ± 10,5 % хворих без артропатії тест на СРБ дав негативний результат, в той час як у 80,0 ± 6,3 % хворих з артропатіями тест був позитивний. Детальнішим аналізом визначено, що частка хворих з позитивним тестом на СРБ зростає з прогресуванням артропатії (r=0,51; p < 0,001). Ми вважаємо, що особливої уваги потребує вивчення зв'язку С-реактивного білка та артропатій у пацієнтів з ЦД 2 типу, враховуючи достовірне зростання позитивних тестів на СРБ (r=0,51; p < 0,001) при підвищенні стадії артропатії, навіть на малих вибірках. На перспективність дослідження також вказують достовірно вищі значення показників РФ та СРБ саме у групі пацієнтів з ЦД 2 типу, а також вплив фактору «тип цукрового діабету» 7,5 – 13,6 % (p < 0,05) на загальну дисперсію показників РФ та СРБ. За допомогою радіонуклідного методу у хворих на ЦД 1 та 2 типів ми вивчили стан артеріального кровотоку та венозного відтоку, наявність запальних процесів в колінних та гомілковоступневих суглобах. При проведенні радіонуклідних досліджень гемодинаміки нами встановлено, що у хворих на ЦД 1 типу з артропатіями порівняно з хворими на ЦД без ураження суглобів відсутні зміни кровотоку в судинах великого і середнього калібру а також артеріолах і капілярах нижніх кінцівок при наявності виражених порушень венозного відтоку (p < 0,001). Для хворих на ЦД 2 типу з ураженнями суглобів виявлено значне уповільнення швидкості кровотоку в судинах великого і середнього калібру, а також артеріолах і капілярах, що супроводжувалось порушенням венозного відтоку. Ми вивчили ефективность та стерпність нестероїдного протизапального засобу диклофенаку натрію при лікуванні діабетичних артропатій. Ми запропонували у хворих на ЦД використовувати диклофенак натрію коротким курсом та комбінувати ін'єкційні та таблетовані форми препарату. Оцінювання функціональних можливостей хворого, яка визначалася за індексом Лекена у балах показала вірогідне зниження всіх показників (наявність болі, максимальну відстань пересування, труднощі при підніманні та спусканні по сходах та ін.). Так, якщо при початковому огляді суглобів у більшості хворих мала місце виражена діабетична артропатія, яка проявлялася вираженим больовим синдромом, скутістю рухів,

обмеженням рухливості суглобів, запальним процесом суглобів, тяжкістю рухів, то в процесі лікування ці симптоми поступово зменшувались. Так в кінці лікування показники індекса Лекена зменшилися на 66,5%. Аналіз результатів показав вірогідне зниження больового синдрому через тиждень від початку лікування, виражений аналгетичний ефект терапії зберігався і за 15 днів від її початку. Побічних реакцій, які потребували відміни препарату не відмічалося. Крім того, при комбінованому застосуванні ін'єкційних і таблетованих форм протизапальний ефект досягається за значно коротший термін терапії (перший тиждень), що дає змогу скоротити термін прийому таблетованих НПЗП. А це має неабияке значення, адже ця група препаратів при тривалому використанні може спричинити низку побічних явищ (захворювання шлунка, нирок), що особливо небезпечно для хворих на цукровий діабет.

Ми дослідили комбінований хондропротектор, який містив 375 мг глюкозаміну гідрохлориду та 265 мг хондроїтин сульфату. Пацієнти приймали препарат по 2 капсули двічі на добу протягом 6 тижнів. Оцінка функціональних можливостей хворого у балах показала вірогідне зниження всіх показників (наявність болі, максимальну відстань пересування, труднощі при підніманнії та спусканні по сходах та ін.) на 6 тижні лікування, ($p<0,005$). Так, у кінці лікування показники індекса Лекена зменшилися на 48,5% у хворих на ЦД 1 типу та на 44% у хворих на ЦД 2 типу. Ранкова та денна (після відпочинку) скутість у суглобах також поступово знижувалась, досягши вірогідних відмінностей на 6-ому тижні лікування. Аналіз динаміки рівня глікемії протягом дня показав, що доза цукрознижувальних препаратів у хворих на ЦД на тлі прийому комбінованих хондропротекторів має бути збільшена на весь термін лікування орієнтовно на 10%. Це стосується як пероральних цукрознижувальних засобів, так і інсуліну.

Таким чином, при прийманні хондропротекторів необхідно контролювати цукор крові, у разі необхідності на період застосування хондропротекторів підвищувати дозу цукрознижувальних засобів.

Ми запропронували в комплексну терапію артропатій включити препарати вітаміну D та вивчили терапевтичну ефективность і стерпність препарату

альфакальцидолу у хворих на ЦД 1 та 2 типів з діабетичними артропатіями. Аналіз результатів показав вірогідне зниження больового синдрому через 3 місяці приймання препарату у хворих на ЦД 1 та 2 типів з діабетичними артропатіями ($p<0,05$; $p<0,001$ відповідно), що свідчить про виражений аналгетичний ефект альфакальцидолу. Альфакальцидол можна рекомендувати як ефективний засіб при лікування діабетичних артропатій.

Таким чином, ми розробили та довели ефективність запропонованої комплексної терапії артропатій у хворих на ЦД з урахуванням метаболічних особливостей, наявності ускладнень ЦД та мінімізації ризиків виникнення побічних ефектів, до яких надзвичайно чутливі хворі на ЦД.

Ми розробили алгоритм діагностики (клінічної, біохімічної та інструментальної) та лікування діабетичних артропатій залежно від типу ЦД, виділили основні диференційно-діагностичні критерії ДА у хворих на ЦД 1 та 2 типів. Результати дослідження впроваджено в науково-дослідну роботу споріднених вищих навчальних закладів України і в лікувальний процес первинної та вторинної ланки медичної допомоги.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетасоційовані остеоартрити, суглоби, артропатії, остеопротегерин, колагеназа, хондропротектори

ABSTRACT

Orlenko V.L. Diabetes-associated osteoarthritis: pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

The thesis for a Doctor of Medical Science degree in specialty 14.01.14 – endocrinology. – State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv, 2019.

The dissertation is devoted to a comprehensive clinical and laboratory study of risk factors, features of the course and pathogenesis of diabetic osteoarthritis, development of scientifically sound criteria for their diagnosis and optimization of treatment of this category of patients based on the study of clinical, hormonal, immunological indicators.

To achieve the goal and perform the tasks, we used modern general clinical, anthropometric, biochemical, enzyme-linked immunosorbent assays, radioisotope, instrumental and radiological research methods. The study included 556 patients (261 men and 295 women) with type 1 and type 2 diabetes. According to our clinical and instrumental studies (ultrasound and X-ray of the joints), it was found that diabetic arthropathy is detected with a high frequency in both type 1 diabetes and type 2 diabetes. Thus, diabetic-associated osteoarthritis was diagnosed in 426 people (195 men and 231 women) - in 76.6% of patients with both types of diabetes. In percentage terms, the ratio of men / women in the group with arthropathy was 45.8 / 54.2%, in the group without arthropathy - 50.8 / 49.2% and there were no statistically significant differences ($p > 0.3$), which indicates on gender homogeneity. To achieve the goal and adequately evaluate the results of the study, statistical analysis was performed separately for groups of patients with diabetes 1 (248 people) and 2 types (308 people). The group of patients with type 1 diabetes with arthropathy included 185 patients, the control group consisted of 63 people without joint damage. For patients with type 2 diabetes in the main group included 241 patients, the control group was formed of 67 patients.

The vast majority of patients with diabetes of both types were diagnosed with stage 2 arthropathy, ie small distal or proximal joints of the hand and one of the large joints were involved in the pathological process. Initial changes in the joints were found in 30.8% of patients with type 1 diabetes and only 22.8% of patients with type 2 diabetes. For the first time it was established that a characteristic feature for patients with diabetes of both types is the localization of the pathological process in the upper extremities. It was found that in patients with type 2 diabetes the percentage of lesions of the distal and proximal interphalangeal joints of the hand is higher (80.1% vs. 62.1%) than in patients with type 1 diabetes. As a result of the analysis of the number of affected joints in each patient, it was found that in patients with type 1 diabetes, oligoarthritis predominates, and for patients with type 2 diabetes, polyarthritis is more typical, oligoarthritis is slightly less common. Monoarthritis is recorded in a small number of patients with both types of diabetes.

The average total number of affected joints in patients with type 2 diabetes was probably higher than in patients with type 1 diabetes ($t = 4.88$, $p \leq 0.001$). Thus, we proved that the metabolic changes characteristic of type 2 diabetes are an important component of the pathogenetic links that lead to joint damage. A study of the likelihood of developing joint damage in patients with diabetes. The most significant risk factors for diabetic arthropathy in patients with diabetes mellitus were identified: age of the patient, HbA1c level, BMI and duration of the underlying disease: for type 1 diabetes - age of patients older than 35 years, glycated hemoglobin (HbA1c) level - more than 8.0%, body mass index (BMI) - higher 25.0 kg / m2 and duration of diabetes - more than 28 years; for type 2 diabetes: age of patients - over 61 years, HbA1c level - more than 8.2%, BMI - 27.9 kg / m2 and duration of diabetes - more than 14 years. HbA1c and BMI are modifying factors for the development of arthropathy for both types of diabetes mellitus.

It was determined from the logit-regression model that the following complications of diabetes are more likely to occur in patients with diabetes-associated osteoarthritis: polyneuropathy, angiopathy of the lower extremities, retinopathy, nephropathy ($p < 0.001$) regardless of diabetic type.

Simultaneous presence of all four complications increases the probability of developing joint damage by 12.1 times (OR = 12.10; CI 4.00-36.58) in patients with type 1

diabetes and 5.1 times (OR = 5.05; CI 2.68-9.51) in patients with type 2 diabetes (p <0.001), which necessitates the expansion of diagnostic algorithms for patients with diabetes. As a result of ROC - analysis, it was found that patients with type 1 diabetes increase the chances of developing arthropathy in the presence of polyneuropathy 2.5 times, retinopathy 2.8 times. In patients with type 2 diabetes, the chances of developing arthropathy in the presence of polyneuropathy are doubled and in the presence of retinopathy 2.5 times. We proved that in the presence of three chronic complications in a patient with diabetes, namely - polyneuropathy, angiopathy of the lower extremities, nephropathy, retinopathy, it is necessary to diagnose the presence of arthropathy.

Based on the synthesis of studies of the influence of hormonal status of patients with type 1 and 2 diabetes on the development of arthropathy, we found that the greatest influence on the development of joint pathology in patients with diabetes of both types have insulin and leptin. It was found that the average levels of insulin and leptin in the serum were significantly higher in the presence of arthropathy than in its absence, both in patients with type 1 diabetes and in patients with type 2 diabetes (p <0.05). Using logit regression analysis separately for patients with type 1 and type 2 diabetes, it was found that the chances of detecting arthropathy increase with an increase in insulin levels by 3.8 times in patients with type 1 diabetes and 2.6 times with type 2 diabetes. In the presence of arthropathy in the group of patients with type 1 diabetes, the insulin level is higher by 38.5% than in its absence. The corresponding figure in the group of patients with type 2 diabetes is 55.6%. Insulin resistance was detected in 72.4% (type 2 diabetes mellitus) of patients with arthropathy. A direct correlation between insulin resistance and the presence of arthropathy was found (r = 0.68; p <0.001). In patients with type 1 diabetes, the level of leptin in the presence of arthropathy is 43.8% higher than in its absence. The corresponding figure in the group of patients with type 2 diabetes is 53.7%. It is established that the chances of detecting arthropathy increase with an increase in leptin levels by 1.3 times in patients with type 1 diabetes and 1.2 times in patients with type 2 diabetes. We found that already in the initial stages of joint damage, the level of the hormone leptin is quite high in patients with diabetes of both types, which indicates a direct effect of leptin on the initial development of arthropathy. In patients with type 2

diabetes, there is an increase in the mean value of leptin with increasing stage of arthropathy. It was found that in type 2 diabetes leptin level reflects the severity of arthropathy. The average level of C-peptide in the group of patients with type 1 diabetes tends to decrease in the presence of arthropathy, and in the group of patients with type 2 diabetes is 1.7 times lower ($p < 0.05$). In the study of osteocalcin levels, it was found that in patients with type 1 diabetes with arthropathy, it was 53.9% higher than in patients without arthropathy. No such differences were found in patients with type 2 diabetes. In addition, it should be noted that in patients with type 1 diabetes there is a significant increase in its level at the initial - 1st stage of arthropathy ($p < 0,001$). The mean cortisol level in all patients, regardless of the type and duration of diabetes, did not differ statistically.

We found a probable increase in proinflammatory cytokines: interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and osteoprotegerin (OPG) in patients with diabetes mellitus type 1 and 2 with arthropathy. In patients with type 1 diabetes, the average level of IL-6 in the presence of arthropathy is 52.1% higher than in its absence; in patients with type 2 diabetes - by 64.4%. In the analysis of this indicator, depending on the stage of arthropathy, a probable increase in IL-6 with each stage of the disease in patients with diabetes of both types with arthropathy. Logit regression models with the dependent variable IL-6 and the presence / absence of arthropathy as an independent variable showed that the chances of detecting arthropathy with increasing levels of IL-6 in type 1 diabetes increase 1.5 times, in type 2 diabetes - in 1.3 times. In the examined patients with type 1 diabetes, the average level of TNF - alpha in the presence of arthropathy is higher by 44.5% than in its absence, in type 2 diabetes - by 42.9%. Differences in the average level of TNF - alpha depending on the stage of arthropathy were established. The chances of detecting arthropathy with an increase in the level of TNF-alpha in type 1 diabetes increase 1.7 times, in type 2 diabetes - 1.8 times. An increase in osteoprotegerin levels in joint lesions in both patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus has been established.

Osteoprotegerin levels probably increased with increasing stage of arthropathy in patients with type 1 and type 2 diabetes. Patients with type 1 and type 2 diabetes with an increased level of osteoprotegerin increase the risk of arthropathy. For patients with type 1

diabetes, the chances of developing arthropathy increase with an increase in osteoprotegerin levels of 1.45 times and for patients with type 2 diabetes by 1.49 times. Reliable logit regression models with IL-1 and IL-6R as independent variables and the presence / absence of arthropathy as an independent variable could not be obtained.

We investigated the content in the serum of patients with diabetes-associated osteoarthritis of one of the modern biochemical markers of cartilage degradation - oligomatrix cartilage protein (COMP). According to our data, an increase in the content of COMP serum was found in patients with arthropathy in diabetes of both types ($t = 7.1$, $p = 0.001$; $t = 5.7$, $p = 0.001$, respectively). The increase in the level of COMP in this category of patients indicates a violation of cartilage remodeling with the predominance of degradation processes. It is established that the process of destruction increases with increasing stage of arthropathy and increasing the number of joints involved in the pathological process. The increase in the level of the cartilage degradation marker was accompanied by more obvious clinical symptoms, namely, deterioration of the patients' functional capabilities, increase in the pain syndrome, and increase in the time of morning stiffness. A strong direct correlation was found between the presence of arthropathy and the Leken index ($r = 0.76$, $p = 0.001$), the VAS scale ($r = 0.88$, $p = 0.001$) and WOMAK ($r = 0.88$, $p = 0.001$). Thus, we found that an increase in the level of COMP in patients with arthropathy in diabetes of both types indicates the destruction of cartilage, and its level reflects the severity of clinical symptoms of diabetes-associated osteoarthritis. COMP can be used as a biochemical marker of cartilage destruction in patients with diabetes, and its level is a reflection of the clinical activity of arthropathy. We investigated and evaluated biochemical rheumatological parameters in patients with type 1 and type 2 diabetes with diabetes-associated osteoarthritis. We found a probable increase in the indicators that characterize rheumatic diseases, namely C-reactive protein, rheumatoid factor (RF), globulins, uric acid (UC) in patients with type 1 and type 2 diabetes with joint damage.

For the general study group, a direct correlation was found between the stages of arthropathy and the factors "antistreptolysin" ($r = 0.33$; $p < 0.01$), "rheumatoid factor" ($r = 0.26$; $p < 0.05$) and " C-reactive protein "($r = 0.43$; $p < 0.001$). It was found that in $88.9 \pm 10.5\%$ of patients without arthropathy the CRP test was negative, while in $80.0 \pm 6.3\%$ of

patients with arthropathy the test was positive. A more detailed analysis revealed that the proportion of patients with a positive CRP test increases with the progression of arthropathy ($r = 0.51$; $p < 0.001$). We believe that special attention should be paid to the study of the relationship between C-reactive protein and arthropathy in patients with type 2 diabetes, given the significant increase in positive tests for CRP ($r = 0.51$; $p < 0.001$) with increasing stage of arthropathy, even in small samples. The prospects of the study are also indicated by significantly higher values of RF and CRP in the group of patients with type 2 diabetes, as well as the influence of the factor "type of diabetes" 7.5 - 13.6% ($p < 0.05$) on the overall variance of RF and CRP. Using the radionuclide method in patients with type 1 and type 2 diabetes, we studied the state of arterial blood flow and venous outflow, the presence of inflammatory processes in the knee and ankle joints. When conducting radionuclide studies of hemodynamics, we found that in patients with type 1 diabetes with arthropathy compared with patients with diabetes without joint damage there are no changes in blood flow in vessels of large and medium caliber and arterioles and capillaries of the lower extremities in the presence of severe venous outflow disorders. 0.001). For patients with type 2 diabetes with joint lesions, a significant slowing of blood flow velocity in large and medium-sized vessels, as well as arterioles and capillaries was found, which was accompanied by venous outflow disorders. We studied the efficacy and tolerability of the nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac sodium in the treatment of diabetic arthropathy. We suggested that diclofenac sodium be used in patients with diabetes in a short course and a combination of injectable and tablet forms of the drug. Evaluation of the patient's functional capabilities, which was determined by the Leken index in points, showed a probable decrease in all indicators (the presence of pain, the maximum distance of movement, difficulty in ascending and descending stairs, etc.). Thus, if at the initial examination of the joints in most patients there was a pronounced diabetic arthropathy, which was manifested by severe pain, stiffness, limited joint mobility, joint inflammation, difficulty moving, then during treatment these symptoms gradually decreased. Thus, at the end of treatment, the Leken index decreased by 66.5%. Analysis of the results showed a probable reduction in pain within a week of treatment, the pronounced analgesic effect of therapy persisted for 15 days from its onset. No adverse

reactions requiring discontinuation of the drug were observed. In addition, with the combined use of injectable and tablet forms, the anti-inflammatory effect is achieved in a much shorter period of therapy (the first week), which allows you to reduce the duration of tablets NSAIDs. And this is very important, because this group of drugs with prolonged use can cause a number of side effects (diseases of the stomach, kidneys), which is especially dangerous for patients with diabetes.

We investigated a combined chondroprotector that contained 375 mg of glucosamine hydrochloride and 265 mg of chondroitin sulfate. Patients took the drug 2 capsules twice a day for 6 weeks. Assessment of the patient's functional capabilities in points showed a probable decrease in all indicators (pain, maximum distance, difficulty in ascending and descending stairs, etc.) at 6 weeks of treatment ($p < 0.005$). Thus, at the end of treatment, the Leken index decreased by 48.5% in patients with type 1 diabetes and by 44% in patients with type 2 diabetes. Morning and day (after rest) joint stiffness also gradually decreased, reaching probable differences at the 6th week of treatment. Analysis of the dynamics of glycemia during the day showed that the dose of antidiabetic drugs in patients with diabetes on the background of combined chondroprotectors should be increased for the entire duration of treatment by approximately 10%. This applies to both oral hypoglycemic agents and insulin.

Thus, when taking chondroprotectors it is necessary to control blood sugar, if necessary, for the period of use of chondroprotectors to increase the dose of hypoglycemic agents. We proposed to include vitamin D preparations in the complex therapy of arthropathies and studied the therapeutic efficacy and tolerance of alfacalcidol in patients with type 1 and type 2 diabetes with diabetic arthropathies. Analysis of the results showed a probable reduction in pain after 3 months of taking the drug in patients with type 1 and type 2 diabetes with diabetic arthropathy ($p < 0.05$; $p < 0.001$, respectively), which indicates a pronounced analgesic effect of alfacalcidol. Alfacalcidol can be recommended as an effective treatment for diabetic arthropathy.

Thus, we have developed and proven the effectiveness of the proposed complex therapy of arthropathies in patients with diabetes, taking into account metabolic features,

the presence of complications of diabetes and minimizing the risk of side effects to which patients with diabetes are extremely sensitive.

We have developed an algorithm for diagnosis (clinical, biochemical and instrumental) and treatment of diabetic arthropathy depending on the type of diabetes, identified the main differential diagnostic criteria for DA in patients with type 1 and 2 diabetes. The results of the research are introduced into the research work of related higher educational institutions of Ukraine and into the treatment process of primary and secondary health care.

Key words: diabetes mellitus, diabetic-associated osteoarthritis, joints, arthropathy, osteoprotegerin, collagenase, chondroprotectors

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці (*фахові видання*)*, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації*

1. Орленко В.Л. Хондропротектори у лікуванні діабетичних артропатій. Лікувальна справа. 2015;(1):24 – 28

2. Орленко В.Л. Артропатії у хворих на цукровий діабет: клінічні прояви, патогенетичні механізми (частина 1). Ендокринологія. 2016;21(3):239 – 247

3. Орленко В.Л., Павлюк С.Б. Застосування активного метаболіту вітаміну Д-форкалу у лікуванні хворих на цукровий діабет з артропатіями. Вісник проблем біології та медицини.2012;1(91):156-161 (*Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку*).

4 Orlenko V. Synytsa Y. Influence of asymptomatic hyperuricemia on the development of artropathy in patients with diabetes. The progressive researches "Science &Genesis". 2015;(1):37-42 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

5.Орленко В.Л. Артропатії у хворих на цукровий діабет: сучасні принципи лікування (частина 2). Ендокринологія. 2016;21(4):359-366

6.Тронько М.Д., Долженко М.М., Кушніренко С.В., Орленко В.Л., Поташов С.В., Шевчук О.О. Гіперурікемія – незалежний фактор прогресування хронічної хвороби нирок. Почки.2017;6(2):27-31 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

7.Орленко В.Л. Рівень прозапальних цитокінів у сироватці хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів з діабетичними артропатіями. Ендокринологія. 2019;.24(1):9-16

8.Орленко В.Л. Тронько М.Д., Єлізарова О.Т. Рівень інсуліну та лептину у хворих на ЦД 1 та 2 типу з діабетасоційованим остеоартритом. Міжнародний

ендокринологічний журнал.2019;15(2):80-87 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*

9.Єфімов А.С., Магомедов А..М, Орленко В.Л. Рівень глікозаміногліканів у сироватці крові та сечі хворих на цукровий діабет. Ендокринологія. 2002;7(1): 35-42 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*

10.Орленко В.Л. Застосування альфафоркалу у лікуванні хворих на цукровий діабет з артропратіями .Ендокринологія. 2008;13(1):76-82

11.Орленко В.Л. Застосування нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні діабетичних артропатій. Світ медицини та біології. 2010;1:114-118

12.Орленко В.Л. Застосування активних метаболітів вітаміну Д при лікуванні діабетичних артропатій. Світ медицини та біології. 2011;3:112-116

13. Орленко В.Л., Іваськіва К.Ю., Добровинська О.В., Гончар І.В. Дослідження особливостей функціонального стану ендотелію, структурного ураження магістральних артерій голови у хворих на цукровий діабет 2 типу з надлишковою масою тіла. Проблеми ендокринної патології. 2020; 1: 41-48 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*

14. Магомедов А.М., Івченко А.В., Орленко В.Л., Козуб Т.А. Метаболические нарушения соединительной ткани у больных сахарным диабетом при переломе длинных костей конечностей. Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва. 2012;13(1):67-71 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження та підготовці статті до друку)*

15.Магомедов А.М., Івченко А.К., Орленко В.Л., Козуб Т.А.Метаболические нарушения соединительной ткани экспериментальных животных с моделью сахарного диабета в сочетании с травмой длинных костей. Українській журнал

клінічної та лабораторної медицини. 2012;7(1):110-114 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів та підготовці статті до друку)*

16.Магомедов С., Лябах А.П., Орленко В.Л., Ивченко А.К., Выдыш И.А.,.Полищук Л.В. Биохимические изменения органической основы костной ткани и минерального обмена у больных с диабетической остеоартропатией стопы /Літопис травматології і ортопедії. 2013;1-2:29-31 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*

17.Орленко В.Л., Тронько М.Д. Клінічні та біохімічні маркери ураження суглобів у хворих на цукровий діабет. Запоріжський медичний журнал. 2020;22(3):309-315 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих, участь узагальненні результатів обстеження, статистична обробка матеріалу та підготовка статті до друку)*

18.Орленко В.Л., Тронько Н.Д., Болгарская С.В., Елизарова Е.Т. Гормонально-метаболические аспекты диабет-ассоциированных остеоартритов. Медицинские новости Грузии.2020;4(301):98-105 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*

19.Орленко В.Л Гормональні характеристики діабетасоційованих остеоартритів. Вісник проблем біології та медицини. 2020;2(156):138-143

20.Орленко В.Л., Тронько М.Д., Елизарова О.Т. Деякі ревматологічні показники у хворих з діабет-асоційованими остеоартритами.2020;25(1):42-48 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*

21.Орленко В.Л. Цитокінові ланки імунорегуляції діабетасоційованих остеоартритів. Клінічна та профілактична медицина.-2020;2(12):126-135

22.Орленко В.Л., Іваськіва К.Ю Остеопротегерин як можливий маркер діабетасоційованого остеоартриту. «ScienceRice: Medical Science» 2020; 3(36):25-32

(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)

23.Орленко В.Л. Тронько М.Д., Елизарова О.Т. Клінічні особливості та фактори ризику діабетасоційованих остеоартритів. Міжнародний ендокринологічний журнал.2020;16(2):130-137 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*

24.Орленко В.Л., Іваськіва К.Ю., Добровинська О.В. Маркери сполучної тканини у хворих з діабетичними артропатіями. World Science. 2020;6(58):45-54 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*

25. V. Orlenko, K. Ivaskiva, G. Zubkova Radionuclide diagnostics of joint injury in patients with diabetes Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2020;4(37):34-40 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*

Опубліковані праці апробаційного характеру:

26.Орленко В.Л., Синиця Ю. П., Іваськіва К. Ю. Рівень сечової кислоти у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу з артропатіями. Ендокринологія. - 2014. - Т. 19, № 4. - с. 330-331 *(Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналізі результатів, проведенні статистичної обробки матеріалу, підготовка тезі до друку).*

27.V. Orlenko, M. Tronko, O. Magomedov. Metabolic indicators of diabetes-associated osteoarthritis. Diabetologia. 2019; 62(1):1094 *(Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналізі результатів, проведенні статистичної обробки матеріалу, підготовка тез до друку).*

28.Орленко В.Л. Принципи лікування діабетичних артропатій та остеопатій. В: Матеріали Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу “Ліки та життя”. Київ; 2004, с.44-45

29.Орленко В.Л. Магомедов А.М., Ефімов А.С. Рівень глікозаміногліканів у сироватці крові та сечі хворих на цукровий діабет. Проблеми остеології. 2002;5(1-2):24-26 *(Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналізі результатів, проведенні статистичної обробки матеріалу, підготовка тез до друку).*

30.Орленко В.Л., Магомедов А.С. Рівень глікозаміногліканів у сироватці крові та сечі хворих на цукровий діабет В: Матеріали VII з’їзду ендокринологів України. Київ; 2007, с.167 (*Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналізі результатів, проведенні статистичної обробки матеріалу, підготовка тез до друку).*

31.Орленко В.Л., Єфімов Д.А. Принципи лікування діабетичних артропатій В: Матеріали VII з’їзду ендокринологів України. Київ; 2007, с.201 *(Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналізі результатів, проведенні статистичної обробки матеріалу, підготовка тез до друку).*

32.Славнов В.М., Болгарська С.В., Орленко В.Л. Радіонуклідна діагностика діабетичних остеоартропатій В: Матеріали VII з’їзду ендокринологів України. Київ; 2007, с.268 *(Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналізі результатів, проведенні статистичної обробки матеріалу, підготовка тез до друку).*

33.Орленко В.Л., Павлюк С.Б. Застосування нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні діабетичних артропатій. В:Матеріали І конгресу Асоціації ендокринологів України. Київ; 2007, с.50 *(Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналізі результатів, проведенні статистичної обробки матеріалу, підготовка тез до друку)*

34.Орленко В.Л. Застосування нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні діабетичних артропатій Ендокринологія. Матеріали ІІ конгресу асоціації ендокринологів України. Київ; 2012.с.79

35.Зубкова Г.А., Лучицький В.Є., Лучицький Є.В., Орленко В.Л.. Рибальченко В.М., Славнов В.М., Марков В.В. винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб радіонуклідної діагностики стану нирок і запальних процесів суглобів та /або кісток у хворих на цукровий діабет. Патент України №78707. 2013 березень 25 *(Особистий внесок – автор основної ідеї розробки способу, обстеження хворих і проведення статистичної обробки матеріалу, підготовка формули патенту, оформлення патенту).*

36.Орленко В.Л. винахідник; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб лікування діабетичної артропатії у хворих з підвищеною масою тіла. Патент України №78708. 2013 березень 25.

37.Орленко В.Л. винахідник; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб лікування діабетичних артропатій у хворих з підвищеною масою тіла. Патент України№124665.2018 квітень 25.

38.Орленко В.Л. винахідник; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб діагностики діабетичних артропатій у осіб з підвищеною масою тіла Патент України №118603.2017 серпень10.

Опубліковані праці, які додатково відображають наукові результати

39.Орленко В.Л. Патогенетическое обоснование применения бисфосфонатов при постменопаузальном остеопорозе. Травма. – 2014;15(1): 27-35.

40.Єфімов А.С., Орленко В.Л., Міхальчук Н. М. Вітамін Д у комплексному лікуванні хворих на цукровий діабет. Доповіді НАН України.2014; 9: 157-164 *(Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналізі результатів, проведенні статистичної обробки матеріалу, підготовка тез до друку).*

41.Орленко В.Л. Вплив комбінованих хондропротекторів на перебіг діабетичних артропатій. ДОМС. 2014; 1:114-118.

42.Тронько МД, редактор. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань. Київ: Бібліотека «Здоров'я України»; 2005. 312 с. Орленко В.Л.. Діабетична артропатія. с. 106-111. *(Особистий внесок – вивчення літератури, , узагальнення результатів, написання розділу).*

43.Славнов В.М., Марков В.В., Зубкова Г.А., Савицький С.Ю., Орленко В.Л. Радіонуклідна діагностика порушень кровотоку та остеоартропатій колінних суглобів у хвориїх на цукровий діабет. Український радіологічний журнал.2005;3:483-485 *(Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналізі результатів, проведенні статистичної обробки матеріалу, підготовка тез до друку).*

44.Орленко В.Л., Ефимов Д.А. Применение ЭМИ КВЧ в лечении диабетических артропатий. Физика живого. 2005;13(1):113-117 *(Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналіз результатів обстеження,статистична обробка результатів, підготовка статті до друку).*

45.Орленко В.Л. Застосування нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні діабетичних артропатій. Дайджест професійної медичної інформації, спецвипуск. 2010;11(12):31-33.

46.Орленко В.Л. Діабетичні артропатії: клінічні прояви та патогенетичні аспекти (огляд літератури та власні дослідження). Журнал НАМН України.2019;25(2):178-187

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 28

ВСТУП 30

РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СУГЛОБІВ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ (Огляд літератури) 41

1.1. Дослідження проблеми діабетичних артропатій в світі та Україні 41

1.2. Клінічні прояви та особливості перебігу артропатій у хворих на цукровий діабет 49

1.3. Вплив метаболічних порушень на хрящ та чинники патогенезу патології суглобів у хворих на ЦД 61

1.4. Методи діагностики патології суглобів у хворих на ЦД 78

1.5. Принципи лікування захворювань суглобів у хворих на ЦД 86

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ 96

2.1 Клінічна характеристика хворих 96

2.2. Методи досліджень 102

РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ УРАЖЕННЯ СУГЛОБІВ У ХВОРИХ НА ЦД 1 ТА 2 ТИПІВ 113

3.1. Характеристика клінічних проявів діабетасоційованих остеоартритів ... 113

3.2. Вивчення факторів ризику розвитку діабетичних артропатій 118

3.3. Полінейропатія, ретинопатія та ангіопатія нижніх кінцівок як маркери розвитку ураження суглобів у хворих на цукровий діабет 144

РОЗДІЛ 4 ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА МАРКЕРИ ДІАГНОСТИКИ ДІАБЕТАСОЦІЙОВАНИХ ОСТЕОАРТРИТІВ 167

4.1. Рівень деяких гормонів у хворих з діабетичними артропатіями 167

4.2. Рівень прозапальних цитокінів у хворих з діабетичними артропатіями.. 190

4.3. Рівень остеопротегерину у хворих з діабетичними остеоартрорпатіями……..... 202

4.4. Взаємозв'язки гормональних маркерів з факторами запалення і клініко-лабораторними показниками 219

4.5. Вміст олігоматриксного протеїну хряща як маркера руйнування хрящової тканини..... 238

4.6. Ревматологічна характеристика хворих з діабетичними артропатіями ... 247

4.7. Маркери обміну сполучної тканини у хворих з діабетичними артропатіями. 257

Висновки до розділу 4 262

РОЗДІЛ 5 ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС, ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ ТА ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ/ВІДСУТНОСТІ АРТРОПАТІЇ 267

Висновки до розділу 5 288

РОЗДІЛ 6 РАДІОНУКЛІДНА ДІАГНОСТИКА УРАЖЕННЯ СУГЛОБІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 292

Висновки до розділу 6 301

РОЗДІЛ 7 ТЕРАПІЯ УРАЖЕНИХ СУГЛОБІВ У ХВОРИХ НА ЦД 1 ТА 2 ТИПУ……..... 303

7.1. Застосування комбінованих хондропротекторів у хворих на цукровий діабет з артропатіями 303

7.2. Ефективність нестероїдних протизапальних засобів у хворих з діабетасоційованими остеоартритами 307

7.3.Активні метаболіти вітаміну D в комбінованому лікуванні діабетичних артропатій..... 311

Висновки до розділу 7 315

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ 319

ВИСНОВКИ..... 353

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ..... 357

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 359

ДОДАТКИ..... 412

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія
АДА – Американська діабетична асоціація
ВАШ – візуальна аналогова шкала
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГХ – гіпертонічна хвороба
ДА – діабетична артропатія
ДП – діабетична полінейропатія
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск
ЗХС – загальний холестерин
ІМТ – індекс маси тіла
ІРІ – імунореактивний інсулін
ІРС – інсулінорезистентний синдром
КПГ – кінцеві продукти глікозилювання
КПС – капіляроскопія
ЛП – ліпопротеїни
ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності
ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності
ОА – остеоартрити
РІА – радіоімунологічний аналіз
РВГ – реовазографія
САТ – систолічний артеріальний тиск
СК – сечова кислота
СРБ – С-реактивний білок
СС – серцево-судинні
ССЗ – серцево-судинні захворювання
СХК – субхондральна кістка
ТГ – тригліцериди
ФНП-α – фактор некрозу пухлин альфа

ЦД – цукровий діабет

ЧПК – час повного кровотоку

ЧШК – час швидкого кровотоку

AGEs – кінцеві продукти глікозування

COMP – олігоматриксний білок хряща

GP – глікопротеїни

HbA1c – глікозильований гемоглобін

HOMA-IR – гомеостатический індекс IP

IDF – Міжнародна діабетична федерація

NO – оксид азоту

OPG – олігоматриксний білок хряща

OR – відношення шансів

ДІ – 95 % довірчий інтервал

(R^2) – коефіцієнт детермінації регресійної моделі

(M) – середнє значення показника

(σ) – стандартне квадратичне відхилення від середнього

(m) – ±стандартна похибка

(F) – критерій Фішера

(t) – коефіцієнт Стьюдента

(χ^2) – Хі-квадрат

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

На сьогоднішній день цукровий діабет (ЦД) належить до глобальних медико-соціальних проблем. Це обумовлено не лише прогресуючим зростанням кількості хворих на ЦД, але й надзвичайно високим ризиком розвитку його ускладнень, які призводять до втрати працездатності, інвалідизації та передчасної смерті цієї категорії хворих.

Коморбідність є однією з найактуальніших проблем сучасної медицини. Наявність у пацієнтів остеоартриту (ОА) та цукрового діабету (ЦД) – одних з найбільш розповсюджених у світі неінфекційних хвороб доведена багатьма проспективними дослідженнями [318, 374, 471]. Нині ЦД належить до глобальних медико-соціальних проблем. Це зумовлено не лише прогресуючим зростанням кількості хворих на ЦД, а й надзвичайно високим ризиком розвитку його ускладнень, які призводять до втрати працездатності, інвалідизації та передчасної смерті цієї категорії хворих.

Одним із ускладнень цього захворювання є діабетичні артропатії (ДА), які при тривалому перебігу сприяють розвитку контрактур, обмеженню рухливості суглобів, супроводжуються хронічним больовим синдромом, що врешті знижує якість життя хворих та призводить до ранньої інвалідизації. Ураження суглобів у хворих на цукровий діабет є достатньо частим ускладненням. Так, за даними досліджень останніх років, більш ніж у 50% хворих на ЦД 1 та 2 типів діагностують артропатію, або діабетасоційований остеоартрит [389, 436, 534], проте відомі лише фрагментарні дослідження стосовно чинників та механізмів розвитку, клініки й діагностики цього ускладнення. Особливо багато питань стосується патогенезу ураження суглобів на тлі ЦД, адже розвиток діабетасоційованого остеоартриту є складним і багатогранним процесом [390, 396, 448]. Ще й до теперішнього часу існували суперечливі дані стосовно можливого впливу ЦД на структуру суглобів [250, 374, 500]. Лише дослідження останніх років переконливо показали вплив гіперглікемії, інших метаболічних чинників (гіперурікемії, дисліпедемії та ін.) та

гормонів (інсуліну, лептину, резистину, остеокальцину, адипонектину та ін.) на розвиток суглобових уражень у хворих на ЦД [334, 365, 496, 525].

У загальній популяції дегенеративно-дистрофічні ураження суглобів розвиваються переважно у хворих старших за 60 років [366, 425, 441]. Проте на тлі ЦД зміни в суглобах фіксуються значно раніше і можуть діагностуватися навіть у молодих людей [324, 383, 444]. ДА являють собою дегенеративний процес, що залучає хрящ, синовівальну мембрану та субхондральну кістку і розвивається на тлі тривалих метаболічних порушень та дисбалансу процесів біомеханічного стресу. Але найбільш вразливим, на думку багатьох дослідників, є саме хрящ [364, 393, 448]. Зміни в хрящі безпосередньо пов'язані зі змінами метаболізму в хондроцитах. Адже, єдиним енергетичним субстратом для хондроцитів є виключно анаеробно метаболізована глюкоза [252]. Хондроцити є гліколітичними клітинами, які експресують переносники глюкози (GLUT), особливо GLUT- 1, GLUT- 3, GLUT- 9. Вони здатні визначити концентрацію глюкози в синовіальній рідині, яка зазвичай є вищою, ніж в хондроцитах, та адаптувати експресію GLUT в умовах гіперглікемії [452, 371]. У пацієнтів з ДА ця здатність втрачається, рівень глюкози підвищується, потенційно маючи токсичний вплив на хондроцити. Відповідно, недостатнє надходження глюкози до хондроцитів, як при ЦД 1 типу, так і збільшення при ЦД 2 типу призводять до порушення інтенсивності ремодулюючих процесів та дегенерації хрящової тканини. Гіперглікемія через активацію поліолового шляху метаболізму глюкози та неферментативного глікозування білків може спричинити ушкодження м’язів та періартикулярних тканин [482, 520]. Таким чином, метаболічні процеси, які є наслідком гіперглікемії, є основними чинниками, що викликають характерні для ЦД ушкодження суглобів - артропатії, які останніми роками називають «діабетасоційованими остеоартритами».

Упродовж останнього десятиріччя йде активний пошук ранніх маркерів змін суглобових структур, за якими можна було б виявляти ознаки ураження тканин суглобів (синовіальної оболонки, хряща і субхондральної кісткової тканини) вже на початковій стадії захворювання, оцінювати ступінь ураження і давати прогноз та призначати адекватне лікування [226, 313, 349]. Зараз ведуться дискусії стосовно

структур суглоба, які задіяні в патологічний процес у хворих на ЦД. Багато років вважали, що саме навколосуглобові тканини, а не хрящ є основною мішенню ураження суглобів у хворих на цукровий діабет [446, 528]. Також висловлюється припущення, що субхондральна кістка зазнає змін насамперед у цієї категорії хворих, адже саме вона, оскільки має виражений кровоплин та іннервацію, є джерелом поживних речовин для хряща [394, 422]. Але останніми роками все більше праць, які доводять, що в патологічний процес залучені всі структури суглоба – хрящ, синовіальна рідина, субхондральна кістка [306, 530]. Тому вивчення чинників ризику, особливостей клінічної картини, механізмів формування та розроблення ранніх критеріїв діагностики й лікування уражень суглобів у хворих на ЦД є вкрай важливим і актуальним.

Зв'язок роботи з науковими програмами і темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт: «Розробити нові методи діагностики, лікування і профілактики цукрового діабету та його ускладнень з метою їх впровадження в практику" (2003-2005рр., номер держреєстрації 0103U000806); «Вивчити патофізіологічні особливості хронічних ускладнень цукрового діабету 1 та 2 типу і розробити диференційовані методи методи їх лікування і профілактики» (2004-2006 рр., номер держреєстрації 0104U003255); «Розробити методи діагностики і лікування хронічних ускладнень цукрового діабету з урахуванням їх патогенетичних особливостей» (2007-2009 рр., номер держреєстрації 0107U000618); «Удосконалити методи діагностики та патогенетичної терапії діабетичних ангіонейропатій з метою попередження їх прогресування» (2010-2012 рр., номер держреєстрації 0110U001188); «Вивчити деякі аспекти патогенезу хронічних ускладнень цукрового діабету та розробити алгоритм їх ранньої діагностики та лікування» (2013-2015 рр., номер держреєстрації 0113U002167); «Розробити алгоритми діагностики судинних ускладнень у хворих з підвищеною масою та ожирінням на тлі порушень вуглеводного обміну» (2016-2019 рр., номер держреєстрації 0114U000479).

Метою дисертаційного дослідження було комплексне клінічно-лабораторне вивчення факторів ризику, особливостей перебігу та патогенезу діабетасоційованих

остеоартритів, розробка науково обґрунтованих критеріїв діагностики та оптимізація лікування артропатій у хворих на ЦД 1 та 2 типів.

Завдання:

1. Вивчити частоту діабетичних артропатій та визначити основні чинники ризику ураження суглобів у хворих на цукровий діабет.
2. Вивчити особливості клінічного перебігу діабетичних артропатій залежно від типу ЦД.
3. Визначити можливу роль гормональних чинників, а саме - інсуліну, с-пептиду, лептину, остеокальцину, кортизолу в патогенезі діабетасоційованих остеоартритів.
4. Дослідити вміст різних цитокінів у крові хворих на ЦД 1 та 2 типів з діабетасоційованими остеоартритами залежно від типу ЦД та стадії артропатії: інтерлейкін-1 (ІЛ-1), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), рецептори до ІЛ-6 (S IL-6R), фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП – альфа), остеопротегерин (OPG).
5. Дослідити вміст олігоматриксного протеїну хряща (COMP) як маркера його ураження у хворих на ЦД 1 та 2 типів з артропатіями.
6. Визначити та оцінити біохімічні маркери обміну в сполучній тканині: гідроксипролін вільний та білково зв'язаний, колагеназу, глікозаміноглікани (ГАГ) у сироватці крові хворих на ЦД 1 та 2 типу з артропатіями.
7. Дати ревматологічну характеристику діабетасоційованих остеоартритів та оцінити роль сечової кислоти як можливого маркера ураження суглобів залежно від типу ЦД та ступенів тяжкості ураження суглобів.
8. Оцінити стан артеріального та венозного кровотоку, наявність запальних процесів у колінних та гомілковоступневих суглобах у хворих на ЦД 1 та 2 типів за допомогою радіонуклідного методу.
9. Розробити оптимальні схеми лікування діабетасоційованих остеоартритів, обґрунтувати індивідуальні підходи до терапії хворих з цією патологією та оцінити їхню ефективність.

Об'єкт дослідження – діабетасоційовані остеоартрити.

Предмет дослідження – функціональний стан суглобів у хворих на ЦД, показники ремоделювання хрящової, сполучної, кісткової тканин, гормональні та цитокінові ланки імунорегуляції діабетасоційованих остеоартритів.

Методи досліджень: загальноклінічні, біохімічні, рентгенологічні, інструментальні, імуноферментні, радіологічні, статистичні - параметричні та непараметричні.

Наукова новизна отриманих результатів

У роботі вперше проведене комплексне дослідження ураження суглобів у хворих на ЦД з визначенням факторів ризику, особливостей клінічного перебігу, патогенетичних чинників, виділенням діагностичних критеріїв діабетичних артропатій та методів їх лікування залежно від типу захворювання. Вперше описано фенотипічні особливості діабетасоційованих остеоартритів у хворих на ЦД 1 та 2 типів. Доведено, що прояви фенотипу діабетичних артропатій залежать від компенсації вуглеводного обміну, віку пацієнтів, тривалості захворювання та індексу маси тіла.

Проаналізовано комплексний вплив гормонального статусу пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу на розвиток ураження суглобів. Показано, що найбільш значущими гормонами, які мали вплив на розвиток та прогресування діабетичної артропатії у хворих на ЦД обох типів були інсулін та лептин, їх кількісний рівень відображав тяжкість ураження суглобів. Доведено, що гіперінсулінемія та гіперлептинемія є універсальними чинниками розвитку артропатій для хворих на ЦД обох типів.

Продемонстровано, що артропатії у хворих на ЦД 2 типу розвиваються на тлі інсулінорезистентності та зниженні секреторних можливостей β-клітин, про що свідчить зниження рівня С-пептиду, тобто артропатії у хворих на ЦД 2 типу є пізнім ускладненням основного захворювання.

Вперше встановлено, що для хворих на ЦД 1 типу з ураженнями суглобів характерне підвищення рівня остеокальцину, яке зумовлене компенсаторною активацію ремоделювання субхондральної кісткової тканини на тлі початкових змін в суглобах. Це підтверджує одну з основних гіпотез механізмів розвитку

діабетасоційованих остеоартритів, а саме – наявність ініціального порушення саме в субхондральній кістці, яке в подальшому призводить до поступового ураження всіх структур суглоба.

Вивчено цитокінові ланки імунорегуляції діабетасоційованих остеоартритів залежно від типу ЦД, виділено основні прозапальні цитокіни, а саме, ФНП – альфа, IL-6 та OPG, які можуть бути маркерами наявності та прогресування артропатії у хворих на цукровий діабет. Вперше було доведено, що найбільш значущим у розвитку патології суглобів у хворих на ЦД серед досліджених цитокінів був OPG; значне збільшення його рівня у хворих з артропатіями демонструє ознаки ураження субхондральної кістки у хворих з артропатіями.

Вперше було досліджено біохімічні ревматологічні показники у хворих на ЦД 1 та 2 типів з діабетасоційованими остеоартритами. Визначено основні ревматологічні показники, підвищення яких характерне для хворих з діабетичними артропатіями: С- реактивний білок, сечова кислота, ревматоїдний фактор, глобуліни. Показано, що вони можуть бути діагностичними критеріями ураження суглобів у хворих на ЦД та слугувати диференційно-діагностичними маркерами при встановленні діагнозу діабетичної артропатії. Установлено, що найбільш чутливим діагностичним маркером ураження суглобів у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу є сечова кислота. Ми довели, що безсимптомна гіперурикемія у хворих на ЦД 2 типу може зумовлювати і з великою вірогідністю слугувати діагностичним критерієм наявності метаболічного фенотипу остеоартриту виключно у хворих на ЦД 2 типу.

Вперше оцінено біохімічні показники, що відображають синтетичну та катаболічну фази метаболізму основних компонентів сполучної тканини – колагену та глікозаміногліканів у хворих з діабетасоційованими остеоартритами. Установлено, що у хворих на ЦД 1 та 2 типу з артропатіями підвищені показники, які віддзеркалюють виключно катаболічні процеси в сполучній тканині – коллагеназа та вільний гідроксипролін. Таким чином показано, що одним з провідних механізмів діабетичних артропатій є руйнування колагену, яке стимулюється підвищеними рівнями інтерлейкінів ІЛ-6, ФНП – альфа, OPG.

Вперше у хворих з діабетичним артропатіями було визначено рівень COMP – біохімічного показника, який відображає порушення цілісності хряща. Середні показники COMP достовірно збільшувалися з прогресуванням ураження та кількістю задіяних у запальний процес суглобів. Установлено пряму кореляційну залежність між наявністю артропатії та рівнем COMP. Ми довели, що однією з основних мішеней при розвитку діабетичних артропатій є саме хрящ, а COMP може бути використаний як біохімічний маркер деструкції хряща та відображення клінічної активності артропатії.

Вперше у хворих з діабетасоційованими остеоартритами проведено радіонуклідну ангіографію та радіонуклідну сцинтиграфію колінних та гомілковоступневих суглобів. На тлі наявності запальних процесів у суглобах виявлено особливості кровоплину залежно від типу ЦД. Так, для хворих на ЦД 1 типу характерне порушення венозного відтоку при збереженні кровотоку в судинах великого і середнього калібру а також в артеріолах і капілярах нижніх кінцівок, а для хворих на ЦД 2 типу з артропатіями виявлено комбіновані порушення як артеріального кровоплину, так і венозного відтоку.

Запропоновано удосконалені схеми лікування діабетичних артропатій з урахуванням особливостей вуглеводного обміну та можливого ураження органів мішеней у хворих на цукровий діабет, доведено їхню ефективність.

Практичне значення отриманих результатів

У роботі вперше наведеніо результати комплексного вивчення факторів ризику та патогенетичних механізмів формування суглобової патології у хворих на ЦД 1 та 2 типів, що дало можливість установити найбільш значимі діагностичні та прогностичні критерії розвитку артропатій у хворих на цукровий діабет і розробити алгоритм діагностики та лікування ураження суглобів залежно від типу цукрового діабету.

Установлено, що найбільш значущими модифікуючими факторами для профілактики та прогресування артропатії є HbA1c – 8% для хворих на ЦД 1 типу та 8,2% – для хворих на ЦД 2 типу, а також ІМТ – 25 кг/м^2 для хворих на ЦД 1 типу та 27,9 кг/м^2 – для хворих на ЦД 2 типу. Доведено, що наявність трьох з наступних

ускладнень ЦД: нефропатії, ретинопатії, полінейропатії, ангіопатії нижніх кінцівок є підставою для проведення діагностичних процедур щодо ураження суглобів, навіть за відсутності клінічної симптоматики артропатій.

Показано, що за наявності діабетичної артропатії в патологічному процесі задіяні всі структури суглоба, визначено діагностичні критерії які характеризують ураження різних структур суглоба. Маркером деградації хряща є підвищення рівня COMP, субхондральної кістки – підвищення рівня остеопротегерину та остеокальцину, ураження сполучної тканини – підвищення рівня гідроксипроліну та колагенази. У хворих на ЦД 1 типу більш характерне ураження субхондральної кістки з компенсаторним збільшенням маркерів синтезу кісткової тканини, тоді як у хворих на ЦД 2 типу превалюють метаболічні порушення, віддзеркаленням яких є підвищений рівень сечової кислоти. Безсимптомна гіперурікемія – один з основних маркерів ураження суглобів у хворих на ЦД 2 типу.

У хворих з діабетасоційованими остеоартритами необхідно звертати увагу на стан кровоплину в судинах нижніх кінцівок. Для хворих на ЦД 1 типу встановлено порушення венозного відтоку при адекватному кровоплину в судинах великого, середнього калібру, артеріолах та капілярах, тоді як у хворих на цукровий діабет 2 типу з ураженнями суглобів порушується – сповільнюється як артеріальний кровоплин, так і венозний відтік.

Показано ефективність застосування нестероїдних протизапальних засобів коротким курсом із застосуванням ін´єкційних та таблетованих форм.

Доведено, що застосування хондропротекторів при лікування діабетичної артропатії є ефективним, але потребує корекції цукрознижувальної терапії протягом усього курсу приймання цієї групи препаратів.

В комплексну терапію ДО слід включати активні метаболіти вітаміна D, що приводить до зменшення больового синдрому та покращення функціональних можливостей хворих.

Результати виконаної роботи дають змогу розробити протоколи з діагностики та лікування діабетичної артропатії в залежності від типу цукрового діабету, що

допоможе в ранній діагностиці ураження суглобів та удосконалення схем лікування діабетасоційованих остеоартритів.

Особистий внесок здобувача. Дослідження проведені на базі діабетологічного відділу ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМНУ» (керівник – доктор медичних наук, академік ЄфімовА.С. (2005-2013), з 2013 року на базі науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією (керівник – к.м.н., ст.н.сп. Орленко В.Л.); лабораторії радіології, з 2018 року – відділ репродуктивної ендокринології (зав. відділом – д.м.н. Лучицький Е.В); відділення функціональної діагностики та клініко – діагностичній лабораторії ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України" (директор – академік НАМН України, член-кор. НАН України, доктор мед. наук, проф. М.Д. Тронько), а також у лабораторії біохімії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (керівник – д.б.н., проф. Магомедов О.М.).

Безпосередньо автор здійснила інформаційно-патентний пошук та аналіз літературних даних за темою дисертації, самостійно визначила тему, мету та завдання дослідження, вивчила та узагальнила вітчизняну й зарубіжну літературу щодо етіології, патогенезу, діагностики та лікування уражень суглобів у хворих на ЦД 1 та 2 типів. Автор самостійно відбрала хворих і розподіла їх за групами, виконала загальноклінічні, антропометричні, біохімічні та гормональні дослідження. Дисертант особисто проаналізувала та узагальнила отримані результати, виконала статистичне оброблення даних із застосуванням сучасних статистичних програм, оформила дані власних досліджень у вигляді таблиць, рисунків і публікацій. Сформулювала висновки, обґрунтувала практичні рекомендації, підготувала до друку наукові праці, матеріали для виступів на науково-практичних конференціях. Отримані результати дослідження впроваджено в практику системи охорони здоров'я України. Співавторами наукових праць є науковий консультант і науковці, спільно з якими проведено дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал та основний творчий

доробок. Усі наукові узагальнення, положення, результати, висновки та рекомендації, написання і оформлення дисертації, автор виконала особисто.

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи оприлюднено та обговорено на науково-практичних форумах різного рівня: Пленумі Асоціації ендокринологів України (Львів, 2003., форма участі – усна доповідь); Науково-практиній конференції з міжнародною участю «сучасні принципи діагностики, профілактики та лікування захворювань кістково-м'язевої системи в людей різного віку (Київ, 20-22 жовтня., 2004., форма участі – усна доповідь); Міжнародному медико-фармацевтичному конгресу “Ліки та життя”(Київ,)); Четвертих Данилевських читаннях (Харків, 2005); VI Конгресі ендокринологів України (Київ, 2007); VII з’їзді ендокринологів України (Київ, 15-18 травня 2007 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез); I Конгресі Асоціації ендокринологів України «Новітні технології в діабетології» (Київ, 21-23 квітня, 2010., форма участі – усна доповідь); Науково-практиній конференції «Сучасні методи діагностики та лікування цукрового діабету (Київ, 25 листопада 2011., форма участі – усна доповідь); Міжнародному Медичному форумі, Науково-практиній конференції «Цукровий діабет. Актуальні проблеми діабетології» (Київ, 25-27 вересня 2012., форма участі – усна доповідь); Науково-практиній конференції «Новітні технології в діагностиці, профілактиці та лікуванні найбільш поширених ендокринних захворювань» (Львів, 25-26 жовтня, 2012., форма участі – усна доповідь); II Конгресі Асоціації ендокринологів України (Київ, 18-19 квітня, 2012., форма участі – усна доповідь, публікація тез); Пленумі Асоціації ендокринологів України (Київ, 2013); Науково-практичній конференції (Дванадцяті Данилевські читання «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології»), (Харків,14-15 березня 2013., форма участі – усна доповідь); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Ендокринна патологія у віковому аспекті» (Харків, 27-28 листопада 2014 р., форма участі – усна доповідь); VIII з’їзді Асоціації ендокринологів України (Київ, 20-22 жовтня 2014 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез); Науково-практичній конференції «Аналіз і пріоритетні питання ендокринологічної служби на сучасному етапі в Україні та

шляхи їх вирішення» (Львів, 2015); Науково-практичній конференції « Епідеміологія, профілактика, діагностика та лікування ускладнень цукрового діабету» (Київ, 21 жовтня 2016., форма участі – усна доповідь); Науково-практичній конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (Сімнадцяті Данилевські читання), (Харків, 1-2 березня 2018), IX зїзді ендокринологів (Харків, 2019); 55 конгрес EASD (Барселона, 17-20 вересня, 2019., форма участі – стендова доповідь, публікація тез); Науково-практичній конференції «Актуальні питання клінічної ендокринології» (Трускавець, 26-29 вересня, 2019., форма участі – усна доповідь) а також в рамках освітнього проекту асоціації ендокринологів України та ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» «Школа ендокринології» протягом 2016-2020 років.

Апробація результатів дисертації

За матеріалами дисертації опубліковано 46 наукових праць, у тому числі 25 статей у фахових наукових виданнях, затверджених МОН України (з них – 3 статті в іноземних виданнях та 21 в журналах, які входять до міжнародних наукометричних баз даних), 6 тез у матеріалах з'їздів, конгресів та науково-практичних конференцій. Матеріали дисертації використані у 1 навчально-методичному посібнику. Отримано 4 патенти на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена державною мовою на 430 сторінках машинописного тексту. Робота складається з анотації двома мовами (українською, англійською), вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів, 6 розділів власних досліджень, розділу узагальнення та аналізу результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку посилань та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 321 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 111 таблицями та 53 рисунками. Список використаних джерел містить 553 найменування, з них 221 кирилицею та 332 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ АСПЕКТИ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ, ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ СУГЛОБІВ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

(Огляд літератури)

1.1. Дослідження проблеми діабетичних артропатій в світі та Україні

Цукровий діабет в наш час залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності у зв'язку з прогресуючим ростом захворюваності та інвалідизації з щорічним накопиченням його важких ускладнених форм. Враховуючи темпи поширеності ЦД, експерти Всесвітньої діабетичної федерації прогнозують, що кількість хворих на ЦД до 2030 р. збільшиться в 1,5 рази і досягне 552 млн. осіб, в основному за рахунок хворих на ЦД 2 типу [359, 478]. На сьогодні в Україні зареєстровано більше 1 млн. 300 тис хворих на ЦД. При цьому фахівці вважають, що цей показник є лише вершиною айсберга, реальна кількість таких хворих перевищує 3-4 млн. осіб. Оскільки кількість хворих на ЦД кожні 10-15 років подвоюється, то можна говорити про глобальну епідемію цього захворювання [197].

Зі збільшенням тривалості життя хворих на ЦД на перший план виступає нова, надзвичайно важлива проблема – наростання тяжкості пізніх ускладнень захворювання з ураженням практично всіх органів і систем. Саме вони визначають якість життя, а нерідко й життєвий прогноз у таких пацієнтів Останнім часом в групу хронічних ускладнень ЦД все частіше включають патологічні зміни кістково-суглобового апарату [78, 275, 383, 476, 477]. Патологія суглобів, що відзначається при великому спектрі хвороб, залишається актуальною медико-соціальною проблемою у зв'язку з її поширеністю, неухильним зростанням захворюваності населення, значними соціально-економічними втратами суспільства, обумовленими прогресуючим перебігом більшості захворювань суглобів, високими показниками тимчасової непрацездатності, інвалідизації, а також значними витратами на відновлюване лікування цих хворих [9, 255, 538]. Так, за даними Litwic A. та

співавт. (2013), остеоартроз (ОА) зустрічається у кожного третього пацієнта у віці від 45 до 64 років і у 60-70 % – старше 65 років [381].

Захворювання суглобів є причинами низької якості життя, порушення працездатності, веде до інвалідизації великої кількості хворих на ЦД, що вимагає вчасного діагностування і прийняти відповідних заходів лікування [365]. Загальний стан проблеми суглобово-м'язових захворювань та цукрового діабету в Україні збігається із загальносвітовими тенденціями та характеризується зростаючим медико-соціальним тягарем цих поширених, хронічних захворювань, особливо серед старіючого населення [253].

Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини не належать до провідних класів хвороб відносно смертності населення, проте поширеність цієї патології в Україні у 2018 р. досягла 4 525 518 осіб, що перевищує поширеність новоутворень, деяких інфекційних та паразитарних хвороб і цукрового діабету разом взятих [45]. Значна поширеність хвороб кістково-м'язової системи, переважне виникнення їх у пацієнтів старших вікових груп і сукупність факторів ризику обумовлює можливість їх поєднання з іншими соціально важливими захворюваннями внутрішніх органів, такими як артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет, метаболічний синдром (МС) та інші. Так, до факторів ризику виникнення ОА відносять: жіночу стать, вік старше 50 років, надмірну масу тіла, ендокринні та метаболічні порушення, перенавантаження і травми суглобів [101,212].

За МКХ-10 артропатії (М00-М25) класифікуються [115]:

1) інфекційні артропатії (М00-М03) – спричинені мікробіологічними агентами:

- при прямому інфікуванні (піогенний артрит, інфікування при інфекційних та паразитарних хворобах;

- при непрямому інфікуванні – реактивні та постінфекційні артропатії;

2) запальні поліартропатії (М05-М-14) – ревматоїдний артрит, синдром Фелті, ювенільний артрит, псоріартрична артропатія, ентеропатична артропатя, подагра, специфічні артропатії – хвороба Кашина-Бека, не уточнений артрит,

алергічний артрит, а також артропатії при інших захворюваннях (М14); М14.2 – діабетична артропатія;

3) артрози (М15-М19) – остеоартроз первинний і вторинний, посттравматичний, неуточнений артрози;

4) інші ураження суглобів [115].

За даними Гуламова А.А. (2005), хронічні ускладнення діабету спостерігаються у переважної більшості обстежених (98,89 на 100 госпіталізованих) [36]. При цьому при тривалості захворювання менше 10 років найбільше число ускладнень реєструється у хворих на ЦД-2, при давності діабету більше 10 років – серед хворих на ЦД 1 типу (ЦД-1). При аналізі нозології супутніх захворювань встановлено, що найбільш розповсюдженими є захворювання серцево-судинної системи і хвороби органів травлення (69,68 та 47,51 на 100 хворих, відповідно). На третьому місці були хвороби кістково-м'язової системи і сполучної тканини, які зустрічалися з частотою 34,05 на 100 хворих). Частота захворювань хребта становила 26,21 на 100 хворих. При ЦД-1 в структурі супутніх захворювань хвороби кістково-м'язової системи займали 4 місце (17,75 на 100 госпіталізованих з ЦД 1 типу). При ЦД-2 захворювання кістково-м'язової системи і сполучної тканини посідали 3 місце і складали 40,70 випадків на 100 хворих) [36].

Таким чином, ураження кістково-суглобового апарату – одне з тяжких ускладнень ЦД. Діабетичні артропатії – це запальні або дегенеративно-дистрофічні зміни структурних елементів суглобів на тлі ЦД, які спочатку призводять до обмеження рухливості, а згодом – до розвитку контрактур. За даними зарубіжних авторів [98, 99], ураження суглобів у хворих на ЦД виявляють досить часто: у 58 % хворих на ЦД1 та у 24 % хворих на ЦД-2, проте відомі лише фрагментарні дослідження з питань розвитку, клініки та діагностики діабетичних артропатій [421, 459].

Відомо, що еволюція ЦД безпосередньо пов'язана з розвитком та прогресуванням специфічних діабетичних хронічних ускладнень [38]. Коморбідність може відбуватися за типом синтропії – ураження органів під впливом загальних патогенетичних чинників чи інтерференції – виникнення одного

захворювання під впливом іншого [309]. Тривалий час ведуться дискусії, чи є ураження суглобів у хворих на ЦД наслідком основного захворювання, чи артропатії – це супутні захворювання на тлі ЦД [24, 35, 190]. Виділяють специфічні ускладнення ЦД: діабетичну остеоартропатію (ДОАП) та синдром обмеження рухливості суглобів (ОРС) та ускладнення, які не є наслідком ЦД, але у хворих з цією патологією відзначаються частіше, ніж у загальній популяції, до них відносять і подагру [100]. Частота ДОАП (артропатії Шарко), за даними різних авторів, коливається в широких межах, належить до пізніх ускладнень ЦД і розвивається у хворих з тривалим, лабільним, недостатньо компенсованим перебігом захворювання [40, 124, 259]. Якщо Дянков Л. (1986) серед 1011 обстежених хворих на ЦД виявив остеоартропатію (ОАП) у 6,5 % випадків [46], то Shah M.K. та Hugghins S.Y. (2002) вважають, що ОАП зустрічається у 35 % хворих на діабетичну нейропатію [476].

За сучасними уявленнями, діабетична ОАП – це деструкція кістки і суглоба неінфекційного характеру, викликана діабетичною нейропатією [260, 277, 297]. Дєдовим І.І. ДОАП визначається як відносно безбольова, прогресуюча і деструктивна артропатія одного або кількох суглобів, що супроводжується неврологічним дефіцитом [39]. У 1999 р. Міжнародна робоча група по діабетичній стопі визначила ДОАП як деструкцію кістки і суглоба неінфекційного характеру, що викликана діабетичною нейропатією і проявляється раптовим та швидким остеолізом, множинними переломами, руйнуванням суглоба та деформуванням відповідного сегмента кінцівки [39]. Протягом останніх десятиріч ДОАП за частотою вийшла на перше місце серед усіх нейрогенних артропатій, що пов’язано як із зростанням кількості хворих на ЦД, так і значним збільшенням тривалості їх життя. Окрім медичних аспектів, що стосуються діагностики і лікування цього захворювання, ДОАП має серйозну соціальну значущість, оскільки близько 90 % пацієнтів з цією патологією складають особи працездатного віку [180].

Крім того, у хворих на ЦД зустрічаються варіанти неспецифічного ураження кістково-суглобового апарату.

Поширеність патології кістково-суглобового апарату складає у хворих на ЦД, за даними різних авторів, від 0,1 до 77,8 % [348, 423, 450]. Newman J.H. (1981)

представлено наступну класифікацію форм неінфекційних уражень кісток і суглобів при ЦД: остеопороз, гіперостоз, остеоліз, суглоб Шарко, патологічні переломи і спонтанні вивихи [409]. Серед патологічних змін кістково-суглобового апарату у хворих на ЦД також виявляють остеохондроз, деформуючий спондильоз, деформуючі артрити, артрози суглобів, ендокраніоз, п'яткову шпору, параартикулярну кальцифікацію, анкілози суглобів [17]. Reid J.L. та співавт. (2010) ОА був виявлений (обстежено 6299 дорослих пацієнтів) у 16,5 % жінок і 11,5 % чоловіків, при цьому кількість хворих збільшувалася з віком і була вищою серед жінок. У чоловіків не було виявлено зв'язку ЦД з ОА, у жінок поєднання діабету і ОА діагностували у віці від 35 до 54 років [445].

Cheng Y.J. та співавт. (2012) досліджували існування зв'язку між ЦД і формуванням артриту (n=76542) [273]. Автори проаналізували дані 4289 респондентів з діабетом і 69073 – без ЦД. Серед осіб з ЦД 48 % повідомили, що страждають на артрит (проти 20 % осіб без діабету), тобто захворюваність на артрит хворих з ЦД на 51 % вище. При цьому коефіцієнт захворюваності був найвищим в самій молодій віковій групі (18-44 роки), в якій про наявність артриту повідомили 22,7 % (проти 7,2 % у групі осіб без ЦД). Крім того, 55 % осіб з артритом і діабетом зазначили, що артрит обмежує їх фізичну активність (проти 39 % осіб з артритом без ЦД), тобто частота пов'язаних з артритом фізичних обмежень була на 21 % вищою в осіб з ЦД. Автори підкреслюють, що артрит може бути ще одним ускладненням діабету, на яке раніше не звертали належної уваги. Розвиток патологічного процесу має важливі негативні наслідки для хворих на ЦД, оскільки артрит у багатьох випадках призводить до обмеження фізичної активності і, таким чином, до погіршення якості життя [273].

На практиці, як вважають Редькин Ю.А. та Бахарев І.В. (2003), в одного пацієнта зустрічаються різні поєднання вищенаведених форм, що пов'язано із спільністю їх патогенетичних і реалізуючих факторів [163].

При ЦД найчастіше зустрічаються артралгії в ділянці суглобів стоп, нижніх кінцівок, зазвичай гомілковоступневих (10 % хворих), передплесно-плеснових (60 %), плесно-фалангових (30 %); рідше – колінних, кульшових [182]. Водночас, на

думку Michon F. (2012), найбільш актуальною вважається саме проблема ураження колінних і кульшових суглобів, оскільки гонартроз (ГА) і коксартроз (КА) є найбільш інвалідизуючими локалізаціями патологічного процесу [398].

Аналізуючи світові статистичні дані з приводу хвороб суглобів, переважна більшість дослідників вважає, що більше половини людства (55 %) представляють групи ризику, обумовлені поширеними захворюваннями опорно-рухової системи (остеохондроз, артроз, остеоартроз, остеопороз) з явною тенденцією до їх зростання [100, 332, 425, 441, 546]. Поширеність ОА збільшується з віком, при цьому очевидні статеві відмінності. Жінки хворіють на ОА майже в два рази частіше, ніж чоловіки. У жінок частіше спостерігається ураження колінних суглобів (гонартроз). Ураження кульшових суглобів (коксартроз) частіше зустрічається у чоловіків [427].

Поява артропатії у хворих на ЦД залежить від тривалості та ступеню компенсації захворювання (маніфестує через 4-6 років при рівні глікозильованого гемоглобіну 8,1-12,2 %) і корелює з іншими ускладненнями ЦД – ретинопатією, нефропатією [348, 426]. При цьому Лаврухіна А.А. (2004) доводить, що період від 40 до 59 років відповідає строку формування хвороби, розвитку і прогресу ускладнень ЦД і ОА, а період від 60 до 70 років відповідає терміну стабільного фінального перебігу захворювань [86]. Слід відмітити, що до недавнього часу ЦД не вважався чинником ризику розвитку ОА, якщо не рахувати значення ЦД в розвитку артропатій, що об’єднують не лише ОА, але й інші форми ураження суглобів (тугорухливість суглобів, артрити тощо) [81]. Роль ожиріння в розвитку ОА не викликала сумнівів, при цьому відзначалося саме підвищення навантаження на несучі суглоби, зокрема колінні; при цьому зв’язку надмірної маси тіла і розвитком КА не виявляли [291, 338]. Водночас, у хворих на ЦД старших 60 років відзначалося розвиток ОА проксимальних і дистальних міжфалангових суглобів кисті, що не несуть великого навантаження при надлишку маси тіла, що припускає участь й інших механізмів розвитку ураження суглобів. Вважають, що тривала гіперглікемія сприяє глікіруванню протеїнів і призводить до ураження суглобів [262]. З введенням у практику терміну «метаболічний синдром» стала зрозумілою асоціація МС з розвитком ОА, при цьому основними чинниками для формування цього порушення

визнано абдомінальне ожиріння і дисліпідемія, а також інсулінорезистентність і, як вищий її прояв, ЦД-2 [353, 545]. В наш час встановлено значення ЦД як незалежного чинника фактора (без ожиріння) в розвитку дегенеративно-дистрофічних змін суглобів (ДДЗС) [462, 493].

Racaza G.Z. та співавт. (2012) було встановлено, що ГА діагностується у 9 з 10 хворих на первинний ОА (n=859), при цьому у 13 % випадків має місце ЦД [85]. За даними Ray S. та співавт. (2011), ГА зустрічається у 30 % хворих на ЦД, часто поєднуючись з ураженням периартикулярних тканин і хребта [435].

За даними Головкіної Є.С. (2012), поліартроз виявлений у 98 % хворих на ЦД у порівнянні з хворими на ОА без супутніх захворювань (63 %) [32]. В той же час, наявність патології опорно-рухового апарату обумовлює обмеження рухової активності та, як наслідок, збільшення маси тіла, що є чинником розвитку метаболічного синдрому (МС) [238].

Проблемі ожиріння і пов'язаного з ним МС протягом останніх десятиліть присвячена значна кількість наукових досліджень, що зумовлено розповсюдженістю та прогресуванням даних патологічних станів [109, 238, 331]. Широка поширеність МС, що досягає 25 % в популяції дорослого населення, і збільшується з віком, є серйозною проблемою охорони здоров'я у світовому масштабі [373]. Виявлений тісний кореляційний зв'язок між індексом маси тіла (ІМТ) та частотою розвитку ЦД як у чоловіків, так і у жінок. Надмірна вага має місце у 90 % хворих на ЦД [240]. За даними дослідження Cicuttini F.M. та співавт. (жінок-близнюків середнього віку), збільшення маси тіла на 1 кг супроводжується збільшенням ризику риска розвитку гонартроза на 9-13 %, що акцентує увагу на потенційній важливості навіть незначного зниження ваги як превентивного оздоровчого заходу при ОА [279].

Як відомо, МС характеризується абдомінальним ожирінням, порушеннями вуглеводного обміну з розвитком ЦД-2, артеріальною гіпертензією, дисліпідемією, в основі розвитку яких лежить інсулінорезистентність (ІР) [232]. В наш час отримані дані про взаємозв'язок ОА з метаболічними порушеннями: наявність ознак МС у хворих на ОА асоціюється з більш важким ураженням хряща і рецидивуючими синовітами [102]. При цьому істотна увага приділяється ендотеліальній дисфункції,

виявлені взаємозв'язок між дисліпідемією і окислювальним стресом і ерозійними змінами в хрящі, асоціація МС з більше важким ураженням суглобового хряща у пацієнтів з ОА, ускладненим вторинним синовітом [79,85].

За даними Асфандиярової Н.С. та співавт. (2013), ДДЗС реєструються у 60 % хворих на ЦД-2: остеохондроз – у 68,9 %, коксартроз – у 18,9 %, гонартроз – у 52,7 %, артроз міжфалангових суглобів кисті – у 20,3 %. Серед осіб середнього і похилого віку ОА виявлений майже з однаковою частотою: у 60,3 % і 59,8 %, відповідно. ОА у хворих на ЦД-2 розвивається раніше, ніж в загальній популяції, але після 60 років ця відмінність нівелюється [5].

Оскільки ожиріння також є фактором ризику розвитку і прогресування ОА, тривають дослідження, що уточнюють конкретні механізми впливу надмірної ваги і ожиріння на розвиток і перебіг ОА опорних суглобів [387, 347, 529]. Актуальність проблеми ОА при МС зумовлена частим їх поєднанням, негативним впливом на якість і тривалість життя, поліморбідністю, що ускладнює підбір адекватної терапії, та необхідністю тривалого і високовартісного лікування [337, 529]. За даними Головкіної Є.С. та співавт. (2013), МС формується у 84 % хворих на ОА чоловіків і 65 % жінок [32], на що впливає тривалість маніфестації захворювання, поширеність і тяжкість перебігу суглобового синдрому, стадія хвороби, наявність синовіту і темпи прогресування патологічного процесу, які прямо співвідносяться з вираженістю інсулінорезистентності, з показниками адсорбційного глікемічного інтегрального критерію і глікемічного коефіцієнта міжфазної активності, з рівнями урикемії та ІМТ Кетле. Комбіновані порушення вуглеводного, ліпідного і пуринового обміну беруть участь в патогенетичних побудовах ураження колінних зчленувань (у формуванні остеофітозу, ентезопатий, змін менісків) [368].

Як вважають Anandacoomarasamy A. та співавт. (2009), ожиріння впливає на стан кістково-м'язової системи, сприяючи посиленню її патології, включаючи ОА, запальні захворювання суглобів, болі в нижньої частині спини, м'яких тканинах, що викликає зниження фізичної активності і працездатності пацієнтів [237].

Таким чином, аналіз даних літератури дозволяє зробити висновок, що ЦД є безперечним чинником ризику розвитку захворювань суглобів. При цьому тільки

поєднання кількох чинників визначає розвиток дегенеративно-дистрофічних змін суглобів: порушення кровообігу, глікіруваня білків, надлишок маси тіла, генетична схильність сприяють розвитку артропатій, які у хворих на ЦД формується раніше, ніж в загальній популяції.

1.2. Клінічні прояви та особливості перебігу артропатій у хворих на цукровий діабет

Артропатія при ЦД небезпечна тим, що, розвиваючись досить повільно і поступово, тривалий час може мати безсимптомний перебіг. Тільки з часом у хворого з'являється клінічна симптоматика, нерідко у вигляді контрактур суглобів. Так, рання стадія остеоартрозу (ОА), що включає набрякання і розволокнення колагенового каркаса, підвищення синтезу протеогліканів і матричних протеаз, зазвичай клінічно асимптомна [420].

Клінічна картина ускладнень з боку суглобів у хворих на ЦД різноманітна і подібна до змін при ревматичних ураженнях. Ураження суглобів у хворих на ЦД пов'язано з виникненням дегенеративно-дистрофічних змін в навколосуглобових структурах, судинах і кісткових тканинах [552].

В наш час встановлено, що при патології опорно-рухового апарату при ЦД значуще епідеміологічне значення мають остеоартроз і остеопороз [62]. Vestergaard P. (2014) вважає, що остеопороз (ОП) завжди присутній у хворих на ЦД. Патогенез ОП пов'язують з інсулінопенією, мікроангіопатією. Характерним є поєднання ОП з кальцифікацією судин, яка посилюється з наростанням вираженості ОП. У процесі кальцифікації судин беруть участь прозапальні цитокіни та порушення кальцій-фосфорного гомеостазу [516].

Остеоартроз – поширене гетерогенне захворювання, що частіше зустрічається в осіб похилого віку і характеризується вираженим больовим синдромом, порушенням функції суглобів і наявністю ознак запального процесу. Клінічні прояви ОА мають 15-20 % населення світу [287, 381]. Якщо в середині XX ст. ОА розглядався як досить локальний суглобовий процес з переважним ураженням

хряща, то сьогодні визначення формулюється більше широко, віддзеркалюючи характерну комплексну патологію. В наш час ОА розуміється як клінічно очевидна маніфестна хвороба, а не тільки як рентгенологічна знахідка в суглобі. Більше того, суглоб розглядається як орган, що реагує на патологічний процес всіма своїми структурами, в тому числі оточенням суглоба, хоча переважне ураження хряща – головна патологія хвороби [394, 495]. Наприклад, Aspden R.M. (2008) визначає остеоартрит як системну метаболічну хворобу, оскільки сьогодні існує багато доказів, що ОА не просто захворювання, пов'язане з порушеннями морфо-функціонального стану суглобів, а порушення обміну речовин, при якому розвиваються метаболічні розлади, сприяючі формуванню і прогресуванню системного патологічного процесу [246]. Як відомо, серед чинників ризику первинного ОА фахівці виділяють найважливіші з них: вік, стать, спадковість і особливості харчування, комплексний вплив яких супроводжується розвитком кістково-м'язових метаболічних порушень з ураженням кісток, хрящів, капсули суглобів і зв'язок, підвищенням схильності до ожиріння, а також розвитком м'язової слабкості та часто – периферичної неврологічної симптоматики [408, 289]. Першими проявами КА і ГА, незалежно від причин і механізмів їх розвитку, є біль, повна або часткова втрата функції суглобів, розлад біомеханічного стереотипу ходьба [169].

Погляди на поєднання ОА і ЦД мінялися з часом. Так, у роботах 1960-х років ЦД не розглядався як патологія, що обтяжує перебіг ОА. У 1990-х роках визначена роль глюкозтокосичності [280] і мікроангіопатії [261] в ураженні сполучної тканини (навколосуглобова тканина, зв'язковий апарат) і шкіри. На теперешній час доведений обтяжуючий вплив ЦД на перебіг ОА. Особливостями ОА у поєднанні з ЦД є виражена деградація хряща, периартикулярний запальний процес і зниження працездатності м'язів стегна [86]. У роботах Berenbaum F. (2012), Schett G. та співавт. (2013) вводиться новий термін: остеоартроз, що викликаний наявністю цукрового діабету (diabetes-induced osteoarthritis phenotype) [250, 252]. За даними когортного дослідження Schett G. та співав. (2013), ЦД 2 типу розглядається як предиктор важкого перебігу ОА [462].

На сьогодняшній день клінічні та імунологічні характеристики ОА, пов'язаного з діабетом, остаточно не встановлені. Для оцінки фенотипу діабет-асоційованого ОА, зв'язку його клінічних проявів з рівнем цитокінів, Ширинським І.В. та співавт. (2015) обстежено 78 хворих з генералізованим ОА [208]: 52 хворих дослідної групи (82,6 % – жінки), у яких клінічним проявам ОА не менше року передував ЦД-2 і 26 хворих на ОА (84,6 % – жінки) без ЦД. Встановлено, що клінічні прояви ОА у поєднанні з ЦД відрізняються від клінічної картини у хворих на ОА без ЦД, і характеризуються більшою масою тіла, більш вираженим рівнем болю в суглобах, збільшенням тривалості ранкової скутості, більшим рівнем зниження функції опорних суглобів і кисті, зниженням якості життя і більшою тяжкістю хвороби. Важкі прояви ОА властиві хворим з погано контрольованим ЦД, вимушеним приймати препарати інсуліну. У сироватці крові хворих на ОА у поєднанні з ЦД, на відміну від хворих ОА виявлено підвищення рівня прозапальних (IL-6, IL-18) і зниження вмісту протизапальних цитокінів (IL-10, адипонектин), і цей дисбаланс свідчить про більше виражене системне запалення у пацієнтів дослідної групи. Вміст IL-6 в сироватці крові корелює з вираженістю функціональних показників тяжкості ОА. Автори вважають, що ОА у поєднанні з ЦД є особливим субтипом ОА, і вимагає подальшого вивчення імунопатогенезу і розробки нових підходів до лікування [208].

Основними симптомами ОА (за Dieppe P.A., 1995) є [295]: «механічний» характер болю (виникає/посилюється при навантаженні на суглоб, затихає у стані спокою, вночі); ранкова скутість (< 30 хв); обмеження обсягу рухів; зниження функціональної здатності. Серед ознак захворювання автор називає больові точки по краю суглобової щілини (болючість при пальпації навколосуглобових тканин); появу щільних потовщень по краю суглобової щілини; грубі крепітації (клацання або заклинювання); помірні ознаки запалення (холодний випіт); обмеженість, болючість рухів; відчуття напруженості в суглобі; нестабільність (ознаки тяжкої деструкції кістки/суглоба) [295]. При тривалому процесі з'являються м'язова слабкість, деформація суглобів [323].

Біль в суглобі при ОА викликається багатьма чинниками [244]. Наприклад, біль в суглобі може бути пов'язаний з підвищенням внутрішньокісткового тиску через венозний застій: поєднання ОА і венозних порушень спостерігають майже у 50 % пацієнтів. Серед причин, що викликають біль, обговорюються периартикулярні ураження (розтягнення капсули, зміни з боку сухожиль і зв'язок), ущемлення періоста через розвиток остеофітів із стисканням нервових закінчень в цій області, міалгія [225, 457].

Важливе значення має і центральний ґенез болю з розвитком тривоги і депресії, які, у свою чергу, посилюють больовий синдром [340]. Leite A.A. та співавт. (2011) депресію спостерігали у 61,3 % хворих на ОА. Депресія, МС або окремі його компоненти впливають на інтенсивність больового синдрому і фізичний стан пацієнтів, що свідчить про необхідність вивчення і лікування супутніх захворювань у пацієнтів з ОА [376].

За даними Міцукової С.А. (2007), ОА на тлі ЦД має перебіг у вигляді поліартрозу не тільки зі стартовою, а й з ранковою скутістю, характеризується частотою і клініко-рентгенологічною тяжкістю ураження більшості кісткових зчленувань, поєднується з остеохондрозом хребта і спондилоартрозом, залежить від показників інсулінемії і HbA1/c у крові. ЦД-1 частіше асоціюється з розвитком тендовагінітів, ентезопатій і лігаментозу, ЦД-2 – гонартрозу і коксартрозу, остеокістозу і субхондрального склерозу, причому вираженість синовіту взаємопов'язана з ретинопатією і нефропатією, а ураження ентезисів – з периферійною полінейропатією і макроангіопатією [104].

Стронгіним Л.Г. та співавт. (2011) вивчений вплив ЦД-2 на перебіг суглобового синдрому у хворих з поєднаною патологією [181]. Обстежено 45 хворих на ЦД-2 і ГА та 45 хворих на ГА без супутнього ЦД, порівнянних за віком, статтю, тривалістю і стадією ГА, ІМТ. Встановлено, що ЦД-2 сприяє прогресуванню суглобового синдрому. Декомпенсація ЦД асоціюється з посиленням больового синдрому, вираженими функціональними і запальними змінами суглобів [181]. За даними Трифонової О.С. (2013), некомпенсована хронічна гіперглікемія у хворих з ОА колінних суглобів і ЦД-2 сприяє переважно розвитку вторинних запальних змін

[186]. При рівні HbA1c >10,5 % спостерігається важчий перебіг синовіту з периартикулярним запаленням у вигляді більшого ступеню синовіальної ексудації, проліферації синовіальної оболонки і набряку колатеральних зв'язок. Підвищення рівня HbA1c на 1 % сприяє прогресуванню запальних і деструктивних змін при ГА; при цьому тяжкість синовіту за даними УЗД зростає в 1,7 рази. Поганий контроль глікемії протягом доби обтяжує больовий синдром при ГА у хворих з супутнім ЦД-2. Інтенсивний біль в суглобах (>80 мм за ВАШ) асоціюється з рівнем глікемії натщесерце >8,5 ммоль/л і рівнем постпрандиальної глікемії >12,5 ммоль/л, але не має зв'язку з варіабельністю рівня глюкози крові [185]. Автор також вважає, що погіршення іннервації нижніх кінцівок послаблює больовий компонент алгофункціональних порушень. Проте, це не означає уповільнення прогресування ураження суглобів. При динамічній оцінці показників УЗД колінних суглобів виявлено прогресування деструкції хряща: початкове звуження суглобової щілини було виявлене у 26,7 % пацієнтів, а через 6 місяців відсоток пацієнтів із звуженням суглобової щілини склав 56,7 %. Також спостерігалася тенденція до зменшення висоти суглобового хряща: 1,1+0,2 мм початково і 0,99+0,2 мм через 6 місяців. Таким чином, погіршення іннервації нижніх кінцівок, незважаючи на зменшення больового компонента, обтяжує перебіг ОА, сприяючи посиленню деструктивних змін. Значна вираженість як клінічних, так і інструментальних характеристик діабетичної полінейропатії нижніх кінцівок, що початково відзначалася у пацієнтів з прогресуючими алгофункціональними порушеннями, доводить їх обтяжливий вплив на перебіг суглобового синдрому і прогресування деструктивних змін [184, 186].

За даними Головкіної Є.С. (2012), наявність ЦД суттєво впливає на інтегральний стан скарг хворих, що у перше чергу стосується стартової і ранкової скутості, а також кількості хворобливих суглобів, частота яких у хворих на ЦД виявилася відповідно у 1,5 рази, 2,2 рази і 1,4 рази більшою, ніж у хворих без ЦД [33]. У 55 % хворих з ЦД діагностовано тендовагініти і у 21 % – ентезопатії, тоді як у групі порівняння у 2 % і 3 %, відповідно. Частота розвитку реактивного синовіту в обох групах майже не відрізнялась (45 і 54 %). Автором зроблений висновок, що ЦД у хворих на ОА визначає число уражених суглобів у вигляді поліартрозу, не тільки

стартову, а й ранкову скованість, тяжкість залучення у процес хребта, колінних і кульшових зчленувань, що залежить від показників інсулінемії та HbA1/c в крові. Розвиток ГА и КА частіше спостерігається при ЦД-2, який є більш агресивним фактором відносно ураження кульшового суглобу, тоді як ЦД-1 переважно у хворих ГА викликає появу тендовагінітів і ентехопатій, а вираженість синовіту у таких випадках пов'язана з діабетичною макро- і мікроангіопатією [32]

Красивіною І.Г. та співавт. (2007) проведено комплексне обстеження 494 хворих із скаргами на біль в суглобах і хребті (94 особи з ЦД-2). Поширеність остеопорозу хребта не відрізнялася при ЦД та за його відсутності. Рентгенологічно доведений остеохондроз хребта серед осіб без ЦД зустрічався на 10,2 % рідше, ніж при ЦД-2. Всі форми ОА (поліостеоартроз, артроз колінних і кульшових суглобів) були виявлені в 49,3 % випадків при ЦД і в 32,8 % при його відсутності [77]. В аналогічному дослідженні Волошиної Л.О. та співавт. (2013) вивчали епідеміологічні, клініко-патогенетичні, гендерні та вікові аспекти поєднаного перебігу остеоартрозу та ЦД-2 (n=140, вік 41-87 років; співвідношення чоловіки/жінки становило 1:4) [24]. Встановлено, що серед обстежених ЦД-2 спостерігався у 18,57 % випадків. Майже в усіх випадках ЦД-2 був складовою частиною МС з ожирінням I-II ступеня, АГ I-II стадії, стеатогепатозом, гіперхолестеринемією та однаково поширений як у чоловіків, так і в жінок. Проте у жінок ЦД-2 проявлявся раніше на 5-7 років та мав певний зв'язок із появою менопаузи та більш раннього ожиріння. Відмічено вплив ступеня компенсації ЦД-2 та його тяжкості на прояви ОА: часті прояви субкомпенсації ЦД посилювали явища артропатії, помітно сприяли прогресуванню ОА чи знижували ефективність протиревматичних засобів. У пацієнтів з торпідним перебігом ЦД-2 середнього ступеня тяжкості суглобовий больовий синдром частіше супроводжувався явищами синовіїту, остеофітозу, гіршим відновленням, функціональною недостатністю суглобів, частішими проявами НПЗП-гастропатій. Встановлено також, що раннє нашарування ЦД-2 в хворих на ОА негативно впливає на клініку ОА як в аспекті торпідності ОА та прискорення прогресування, так і щодо кількості уражених суглобів. Зокрема, у 18 з 26 виявлених випадків ЦД-2 остеоартроз проявлявся

поліостеоартрозом (ПОА) верхніх і нижніх кінцівок, в т.ч. прогностично гіршої форми ПОА – артрозом кульшових суглобів (КС). Рентгенологічно у випадках поєднаного перебігу ОА та ЦД були більш виражені зміни суглобових структур та субхондральної кістки (переважно III стадія за Келгреном-Лоуренсом) з явищами раннього остеопорозу [309].

Корочиною І.Е. та Багіровою Г.Г. (2007) вивчено особливості перебігу ОА у пацієнтів з метаболічним синдромом і без нього [73]. Обстежено 1350 хворих на ОА (середній вік 52,65±11,31 років). Серед хворих переважали жінки (74 %) і особи старше 45 років (80 %). МС виявлений у 82,3 % обстежених хворих з ОА з переважанням (62,56 %) повної його форми. ОА без МС ізольовано супроводжувався артеріальною гіпертонією, ожирінням і ЦД. У пацієнтів з МС виявлені найбільш ранні клінічні прояви ОА і більша його тривалість, переважання генералізованої форми хвороби, частіший розвиток синовітів колінних суглобів і періартритів, значна інтенсивність болів в суглобах. При МС у хворих на ОА значно частіше були виявлені хвороби серця і судин, органів травлення, нирок, щитовидної залози, ЦД, їх ускладнення, що проявилося в 2,5 рази більшим нозологічним навантаженням на пацієнта. Кожен п’ятий з обстежених хворих на ОА був визнаний інвалідом, причому у 90,17 % з них був МС. Зв’язок клінічних особливостей ОА з метаболічними чинниками свідчить про їх ймовірну участь в розвитку і прогресуванні ОА [73].

З метою вивчення чинників, що впливають на прогресування ОА колінних суглобів у хворих з ЦД-2, Трифоновою Є.С. та співавт. (2013) було обстежено 73 жінки з поєднаною патологією. Виявлено, що прогресування алгофункціональних порушень при гонартрозі асоційоване зі збільшенням ІМТ, а також пов’язане із збільшенням рівня глікованого гемоглобіну до 9 % і більше [186]. Красивіною І.Г. та співав. (2007) встановлено, що ЦД-2 посилює дегенеративні зміни в суглобовому хрящі і субхондральній кістці у хворих на ГА, але внаслідок меншої ексудації в порожнину суглоба (на 35 %) пом’якшує прояви больового синдрому, що маскує тяжкість ОА [78]. Інтенсивність нічного больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) у хворих на асоційований з ЦД-2 ГА була на 32 %

меншою, ніж в групі еуглікемії. У цих же пацієнтіів відзначалося збільшення амплітуди безболісного руху в колінному суглобі на 8 % і зниження індексу пальпаторної болючості на 35 %. На користь більш в'ялого перебігу запальної реакції в колінних суглобах у хворих на ЦД-2 свідчили менший час ранкової скутості (на 41 %) і менш виражена біль в коліні в стані спокою. Артрологічний статус пацієнтів з компенсованим ЦД-2 практично за усіма параметрами був ближчим до показників хворих на ГА без ЦД-2, ніж у пацієнтів з декомпенсованим вуглеводним обміном. Таким чином, клінічні прояви ГА у хворих на ЦД-2 мали значно меншу вираженість [77].

Ільницьким А.Н та співавт. (2011) встановлено, що при остеоартрозі у віці 60-70 років поширеність падінь становить 19,1±0,1 %, у віці 71-80 років 25,1±0,2 %, Кількість падінь протягом року із збільшенням віку майже не змінюється і складає 1,5±0,1 % і 1,6±0,2 %, відповідно. Подібна тенденція виявлена й при остеопорозі [9]. В іншій роботі авторів встановлено [63], що при поєднанні ЦД і синдрому падінь поглиблюється нейроімунноендокринний дисбаланс із зниженням рівня екскреції мелатоніну (449,4±18,5 нг/год.) і підвищенням вмісту серотоніну (144,5±8,1 пг/мл) і ендотеліну-1 (103,7+5,3 пг/мл) у порівнянні з особами, що страждають на ЦД без падінь (749,4±18,7 нг/год., 102,7±9,7 пг/мл, 85,7+4,1 пг/мл, відповідно). У групі здорових пацієнтів того ж віку (середній вік 62,3±1,5 років) рівні даних сигнальних молекул становили відповідно 1021,3±21,0 нг/год., 44,7±5,9 пг/мл і 64,5+3,8 пг/мл. Виявлені зміни, на думку авторів, можуть бути використані як біохімічна прогностична ознака ймовірності розвитку падінь і своєчасної профілактичної роботи щодо їх попереджень [63].

Нейропатична остеоартропатія при ЦД виникає частіше у осіб старше 60 років) [89]. Клінічна картина ДОАП на ранніх стадіях неспецифічна, хвороба також часто протікає безсимптомно і тому тривалий час не привертає до себе уваги. Пусковим механізмом ДОАП може служити носіння тісного взуття [260]. На думку більшості авторів, суглобові зміни при діабеті зустрічаються набагато частіше, ніж це прийнято вважати [503,417]. формування нейропатичної остеоартропатії спостерігається більш ніж у 55 % хворих на ЦД [61]. З клінічних ознак при ДОАП

характерними є безболісний твердий набряк, а у випадках, що далеко зайшли, з'являється деформація стопи і крепітація при рухах [442]. Як відомо, до недавнього часу в літературі було представлено дві конкуруючі теорії ДОАП. Згідно першої, нейросудинної, теорії процес остеоартропатії є трофічним розладом внаслідок посилення кровотоку в кістковій тканині з надмірною, неконтрольованою активізацією остеобластів [395, 548]. Нейротравматична теорія передбачає, що відсутність захисної чутливості спричиняє неоптимальне навантаження на кінцівку, внаслідок чого виникають мікропереломи та перерозтягнення зв'язок. З певного моменту починається раптове і швидке руйнування суглоба [437]. Сьогодні більшість дослідників дотримуються думки, що при ДОАП присутні обидва механізми [341, 517, 243].

Forgacs S. виділяє три стадії в розвитку остеоартропатії при діабеті [315]. Перша стадія характеризується дислокацією, тобто розвитком підвивиху або вивиху в ураженому суглобі, остеопорозом і руйнуванням кортикального шару кістки. Зміни частіше локалізуються в області голівки I метатарзальної кістки. Для другої стадії характерним є остеоліз. На тлі остеопорозу і остеолізу часто виникають переломи, характерним силістоном є також фрагментація уражених частин скелета. У цій стадії можна спостерігати осифікуючий періостит. Третя стадія – одужання – розвивається при успішному проведенні терапії діабету. На завершальному етапі одужання формується картина вираженого деформуючого артрозу [315]. Прогресуюча деструкція суглобів часто супроводжується асептичним запаленням м'яких тканин [367].

За даними Бруско А.Т. та співавт. (2011), результати патоморфологічного дослідженні біоптатів, взятих під час оперативного лікування хворих на ДОАП, свідчать, що в тканинах суглобів стопи та гомілковостопному суглобі в пізні строки діабетичного ураження патологічні зміни характеризуються наростаючими з часом дегенеративно-дистрофічними та некротичними процесами, явищами дезорганізації та руйнування тканин, а також активною проліферацією фіброзної сполучної тканини в усіх структурах суглобів. Зміни в кістковій тканині характеризувались посиленою резорбцією та атрофією, що призводило до її рарефікації з наступним

формуванням у кісткових порожнинах фіброзної сполучної тканини. Виразність дегенеративно-дистрофічних, некротичних та менше проліферативних процесів залежала від ішемії тканин внаслідок поєднаного впливу нейропатії, мікро- та макроангіопатії [13].

Асфандияровою Н.С. та співавт. (2013) встановлено, що при ОА (включаючи всі його локалізації) ангіопатія нижніх кінцівок зустрічається частіше, ніж за його відсутністю (84,6 % vs 60,1 %) [5]. Наявність цих ускладнень не призводить до збільшення частоти ураження суглобів, і тільки в комплексі з надмірною масою тіла вони сприяють розвитку ГА. Ураження судин разом з полінейропатією асоціюється з розвитком остеохондрозу. Як вважають автори, це пов'язано з тим, що ангіопатія нижніх кінцівок є однією з форм прояву патології всіх судин при ЦД, а це, безумовно, призводить до порушення живлення суглобів і розвитку в них дегенеративно-дистрофічних процесів [5].

Остеоартропатія проявляється порушенням функції суглобів – обмеженням їх рухливості, що спостерігається у хворих в 37,3 % випадків [382]. Журавльовою Л.В. та співавт. (2012) серед клінічних проявів ураження суглобів біль відмічений у 100 %, обмеження рухів – у 80,5 %, припухлість над суглобами – у 56,7 % хворих на ДОАП (n=67). ІМТ був значно вищий у хворих на ЦД-2 (32,4±0,037 кг/м2 проти 24,7±0,037 кг/м2 у хворих на ЦД-2). Серед патології опорно-рухового апарату діагностовано поліостеоартроз (76,1 %), системний остеопороз (71,5 %), обмеження рухливості суглобів (26,8 %), невропатичну артропатію – суглоб Шарко (6,0 %). У деяких пацієнтів відзначено поєднання кількох видів кістково-суглобової патології [56].

Варіантом остеоартропатії при ЦД є описаний Lundbaeck K. (1979) синдром обмеження рухливості суглобів, ознаки якого об'єднали терміном «діабетична хайропатія» [385]. Синдром характеризується обмеженням можливості рухів у малих і рідше – великих суглобах, які спочатку маніфестують як безболісні симетричні контрактури суглобів, що уражають насамперед проксимальні між фалангові суглоби кистей з поступовим залученням інших суглобів, особливо пальців кисті, шийного відділу хребта, великих суглобів кінцівок (ліктьових,

колінних). Хворий не може щільно стулити обидві руки разом (синдром «рук особи, що молиться) [234]. Mota M. та співавт. (2001) повідомляють, що безболісне обмеження рухів п'ястково-фалангових і міжфалангових суглобів у хворих на ЦД часто поєднується зі змінами шкіри кистей, яка є потовщеною, ущільненою, воскоподібною і характеризується втратою еластичних волокон [406]. Наумовою Л.О. та Приступюк Л.О. (2012), ушкодження суглобів виявлено у 12 (80 %) з 20 обстежених, хворих на ЦД [108]. З низ у 11 випадках були ушкоджені суглоби рук. Виявлено обмеження розгинання між фалангових суглобів та неповне змикання долоней. Шкіра над суглобами була стовщеною зі втратою властивих для нормальної шкіри еластичності та складок. У всіх хворих виявлено зміни долоневого апоневрозу, у жінок виявлялись горбкуваті ущільнення, у чоловіків – прояви контрактури Дьюпюітрена. Тривалість ЦД-2 складала 12,3±2,6 роки; ЦД-1 – 10,6±5,4 роки. Крім проявів артропатії всі пацієнти потерпали від периферичної сенсорної нейропатії. Авторами зроблений висновок, що прояви артропатії наростають з віком пацієнта, тривалістю ЦД і на тлі поганої компенсації та поєднуються з діабетичною полінейропатією [108].

Кісткові зміни при ЦД, значно випереджають клінічно пошкодження м'яких тканин. Патологічний процес йде «від кістки до шкіри» [75]. З часом хворі скаржаться на біль у суглобах, що посилюється при рухах. Часто виникає стискання серединного нерва у каналі кисті з розвитком компресійної нейропатії, яка клінічно характеризується появою парестезій. Біль може іррадіювати у передпліччя, а також у ділянки плеча та шиї. Згодом приєднується слабкість і атрофія долонних м'язів [183].

Серед найбільш частих уражень кістково-суглобової системи при ЦД Shah K.M. та співавт. (2015) виділяють обмеження рухів у плечовому суглобі (плечолопатковий періартеріїт, «больове плече діабетика»). Під терміном больове плече діабетика розуміють поєднання плечолопаткового періартеріїту, синдрому обмеження рухомості суглобів, а іноді й супутнього їм теносиновіїту долоней [475].

Метою дослідження Васильєвої Л.В. та Лахина Д.І. (2009) стала оцінка впливу МС на перебіг суглобового синдрому у хворих на ОА (n=70, 1 група) [18].

Контрольну групу склали 70 хворих на ОА без МС (2 група). Серед пацієнтів 1 групи частіше були уражені колінні (97,1 %) та кульшові суглоби (52,9 %), в 2 групі ці показники виявилися значно нижчими: колінні – у 81,4 %, кульшові – у 41,4 %. У цілому, суглоби нижніх кінцівок у хворих з ознаками МС були уражені в 100 % випадків, тоді як в контрольній групі ураження суглобів нижніх кінцівок було виявлено тільки у 81,4 %. Суглоби верхніх кінцівок в 1 групі хворих також вражалися частіше (47,1 %), ніж в контрольній (31,4 %). Поширеність дефігурованих (припухлих) суглобів в 1 групі також виявилася вищою: гомілковостопні суглоби були дефігурировані у 14,3 % хворих, тоді як в 2 групі – у 10 %, колінні – в 60 % і 30 % випадків, відповідно. При цьому, хворі основної групи відчували також більш інтенсивні болі, ніж пацієнти контрольної групи. Таким чином, у дослідженні було доведено, що МС негативно вплив на перебіг суглобового синдрому при ОА, викликаючи більш часте ураження суглобів, особливо суглобів нижніх кінцівок (у 100 % випадків), провокуючи розвиток синовітів і посилюючи вираженість больового синдрому [18].

Велике значення в оцінці клінічного стану хворих ОА у поєднанні з ожирінням має ІМТ. Відомо, що при ожирінні переважно розвивається ОА колінних суглобів, у меншому ступеню – кульшових. Доведення впливу ожиріння на розвиток КА неоднозначні: деякі автори підтверджують можливу асоціацію цих патологій, інші – заперечують [310, 431].

За даними Berenbaum F. та співавт. (2013), при ІМТ 30-35 кг/м2 частота розвитку ОА зростає в чотири рази, порівняно з показниками хворих з нормальною масою тіла [250]. Reijman M. та співавт. (2007) досліджували зв’язок між ІМТ, кількістю уражених суглобів і рентгенологічним прогресуванням ОА колінних і кульшових суглобів у великій популяційній когорті впродовж 6,6 років [447]. Надмірна маса тіла (ІМТ >25) асоціювалася з підвищеною частотою ОА колінних і, у меншому ступені, кульшових суглобів. При ІМТ >27,5 відмічено помірно детерміноване рентгенологічне прогресування тільки ОА колінних суглобів [447]. Аналогічні результати приводяться й в інших публікаціях [331, 328]. Денісов Л.Н. та Насонова В.А. (2010) при дослідженні 298 хворих на ОА колінного і тазостегнового

суглобів розраховували ІМТ, вимірювали об’єм талії і стегон, а також вивчали взаємозв’язок цих показників з тяжкістю ОА. Було встановлено, що ожиріння спостерігалося у 61,5 % жінок і 59 % чоловіків. Серед пацієнтів з більш високим ІМТ спостерігалося зростання поширення серцево-судинних захворювань і ЦД. Отримані результати підтверджують важливу роль ожиріння як чинника ризику в розвитку ОА. Метаболічні порушення ліпідного обміну впливають на розвиток супутніх патологій і мають важливе значення в прогресуванні ОА колінних суглобів [42, 506].

Таким чином, ЦД у хворих на ОА є додатковим патогенетичним чинником, що погіршує клінічні прояви ОА, сприяє його прогресуванню, поглиблює рентгенологічні зміни суглобово-кісткових структур та погіршує результати лікування. ЦД вносить у клінічну картину ОА більшу вираженість дегенерації хрящової тканини, виразний періартикулярний запальний процес, зниження працездатності м’язів, що пов’язано з розвитком пізніх діабетичних ускладнень (мікро- та макроангіопатії, сенсомоторної нейропатії).

1.3. Вплив метаболічних порушень на хрящ та чинники патогенезу патології суглобів у хворих на ЦД

У 90-х роках ХХ ст. доведена роль глюкозтокосичності [428] і мікроангіопатії [261] в ураженні сполучної тканини (навколосуглобова тканина, зв’язковий апарат) і шкіри [354]. Внаслідок високої глюкозотоксичності відбувається накопичення кінцевих продуктів гліколізу, активація оксидативного потенціалу на локальному рівні, а також розвиток низькорівневого запалення на організменному рівні. Ці чинники обумовлюють анормальне ремоделювання кісткової, суглобової та синовіальної тканин, обумовлюючи біохімічні зміни, що згодом трансформуються в клінічні прояви ОА [305].

Таким чином, ускладнення ЦД розвиваються через підвищення рівня глюкози в цитоплазмі клітин, що призводить до метаболічних порушень. Згідно із загальноприйнятою точкою зору, основну роль у розвитку метаболічних порушень в

клітинах різних органів грає оксидативний стрес [307, 504, 509]. У мітохондріях утворюється велика кількість вільних радикалів, у тому числі й супероксиду. Супероксид призводить до порушення структури ДНК мітохондрій, що викликає активацію регенеративного ензиму PARP (poly-(ADP-ribose-)polymerase), інгібуючого ключовий гліколітичний фермент GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase). Блокада обміну глюкози веде до накопичення проміжних продуктів метаболізму глюкози: фруктозо-6-фосфата і гліцеральдегід-3-фосфата. При гіперглікемії відбувається активація поліолового шляху обміну глюкози з виснаженням вмісту такого важливого антиоксидантного ферменту, як відновлений глютатіон. Накопичення фруктозо-6-фосфата за рахунок дії ферменту глютаміну викликає гіперпродукцію ендотеліну-1, трансформованого фактору росту-β і інгібітору активації плазміногена-1, що проявляється порушенням кровотоку в системі мікроциркуляції [293, 454, 512].

Порушення обміну речовин при ЦД призводить до змін функціональної активності всіх органів и систем. Як відомо, декомпенсація і тривало існуюча субкомпенсація вуглеводного обміну при ЦД призводить до виражених метаболічних зсувів, що відображається на стані кісткової матриці. Переконливі дані свідчать, що при ЦД існує тенденція до зниження кісткової маси і зміні мікроархітектоніки кісткової тканини. В наш час широко обговорюється діабетична остеопенія, яку ряд дослідників вважає найбільш раннім проявом ураження кістко-суглобового апарату. Остеопенія – загальний симптом метаболічної остеопатії. Це ускладнення при ЦД-1 зустрічається значно частіше, ніж у загальній популяції. Остеопенія при ЦД-2 залишається предметом дискусій фахівців. Вона може бути помірно вираженою і мати локальний характер [16, 98, 210].

Патогенез ОА є складним і багатогранним [114, 255, 314]. Проте сьогодні більшість експертів підтримують точку зору, що деградація суглобового хряща, перебудова субхондральної кістки і запалення є ключовими патогенетичними механізмами при ОА. При цьому у конкретного хворого можуть переважати ті або інші патогенетичні чинники, що обумовлює особливості клінічних проявів

захворювання (фенотип). Так, за наявності вираженого синовіту говорять про запальний фенотип ОА [224, 402, 549].

Суглобовий хрящ складається з матриксу, основою якого є протеоглікани і колаген, і хондроцитів. Концентрація протеогліканів в хрящі сприяє розподілу навантаження на хрящ і забезпечує відновлення структурних взаємовідносин в хрящовій тканині після припинення навантаження [99, 408]. Єдиним енергетичним субстратом для хондроцитів при виключно анаеробному характері метаболізму є глюкоза. Недостатнє надходження глюкози до хондроцитів призводить до зниження інтенсивності синтетичних процесів та первинної дегенерації хрящової тканини. Гіперглікемія через активацію поліолового шляху метаболізму глюкози і неферментативного глікозилювання білків визначає ушкодження м'язів і периартикулярних тканин. Також, гіпергикемія внаслідок підвищення осмотичного тиску крові і осмотичного діурезу призводить до дегідратації організму. Зневоднення тканин проявляється зменшенням об'єму рідини в синовіальних порожнинах, включаючи порожнини суглобів. Аналогічний по генезу «сухий» синдром характерний й для ураження очей при ЦД. Таким чином при ЦД закладаються біохімічні передумови формування клінічної картини ураження суглобів [53, 251, 303, 339].

Розвиток ОА починається з метаболічних змін у хрящі, що призводить до деполімеризації і втрати ним протеогліканів. Хондроцити синтезують неповноцінні протеоглікани, як результат розвивається протеогліканова недостатність. Втрата протеогліканів призводить до зниження опору матриксу навантаженню і стоншуванню поверхневих шарів хряща, а при тривалій дії цього чинника – до розволокнення пластинки, утворення тріщин аж до повного зникнення хряща. Змінюється гідрофільність хряща, порушуються процеси дифузії [167, 499]. Внаслідок обмінного або ендокринного дисбалансу виникає порушення обміну та синтетичної активності хондроцитів, а також фізико-хімічне ушкодження матриксу суглобового хряща. Вивільнені протеоглікани, продукти розпаду хондроцитів та колагену, індукують запалення. Підвищення катаболічної активності різних цитокінів, особливо в поверхневих зонах хряща, посилює дегенерацію і

прогресування ОА стає незворотнім, що зумовлює несприятливий прогноз для даної категорії пацієнтів [74, 324, 471]. Steenvoorden M.M. та співавт. (2006) обговорюється роль вікового накопичення глікірованих білків в стимуляції катаболічних процесів в суглобовому хрящі і зміні біомеханічних властивостей колагену [488]. Останніми роками доведена детермінуюча роль колагену в розвитку запалення, імунних реакцій і репаративної регенерації [283, 284].

Інсулін, соматотропний гормон, андрогени, інсуліноподібний фактор росту та ін. є біологічно активними речовинами, що стимулюють репарацію і пригнічують деградацію суглобового хряща. Ці субстанції з анаболічною дією стимулюють синтез протеогліканів хондроцитами і значно пригнічують катаболічні процеси в хрящі [380, 498]. При ЦД дефіцит інсуліну теоретично може виступати синергістом у первинному процесі дегенерації хрящової тканини і призводити до більш тяжкого перебігу ОА [471].

Фактично ОА – це гетерогенна група захворювань різної етіології, але зі схожими біологічними, морфологічними та клінічними ознаками, що призводять до повної втрати хрящової тканини суглобу та пошкодження субхондральної кістки, синовіальної оболонки, внутрішньосуглобових зв’язок, суглобової капсули та периартикулярних м’язів [245].

За даними Mobasheri A. та співавт. (2005), вміст глюкози у хондроцитах значно нижчий, ніж в синовіальній рідині і плазмі. Доставка глюкози в хондроцити здійснюється білками-транспортерами GLUT1 і GLUT3 без участі інсуліну [401]. Водночас, хронічна гіперглікемія при ЦД-2 неминуче веде до підвищення концентрації глюкози в синовіальній рідині, зв’язках і капсулі суглоба, що обумовлює прояви ОА при ЦД-2 [365].

Недостатнє надходження глюкози до хондроцитів, в тому числі при ЦД та МС, призводить до зниження інтенсивності синтетичних процесів та первинної дегенерації хрящової тканини. Гіперглікемія через активацію поліолового шляху метаболізму глюкози та неферментативного глюкозилювання білків може визначати пошкодження м’язів та периартикулярних тканин. Таким чином, при ЦД

закладається біохімічна основа для формування самостійної клінічної картини пошкодження суглобів [53].

ОА – захворювання мультифакторіальне, з досить складним патогенезом, за участю різноманітних медіаторів, що призводять до імунних порушень з розвитком запалення і деструкції хрящової тканини. За останні роки з'явилися дані, що підтверджують взаємозв'язок розвитку ОА з метаболічними порушеннями. Так, у дослідженні Wang X. та співавт. (2015) продемонстровано, що інсулінорезистентність, що лежить в основі ЦД-2, здатна збільшувати продукцію глікозильованих сполук і вільних радикалів, які провокують і сприяють прогресуванню захворювань суглобів [527]. Дослідження показників вуглеводного обміну дозволило встановити, що в дебюті захворювання залежно від наявності ОА відмінностей по рівню глюкози в крові (11,0±3,2 ммоль/л vs 11,8±2,7 ммоль/л), як і глікірованого гемоглобіну, не відзначалося. Відмінність спостерігалася лише при дослідженні ліпідного обміну: при наявності ОА рівень загального холестерину і триглицеридів був вищий у хворих на ЦД-2 у поєднанні з ОА. Виявлена також асоціація між розвитком ожиріння (ІМТ >30 кг/м2) і частотою розвитку ОА [213]. За даними Ткаченко М.В. (2009), у хворих на ОА у поєднанні з МС були встановлені значні порушення ліпідного обміну, зростання активності оксидативного стресу, що сприяло деградації сполучнотканинних структур організму [183].

Puenpatom R.A. та Victor T.W. (2009) у 7714 хворих була досліджена поширеність МС у пацієнтів з ОА у зв'язку з метаболічними порушеннями і розвитком системного запалення. Було встановлено, що ОА пов'язаний зі збільшенням поширеності МС переважно у молодому віці. За даними дослідників, МС був зафіксований у 59 % хворих з ОА і у 23 % пацієнтів без ОА і включав: АГ (75 % vs 38 %), абдомінальне ожиріння (63 % vs 38 %), гіперглікемію (30 % vs 13 %), підвищений рівень тригліцеридів (47 % vs проти 32 %) і низький рівень ліпопротеїнів низької щільності (44 % vs 38 %). Взаємозв'язок між ОА і МС була відмічений у молодих пацієнтів, і зменшувалася з віком [433]

При ОА спостерігаються виражені зміни перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту (АОЗ). Активовані кисневі метаболіти не лише залучені

в деградацію хряща, але й грають ключову роль в контролі гомеостазу суглоба як інтегральні чинники внутрішньоклітинних сигнальних механізмів [22]. Зміни ПОЛ і АОЗ підсилюються наявністю ЦД, у першу чергу, 1 типу, і визначаються тяжкістю периферійної нейропатії. Рівень інсулінемії залежить від концентрації нітритів у крові і корелює з вмістом дієнових кон'югатів. На інтегральний стан ПОЛ/АОЗ і окремі його параметри впливають наявність кальцифікатів у суглобах, вираженість коксартрозу і ентезопатій, а процеси вільнорадикального окиснення беруть участь у патогенезі реактивного синовіту і спондилопатії [102]. У дослідженні Колоденко Є.В. (2010) показано, що більш ніж у половини хворих на ЦД було виявлено зміни метаболізму колагену 1-го типу [70]. Також вважається, що при ЦД гіперглікемія впливає на синтез колагену 2-го типу [355, 356].

Організовані у фібрили колагенові молекули складають близько 50 % органічного сухого залишку хряща [531]. Мережа з колагенової фібрил 2 типу забезпечує функцію опору розтягуванню і необхідна для підтримки об'єму і форми тканини. Гідрофільні протеоглікани, що знаходяться усередині мережі з колагенових фібрил, виконують свою основну функцію – забезпечують здатність хряща зворотно деформуватися [531]. При ЦД обумовлене гіперглікемією неферментативне глікозилювання білків призводить до утворення глікозильованого колагену, який менше розчинюється і більш стійкий до колагенази, ніж нормальний колаген [84]. Припускають, що потовщення базальної мембрани ендотелію при макроангіопатії та зміні шкіри при синдромі ОРС обумовлені відкладенням глікозильованого колагену [283]. Контрактури, що характерні для синдрому ОРС, обумовлені надмірним утворенням молекул колагену і зв'язків між ними, а також підвищеною гідратацією дерми. Ризик розвитку синдрому пов'язаний з тривалістю цукрового діабету (у 30-50 % має місце тривало існуючий діабет) і гіперглікемією [222]. Той факт, що при синдромі ОРС рентгенографічне дослідження кистей не виявляє відхилень, свідчить, на думку Лаврухіної А.О. (2004), про відсутність артрогенного потенціалу у глікозильованого колагену. Розвиток при ЦД синдрому обмеження рухливості колінного суглоба і ентезопатій представляється цілком допустимим [86]. Вважається, що саме з глікозильованим колагеном пов'язана

значна кількість випадків періартритів плечової області, тендосиновіту згиначів, контрактури Дюпюітрена, зап'ястного тунельного синдрому та інших периартпкулярних проявів, що часто зустрічається при ЦД [188].

Davies-Tuck M.L. та співавт. (2012) вважають порушення вуглеводного обміну превалюючим чинником дегенеративних змін у колінних суглобах, а з прогресуванням ГА відмічали прямі кореляційні зв'язки рівня глікемії [290]. У дослідженнях in vitro показано, що гіперглікемія знижує транспорт дегідроаскорбата в хондроцити, що може поставити під загрозу синтез колагену 2 типу і збільшує продукцію реактивних форм кисню – одних з основних медіаторів деструкції хряща [251, 520].

За даними Berenbaum F. (2012), гіперглікемія є основним тригером деградації суглобів при ОА [252]. Місцеве підвищення концентрації глюкози призводить до змін хрящової тканини за рахунок збільшення формування кінцевих продуктів підвищеного глікозилювання (AGEs), що, у свою чергу, стимулює хондроцити і синовіоцити виробляти продегенеративні (деструктивні) і прозапальні медіатори і змінювати якість субхондральної кісткової тканини. [286]. Зміни функції переносників глюкози на поверхні хондроцитів сприяє закріпленню руйнівних процесів. Крім того, гіперглікемія викликає стан слабко вираженого системного запалення, яке поглиблює перебіг ОА [317, 321, 400]. Нейротоксичність гіперглікемії призводить до нервово-м'язовій недостатності, що також обтяжує ОА, призводячи до дестабілізації суглоба [272, 273].

Діабет і ОА мають загальний фактор ризику – ожиріння [28, 52, 330]. Дані досліджень, проведених в експерименті та в клініці у хворих з МС показали, що жирова тканина (ЖТ) – це активний ендокринний орган, продукуючий ряд прозапальних цитокінів, що запускають каскад патогенетичних реакцій, в т.ч. й при ОА [9, 27, 41, 190].

Хоча ОА не вважається класичною запальною артропатією внаслідок відсутності нейтрофілів в синовіальній рідині і системних проявів запалення, прозапальні цитокіни беруть участь в резорбції хряща при ОА [325]. Згідно з сучасними уявленнями, жирова тканина є джерелом вироблення фактору некрозу

пухлини α (ФНП-α, TNF-α), інтерлейкіну (ІЛ) 6, моноцитарного хемоаттрактанту протеїну-1, тканиноспецифічних прозапальних і протизапальних цитокінів – адипоцитокінів. Адипоцитокіни і лептин є цитокінами, що найбільш активно продукуються ЖТ [505]. Berenbaum F. та співавт. (2013) встановлено, що одночасно із зростанням маси жирової тканини, в ній підвищується не тільки вміст адипоцитів, але й макрофагів, які продукують цитокіни (TNF-α, прозапальні інтерлейкіни, інсуліноподібний фактор росту, інгібітор активатора плазміногену, ангіотензин, простагландини). Це дозволяє розглядати ожиріння як хронічне запалення низької градації [250, 479].

При ОА відбувається гіперпродукція хондроцитами циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), ферменту, що індукує синтез простагландинів, що беруть участь в розвитку запалення, і індуцибельної форми оксиду азоту, що токсично впливає на хрящ та індукує апоптоз хондроцитів. Про істотну роль запалення в розвитку ОА свідчить наявність гіперплазії та мононуклеарної інфільтрації синовіальної оболонки, що не відрізняється від процесів при ревматоїдному артриті; збільшення експресії онкопротеїдів і фактора транскрипції NF-kB, що регулює синтез прозапальних медіаторів; певний зв’язок між стійким підвищенням рівня С-реактивного білка (СРБ) і прогресуванням ОА [257, 540]. У той же час, Engström G. та співавт. (2009) було проведено дослідження зв’язку межу рівнем СРБ, МС і частотою розвитку ОА колінних і кульшових суглобів. Встановлено, що підвищена частота розвитку ОА колінних суглобів у пацієнтів з МС у більшості випадків була обумовлена підвищеним ІМТ, а рівень СРБ в крові не був пов’язаним з розвитком ОА [303]. На думку Goldring M.B. та Otero M. (2011), прозапальні цитокіни можуть продукуватися хондроцитами або клітинами навколишніх тканин навіть у відсутність явного запалення (у хворих при ОА відсутні класичні ознаки запалення: tumor, color, dolor, functio laesa) [325]. При цьому вважають, що саме ЦД ініціює підвищення активності цих цитокінів [386].

Прозапальні цитокіни порушують гомеостаз позаклітинного матрикса суглобового хряща, сприяють збільшенню вмісту супероксидних радикалів, синтезу металопротеїназ і гальмуванню синтезу їх інгібіторів, що в кінцевому результаті

сприяє дегенерації хряща й розвитку ОА. У свою чергу, наявність вісцерального ожиріння, для якого також характерна гіперпродукція маркерів запалення адипоцитами, також може впливати на патогенез ОА й особливості його перебігу [25]. Таким чином, в патогенезі ОА задіяний широке коло медіаторів запалення, вплив яких поширюється не лише на хрящ, але й на синовіальну оболонку, субхондральну кісткау зв'язковий апарат, призводячи до розвитку синовіту, періоститу, тендиніту [392].

Експресія ІЛ-1 і ФНО-α відзначається в субхондральній кістці, хрящі і синовіальній оболонці навіть у відсутність клінічних ознак запалення. Тяжкість ОА і його локалізація залежать від поліморфізму генів ІЛ-1. Механізм дії ІЛ-1 при ОА полягає в активації остеокластів, підвищенні екскреції кальцію, модуляції медіаторів болю, що призводить до деструкції хрящової пластини і субхондральної кістки [271].

Відомо, що ФНП-α має рецептори на хондроцитах, є активатором запалення й тканинного пошкодження при ОА, стимулює синтез простагландинів, фактора активації тромбоцитів, супероксидних радикалів, металопротеїназ, індукує синтез інших прозапальних цитокінів (ІЛ-1, -6, -8 та ін.). ФНП-α стимулює проліферацію фібробластів і гальмує синтез колагену і протеогліканів. Описані механізми впливу ФНП-α на компоненти гомеостазу, запалення й опорно-рухового апарату можуть підтримувати дегенеративні й запальні процеси в суглобах [326, 333]. У дослідженні Miller G.D. та співавт. (2008) у 87 осіб похилого віку з ожирінням і болями в колінних суглобах при спробі зниження маси тіла виявлено зниження розчинного рецептора TNF-α паралельно з втратою маси тіла на 10 % через 6 міс. [399].

В останні роки встановлена роль ІЛ-6 в регуляції обміну речовин. Інтерес до ІЛ-6 збільшився у зв'язку з відкриттям феномену запалення жирової тканини при ожирінні і пошуком його патогенетичних механізмів. При цьому жирова тканина є другим за величиною (після імунної системи) джерелом ІЛ-6 і продукує до 10-35 % даного цитокіна [363, 547]. При ожирінні секреція ІЛ-6 підвищується, і його концентрація зростає в крові, а ще більше в жировій тканини. Джерелом ІЛ-6 при цьому є не тільки адипоцити, але й макрофаги, що інфільтрують вісцеральну жирову

тканину. Причиною надмірної продукції ІЛ-6 вважають типову для запалення гіпертрофію адипоцитів [521]. Наявність високого рівня ІЛ-6 у хворих на ОА з ожирінням доводить роль вісцерального ожиріння в ініціації та підтриманні системного запалення, оскільки ІЛ-6 впливає на резорбцію кісткової тканини, вивільнення матриксних металопротеаз, гальмує синтез протеогліканів і колагену хондроцитами [322, 326, 362].

Сучасні дослідження доводять, що лептин є плейотропним гормоном, що бере участь у таких фізіологічних процесах, як репродуктивна функція [320], ангіогенез [236], у контролі ліпідного гомеостазу, секреції інсуліну [6] та ріст і метаболізм кістки [511]. Рівень лептину прямо корелює з масою жирової тканини [522]. Сучасні дані свідчать про виражений вплив лептину на хондроцити, які здатні виробляти безліч прозапальних медіаторів, пов'язані із запаленням, та призводять до втрати структури хрящової тканини [112, 312, 267, 372]. Крім того, Dumond H. та співавт. (2003) встановлено, що експресія лептину збільшується в остеоартритичних хондроцитах, а також у суглобах після екзогенного введення лептину [300]. Аналогічні дані отримано іншими дослідниками [111, 329, 351].

Simopoulou T. та співавт. (2007) продемонстрували [485], що рівні лептину були істотно підвищеними у значно ураженому хрящі при ОА порівняно з мінімально зміненим хрящем. Лептин негативно впливав на проліферацію хондроцитів, викликав продукцію ІЛ-1β і експресію металопротеїнази 9 і 13 білків. Експресія мРНК лептину в значно ураженому хрящі корелювала з ІМТ, і рівень лептину був істотно вищим в синовіальній рідині, ніж в сироватці крові. Як вважають автори, отримані дані підтверджують, що лептин залучений в патогенез ОА і впливає безпосередньо на метаболізм хряща як прозапальний цитокін з подальшим катаболічним впливом на хрящ [485]. Метою дослідження Єфременкової Л.Н. (2013) було дослідження рівнів лептину, інсуліну, С-реактивного білка (СРБ), наявності антинуклеарних, антимітохондріальних, антиендотеліальних аутоантитіл (аАТ) та особливостей перебігу ОА при МС (n=34, 1 група) [48]. Контрольну групу склали хворі з МС без ОА (n=34, 2 група). Виявлено, що у хворих 1 групи порівняно з 2 групою при зіставному рівні інсуліну (16,5±0,19 та 15,9±0,20

мкМЕ/мл, відповідно) та індексу HOMA (4,9±0,3 та 4,5±0,2, відповідно) рівні лептину вищі як у чоловіків (7,5±0,3 та 6,1±0,4 нг/мл, відповідно, так і у жінок (16,9±0,4 та 14,7±0,5 нг/мл, відповідно), а також вищі рівні СРБ (3,6±0,05 та 2,2±0,07 мг/л, відповідно). У хворих 1 групи виявлені аАТ: у 6 – антинуклеарні, у 1 – антимітохондріальні та у 12 – антиендотеліальні, тобто аАТ різних типів виявлені у 19 (55,9 %) хворих 1 групи. Антинуклеарні аАТ асоціювалися з наявністю синовіту колінних та дрібних суглобів кистей (у 5 хворих), антимітохондріальні аАТ –з періодичним підвищенням рівнів ферментів (АсАТ, АлАТ, ГГТП), анитендотеліальні аАТ – з наявністю мікроангіопатій (ураження сітківки та мікроальбумінурія). У 2 групі аАТ виявлені у 2 хворих (5,9 %), в обох випадках антиендотеліальні. Протягом наступного року в 1 групі хворих з наявністю аАТ синовіти спостерігались у 36,8 % хворих. За відсутності аАТ синовіт виявляли у 13,3 % випадків. Таким чином, ОА при МС характеризується високим рівнем лептину та СРБ, частим виявленням аАТ різних типів, що відіграють роль в ураженні органів-мішеней. Наявність аАТ асоційована з більш частим розвитком синовіту, що сприяє прогресуванню ураження суглобового хряща при ОА [48]. Популяційне перехресно-групове (секційне) дослідження, проведене Kraus V.B. та співавт. (2007), показало, що СРБ корелює з ІМТ і асоційований з рентгенологічними стадіями ОА колінних і кульшових суглобів [368]. Встановлено, що остеобласти та хондроцити здатні синтезувати і секретувати лептин та його рецептори [312].

За даними Otero M. та співавт. (2005), прямий вплив лептину на хондроцити реалізовується синергічно разом із ІФН-γ та ІЛ-1β шляхом сприяння синтезу оксиду азоту [419], який індукує широкий спектр прозапальних цитокінів, є прозапальним медіатором у хрящах суглобів та сприяє активації металопротеїназ та апоптозу хондроцитів [326]. Tong K.M. та співавт. (2008) вказують, що здатність підвищувати продукцію прозапальних цитокінів лептином реалізовується через активізацію NF-kB [507]. Ці дані підтверджують думку, що лептин виступає у ролі прозапального цитокіну із прямим впливом на імунозапальні реакції, і свідчать, що він може бути єднальною ланкою між ожирінням і запаленням, яке пов’язане зі змінами хрящового

гомеостазу. При надмірній продукції лептину сповільнюється синтез продуктів хрящового матриксу і розвивається деструкція хряща [334].

У дослідженні Dumond H. та співавт. (2003) вміст лептину залежав від терміну захворювання та ступеня ураження. Високі рівні лептину виявлено у хрящі та остеофітах людей з ОА, а лише поодинокі хондроцити продукували лептин у хрящах здорових людей. Автори пояснюють цей феномен або різним рівнем експресії лептинових рецепторів залежно від стадії розвитку захворювання та ураження зразків хрящів, або кращим доступом до хондроцитів лептину через щілини або ураження екстрацелюлярного матриксу [300]. З іншого боку, хондроцити самі по собі можуть діяти через паракринний або аутокринний шляхи, індукуючи синтез лептину [339].

Встановлено, що лептин може бути залучений у регулювання анаболічної активності хондроцитів при ОА, особливо на ранніх стадіях хвороби, яка характеризується посиленням синтетичної діяльності хондроцитів [308]. Стимулювальний ефект лептину на синтез позаклітинного матриксу (колагену і протеогліканів) свідчить про безпосередній вплив лептину на формування хряща та підтверджує роль лептину в рості та розвитку скелета [312], впливаючи або через нейрональну сітку або виділяючи невизначений остеогенний фактор [496], або безпосередньо стимулюючи проліферацію остеобластів, синтез колагену, мінералізацію кісток [532] та ендохондральну осифікацію [369]. Роль лептину у патогенезі ОА підтримується гіперекспресією лептину у хрящі та його кореляцією з ступенем руйнування хряща, синтез лептину остеофітами також пояснює високий рівень лептину в суглобах при ОА. Таким чином, лептин може мати подвійний вплив на суглоб: регулювати проліферацію хондроцитів і їх анаболічні функції, і сприяти формуванню остеофітів при ОА [501].

З підвищенням ступеня ожиріння з’являються жирові клітини в скелетному м’язі, в тому числі із заміною ними м’язових волокон і зменшенням відносного об’єму м’язової тканини. При цьому прогресивно зростають дистрофічні й компенсаторно-пристосувальні зміни в скелетній м’язовій тканині, що шкодять її функціональним можливостям. Патологічні зміни м’язової тканини зумовлені,

насамперед, хронічною їх ішемією внаслідок зменшення капілярного кровотоку при вираженому ожирінні [201].

Треба відмітити, якщо раніше ожиріння розглядали як протективний чинник розвитку остеопорозу, то сьогодні доведено, що у людей з ожирінням часто зустрічається остеопороз. При ОА – це один з потужних чинників не лише розвитку хвороби, але й її прогресування [72]. У дослідженнях Felson D.T. та співавт. (2004) було доведено, що жінки, що мали надмірною вагу до 37-річного віку, в два рази частіше захворювали на ОА після 50 років [310].

Прохоровою І.Є. та співавт. (2006) було обстежено 190 жінок у віці від 36 до 86 років [160]. У 127 пацієнток було діагностовано ураження великих суглобів – ГА, КА, у 15 – нодулярний варіант захворювання, у 48 – генералізована форма ОА. У хворих з ізольованим ураженням великих суглобів ІМТ склав 32,3±1,62, при нодулярному варіанті ОА – 27,9±l,39, а у пацієнток з генералізованою формою ОА – 30,2±1,41. Найбільш важкі ураження були виявлені у хворих з і з ІМТ більше 30,0, тобто при виражених метаболічних порушеннях. Автори вважають, що ІМТ можна вважати одним з чинників ризику розвитку ГА, КА і при генералізованій формі захворювання [160].

Метою дослідження Опімах О.І. (2010) було вивчення впливу супутнього ожиріння на рівень маркерів запалення у хворих на ОА II та III стадій (n=42) [116]. Хворі були поділені на 2 групи, в залежності від маси тіла: 20 пацієнтів з нормальною масою тіла (НМТ) склали І групу, 22 пацієнти з ожирінням – ІІ групу. Встановлено, що першочергове значення в патогенезі ОА мають запальні й дегенеративні процеси, опосередковані ФНП-α і ІЛ-1β. Рівень ІЛ-1β у хворих на ОА з НМТ був підвищеним в 1,9 рази, у порівнянні із майже здоровими особами, а за наявності ожиріння – в 4,1 рази, і був достовірно вищим за аналогічний показник у хворих з НМТ. Отримані дані свідчить про наявність системного запалення у пацієнтів з ОА, але його інтенсивність вища при асоціації ОА й ожиріння. Ожиріння сприяє гіперекспресії прозапального цитокіну ІЛ-1β, який, у свою чергу, індукує процеси запалення й деградації суглобового хряща [116]. Рівень ІЛ-6 у хворих І групи був вищим в 1,6 рази, а у пацієнтів ІІ групи – в 2,6 рази, в порівнянні з

показником у майже здорових осіб. Дослідження вмісту ФНП-α показало, що у хворих з НМТ він зростав удвічі, а у пацієнтів з ожирінням рівень ФНП-α збільшувався в 3,3 рази, в порівнянні з контролем [116]. Отримані дані свідчать про наявність системного запалення низької інтенсивності при ОА, а також про зростання його активності при асоціації ОА й ожиріння, що підтверджено вищим рівнем маркерів запалення, в порівнянні з хворими на ОА і НМТ. Аналогічні результати були представлені й іншими авторами [399, 488].

Отже, ожиріння є одним з вагомих чинників ризику розвитку ОА, а також коморбідності [41, 404]. Так, аналіз коморбідних захворювань у 15 000 хворих на ОА у віці 65 років і старше, проведений Wang P.S. та співавт. (2005), показав, що 80 % з них страждають також на артеріальну гіпертензію (АГ), а 31,3 % – на цукровий діабет [526]. Якименко О.О. та Єфременкова Л.Н. (2012) виявили асоціацію остеоартрозу колінних суглобів, АГ, дисліпідемії, порушення толерантності до глюкози з ожирінням у 90 хворих з ОА колінних суглобів I-IV рентгенологічних стадій. Встановлено, що зі зростанням ІМТ асоційовано збільшення рентгенологічної стадії ОА, частки хворих з АГ, дисліпідемією, порушенням толерантності до глюкози, що свідчить, що ожиріння є одночасно фактором ризику виникнення і прогресування ОА та коморбідної патології [219].

Метою дослідження Кратнова А.Є. та співавт. (2006) стало вивчення впливу МС на перебіг ОА [79]. У крові 72 хворих на ОА визначали рівень утворення нейтрофілами кисневих радикалів і стан антиоксидантного захисту. Використовували тест відновлення нитросинього тетразолія (НСТ), вивчали активність в клітинах мієлопероксидази і глутатіонредуктази (ГР), вміст каталази, малонового діальдегіду (МДА) і циркулюючих імунних комплексів в крові. У хворих на ОА з МС частіше зустрічалася 4 стадія ерозивного ураження хряща колінного суглоба, що супроводжувалося більш високими рівнями тригліцеридів на тлі збільшення показників НСТ, МДА, зниження активності каталази крові і ГР в нейтрофілах. Найбільший зв’язок ерозивних змін в хрящі встановлений у хворих на ОА з наявністю гіперглікемії. Таким чином, наявність МС у хворих на ОА

супроводжується більш тяжким ураженням хряща, що асоціюється з розвитком окислювального стресу на фоні дислипідемії [79].

Зміни суглобів при ДОАП є наслідком глибокого викривлення фізіологічних процесів в тканинах внаслідок виключення регулюючого впливу ЦНС на біологічні процеси. На ґрунті нейропатії розвивається диспропорція між остеолітичними і остеопластичними процесами [15, 39, 377]. На думку Morrison W.B. та Ledermann H.P. (2002), при ДОАП комбінація судинних розладів, периферичної нейропатії та імунопатії проявляється каскадом станів, що включають ішемію, інфаркт, тендинопатію, атрофію, набряк, нейропатичну леформуючу ОАП, утворення кісткової мозолі, виразку і розвиток інфекції. Провідним патогенетичним чинником є не порушення кровопостачання стоп, а саме нейропатія [405]. Удовиченко О.В. та Анциферов М.Б. (2002) також підкреслюють відому думку, згідно з якою ОАП не розвивається у пацієнтів з порушеннями кровопостачання нижніх кінцівок [189].

Є підстави вважати, що пуриновий дисметаболізм причетний до патогенезу діабету і першого, і другого типів [96, 344]. Сечова кислота (СК) та її метаболіти мають структурну схожість з класичним диабетогеном аллоксаном і в експерименті здатні викликати діабет, близький до ЦД-1 [94, 358]. Гіперурикемію розглядають як ймовірний предиктор ЦД-2 [539]. В наш час гіперурикемія визнана одним з найважливіших компонентів МС [4, 43, 256]. Відомо, що захворювання, обумовлені пуриновим дисметаболізмом (подагра, уратний літіаз та ін.), схожі до ускладнень ЦД-2 [270].

Choi H.K. та співавт. (2007) доведено, що ризик розвитку подагри і гіперурикемії значно підвищують такі метаболічні розлади, як ожиріння, порушення вуглеводного і ліпідного обмінів, підвищення артеріального тиску та, особливо, їх комбінація [274]. У більшості хворих на подагру реєструється дисліпідемія, ішемічна хвороба серця, ожиріння, порушення толерантності до глюкози. Таким чином, незважаючи, що гіперурикемія не включена в критерії МС, підтверджений зв’язок між рівнем СК і АГ, дисліпідемією, інсулінорезистентністю і ожирінням [19]. Мікрокристали СК (біологічне «сміття») ініціюють синдром системної запальної відповіді як ендогенний флогоген – ініціатор запалення; СК у формі іонів,

що захоплює активні форми кисню, задіяна у формуванні синдрому компенсаторного протизапального захисту [157]. Визначений взаємозв'язок між рівнем СК в сироватці крові і кількістю компонентів МС у пацієнтів, що страждають на подагру і гіперурикемію [19]. Li C. та співавт. (2013) встановлено, що поширеність гіперурикемії у чоловіків з МС була збільшена у порівнянні з пацієнтами з нормоурикімією [378]. Виявлено, що у хворих з нормоурикімією дещо вищі рівні СК були також асоційовані з метаболічним синдромом. Пацієнти з надмірною масою тіла часто демонстрували інсулінорезистентність. Авторами зроблений висновок, що ІР грає потенційно ключову роль у взаємовідносинах між МС, ЦД-2 і гіперурикемією. Наявність і вираженість гіперурикемії прямо корелює з ступенем ожиріння і гіперхолестеринемією [378]. За даними Cohen E. та співавт. (2012), МС при порушенні пуринового обміну формується у жінок у більше ранньому віці, ніж у чоловіків. У хворих на подагру молодше 50 років найбільш частими ознаками МС були збільшення об'єму талії (ОТ) >102 см (83,3 %), підвищення АТ (78,2 %); трохи рідше визначалося підвищення рівня глюкози (54,1 %) і зниження рівня ХС-ЛПВП (54,1 %). Гіпертригліцеридемія спостерігалася у 28,7 %. У віковій групі 50-60 років найбільш частими ознаками МС були: зниження сироваткового рівня ХС-ЛПВП (93,2 %) і збільшення ОТ >102 см (76,7 %), а також спостерігалося збільшення числа хворих з підвищеною тригліцеридемією (37,2 %). У групі старше 60 років АГ зустрічалася частіше, а збільшення ОТ, гіпертригліцеридемія і гіперглікемія – набагато рідше, ніж в групах більш молодих хворих [281]. Гіперліпідемія розвивається у переважного числа хворих з подагрою і МС, пов'язана з тяжкістю перебігу патологічного процесу і формою артриту, масою тіла хворих і рівнем АТ. МС супроводжується підвищенням в крові показників атерогенних ліпідів на тлі зменшення змісту фосфоліпідів, концентрація яких зворотно співвідноситься з ступенем ІР і масою тіла [106]. Соловйовою А.В. та Ракитою Д.Р. (2009) з метою вивчення взаємозв'язку гіперурикемії з компонентами МС обстежено 87 жінок. Найбільш виражені зміни ліпідного і пуринового обмінів виявлені в осіб з порушеною глікемією натщесерце. Авторами встановлено що урикемія прямо корелює з усіма компонентами МС, причому зв'язок є сильнішим у

хворих з порушеною глікемією натщесерце і порушеною толерантністю до глюкози [176]. Беспаловою І.Д. та співавт. (2012) показано, що в кластері компонентів МС сильну кореляцію з рівнем сечової кислоти має абдомінальне ожиріння [10]. У дослідженні Мадянова І.В. та Ілюхіної О.Б. (2014) представлені результати вивчення особливостей сечокислого обміну у хворих на ЦД-2 шляхом зіставлення показників урикемії, добової урикурії і ренального кліренсу уратів з показниками вуглеводного обміну [95]. Підвищене виділення СК сечею зустрічалося у 76,8 % хворих на ЦД-2. Встановлено, що гіперглікемія і глюкозурія при ЦД сприяють збільшенню ренального кліренсу СК, тим самим сприяючи зниженню СК в крові. Формування гіперурикемії при маніфестному ЦД-2 може вказувати на наявність патології з боку нирок, що обмежує ренальний кліренс уратів [95].

Никула Т.Д. та співавт. (2013) досліджували взаємозв'язки між показниками пуринового, вуглеводного обміну у хворих на ЦД 1 (n=15) та 2 типів (n=34) та їх вплив на розвиток діабетичної артропатії [110]. Показано, що середній рівень сечової кислоти (СК) у сироватці крові хворих на ЦД-1 становив 351,3±28,3, у хворих на ЦД-2 – 486,5±29,1 мкмоль/л. Незважаючи на наявність у пацієнтів з ЦД-1 артропатій, рівень СК був підвищений тільки у 2 % обстежених, у решти – не виходив за межі референтних значень і був нижчим, ніж у пацієнтів з ЦД-2. Підвищення концентрації СК у спостерігалося у 78,3 % пацієнтів з ЦД-2 і не залежало від віку хворих. Принципову роль у підвищенні показників вмісту СК у сироватці крові відіграє тривалість захворювання на ЦД, причому статистичної достовірності ці відмінності досягали при тривалості захворювання >10 років порівняно з показниками у хворих ≤5 років. Ця закономірність виявлена як у чоловіків, так і у жінок, що за наявності різних гендерних референтних меж вмісту СК у крові може свідчити про більшу вираженість порушень обміну в чоловіків, хворих на ЦД-2. Таким чином, підвищення рівня СК у хворих на ЦД-2 може слугувати маркером ураження суглобів – наявності діабетичної артропатії, тоді як у пацієнтів з ЦД-1, ускладненим артропатією, підвищення рівня СК не виявлено. Гіперурикемія має розглядатися, як фактор ризику ураження суглобів у хворих на ЦД-2 [110].

Таким чином, вивчення ролі метаболічних факторів в патогенезі остеоартрозу в останні роки значно зросло. Проблема коморбідності ОА і ЦД потребує подальшого дослідження, що обумовлено певними труднощами для своєчасного встановлення діагнозу і розробки адекватної стратегії лікування.

1.4. Методи діагностики патології суглобів у хворих на ЦД

В наш час залишається надзвичайно важливим питання ранньої діагностики патології суглобів у хворих на ЦД: у більшості випадків хворий не може точно вказати час і причину появи симптомів хвороби. Досить тривалий час захворювання навіть при наявності патогістологічних змін і рентгенографічних ознак має безсимптомний перебіг. Рання діагностика та своєчасне ефективне лікування розглядаються як складові комплексної реабілітації хворих, у тому числі й на артропатії у поєднанні з ЦД [167]. Варіабельність початку більшості захворювань суглобів, схожість симптоматики на ранніх стадіях суглобовій патології, відсутність чітких діагностичних критеріїв різних форм артропатій в дебюті примушують фахівців шукати певні клінічні ознаки, лабораторні або інструментальні маркери, що дозволяють вже на ранніх етапах формування хвороби припустити її подальшу еволюцію, і шляхом підбору адекватної і своєчасної терапії забезпечити сприятливіший результат і соціальний прогноз [205, 422].

Арсенал інструментальних методів діагностики суглобових уражень досить великий, але не всі вони рівнозначні по інформативності. Так, рентгенологічні методи дослідження показові на пізніх стадіях хвороби, радіоізотопні – дають уявлення про локалізацію зон з посиленим кровотоком, але не є специфічними [172]. Впровадження у клінічну практику чутливих і точних методів радіонуклідної діагностики дозволило розширити можливості виявлення доклінічних стадій діабетичних артропатій [170].

Рентгенографія – найдоступніший и поширений метод дослідження, що дозоляє виявляти патологічні зміни кістково-рухового апарату [14]. Так, наприклад, рентгенологічними ознаками при діабетичній хайропатії є звуження суглобової

щілини, посилення інтенсивності тіні м’яких тканин внаслідок періартикулярного набряку, наявність кальцифікатів по ходу ураження сухожиль, локальний або генералізований остеопороз [476]. Вираженість остеопорозу добре візуалізується і оцінюється у трубчастих кістках. Водночас, значно складніше виявити і оцінити при стандартній рентгенографії остеопороз губчастих кісток. Крім того, низька чутливість методу утруднює виявлення остеопорозу на ранній стадіях [21, 76]. Рентгенографія дозволяє виявити зміни кісткових структур при ДОАП лише на пізніх стадіях, у зв’язку з чим диференціювати це захворювання з іншими запальними і деструктивними змінами кісткової тканини буває неможливо [67]. Тим не менш, рентгенологічне дослідження дозволяє виявити типові за характером і локалізацією зміни в кістках: остеопороз, деструкцію, остеоліз, фрагментацію окремих ділянок кістки, деформацію і дезінтеграцію суглобів, параосальні і парааартикулярні звапнення, остеосклероз і прояви ОА [99]. Діагностична чутливість рентгенологічного методу складає 22 %, специфічність – 94 %, точність – 70 %. Деякі автори відмічають більш високу чутливість методу – 70 % [81].

У дослідженні Кулікової А.Н. та Неснової Є.С. (2008) наведено результати обстеження 116 пацієнтів з атеросклеротичним ураженням артерій нижніх кінцівок на тлі ЦД-2 [82]. На підставі даних рентгенологічного дослідження патологічні зміни зафіксовано в 89,9 % випадків з переважанням гіпертрофічних процесів в ізольованому, а також в поєднаному виді. Деструктивні зміни, характерні для специфічної патології кістково-суглобового апарату стопи при ЦД (ДОАП), були відсутніми. Рентгенологічні ознаки деформуючого ОА суглобів стопи виявлені в 48,4 % спостережень з максимальною частотою ураження плюснефалангових суглобів. Залежність частоти патологічних змін кістково-суглобового апарату стопи від ступеню порушення кровообігу при атеросклеротичному ураженні судин у хворих на ЦД-2 не виявлена. Частота ряду рентгенологічних ознак ОА – патологічне звуження суглобової щілини, субхондральний остеосклероз – асоційована з тривалістю ЦД понад 10 років. Виявлена залежність частоти розвитку атрофічних процесів (остеопороз) кістково-суглобового апарату стопи у хворих з ураженням магістральних судин від тяжкості перебігу ЦД. Зафіксовано значиме переважання

частоти ураження кістково-суглобового апарату стопи при посиленні обмінних порушень [82].

Остеоденситометрія – метод дослідження вмісту кісткових мінералів для оцінки ступеню втрати кісткової тканини. Рентгенівська, або фотонна, денситометрія дозволяє досліджувати різні ділянки тіла, в тому числі – нижню кінцівку в цілому. В наш час використовуються складні методи: одно- і двофотонна абсорбціометрія, двохенергічна рентгенівська абсорбціометрія і кількісна комп'ютерна томографія (одноенергетична і двохенергічна). При однофотонній абсорбціометрії вимірюють кісткову масу у периферичних ділянках скелету, частіше – у променевій і п'ятковій кістках. При рентгенівській абсорбціометрії розрахунок стандартного відхилення дозволяє кількісно розрізнити варіанти норми, остеопенію і остеопороз. При ультразвуковій остеоденситометрії швидкість проведення ультразвуку дозволяє оцінити еластичні властивості кісткової тканини і об'ємну мінеральну щільність [14, 20, 21, 23]. Віннік Ю.С. та співавт. (2013) обстежене 66 хворих на ЦД-2 віком від 42 до 84 років [20]. Із загальної кількості 83,3 % хворих мали синдром діабетичної стопи: з нейроішемічною формою – 64 %, ішемічною – 16 %, нейропатичною – 20 %. Досліджували мінеральну щільність кістки (МЩК) шляхом ультразвукової денситометрії в нижній третині променевої кістки і нижній третині великогомілкової кістки. Встановлено, що у хворих на ЦД зміни МЩК починаються з кісток нижніх кінцівок. Денситометричні показники швидкості звуку, T- і Z-індекси на великогомілковій кістці у хворих з тривалістю захворювання більше 10 років відповідали ознакам остеопорозу середнього ступеню тяжкості, що підтверджувало зниження МЩК нижніх кінцівок у залежності від тривалості захворювання. Авторами зроблений висновок, що отримані дані є обґрунтуванням виділення хворих з тривалістю захворювання більше 5 років в групу ризику щодо розвитку ДОАП. Ультразвукову денситометрію необхідно проводити не менше одного разу на рік, що дозволить виявити демінералізацію кісток нижніх кінцівок у хворих на ЦД [20].

Більшість діагностичних завдань, що постають перед радіонуклідною діагностикою стосовно стану опорно-рухового апарату, можна розв'язати за

допомогою рутинної стандартної остеосцинтиграфії, яка відображає сумарний метаболічний стан усіх ділянок скелета. Однак при певних станах, серед яких артрити, артропатії, рекомендується проведення 3-фазної остеосцинтиграфії ураженого відділу опорно-рухової системи, за допомогою якої отримують дані про активність запального процесу й інтенсивність реакції кісткової тканини на шкідливі фактори [83]. Сцинтиграфія – досить точний і чутливий метод, що дозволяє виявити ураження опорно-рухового апарату при ЦД на доклінічній стадії [16, 159]. Так, Вартанян К.Ф. (2004) відмітив, що у 32 % випадків при сцинтиграфії з 99mT-техніфором вдалося візуалізувати підвищене включення радіомаркера у клінічно здорових кінцівках у пацієнтів з ЦД 1 і 2 типів, ускладненим синдромом діабетичної стопи [16]. Зоркальцевим М.А. та співав. (2012) проведена оцінка інформативності трифазної сцинтиграфії в діагностиці ДОАП [60]. У роботу включено результати трифазної остеосцинтиграфії 76 пацієнтів з ЦД, з підозрою на остеомієліт, що розвинувся на тлі діабетичної стопи. У пацієнтів з діабетичною стопою виявлено переважання пригнічення артеріального кровотоку і кровотоку в м’яких тканинах у порівнянні зі змінами внутрішньокісткового кровотоку. Встановлена низька специфічність (66,7 %) трифазної сцинтиграфії в діагностиці остеомієліту у хворих на ЦД при чутливості 94,7 % і точності 73,7 %. Трифазна сцинтиграфія має високу діагностичну інформативність у виявленні порушень артеріального і периферичного кровообігу стоп у хворих з діабетичною стопою. Низькі показники специфічності при високій чутливості свідчать про обмежені можливості методу у виявленні гнійно-запального процесу у хворих на ЦД [60]. Славнов В.М. та співавт. (2010) сцинтиграфію кісток стопи і колінних суглобів проводили після внутрішньовенного введення 99mTc-метилендифосфонату [172] згідно з розробленим авторами способом ранньої діагностики запальних процесів кісток стопи і колінних суглобів у хворих на ЦД [170]. У хворих на ЦД з остеоартропатіями стоп і колінних суглобів встановлено значне підвищення середньої і сумарної активності, виражене збільшення відсотка асиметрії сумарної активності, що свідчить про наявність запального процесу в кісткових структурах [172].

В іншому дослідженні Славновим В.М. та Савицьким С.Ю. (2011) визначені можливості радіонуклідної ангіографії і остеооцинтиграфії для діагностики діабетичних ангіопатій і остеоартропатій нижніх кінцівок, а також для оцінки ефективності лікування цієї патології у хворих на ЦД [173]. Обстежено 88 хворих на ЦД, з них 42 хворих з мікро- і макроангіопатіями II ступеню і виразками стоп; 36 хворих з ураженням кісткової системи колінних суглобів; 10 хворих на ЦД з синдромом діабетичної стопи. У хворих на ЦД з синдромом діабетичної стопи встановлено порушення гемодинаміки, яке проявлялося уповільненням швидкості кровотоку в судинах великого і середнього калібру, артеріолах і капілярах. Остеосцинтиграфія дозволила визначити наявність запального процесу стопи і колінних суглобів [173].

Впровадження в клінічну практику методу магнітно-резонансної томографії (МРТ) і ультразвукових досліджень (УЗД) розширило можливості встановлення нозології [23, 542]. Вони дають можливість оцінити стан сухожиль, зв’язок (набряк, розриви), виявити наявність у суглобах рідини, остеофітів, асептичного некрозу [69]. Макаровою М.В. та співавт. (2014) охарактеризований стан хрящової структури, периартикулярних змін колінного суглоба за даними УЗД і МРТ у пацієнтів з клінічними проявами ОА при рентгенологічно нульовій стадії хвороби (n=38). Встановлено, що при рентгенологічно нульовій стадії ОА патологічні зміни були виявлені за даними УЗД і МРТ у більшості хворих. Набряк в м’яких тканинах, випіт в суглобові сумки, зміни зв’язкового апарату, деформація суглобових поверхонь виявлені у 71-74 %, 11-37 %, 76-68 % і 58-68 % хворих, відповідно. В цілому, при МРТ патологічні зміни мали тенденцію більшої вираженості, порівняно з УЗД. УЗД і МРТ дозволяють виявляти ранні зміни при АО колінних суглобів [97].

При виникненні у хворого на ЦД одностороннього набряку стопи (особливо при неушкодженій шкірі) обов’язково необхідно виключити можливість ОАП. При підозрі на ОАП і при підвищеному ризику її розвитку (тривалий перебіг ЦД, виражена діабетична нейропатія) доцільніше призначити лікування відразу, оскільки вже через кілька місяців можливо спостерігати безповоротну деформацію стопи. Шкірна термометрія може слугувати методом діагностики і моніторування

гостроти процесу. Різниця шкірної температури між здоровою і ураженою кінцівкою більше 2,5˚С вказує на гостру стадію, менше 1,5˚С – на перехід у хронічну стадію [166].

Сучасними дослідженнями встановлений негативний вплив кожного компоненту МС на перебіг ОА [230, 257, 396]. Денісовим Л.Н. та співавт. (2010) уточнений взаємозв'язок між ожирінням і частотою розвитку супутніх станів, порушенням жирового обміну і прогресуванням ОА різної локалізації [41]. У дослідження включені 298 пацієнтів з маніфестним ОА колінних і кульшових суглобів, яким разом з клініко-лабораторними методами обстеження, вимірювали індекс маси тіла (ІМТ), об'єм талії і стегон з розрахунком індексу талія/стегно. Підвищена маса тіла і ожиріння 1-2 ступеню виявлені як у жінок, так і у чоловіків в однаковому відсотковому співвідношенні – 61,6 % і 59,0 %, відповідно. Виявлено збільшення поширеності серцево-судинних захворювань (АГ, ІХС) і ЦД при підвищенні ІМТ. У групі з ожирінням (ІМТ 30,0-35,0 і більше) переважав гонартроз 2-3 стадії (97,1 %). При ІМТ більше 40 у 83,3 % пацієнтів виявлена 3-4 рентгенологічна стадія ОА. Отримані дані підтвердили важливу роль ожиріння як чинника ризику розвитку ОА. Порушення жирового обміну також значно впливає на формування супутніх станів і прогресування ОА [41].

Інструментальна діагностика стадій патологічного процесу дає достатньо повну їх характеристику, але не дозволяє цілісно відобразити характер метаболічних порушень у тканинах суглобів та організмі загалом. Разом з цим, для вибору тактики лікування, зокрема консервативного, врахування цих особливостей має першочергове значення. Спектр біохімічних показників запального процесу в організмі відомий давно, спектр діагностично чутливих маркерів для ОА досі невизначений [446, 491]. Філіпенко В.А. та співавт. (2013) пропонують визначати вміст сіалових кислот, сероглікоїдів, хондроїтинсульфатів у сироватці крові [195]. При збільшенні вмісту сіалових кислот понад 2,3 ммоль/л, сероглікоїдів – 0,44 г/л або хондроїтинсульфатів у сироватці крові – 0,100 г/л проводять додаткове обстеження: дослідження вмісту білків гострої фази – СРБ, гаптоглобіну, фракційного складу білків, активності лужної та кислої фосфатаз, екскреції

глікозаміногліканів та гідроксипроліну. Доцільним є також визначення вмісту гексоз глікопротеїнів та гексоз глікозаміногліканів. Якщо вміст СРБ менший за 6 мг/л, гаптоглобіну – за 0,7 г/л, частка альбумінів – за 48–52 %, α1-глобулінів 4-7 %, α2-глобулінів більша за 10 %, γ-глобулінів понад 13 %, вміст гексоз глікопротеїнів 1,25-1,55 г/л, гексоз глікозаміногліканів понад 0,133 г/л, активність лужної фосфатази перевищує 1,30 ммоль/л за год., активність кислої фосфатази понад 0,52 ммоль/л за год., екскреція гідроксипроліну 11-50 мг/добу, екскреція глікозаміногліканів понад 5,5 мг/добу, говорять про переважання дистрофічних процесів, що характерне для ОА. Автори вважають, що зміни даних показників відбуваються у пацієнтів з ранніми стадіями ОА, коли інші діагностичні ознаки невиразні або відсутні. Їх застосування сприятиме покращенню діагностики і лікування пацієнтів з ОА великих суглобів, зокрема на ранніх стадіях, коли діагностична ефективність інших методів є низькою [195]. В іншій роботі авторів (2012) розглянуто питання діагностичної ролі при ОА великих суглобів цитокінів: ІЛ-1β, ІЛ-1RA, ІЛ-4, ІЛ-6 і ФНО-α [194]. Встановлено, що рівень ІЛ-1β і ІЛ-6 зростав від I-II до III-VI стадій ОА. Концентрація ІЛ-1RA знижувалась в крові хворих на III-VI стадіях в порівнянні з I-II, а ІЛ-4 збільшувався лише на III-IV стадіях захворювання. При цьому ФНО-α залишався в межах норми. Такі зміни вмісту інтерлейкінів в сироватці крові хворих на ОА свідчать про значні імунологічні порушення в їх організмі. Кореляційний зв’язок між рівнем продукції цитокінів на різних стадіях ОА вказує на розвиток закономірної індукції гострого запального процесу в суглобах [194].

При остеоартрозі можливий розвиток остеодефіциту (остеопорозу і остеопенії), що розвивається у жінок частіше, ніж у чоловіків, що пов’язано з тяжкістю структурних змін суглобів [342]. За даними Добровинської Є.В. та співавт. (2010), розвиток остеодефіцитного стану у чоловіків при ОА супроводжується порушеннями пуринового обміну, а у жінок – ліпідного. Це відображається у чоловіків в підвищенні концентрації в крові сечової кислоти, у жінок – гіперінсулінемії та підвищенні рівня β-мікроглобуліну [44].

У дослідженні Башкової І.Б. та співавт. (2011) обстежений 91 пацієнт з первинним ОА [7]. Проводили антропометричне обстеження, визначення показників

ліпідного обміну, рівнів надниркового андрогену дегідроепіандростерона сульфату (ДГЕА-С) і кортизолу в крові, рентгенографічне і ультразвукове дослідження суглобів. Групу контролю склали 114 практично здорових осіб. В обох групах нормальна маса тіла відмічена тільки в чверті випадків. У пацієнтів з ОА збільшення індексу маси тіла супроводжувалося наростанням значень альгофункціонального індексу WOMAC та індексу тяжкості ГА Lequesne, а також зменшенням ширини суглобової щілини медіального відділу колінних суглобів. Виявлені позитивні кореляційні зв'язки між ОТ та індексом Lequesne, рентгенологічною стадією ОА. У пацієнтів з ОА виявлено підвищення в крові вмісту холестерину (ХС), ліпопротеїдів низької щільності і зниження рівня ХС ліпопротеїдів високої щільності, що має більш виражений характер у хворих з вузликовою формою ОА. Відмічені зниження рівня ДГЕА-С і підвищення концентрації кортизолу в крові у хворих ОА [7].

Відомо, що при ОА в хрящовій тканині спостерігається збільшення експресії прозапальних цитокінів, за метаболізм і продукцію яких відповідають адипокіни, а саме резистину – поліпептидного гормону, що виділяється жировою тканиною у вогнище запалення. Встановлено, що для хворих на ОА характерні вищі рівні резистину в сироватці крові, ніж у здорових осіб [87]. У деяких дослідженнях був виявлений підвищений рівень резистину у 32,31 % обстежених пацієнтів. Для хворих з найбільш високим рівнем резистину була характерною наявність поліостеоартрозу з вторинним синовітом, тривалістю захворювання понад 10 років і III-IV рентгенологічною стадією. Автори вважають, що резистин при ОА може діяти як ініціюючий і підтримуючий запалення в тканинах суглоба чинник. Це дає можливість оцінити взаємозв'язок між ожирінням і патогенезом дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів [235, 238].

Таким чином, біохімічні маркери є важливими діагностичними тестами при оцінці активності запального процесу, а також деструктивних змін в суглобах при ОА, що дозволяє застосовувати біохімічні показники для лабораторної діагностики і оцінки ефективності терапії ОА [65, 179, 192, 221].

1.5. Принципи лікування захворювань суглобів у хворих на ЦД

Комплексна терапія діабетичних артропатій спрямована на захист хряща від руйнування і затримку розвитку патологічних змін у вже пошкоджених суглобових структурах. Таке лікування носить тривалий характер, його ефективність оцінюється тільки через 3-6 місяців від початку терапії. Припускають наявність залежності між окремими маркерами обміну речовин і чутливістю до лікувальних засобів, що використовуються для лікування ОА [58]. За даними Міцукової С.А. (2005), супровідний ЦД впливає на ефективність лікування ОА. У 0,8 % спостережень констатовано відсутність ефекту лікування, у 5,7 % – незначне поліпшення, у 44,3 % – поліпшення, у 49,2 % – значне поліпшення, яке без ендокринної патології реєструвалося в 2,3 рази частіше [103].

Значна кількість етіологічних чинників та складний патогенез ураження суглобових і периартикулярних структур при ОА диктують необхідність тривалого та комплексного лікування препаратами з різною патогенетичною дією [191]. Особливості перебігу ОА, його стадійність, фази розвитку, комплекс клінічних, рентгенологічних, морфологічних, гематологічних, імунологічних та інших ознак визначають підходи до вибору методів лікування. При цьому пропонується ряд схем і класифікацій лікувального і профілактичного впливу. Усі вони переважно переслідують одну мету: усунення болю, компенсацію дистрофічних руйнувань елементів суглобів, відновлення (в межах можливого) їх функції, і поліпшення якості життя хворого [12, 37, 153, 296]. На теперешній час міжнародні рекомендації з лікування ОА як основний принцип лікування передбачають поєднання фармакологічних і нефармакологічних підходів [263, 276]. Що стосується медикаментозної терапії, то виділяють симптоматичні препарати швидкої дії, повільно діючі засоби і препарати, що модифікують перебіг захворювання [311, 316, 343]. Так, до повільнодіючих симптоматичних препаратів, що рекомендовані Всесвітньою організацією з дослідження остеоартрозу (з 2010 р.), відноситься піаскледин 300. Доведена здатність засобу гальмувати прогресування ОА, ефективність у відношенні симптомів (біль, порушення функції), а також високий

рівень безпеки і відсутність взаємодії з іншими препаратами, що особливо важливо для пацієнтів із супутньою патологією [391]. У дослідженні Christensen R. та співавт. (2008), продемонстровано (n=664), що лише 3 % пацієнтів протягом 3-24 місяців припинили лікування піаскледином, що свідчить про його добру переносимість і прихильність пацієнтів до лікування. У результаті проведеного метааналізу зроблений висновок про можливість використання піаскледину 300 в якості базисної терапії ОА [276].

Головною метою лікування ЦД є забезпечення якості життя хворих [465]. При цьому основними завданнями лікування ОА вважають уповільнення прогресування захворювання, збереження структурно-функціональної цілісності хряща, зменшення болю в суглобах і зниження частоти загострень патологічного процесу [248]. Цього можна досягти шляхом повної компенсації порушеного обміну речовин, нормалізації обміну вуглеводів, ліпідів, білків та мінералів. З цією метою в комплексній терапії хворих на ЦД з наявністю ураження опорно-рухового апарату використовують препарати кальцію з провітаміном D3, біофосфонати, а також хондропротектори, що позитивно впливає на стан хрящової тканини [198, 199].

На сьогодняшній день модель лікування хронічного захворювання передбачає персоніфікований підхід, коли призначення лікарського засобу враховує коморбідність і не погіршує перебіг будь-якого з супутніх захворювань [322]. Враховуючи, що хворі на ОА, як правило, мають ряд супутніх захворювань, що вимагають прийому гіпотензивних, цукрознижувальних та інших препаратів, при виборі схеми лікування цього захворювання необхідно пам’ятати про сумісність лікарських засобів і безпеку терапії [107].

За даними Синяченко О.В. та Міцукової С.А. (2006), не встановлено впливу на ефективність лікування статі та віку хворих, типу ЦД, тривалості маніфестації ОА і ЦД, поширеності захворювання, поширеності спондилопатії, наявності синовіту, тендовагінітів, ентезопатій, діабетичної ретинопатії, периферичної полінейропатії, макроангіопатії і нефропатії [168]. Водночас, показано залежність результатів терапії від тяжкості КА і ГА: із збільшенням стадії ОА ефективність лікування погіршується. На результати терапії негативно впливає вираженість остеофітозу,

епіфізарного остеопорозу і кальцифікатів в суглобових тканинах, але не ступінь звуження суглобової щілини і субхондрального склерозу, остеокістоз і лігаментоз. Автори вважають остеофітоз, остеопороз і лігаментоз прогноз-негативними ознаками щодо ефективності лікування ОА на тлі ЦД. Всім таким хворим показано призначення судинної терапії [168].

Метою роботи Гришиної Є.А. та співавт. (2013) було спостереження за перебігом ОА в хворих на ЦД-2 (n=54) залежно від глікемічного профілю [34]. Всі пацієнти потребували корекції гіпоглікемічної терапії. Лікування ОА було представлене періодичним прийомом нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП). Пацієнти були поділені на дві групи: хворі, що дотримувалися рекомендацій (n=31, 1 група) і хворі, що не виконували в силу різних причин призначень (n=23, 2 група). Через 3 місяці в 1 групі відбулося зниження глюкози крові (натщесерце) з 8,1±2,1 до 6,9±2,3 ммоль/л; HbA1C – з 7,4±1,4 до 6,6±1,5 %. В 2 групі рівень глюкози крові знизився з 8,2±2,1 ммоль/л до 7,8±2,2 ммоль/л; HbA1C – з 7,5±1,9 % до 7,4±1,3 %. При відсутності патогенетичної терапії ОА в 1 групі відзначалося покращення його перебігу в порівнянні з 2 групою. Так, через 3 місяці індекси Lequesne і WOMAC були більшими у пацієнтів 2 групи (15,1±5,5) проти 12,3±4,5, і 47,2±9,9 проти 41,6±10,1, відповідно. Оцінка якості життя пацієнтів показала нижчу якість життя пацієнтів другої групи. Оцінка болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) склала в 1 групі 51,5±12,8 мм, а в 2 групі – 58,4±11,9. Таким чином, зниження глікемії при ЦД призводить до поліпшення перебігу супутнього ОА без додаткового його лікування [34].

За відсутності ризику розвитку ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту призначають препарати з групи неселективних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) [325]. Так, статистично значущі переваги ібупрофену за різними валідизованими показниками (субшкали WOMAC і PGADS) вважають достатнім підтвердженням його важливої ролі в лікуванні ОА [200]. У деяких дослідженнях пацієнтам з стійким болем в якості додаткового анальгетика призначали парацетамол [292].

У дослідженні Ждан В.М. та співавт. (2011) оцінено ефективність лікування хворих на ОА з ЦД-2 на підставі вивчення клінічного перебігу та якості життя пацієнтів (n=88) [50]. Першу групу склали 32 хворих з ОА, другу – 56 хворих на ОА з ЦД-2 в стадії декомпенсації. Хворим 1 групи призначалася традиційна патогенетична терапія ОА (НПЗП, хондропротектори фізіотерапевтичне лікування). Пацієнтам 2 групи за наявності протипоказань до перорального гіпоглікемізуючого препарату метморфіну призначали піоглітазон на тлі стандартної патогенетичної терапії ОА. Через 6 місяців у хворих 2 групи зменшилися показники за ВАШ у 1,9 рази (3,18±0,24 vs 6,01±0,59 см), індексу Lequesne у 2,0 рази (9,42±1,81 vs 19,17±4,15 бали) та WOMAC у 1,6 разів (38,7±3,7 vs 63,8±8,3 бали), відповідно. Позитивні зміни стосувалися й показників якості життя. Так, під впливом комплексної терапії зменшився індекс за анкетою EuroQol-5D у 1,9 рази (5,01±0,92 vs 9,98±0,23 бали) на фоні покращення показників ходьби у 1,4 рази (1,05±0,14 vs 1,52±0,05 бали), самообслуговування у 1,5 рази (0,92±0,16 vs 1,41±0,08 бали), зменшення болю/дискомфорту в 1,8 рази (1,04±0,15 vs 1,94±0,07 бали) [50]. За даними клінічних досліджень, застосування піоглітазону супроводжується зменшенням вмісту вільних жирних кислот у плазмі осіб з ЦД-2 на 20-30 %, зменшенням рівню глюкози, глікозильованого гемоглобіну та інсуліну. Нормалізація глікемічного профілю поєднується зі зменшенням чутливості адипоцитів до ФНП-α і більш ніж дворазовим зростанням продукції адипонектину, який є одним з найважливіших медіаторів інсулінсенситизуючої дії піоглітазону [178]. В іншій роботі Ждан В.М. та Ткаченко М.В. (2010) досліджували вплив розувастатину та піоглітазону на патогенетичні механізми ОА у поєднанні з МС (n=77) [51]. Включення піоглітазону та розувастатину сприяло нормалізації показників ліпідного профілю, пригніченню активності оксидантного стресу у хворих на ОА у поєднанні з МС. Запропонована комплексна терапія сприяла активації антиоксидантних систем організму на тлі пригнічення ліпопероксидації, що забезпечує попередження ушкодження генетичного апарату клітин супероксиддисмутази, розвиток запального процесу, вазоконстрикцію і, відповідно, апоптоз клітин [51].

Метою роботи Гришиної Є.А. та співавт. (2013) було спостереження за перебігом ОА в хворих на ЦД-2 (n=54) залежно від глікемічного профілю [34]. Всі пацієнти потребували корекції гіпоглікемічної терапії. Лікування ОА було представлене періодичним прийомом НПЗП. Пацієнти були поділені на дві групи: хворі, що дотримувалися рекомендацій (n=31, 1 група) і хворі, що не виконували в силу різних причин призначень (n=23, 2 група). Через 3 місяці в 1 групі відбулося зниження глюкози крові (натщесерце) з 8,1±2,1 до 6,9±2,3 ммоль/л; HbA1C – з 7,4±1,4 до 6,6±1,5 %. В 2 групі рівень глюкози крові знизився з 8,2±2,1 ммоль/л до 7,8±2,2 ммоль/л; HbA1C – з 7,5±1,9 % до 7,4±1,3 %. При відсутності патогенетичної терапії ОА в 1 групі відзначалося покращення його перебігу в порівнянні з 2 групою. Так, через 3 місяці індекси Lequesne і WOMAC були більшими у пацієнтів 2 групи (15,1±5,5) проти 12,3±4,5, і 47,2±9,9 проти 41,6±10,1, відповідно. Оцінка якості життя пацієнтів показала нижчу якість життя пацієнтів другої групи. Оцінка болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) склала в 1 групі 51,5±12,8 мм, а в 2 групі – 58,4±11,9. Таким чином, зниження глікемії при ЦД призводить до поліпшення перебігу супутнього ОА без додаткового його лікування [34].

НПЗП частіше розглядаються як симптоматичні засоби, оскільки їх структурний ефект при ОА залишається спірним. На сьогодняшній день для знеболення у пацієнтів з ОА міжнародні експерти рекомендують використовувати препарати групи SYSDOA – поєднання глюкозаміну і хондроітину в якості моно- і комбінованої терапії [292].

Передумовою для застосування глікозамін сульфату і хондроітин сульфату з метою лікування болю при ОА є теорія, що хондропротектори можуть збільшити швидкість формування нового хряща. Вважається, що глюкозамін є попередником глікозаміногліканів і грає важливу роль у синтетичних процесах. Хондроітину сульфат представляє частину великої молекули протеогліканів хряща, і, можливо, інгібує ферменти його деградації. Ці два механізми здатні гальмувати прогресуюче руйнування хряща і можуть допомогти відновленню порушеної структури, ведучи до зменшення болю і збільшенню функції кінцівки [357]. Допускається, що глікозаміну сульфат і хондроітину сульфат діють шляхом пригнічення або зниження

експресії ряду цитокінів, медіаторів деградації суглобового хряща (наприклад, матричної металопротеїнази, IL-1β і IL-8, циклооксигеназа-2, ФНП-α) [392, 486].

Федоровим В.О. та співавт. (2007) обстежено 38 хворих на ЦД1 і ЦД2 у стадії компенсації і субкомпенсації з ДОАП, яка частіш за все проявлялась обмеженням рухів у суглобах, припухлістю над суглобами, їхньою деформацією, осалгіями. Вивчено стан мінерального балансу у хворих, який характеризувався порушенням фосфорно-кальцієвого обміну. Авторами проведена порівняльна оцінка застосування в комплексній терапії диклофенаку і глюкозоамін сульфату. Доведена перевага препарату порівняно з диклофенаком при лікуванні ДОАП [191].

З врахуванням того що глікозамін сульфат і хондроітин сульфат є складними цукрами, проводиться досить інтенсивна дискусія з приводу їх впливу на вуглеводний обмін, особливо у хворих на ОА з супутнім ЦД [239, 492]. Jain R. K. та McCormick J. C. (2004) отримано дані, що свідчать про збільшення рівня глікемії у хворих на ОА на тлі використання в комплексному лікуванні глікозаміну сульфату (1500 мг/добу), що обмежує використання даного хондромодифікатора при наявності ЦД [354]. Проаналізувавши результати 11 досліджень по вивченню впливу глікозаміну сульфату на метаболізм глюкози, Dostrovsky N.R. та співавт. (2011) дійшли висновку, що у пацієнтів з початковим порушенням толерантності до глюкози або ІР, можна чекати погіршення метаболізму глюкози [298].

Прикладом негативної дії хондропротеторів на вуглеводний обмін є підсумки дослідження Pham T. та співавт. (2007), що показало, що щоденний прийом 1500 мг глікозамін сульфату протягом 6 тижнів (n=38) привів до зростання ІР по індексу HOMA з 2,8 до 3,2. Підвищення ІР корелювало з більш високою початковою величиною індексу HOMA. Підвищення рівня тригліцеридів і холестерину ліпопротеїдів низької щільності також було пов’язано з початковою величиною індексу HOMA. Еластичність артерій після використання глюкозаміну також знижувалася найвиразніше у пацієнтів з найвищим початковим рівнем індексу HOMA. Ці дані вказують, що особи з наявною ІР більше схильні до ризику її подальшого погіршення, а також порушення судинної функції при прийомі глікозамін сульфату в дозах, що використовують для лікування ОА [424].

Biggee B.A. та співавт. (2007) проводили пероральний тест з прийомом 75 г глюкози з або без 1500 мг глюкозаміну. У 3 учасників з 16 виявлено раніше не встановлене порушенням толерантності до глюкози зі значним підвищенням рівня глюкози. В інших 12 добровольців підвищення рівня глюкози також відзначалося, але не досягало статистично значимого рівня. Концентрація інсуліну в крові не змінювалася. Автори вважають, що прийом глюкозаміну може впливати на рівень глюкози в пероральному тесті у пацієнтів з ЦД і порушенням толерантності до глюкози [254].

Simon R.R. та співавт. (2011), вважають, що глікозамін сульфат не впливає на рівень глюкози в крові натщесерце, метаболізм глюкози та ІР як у здорових людей, так і в осіб з ЦД або з порушенням толерантності до глюкози [482]. Ці дані узгоджуються з результатами більш раннього, плацебо-контрольованого дослідження, яке довело, що 90-денний прийом 1500 мг глікозаміну сульфату і 1200 мг хондроітину сульфату у 26 хворих на ЦД не впливав на рівень HbA 1c (6,45 і 6,5 %, відповідно). Використовували традиційну для хворих гіпоглікемічну терапію. У групі з 12 хворих, що отримували плацебо, рівень HbA1c становив 6,25 і 6,09 %, відповідно. Незважаючи на те, що автори зробили висновок про відсутність достовірних відмінностей між порівнюваними групами, велика абсолютна величина HbA1c (+6,7 %) в групі хондропротекторів до закінчення терміну спостереження заслуговує на особливу увагу. За даними Albert S.G. та співавт. (2007), прийом глікозамін сульфату у дозі 1500 мг/добу або плацебо 14 хворими з ЦД і низьким рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності протягом 2 тижнів істотно не впливав на рівні глюкози, фруктозаміну, загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів високої щільності в сироватці крові [231].

Синяченко О.В. та Міцуковою С.А. (2006) не встановлено негативного впливу на рівні глікемії і HbA1/c при призначенні хондроітин сульфату [168].

На думку Носкова С.М. та співавт. (2013), дефіциту глікозамін сульфату і хондроітин сульфату в організмі людини не буває [113]. Глікозамін сульфат постійно синтезується в клітинах, коли вони насичуються глюкозою, сигналізуючи про необхідність припинення подальшого надходження глюкози через клітинну

мембрану. У «гострих» умовах глікозамін сульфат немов моделює ІР, аггравуючи ІР, якщо вона є. При тривалому застосуванні глікозамін сульфату активність внутрішньоклітинних гліколітичних ферментів адаптується і небажаних наслідків у хворих на ЦД не реєструється [113].

За даними Sowers J. R. та співавт. (2005), у хворих на ОА на тлі ЦД нестероїдний протизапальний селективний інгібітор циклооксигенази-2 (рофекоксиб) сприяє розвитку АГ, тоді як целекоксиб на даний показник впливає несуттєво [487]. Порівняльна оцінка клінічної ефективності рофекоксиба і целекоксиба при лікуванні хворих на ОА і ЦД проведена Collantes-Estevez E. та Fernandez-Perez C. (2003) шляхом анкетування пацієнтів і лікарів. Найбільш частою локалізацією патологічного процесу були ураження колінних суглобів (51 % випадків), шийного і поперекового відділів хребта (33% і 44 %, відповідно). Хворі вважали рофекоксиб більш ефективним знеболюючим препаратом. На думку лікарів, обидва лікарських засоби не зумовлюють небажаних ефектів відносно перебігу ЦД і мають ідентичну ефективність [282].

Журавльовою Л.В. та співавт. (2012) проаналізовано ефективність застосування хондропротектора «Алфлутоп» у хворих на ДОАП з переважним ураженням колінних і плечових суглобів (n=67) в стадії декомпенсації та субкомпенсації [56]. Встановлено, що використання Алфлутопу дає швидкий та повний ефект, що проявляється у зменшенні больового синдрому (через 8 тижнів на 56 %) та покращенні функції суглобів у більш стислі терміни (через 8 тижнів на 52,6 %), порівняно з іншими препаратами (34 % і 42,4 %, відповідно). Істотною перевагою препарату автори вважають його локальне введення – безпосередньо у місце виникнення патологічного процесу. Виявлений високий рівень переносимості препарату, відсутність побічних явиш [56].

Помірно виражена клінічна симптоматика ураження колінних суглобів при слабкій вираженості синовіту у хворих на ЦД, за даними Лаврухіної А.О., створює сприятливі умови для реалізації терапевтичних властивостей структурно-модифікуючих препаратів, які повинні призначатися якомога раніше. Для симптоматичної терапії, враховуючи високу поширеність ентезопатій, повинні ширше застосовуватися периартикулярне введення і зовнішнє застосування лікарських засобів [86].

Метою дослідження Сміян С.І., та співавт. (2008) стало підвищення ефективності лікування хворих на первинний ОА (n=26), з проявами МС, шляхом корекції дисліпідемій комбінованим препаратом, який містить Омега 3-поліненасичені кислоти, Зинаксином Омега-3 [175]. Тривалість захворювання становила в середньому 5,2±0,71 років. Пацієнтів розділили на дві групи: перша група па пацієнтів отримувала стандартну терапію (нестероїдні протизапальні препарати та хондропротектори), а друга група отримувала модифіковану терапію, яка передбачала заміну хондропротекторів Зинаксином Омега-3 курсом 1,5 місяці. За період лікування відмічали позитивну динаміку, що підтверджувалось зменшенням суб'єктивного відчуття болю за шкалою ВАШ на 36,4 % у пацієнтів 2 групи, а в першій групі – на 35,5 %. Також більш вираженим було зниження індексу Lequesne – на 22,7 %. Отримані результати свідчать, що даний препарат – це безпечний і ефективний засіб, який можна рекомендувати для тривалої терапії ОА, особливо пацієнтам з МС [175].

Доведено, що при маніфестних формах захворювання (ЦД-1, ЦД-2) відхилення в пуриновому обміні повинні сприйматися як ознака метаболічного неблагополуччя (декомпенсації ЦД): вони наростають пропорційно вираженості вуглеводних порушень. Проте, при ЦД поліпшення вуглеводного обміну, що досягається в ході стандартної цукрознижувальної терапії, часто не забезпечує очікуваної нормалізації пуринового обміну, зокрема, зниження продукції СК. В першу чергу це стосується хворих на ЦД-2, що мають гіперурикемію і/або надмірно високу (більше 6,6 ммоль/добу) урикурію [95]. У цих випадках виникає необхідність прибігати до застосування у пацієнтів з ЦД-2 урикодепресорів [344]. Урикодепресори, зокрема калію оротат і алопуринол, можуть розглядатися як препарати вибору при корекції пуринових порушень у хворих на ЦД-2. При цьому слід враховувати, що калію оротат, дещо поступаючись алопуринолу в ефективності щодо зниження урикемії та продукції СК, має в порівнянні з ним додаткову перевагу – забезпечує поліпшення ліпідного профілю плазми [64].

Для покращення метаболічних і репаративних процесів в хрящі використовують препарати біостимуляторів. Застосовують гумізоль, ФІБС, екстракт

алое, склоподібне тіло, екстракт плаценти у період ремісії курсами по 10-15 ін'єкцій внутрішньом'язово 3 рази на рік [212].

Розвиваючись в результаті відносної чи абсолютної інсулінової недостатності, ЦД з моменту своєї маніфестації вимагає від хворого обов'язкового постійного дотримання режиму харчування і фізичних навантажень, застосування цукрознижувальних засобів. Без усвідомленого підходу пацієнта до свого лікування будь-які лікарські призначення є малоефективними, що призводить до розвитку і прогресуванню специфічних хронічних ускладнень, що визначають якість життя хворого [211]. Не викликає сумніву важливість контролю ваги як для лікування, так і для профілактики пошкоджень суглобового хряща. За даними Messier S.P. та співавт. (2005), зниження маси тіла на 1 кг зменшує результуючий тиск на хрящ на 3,9 кг [397]. Зниження ваги попереджає обмеження функції суглоба, дозволяє зменшити дозу лікарських препаратів і ризик хірургічних втручань. З цією метою консолідують зусилля дієтологи, фізіотерапевти, спеціалісти з лікувальної фізкультури [11]. Так, відмічено, що фізичні вправи можуть бути порівняні за ефективністю з простими анальгетиками і НПЗП [193]. На ранніх стадіях розвитку ОА абсолютна більшість авторів віддають перевагу консервативному лікуванню з використанням фармако-, кінезо-, фізіо-, бальнео- і фізичних методів (ЛФК, спеціальні комплекси лікувальної гімнастики, мануальна терапія) [139, 153, 203, 220, 248].

Таким чином, результати проведенного аналізу літератури підтверджують важливу роль застосування сучасних високоефективних і безпечних медичних препаратів в лікуванні суглобової патології у хворих на ЦД. Це дозволить розв'язати медико-соціальні проблеми захворювань опорно-рухового апарату, покращити якість життя таких пацієнтів та зменшити терміни їх непрацездатності та інвалідизації.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1 Клінічна характеристика хворих

Дане дослідження виконано з дотриманням основних принципів Гельсінської декларації 1964 року, з поправками щодо біомедичних досліджень і положень GCHICH, із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб'єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Протоколи дослідження, погоджені Локальним етичним комітетом для всіх учасників (протокол №5 від 20.06.2005; протокол № 3/13 від 27.02.2020). Дизайн дослідження передбачав дотримання принципів конфіденційності та поваги особистості хворого, концепції інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди й інших етичних принципів щодо людей, які виступають суб'єктами досліджень. Перед початком обстеження від кожного хворого отримано інформовану згоду на виконання дослідження і використання отриманих даних. Крім того, кожен пацієнт був поінформований в доступній формі про мету та методи дослідження, потенційну користь і можливий дискомфорт при проведенні діагностики. Всю вищевказану інформацію надавали як в усній доступній формі, так і в друкованій ―Інформована згода‖, яку після ознайомлення підписували пацієнти особисто.

У дослідження було включено 556 пацієнтів (261 чоловік та 295 жінок) хворих на ЦД 1 та 2 типу. Для досягнення мети та адекватної оцінки результатів дослідження статистичний аналіз було виконано окремо для груп пацієнтів з ЦД 1 (248 осіб) та 2 типу (308 осіб). Відсоткове співвідношення чоловіків/жінок у групі з ЦД 1 типу становило 46,4/53,6 %, а у групі з ЦД 2 типу – 47,4/52,6 %.

В основну групу – хворих на ЦД з ураженнями суглобів включено 426 осіб (195 чоловіків та 231 жінку), у групу без ураження суглобів – 130 осіб (66 чоловіків та 64 жінки), які в подальшому слугували контрольною групою. У відсотковому вираженні співвідношення чоловіків/жінок у групі з артропатією становило

45,8/54,2 %, у групі без артропатії 50,8/49,2 % і не мало статистично достовірних відмінностей (p > 0,3), що свідчить про однорідність груп за гендерною ознакою (табл.1).

В наступному, всі дослідження були проведені, а результати досліджень проаналізовані окремо для пацієнтів з ЦД 1 та ЦД 2 типів. Так, для хворих з ЦД 1 типу у групу з артропатіями увійшли 185 осіб, контрольна група складалася із 63 осіб без ураження суглобів. Для хворих з ЦД 2 типу в основну групу включено 241 хворий, контрольна група складалася з 67 пацієнтів (табл. 2.2.1).

Таблиця 2.1.1

Розподіл пацієнтів за типом ЦД, статтю та ступенем ураження суглобів

Тип ЦД	Стать	Тип даних	Артропатія	
			Відсутня	Наявна
1 тип (χ^2=0,003; p = 0,950)	чоловіки	Абс.	29	86
		M±m	25,2±4,0	74,8±4,0
	жінки	Абс.	34	99
		M±m	25,6±3,8	74,4±3,8
	обидві групи	Абс.	63	185
		M±m	25,4±2,8	74,6±2,8
2 тип (χ^2=2,1; p = 0,147)	чоловіки	Абс.	37	109
		M±m	25,3±3,6	74,7±3,6
	жінки	Абс.	30	132
		M±m	18,5±3,1	81,5±3,1
	обидві групи	Абс.	67	241
		M±m	21,8±2,4	78,2±2,4
Вся вибірка (χ^2=0,9; p = 0,318)	чоловіки	Абс.	66	195
		P±m	25,3±2,7	74,7±2,7
	жінки	Абс.	64	231
		P±m	21,7±2,4	78,3±2,4
	обидві групи	Абс.	130	426
		P±m	23,4±1,8	76,6±1,8

Примітки: χ^2 – критерій узгодженості Пірсона; p – вірогідність змін між групами

У табл. 2.1.2 представлено середні значення віку, ІМТ та тривалості перебігу ЦД в обстежених групах. За критерієм Колмогорова-Смирнова дані мають нормальний розподіл ($p > 0,05$). Пацієнти з ЦД 1 тип мають значимо нижчий вік та ІМТ, а також значимо довший перебіг ЦД, ніж пацієнти з ЦД 2 типу ($p < 0,001$). Статистично достовірних відмінностей віку, тривалості перебігу ЦД та ІМТ за гендерними ознаками не визначено ($p > 0,1$).

Таблиця 2.1.2

Середні значення віку, ІМТ та тривалості перебігу ЦД в обстежених групах

Групи	Вік, роки				Тривалість ЦД, роки				ІМТ, кг/м^2			
	n	M	σ	m	n	M	σ	m	n	M	σ	m
ЦД 1 тип	248	40,8	11,4	0,7	248	20,4	9,7	0,6	202	26,5	3,9	0,3
чоловіки	115	41,7	10,9	1,0	115	20,7	9,4	0,9	100	26,4	3,8	0,4
жінки	133	40,0	11,8	1,0	133	20,2	10,0	0,9	102	26,6	4,0	0,4
ЦД 2 тип	308	62,2	8,3	0,5	308	13,8	7,8	0,4	247	31,0	5,1	0,3
чоловіки	146	61,5	8,5	0,7	146	13,9	8,0	0,7	126	30,8	4,7	0,4
жінки	162	62,9	8,0	0,6	162	13,6	7,7	0,6	121	31,2	5,5	0,5
Статистика												
тип ЦД			t= –24,8; p < 0,001				t=8,7; p < 0,001			t= –10,6; p < 0,068		
чоловіки/жінки ЦД 1 тип			t=1,1; p = 0,255				t=0,4; p = 0,696			t= –0,2; p = 0,814		
чоловіки/жінки ЦД 2 тип			t=1,4; p = 0,148				t=0,4; p = 0,716			t= –0,6; p = 0,565		

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами чоловіків та жінок.

Розподіл пацієнтів за градаціями ІМТ показав, що при ЦД 1 типу більшість хворих 45,1-49,0 % (жінки-чоловіки) мають ІМТ 25,0-29,9 кг/м2, ІМТ $\leq$ 24,9 кг/м^2

встановлений у 32,0-36,3 % хворих, а ІМТ більше 30,0 кг/м^2 визначено у 18,6-19,0 % пацієнтів (рис.1.1). Достовірних відмінностей між частками чоловіків та жінок не визначено (p=0,804).

У групі пацієнтів з ЦД 2 типу (рис. 2.1.1) переважають хворі зі значенням ІМТ більше 30,0 кг/м^2, частка яких становить 59,5-63,6 % (жінки-чоловіки), а найменша частка хворих зі значеннями ІМТ $\leq$ 24,9 кг/м^2. Достовірних відмінностей між частками чоловіків та жінок не визначено (p=0,309). Таким чином, переважна більшість хворих на ЦД 2 типу мала підвищену масу тіла та ожиріння

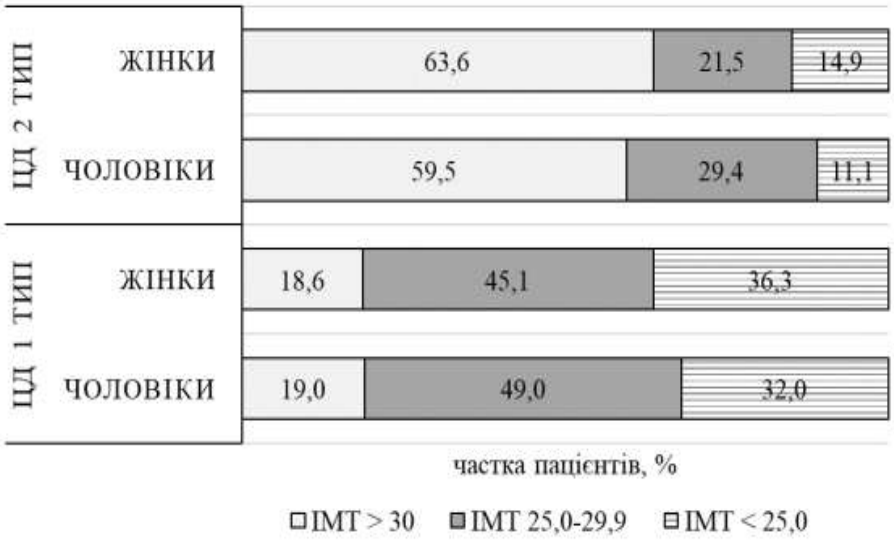


Рисунок 2.1.1 – Розподіл пацієнтів за градаціями ІМТ та статтю, %

Ураження нирок визначено у 280 осіб вибірки, що становить 62,4 %. Частка хворих з ураженням нирок коливається у даній вибірці від 61,1 % до 65,0 % і не залежить від типу ЦД (χ^2=0,4; p=0,553) та статі (p=0,990).

В таблиці 2.1.3 представлені результати лабораторного обстеження пацієнтів. Середні значення показників статистично не відрізняються між групами за статтю, окрім, рівня глюкози натще у групі пацієнтів з ЦД 2 типу, який нижче у групі жінок ($p < 0,05$) та ШКФ у групі пацієнтів з ЦД 1 типу, який вище у групі чоловіків ($p < 0,05$).

Таблиця 2.1.3

Розподіл середніх значень показників лабораторного обстеження вибірки за типом цукрового діабету та статтю

Показники	ЦД 1 тип								ЦД 2 тип							
	чоловіки			жінки			t	p	чоловіки			жінки			t	p
	n	M	m	n	M	m			n	M	m	n	M	m		
HbA1c %	115	8,06	0,11	133	8,11	0,11	-0,3	0,740	146	8,03	0,09	162	8,05	0,08	-0,2	0,873
Г Н, ммоль/л	80	9,25	0,42	63	10,23	0,46	-1,6	0,119	81	8,58	0,27	70	7,70	0,22	2,5	0,015
ПП, ммоль/л	80	10,99	0,49	63	11,42	0,47	-0,6	0,534	81	10,08	0,33	70	9,71	0,33	0,8	0,441
ШКФ, мл/хв	100	102,59	5,50	102	87,34	3,88	2,3	0,024	126	84,15	2,76	121	82,14	3,09	0,5	0,627
Са іон., ммоль/л	37	1,19	0,02	62	1,17	0,01	0,8	0,433	68	1,22	0,02	77	1,19	0,01	1,3	0,187
Са, ммоль/л	100	2,23	0,02	102	2,24	0,02	-0,5	0,643	126	2,23	0,02	121	2,22	0,02	0,6	0,539
К, ммоль/л	74	4,56	0,06	48	4,51	0,06	0,5	0,635	76	4,46	0,05	55	4,43	0,05	0,3	0,752
Білок, г/л	108	69,98	0,63	122	70,25	0,53	-0,3	0,748	135	71,09	0,46	147	70,36	0,39	1,2	0,223
Креатинін, ммоль/л	102	110,32	8,06	103	96,57	3,03	1,6	0,111	130	98,22	3,42	126	94,48	2,65	0,9	0,392
Білок сечі, г/л	100	39,50	4,94	102	36,72	4,83	0,4	0,688	126	31,36	4,17	121	32,67	4,30	-0,2	0,827
Холестерин, ммоль/л	100	5,42	0,13	102	5,45	0,13	-0,2	0,849	126	5,74	0,15	121	5,57	0,15	0,8	0,437

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами

Встановлено, що при наявності артропатії середні значення вищезазначених показників вищі, ніж при її відсутності (табл. 2.1.4). Так, у групі пацієнтів з ЦД 1 типу при наявності артропатії вік хворих вищий на 13,1 % (t=3,6; p <0,001), тривалість ЦД – на 15,3 % (t=2,4; p <0,05), ІМТ – на 6,0 % (t=2,6; p <0,05), рівень HbA1c – на 8,0 % (t=4,3; p <0,001). У групі пацієнтів з ЦД 2 типу при наявності артропатії вік хворих вищий на 6,1 % (t=3,3; p <0,001), тривалість ЦД – на 14,7 % (t=2,0; p <0,05), ІМТ – на 7,0 % (t=2,7; p <0,01), рівень HbA1c – на 5,5 % (t=3,7; p <0,001). Середні рівні глюкози натще та глюкози після їжі статистично не відрізняються між групами з різним типом ЦД та не залежать від наявності/відсутності артропатії.

Таблиця 2.1.4

Розподіл пацієнтів за типом ЦД, ураженням суглобів, віком, тривалістю ЦД, рівнів ІМТ та HbA1c (M±m)

Показники	ЦД 1 тип				ЦД 2 тип			
	артропатія		t	p	артропатія		t	p
	відсутня	наявна			відсутня	наявна		
Вік, роки	36,7± 1,3	42,2± 0,8	-3,6	0,001	59,2± 1,0	63,1± 0,5	-3,3	0,001
Тривалість ЦД, роки	18,0± 1,2	21,3± 0,7	-2,4	0,019	12,1± 0,9	14,2± 0,5	-2,0	0,050
ІМТ, кг/м^2	25,3± 0,5	26,9± 0,3	-2,6	0,011	29,3± 0,7	31,5± 0,4	-2,7	0,009
HbA1c,%	7,6± 0,1	8,3± 0,1	-4,3	0,001	7,7± 0,1	8,1± 0,1	-3,7	0,001
ГН, ммоль/л	9,5± 0,6	9,8± 0,4	-0,4	0,688	8,4± 0,3	8,1± 0,2	0,6	0,526
ГПН, ммоль/л	11,5± 0,7	11,0± 0,4	0,6	0,549	10,3± 0,4	9,8± 0,3	1,1	0,268

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами з наявною та відсутньою артропатіями.

Всім хворим з артропатіями для підтвердження наявності артропатій було зроблено рентгенологічні дослідження уражених суглобів чи УЗД. За даними рентгенологічного дослідження суглобів у обстежених хворих з артропатіями фіксували звуження суглобової щілини, що було найбільш виражене в сегментах, які зазнають навантаження; кісткові крайові розростання, які збільшують площу дотику і змінюють конгруентність суглобових поверхонь (остеофіти); субхондральний остеосклерозом (ущілення кісткової тканини); а також наявність кіст (частіше розташованих по осі найбільшого навантаження), підвивіхів, вивіхів та ерозій.

На УЗД колінних суглобів у хворих з артропатіями фіксували товщину гіалінового хряща, його структуру, стан субхондральної пластинки, стан суглобових поверхонь стегнової кістки, наявність крайових кісткових розростань стегнової та великоберцевої кісток, цілісність м´язів, стан зв'язок надколінника та менісків

2.2. Методи досліджень

Дане дослідження виконано з дотриманням основних принципів Гельсінської декларації 1964 року, з поправками щодо біомедичних досліджень і положень GCHICH, із дотриманням етичних принципів та рекомендацій із залученням людей як суб’єктів, викладених у Белмонтській доповіді. Протоколи дослідження, погоджені Локальним етичним комітетом для всіх учасників (протокол №5 від 20.06.2005). Дизайн дослідження передбачає дотримання принципів конфіденційності та поваги особистості хворого, концепції інформованої згоди, врахування переваг користі над ризиком шкоди й інших етичних принципів щодо людей, які виступають суб’єктами досліджень. Перед початком обстеження від кожного хворого отримано інформовану згоду на виконання дослідження і використання отриманих даних.

Дослідження проведені на базі діабетологічного відділу ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМНУ» (керівник – доктор медичних наук, академік ЄфімовА.С. (2005-2013), з 2013 року на базі науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з

ендокринною патологією (керівник – к.м.н., ст.н.сп. Орленко В.Л.); лабораторії радіології, з 2018 року – відділ репродуктивної ендокринології (зав. відділом – д.м.н. Лучицький Е.В); відділення функціональної діагностики та клініко – діагностичній лабораторії ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України" (директор – академік НАМН України, член-кор. НАН України, доктор мед. наук, проф. М.Д. Тронько), а також у лабораторії біохімії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (керівник – д.б.н., проф. Магомедов О.М.).

У всіх хворих проводили вивчення анамнезу життя, оцінку антропометричних параметрів: маса тіла, ріст, індекс маси тіла (ІМТ). Для діагностики надлишку маси тіла та ожиріння застосовували ІМТ або індекс Кетле, який розраховували відповідно до співвідношення маси тіла до зросту, піднесеного в квадрат (кг/м^2). Відповідно до рекомендацій ВООЗ (1997) ІМТ у межах від 20 до 24,9 кг/м^2 відносили до нормальної маси тіла, ІМТ від 25 до 29,9 кг/м^2 оцінювали як надлишкову масу, ІМТ від 30,0 до 34,9 кг/м^2 – як ожиріння (I ступеня), від 35,0 до 39,0 кг/м^2 – виражене ожиріня (II ст.), більше 39,0 кг/м^2 – дуже виражене ожиріння (III ст.). АТ вимірювали на обох руках через 5 хвилин після відпочинку, до дослідження включали рівні АТ на тій руці, де були більші значення.

Біохімічні дослідження проводились в клініко-діагностичній лабораторії Інституту, яка за результатами оцінювання ДП «Укрметтестстандарт» визнана технічно компетентною та здатною виконувати вимірювання згідно з переліком вимірювальних можливостей, що наведені у додатку до Сертифікату визнання вимірювальних можливостей за № ПТ – 114/19 (виданий 28.02.2019 та чинний до 01.02.2021 р.) і є невід'ємною його складовою частиною.

У комплекс досліджень також входили традиційні клінічні тести дослідження (біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові, сечі, визначення мікроальбумінурії та добової протеїнурії, глікемічний профіль). У процесі виконання роботи у хворих на цукровий діабет досліджувався вміст ліпідів у плазмі крові. Рівні загального холестерину (ЗХС), холестерину в ЛПВЩ та тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним методом за допомогою стандартних наборів фірми "Boehringer-Manncheim" (Manncheim, Germany).

Для оцінки стану вуглеводного обміну застосовувалося визначення рівню цукру крові натще, постспрандіальна глікемія, рівень С – пептиду, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c), рівень інсуліну, індекс HOMA. Вміст глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом. Нормальними значеннями вважали від 3,3 ммоль/л до 5,5 ммоль/л. Ступінь компенсації вуглеводного обміну обстежених пацієнтів оцінювали за рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c), який визначали калориметричним методом із тіобарбітуровою кислотою в лабораторіїї Інституту. Компенсацію ЦД реєстрували при рівні HbA1c до 7 %.

Рівень інсуліну визначали в плазмі натще імуноферентним методом з використанням наборів «Diaclone» (Франція). Наявність інсулінорезистентності встановлювали за рівнем IPI понад 20 мкОд/мл. Для оцінки чутливості до інсуліну розраховували індекс інсулінорезистентності HOMAIR (Homeostatic Model Assessment – оцінка гомеостатичної моделі) = [інсулін крові натще (мкОд/мл) * глюкоза крові натще (ммоль/л)] : 22,5, який за норми не перевищує 2,77 (у дітей). IP (у дорослих) діагностували при рівні HOMA 3 і більше. Для РІА використовували венозну кров, отриману після 10-годинного голодування (остання їжа о 20 годині); у хворих на ЦД 1 типу – до вранішньої ін'єкції інсуліну. Забір крові виконували в заздалегідь охолоджені пробірки. С-пептид визначали в сироватці крові, для цього брали 7 мл крові, центрифугували протягом 15 хвилин із швидкістю 1500 об./хв при кімнатній температурі. Всі пробірки до центрифугування зберігали на холоді при температурі +4 ˚С, після центрифугування сироватку і плазму крові відбирали в пластикові пробірки по 0,5 мл і зберігали до дослідження при температурі -20 ˚С

Рівень лептину у крові визначали імуноферментним методом із використанням наборів фірми «Roche Diagnostics GmbH Mannheim» (Німеччина). Нормальними показниками вважали значення

Рівень остеокальцину у крові визначали імуноферментним методом із використанням наборів фірми «Roche Diagnostics GmbH Mannheim» (Німеччина)

Вміст базального С-пептиду в крові імуноферментним методом із використанням наборів фірми «Roche Diagnostics GmbH Mannheim» (Німеччина). Діапазон нормальних значень для цих наборів складав 0,5-3,2 нг/мл.

Вміст ОПГ у сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) за допомогою набору реагентів фірми «Diaclone» (Франція) та планшетного імуноферментного аналізатора Stat fax 3200 (США).

Концентрацію різних видів цитокінів (ІЛ-1α , ІЛ-6, ФНПα, SR ІЛ-6) в ПК вивчали імуноферментним методом ELISA з використанням спектрофотометра Star fax-3200, фірми “Star” (США) та набору реактивів фірми “Diaclone” (Франція). Всі ці тест-системи побудовані за одним принципом, особливість якого полягає у використанні двох специфічних моноклональних антитіл до кожного з досліджуваних цитокінів. Ці антитіла, одне з яких фіксоване на твердій фазі (полістироловому планшеті), а друге – мічене біотином, зв’язуються з цитокіном, що знаходиться в сироватці крові. В подальшому утворений комплекс реагує із спорідненим до біотину стрептавідином, міченим пероксидазою хрону. Після промивання планшету для видалення незв’язаних компонентів додавався розчин субстрату, який реагує з пероксидазою хрону, в результаті чого відбувається кольорова реакція. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації цитокіна в досліджуваному зразку. Кількісний вміст цитокінів визначався за калібрувальною кривою. Абсорбція вимірювалась при подвійному випромінюванні на довжині хвилі 450 та 620 нм на імуноферментному аналізаторі ELISA.

Рівень остеопротегерину визначали в плазмі натще в кондиціонованих середовищах з використанням імуноферментного аналізу (ELISA), що проводиться на 96-ямкових іммунопланшетах, відповідно до процедур, рекомендованих виробником Bender MedSystems, Австрія. Нормальним вважався рівень остеопротегерину до 20 пмоль/л.

Ревмопроби визначали імунотурбодиметричним методом. Дослідження проводили на біохімічному аналізаторі фірми Human (Німеччина) з використанням діагностичних тест-систем фірми Lachema (Чехія), ліцензованих в Україні. Рівень сечової кислоти СК визначали в плазмі крові з використанням реактивів «BioSystem» (Іспанія). Нормальними рівнями СК вважали від 210 до 420 мкмоль/л у чоловіків та від 150 до 350 мкмоль/л у жінок.

Для визначення показників обміну сполучної тканини використовували використовували біохімічні методики: активність колагенази визначали по методу Lindy S., Halme J. [379]; глікозаміноглікани в сироватці крови - орціновим методом

по Кляцкін С. А. та Ліфшиц Р. І. [69]; фракції гідроксіпроліна виділяли по Frey S. з сироватки крови [318], а гідроксіпролін в них визначали за методом Stegemann H. [489] і активність гіалуронідази - за методом Приваленко М. Н. і Віхан І. В. [67]

Основні ускладнення ЦД оцінювалися при огляді фахівцями-консультантами ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України” з діабетичної ступні або невропатолога. Обстеження для виявлення хронічних ускладнень ЦД включало:

- комплексне офтальмологічне обстеження з визначенням гостроти зору і оглядом очного дна з розширеною зіницею за методом прямої офтальмоскопії, в частини хворих було виконане фотографування очного дна за допомогою фундус камери («Canon», Японія). Всі хворі пройшли офтальмологічне обстеження. Воно включало визначення гостроти зору (візіометрію) суб'єктивним методом за допомогою таблиць Сивцева-Головіна з відстані 5 метрів. Рефрактометрію здійснювали суб'єктивним методом за допомогою підбору лінз. Для об'єктивної оцінки стану органа зору здійснювали зворотну офтальмоскопію за допомогою дзеркального офтальмоскопа та пряму офтальмоскопію за допомогою прямого офтальмоскопа Біомед YZ11D (AC/DC) автономний, біомікроскопію передньої камери ока проводили за допомогою щілинної лампи SL115 Classic (Carl Zeiss) зі збільшенням від 40 до 60 разів. Під час офтальмоскопії оцінювали стан судин сітківки, кількість і чіткість контурів судин, наявність ретинальних геморагій, твердих і м'яких ексудатів, преретинальних геморагій, наявність новоутворених судин і фіброзних змін сітківки, наявність та інтенсивність набряку центральних відділів сітківки. Фотореєстрацію змін на очному дні здійснювали за допомогою фундус-камери Canon CR - 2 PLUS шляхом фотографування очного дна. Для постановки діагнозу ми використовували класифікацію запропоновану Kohner E. і Porta M. 1992 року. Означена класифікація є однією із загальновизнаних, і саме її рекомендовано експертами ВООЗ як найбільш прийнятну для рутинної клінічної практики. За цією класифікацією виділяють такі основні форми захворювання: непроліферативна ретинопатія: васкулярна, ексудативна, геморрагічна, ішемічна (легка, помірна,важка); препроліферативна ретинопатія: васкулярна, ексудативна, геморрагічна, ішемічна (легка, помірна,важка) ; проліферативна ретинопатія: неоваскулярна, гліозна (I, II,III,IV ступеню тяжкості); макулопатія.

Неврологічне ураження - діабетичної периферичної поліневропатії (ДПН); Вивчення ураження периферичної нервової системи проводилося за допомогою визначення ступеню виразності діабетичної полінейропатії в залежності від кількості балів за шкалою НДР (невропатичний дисфункціональний рахунок). Визначався рівень порушення вібраційної, температурної, больової і тактильної видів чутливості. Скринінг діабетичної дистальної полінейропатії виконували шляхом визначення вібраційної, тактильної і больової чутливості. Вібраційну чутливість оцінювали за допомогою градуйованого неврологічного камертону 128 Гц «Riedel-Siefer» фірми «Kircher&Wilhelm», Німеччина, в стандартних точках (медіальна кісточка і основа 1-го пальця). Норма вібраційної чутливості визначена як 7-8 умовних одиниць. Температурну чутливість визначали за допомогою стандартного циліндра Tip-Term фірми «Neue Medizintechnik GMBH», Німеччина, тактильну – стандартним монофіламентом вагою 10 г фірми «North Coast Medical, Inc.», США, больову чутливість визначали шляхом уколу тупої шпильки підошовної поверхні 1-го пальця. Температурну і тактильну чутливість оцінювали на підошовній поверхні ступні. Ступень ураження підраховували в балах: 0-5 балів – легка ступінь, 5-13 балів – помірна, 13-28 – важка.

Стадії діабетичних макро- та мікроангіопатій визначалися залежно від ступеня вираженості порушень гемодинаміки, ґрунтуючись на клінічних симптомах та результатах інструментальних методів дослідження: реовазографії (РВГ) гомілок і стоп, капіляроскопії нігтьового ложа пальців стоп (КПС). При проведенні клініко-інструментальних досліджень судин середнього і великого калібру гомілок ми керувалися класифікацією А. С. Єфімова (1989).

Діабетичну нефропатію діагностували на підставі реєстрації постійної підвищеної екскреції альбуміну тричі за період від 4 до 12 тижнів, при виключенні чинників, що індукують надлишкову екскрецію альбуміну, не пов'язаних з ЦД. У роботі використана класифікація ДН C. Mogensen і співавт. (1983).

Лабораторні методи досліджень виконували на базі клініко-діагностичного відділення, радіонуклідні дослідження – в лабораторії радіології (з 2018 року – відділ репродуктивної ендокринології), ультразвукові дослідження – у відділенні функціональної діагностики Інституту

Основними клінічними проявами для постановки діагнозу діабет-асоційований остеоартрит слугували: ниючий біль у суглобах, інтенсивність якого підвищується при фізичних навантаження; зменшення обсягу руху суглобів; хрускіт при рухах у суглобах; відчуття скутості під час відпочинку, ранкова скутість суглобів. Вираженість болю оцінювалася за 10 сантиметровою візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Цей тест відбивав загальну вираженість суглобового болю за оцінкою хворого, де 0 означає відсутність болю, а 10-максимальну інтенсивність болю.

Альгофункціональний індекс Лекена (Lequesne) включав оцінку болю у спокої та при ходьбі. Він являє собою відкритий опитувальний лист для самостійного заповнення хворим (4 питання). Відповідь на кожне питання оцінюється в балах від 0 до 2. Тяжкість ураження суглобів визначається сумою балів: 1–4 – слабо виражений, легкий; 5–7 – середньої важкості, помірний; 8–10 – виражений, важкий; 11–12 – значно виражений, дуже важкий; більше 12 – вкрай важкий.

Визначався індекс WOMAC (Western Ontario and McMAster Universities Osteorthritis Index), який характеризує вираженість больового синдрому, скутість і функціональну активність. Індекс WOMAC є опитульник для самостійного заповнення хворим, складається з 24 питань, які характеризують вираженість болю (5 питань), скутість (2 питання), функціональну здатність (17 питань) у хворих ОА.

Наявність та ступінь вираженості діабетичної артропатії оцінювали за методикою та класифікацією A. Rosenbloom. (1982), за якою виділяли три ступеня: 1 ступінь (легкий) – характеризується порушенням обсягу рухів 1 чи 2 проксимальних міжфалангових, 1-го великого суглоба або тільки двобічним обмеженням рухливості метакарпальнофалангових суглобів; 2 ступінь (помірний) – проявляється порушенням обсягу рухів 3-х і більше проксимальних міжфалангових суглобів або двобічним обмеженням рухливості метакарпальнофалангових та одного з великих суглобів; 3 ступінь (тяжкий) – характеризується явною деформацією кисті, наявністю контрактури Дюпюітрена, поєднанням контрактур кистей рук з ураженням шийного відділу хребта чи великих суглобів.

В залежності від кількості уражених суглобів діабетасоційований остеоартрит класифікували як локалізований (моноартрит), олігоартрит (уражалися дві групи суглобів) та поліартрит (більше трьох груп суглобів)

Наявність змін в суглобах була підтверджені інструментальними методами оглядовою рентгенографія суглобів або УЗД колінних суглобів. Ультразвукові та ренгенологічні дослідження виконувались у відділенні функціональної діагностики Інституту

У пацієнтів з остеоартритом на рентгенограмі суглобів виявляли звужену суглобову щілину, субхондральний склероз суглобових поверхонь, крайові кісткові розростання остеофіти, деформації епіфізів кісток, що утворюють суглоб.

Ультразвукове дослідження колінних суглобів виконували на ультразвуковому медичному сканері Toshiba Nemio, за допомогою лінійного датчика частотою 7,5-12 MHz. Сканування проводилося за загальноприйнятою схемою: по передній, задній і бічних поверхнях колінного суглоба в поздовжньому і поперечному перетинах В процесі АСГ колінних суглобів було проаналізовано й оцінено такі параметри: товщина, ехогенність і чіткість контурів гіалінового хряща 2. Інтраартікулярное запалення (наявність ексудату в супрапателлярной сумці; товщина синовіальної оболонки; наявність остеофітів; наявність звуження суглобової щілини [48]

На сканограмі (рис.2.2.1) представлений правий колінний суглоб у бічному медіальному повздошному скануванні. Спостерігається нерівномірне зменшення товщини гіалінового хряща. Стрілками позначена фрагментація суглобової поверхні великогомілкової кістки з наявністюневеликих кісткових розростань.

Рис. 2.2.1. Сканограмма правого колінного суглоба у бічному медіальному повздошному скануванні.

За допомогою радіонуклідного методу визначали стан артеріального та венозного кровотоку, наявності запальних процесів в області колінних та гомілковоступневих суглобаху хворих на ЦД 1 та 2 типу.

Дане дослідження проведене лабораторії радіології (з 2018 року – відділ репродуктивної ендокринології), зав. відділом – д.м.н. Лучицький Е.В.

Метод радіонуклідної діагностики нижніх кінцівок складався з двух методик: радіонуклідної ангіографії та радіонуклідної сцинтиграфії. Дослідження виконували на сцинтиляційній томографічній гамма-камері ГК С301ТСКТБ «Оризон» з низькоенергетичним коліматором загального призначення. Запис даних проводили за допомогою програми Antics для збирання радіодіагностичної інформації, яку потім обробляли за допомогою програмного пакета Spect Works. Стан судинної та кісткової системи суглобів досліджували з використанням метилендифосфонату виробництва фірми Polatom (Польща). Перед проведенням радіонуклідного дослідження за 60 хвилин до ін'єкції РФП кожний хворий одержував 500 мг калію перхлорату з метою блокади щитоподібної залози. Обстеження проводили в положені хворого лежачи на спині, детектор гамма-камери центрували так, щоб у поле зору його потрапляли колінні чи гомілковоступні суглоби. У ліктьову вену пацієнта при накладеній на передпліччя манжетці сфігмоманометра, тиск в якому доведено до 200 мм ртутного стовпчика, вводили радіофармацевтичний препарат (РФП) 99m Тс-пертехнетат натрію з активністю 500-600 МБк в об'ємі 0,8-1 мл і проводили запис ангіограми колінних чи гомілковоступневих суглобів. Програма передбачає реєстрацію 60 кадрів протягом 1 хв. з подальшою комп'ютерною обробкою за стандартними програмами та виділенням зон інтересу (коліннічи гомілковоступні суглоби) й одержанням кривих «активніть —час» у вигляді графіків. Якісними критеріями оцінки гемодинаміки суглобів були: час повного кровотоку (ЧПК), с; швидкого кровотоку (ЧШК) який характеризує кровотік в судинах великого та середнього калібру нижніх кінцівок, в с.колінних чи гомілковоступних суглобів, с; уповільненого кровотоку (ЧУК), який характеризує кровотік в артеріолах і капілярах нижніх кінцівок, в с.колінних чи гомілковоступних суглобів, с, та показник ефективності венозного відтоку (ПЕВВ) , який обчислюють як відношення різниці максимальної та мінімальної амплітуди ангіограми (у відсотках) до максимальної амплітуди (в імп./с) [6]. Радіонуклідну

остеосцинтиграфію проводили через 2,3-3 год після введення 99тТс-метилендифосфонату. Детектор гамма-камери центрували на суглоби. Запис сцинтиграм завершувався автоматично після накопичення 200000 імпульсів. Обробка результатів на комп'ютері складалася з контрастування, згладжування, виділення зон інтересу з подальшим визначенням площі, середньої і суммарної активності осередку ураження та симетричної неураженної зони, а також відсотка асиметрії між ними. Критеріями оцінки данних остеосцинтиграфії колінних суглобів були: середня і сумарна активність (імп./с), а також відсоток асиметрії сумарної активності між ураженним і неураженним суглобами.

Для статистичного оброблення результатів роботи використовували методи описового статистичного аналізу, непараметричні та параметричні методи. Дизайн дослідження представлений на рис. 2.2.2.

Рис. 2.2.2 Дизайн дослідження згідно з поставленими завданнями

Первинні таблиці та розподіл вибірки на групи було виконано за допомогою MS Excel 2016. Результати, отримані упродовж дослідження, оброблювали статистично за допомогою методів варіаційної статистики. Описова характеристика якісних параметрів (розподіл хворих за статевим складом, характеристика анамнестичних даних, наявність супутніх захворювань, характеристика клінічного перебігу, оцінювання частоти виявлених клінічно значущих змін лабораторних показників та ін.) представлено у вигляді абсолютних чисел зареєстрованих ознак/параметрів (n) та відсотка (%) в оцінюваній групі. Порівняння частотних характеристик вказаних параметрів між групами ґрунтувалось на побудові таблиць спряженості і оцінки взаємозв'язку з використанням критерію Хі-квадрат ($\chi 2$). Для аналізу даних також застосовували дисперсійний (ANOVA) аналіз з апостеріорним оцінюванням за критерієм Бонферроні; кореляційний аналіз; множинну лінійну та логістичну регресію; класичний тест Стьюдента та його модифікацію Уелча – з використанням програми STATISTICA v.8.0 та STATA v.13.0. ROC-аналіз та розрахунок відношення шансів за окремими показниками (odds ratio – OR) проведено за допомогою програми Medcalc v. 19.1.6. Межею критичного рівня значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали $p<0,05$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ УРАЖЕННЯ СУГЛОБІВ У ХВОРИХ НА ЦД 1 ТА 2 ТИПІВ

3.1. Характеристика клінічних проявів діабетасоційованих остеоартритів

Всього обстежено 556 пацієнтів (261 чоловік та 295 жінок). Серед них ураження суглобів у було діагностовано у 426 осіб (195 чоловіків та 231 жінки), у групу без патології суглобів увійшли 130 осіб (66 чоловіків та 64 жінки), які слугували контрольною групою для хворих з артропатіями. Пацієнти були поділені на групи в залежності від типу ЦД та наявності артропатії. У групі хворих на ЦД 1 типу артропатія була діагностовано у 185 (74,5%) пацієнтів, у хворих на ЦД 2 типу ураження суглобів виявлено у 241 (78,2%) особи. Розподіл по стадіям захворювання наведений в таблиці 3.1.1. Як видно з таблиці у переважної більшості хворих на ЦД обох типів було діагностовано 2 стадію артропатії, тобто у патологічний процес були залучені невеликі дистальні або проксимальні суглоби кисті і один з великих суглобів.

Таблиця 3.1.1

Розподіл хворих на цукровий діабет за стадіями артропатії

Стадії артропатії	ЦД 1 типу		ЦД 2 типу	
	n (абс.)	%	n (абс.)	%
1 стадія	57	30,8	55	22,8
2 стадія	80	43,3	132	54,8
3 стадія	48	25,9	54	22,4

Ми проаналізували локалізацію артропатій у хворих на ЦД 1 та 2 типу. Детальний аналіз локалізації уражених суглобів наведений в таблиці 3.1.2. Встановлено, що у переважної більшості хворих на ЦД обох типів артропатія

локалізувалась в суглобах верхніх кінцівок. Так, суглоби кисті були уражені у 115 (62,1%) хворих на ЦД 1 типу та у 193(80,1%) хворих на ЦД 2 типу. Для хворих на ЦД 1 типу приблизно у однакової кількості хворих діагностовано ураження плечових 54 (29,2%), колінних 52(28,1%), суглобів шийного відділу хребта 53(28,6%), у значно меншої кількості пацієнтів артропатія була локалізована в променевозап'ястному 35(18,9%), гомілковостопному 30(16,2%) та кульшовому 18(9,7%) суглобах. У хворих на ЦД 2 типу найчастіше після суглобів кисті артропатія виявлялася в колінних 74(30,7%), плечових 49(20,3%, кульшових 48(19,9%) суглобах, рідше всього в патологічний процес були задіяні гомілковостопний 30(16,2%)суглоб та суглоби шийного відділу хребта 32(13,2%).

Таблиця 3.1.2

Локалізація діабетичних артропатій у хворих на ЦД 1 та 2 типу

Суглоби (локалізація)	ЦД 1 типу, n=185	ЦД 2 типу, n=185
Дистальніта проксимальні міжфалангові кисті	115 (62,1%)	193 (80,1%)
Променевозап'ястний	35 (18,9%)	44 (18,2%)
Плечовий	54 (29,2%)	49 (20,3%)
Колінний	52 (28,1%)	74 (30,7%)
Кульшовий	18 (9,7%)	48 (19,9%)
Гомілковостопний	30 (16,2%)	25 (10,3%)
Шийного відділу хребта	53 (28,6%)	32 (13,2%)

Аналізуючи локалізацію задіяних в патологічний процес суглобів встановлено, що у хворих на ЦД 2 типу відсоток ураження дистальних та проксимальних міжфалангових суглобів кисті є вищим (80,1% проти 62,1%) - рисунок, ніж у хворих на ЦД 1 типу. Встановлено, що характерною особливістю для хворих на ЦД обох типів є локалізація патологічного процесу саме в верхніх кінцівках. У хворих на ЦД 1 типу дана особливість описана ще досить давно [385],

діабетична хайропатія – специфічне ускладнення ЦД 1 типу, а от для хворих на ЦД вважалося, що в патологічний процес, в основному, задіяні великі опорні суглоби. І тільки дослідження останніх років також довели [389], що ураження саме суглобів верхніх кінцівок є також патогномонічне і для хворих на ЦД 2 типу. Адже, саме біохімічні особливості, які характерні для інсулінрезистентності, ожиріння, неспецифіного низькоградієнтного запалення на фоні активації прозапальних цитокінів та металопротеаз призводять до розвитку так званого «метаболічного фенотипу остеоартриту», характерного для ЦД 2 типу з ураженням переважно суглобів верхніх кінцівок. На другому місці у хворих на ЦД 2 типу по розташуванню суглобів мішеней є колінні суглоби. І тут, відіграє роль, на нашу думку, механічний вплив на основні опорні суглоби, який посилюється при підвищеній масі тіла та ожирінні. Механорецептори, які у великій кількості присутні в хрящі активуються, викликаючи синтез прозапальних цитокінів, які провокують синтез активних речовин, що призводять до порушення ремодуляції хряща з переважанням катоболічних процесів та розвитком остеоартриту.

Середня сумарна кількість уражених суглобів у хворих на ЦД 1 типу становила 47,5± 2,21, а хворих на ЦД 2 типу вірогідно вища – 66,4± 3,18 ($t=4,88$, $p\leq0,001$). Отже, метаболічні зміни, характерні для ЦД 2 типу є важливою складовою патогенетичних змін, що призводять і до ураження суглобів. Коморбідність ЦД 2 типу і остеоартриту є надзвичайно високою і по даним різних авторі встановить 15-40 % [28, 270, 376].

Аналіз кількості уражених суглобів (рис.3.1.1, рис.3.1.2) у кожного хворого виявив, що моноартрит був характерний лише для 12 (6,5%) хворих на ЦД 1 типу та 22 (9,1%) хворих на ЦД 2 типу, у найбільшої кількості хворих на ЦД 1 типу виявлений олігоартрит – 119 (64,3%) проти 123(42,8%) хворих на ЦД 2 типу, поліартрит діагностований переважно у хворих на ЦД 2 типу –у 116 (48,1%) проти 54(29,2%) пацієнтів на ЦД 1 типу відповідно. Таким чином, у хворих на ЦД 1 типу переважає олігоартрит, тоді як для хворих на ЦД 2 типу більш характерний поліартрит, трохи рідше зустрічається олігоартрит.

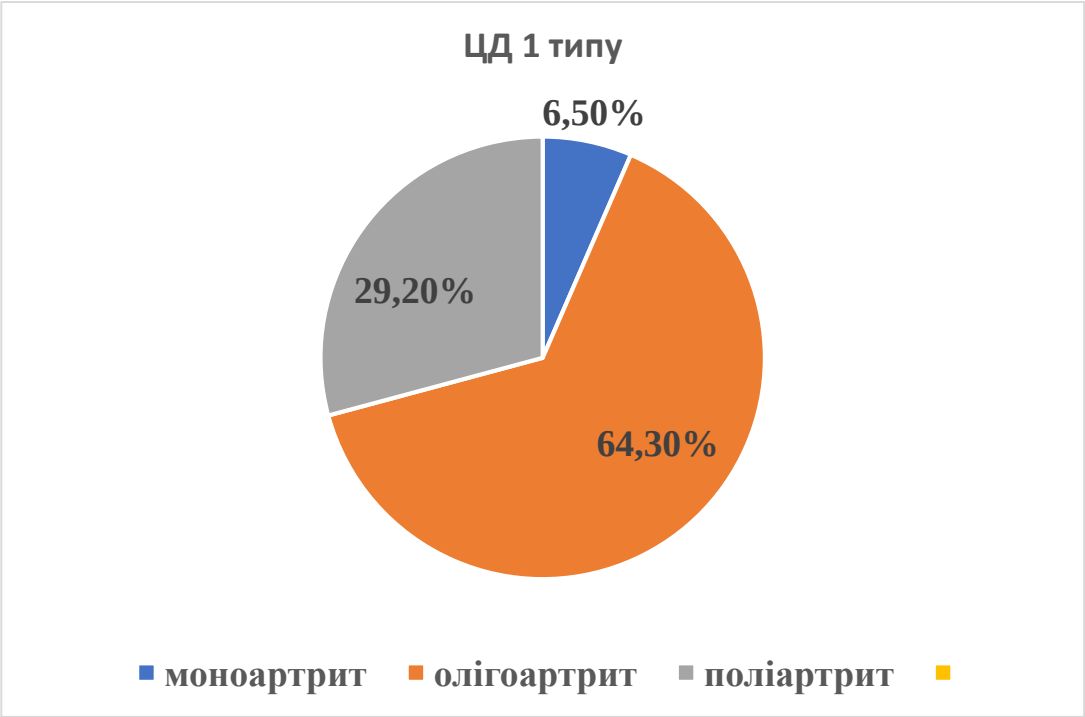


Рис 3.1.1 Характеристика діабетичних артропатій по кількості уражених суглобів у хворих на ЦД 1 типу.

Клінічні прояви запального процесу — припухлість, гіперемію, гіпертермію в районі уражених суглобів виявлено лише у 18 хворих (9,7 %) на ЦД 1 типу та 21 (8,7%) хворих на ЦД 2 типу. Шкіра в цих випадках була набряклою, напруженою, мала синювато-багровий відтінок. Тобто, оскільки лише до 10% хворих на ЦД обох типів мали характеріні ознаки запалення, можна зробити висновок, що для більшості хворих на ЦД обох типів з артропатіями класичні ознаки запалення не характерні.

У 32 (17,2%) пацієнтів на ЦД 1 типу та у 47(19,5%)хворих на ЦД 2 типу зміни в суглобах були асиметричними. Отже, у переважної більшості хворих виявлені симетричні зміни в суглобах, що свідчить про системність процесів розвитку остеоартриту, яка пов’язана саме з метаболічними порушеннями характерними для такого захворювання, як цукровий діабет.

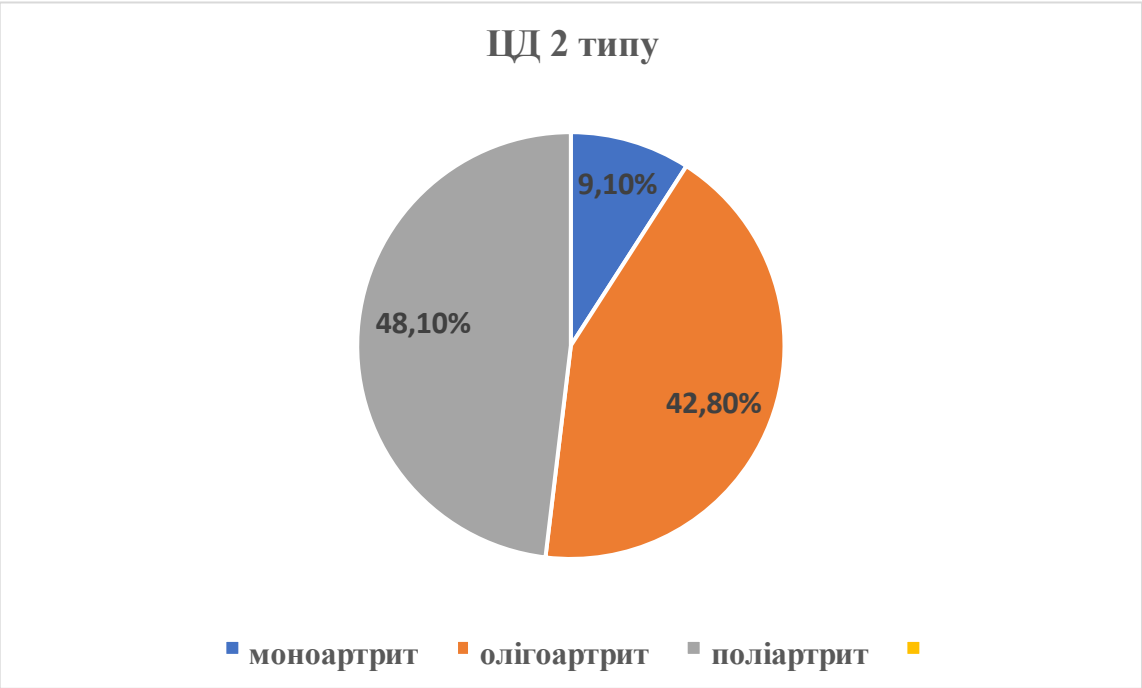


Рис. 3.1.2 Характеристика діабетичних артропатій по кількості уражених суглобів у хворих на ЦД 2 типу

Анамнестичні дані свідчать, що у 124 (67 %) хворих на ЦД 1 типу та у 156 хворих на ЦД 2 типу ураження розпочалося з болю та запальних змін у дрібних суглобах кистей, зокрема з дистальних міжфалангових суглобів. Початок артриту з ураження великих суглобів зареєстрований у 61 (32,9 %) хворихна ЦД 2 типу та у 85(35,2%) хворих на ЦД 2 типу.

При клінічному огляді був присутній як мінімум один критерій: а) ниючий біль у суглобах, інтенсивність якого підвищується при фізичних навантаження; б) крепітація. Крім того визначалось зменшення обсягу руху суглоба та відчуття скутості під час відпочинку, ранкова скутість суглобів, яка зазвичай тривала менше 30 хв. Усім хворим з клінічно виявленими артропатіями призначали рентгенологічне чи ультразвукове обстеження суглобів, на яких був зафіксовані зміни, які підтверджували наявність ураження суглобів. Ренгенологічні зміни включали звуження суглобової щілини або наявність остеофітів на краях суглобових

поверхонь; наявність субхондрального остеосклерозу; деформації суглобових поверхонь; деформації епіфізів кісток, що утворюють суглоб.

3.2. Вивчення факторів ризику розвитку діабетичних артропатій

Проведене дослідження ймовірності розвитку ураження суглобів у пацієнтів з цукровим діабетом під впливом таких факторів як вік, стать, тривалість перебігу цукрового діабету, ступеню компенсації цукрового діабету та наявності ураження нирок, а також визначено їх прогностичну цінність.

Для досягнення мети дослідження статистичний аналіз було виконано окремо для груп пацієнтів з ЦД 1 (248 осіб) та 2 типу (308 осіб). Відсоткове співвідношення чоловіків/жінок у групі з ЦД 1 типу становить 46,4/53,6 %, а у групі з ЦД 2 типу – 47,4/52,6 %. Всього обстежено 556 пацієнтів (261 чоловік та 295 жінок). У групу пацієнтів з ураженими суглобами включено 426 осіб (195 чоловіків та 231 жінка), у групу без ураження – 130 осіб (66 чоловіків та 64 жінки). У відсотковому вираженні співвідношення чоловіків/жінок у групі з артропатією становило 45,8/54,2 %, у групі без артропатії 50,8/49,2 % і не мало статистично достовірних відмінностей ($p > 0,3$), що свідчить про однорідність груп за гендерною ознакою, а також, що фактор «стать» не відноситься до прогностичних критеріїв ймовірності розвитку артропатії (табл.3.2.1).

У табл.3.2.2 представлено середні значення віку, ІМТ та тривалості перебігу ЦД в обстежених групах. За критерієм Колмогорова-Смирнова дані мають нормальний розподіл ($p > 0,05$). Пацієнти з ЦД 1 тип мають значимо нижчий вік та ІМТ, а також значимо довший перебіг ЦД, ніж пацієнти з ЦД 2 типу ($p < 0,001$). Статистично достовірних відмінностей віку, тривалості перебігу ЦД та ІМТ за гендерними ознаками не визначено ($p > 0,1$).

Таблиця 3.2.1

Розподіл пацієнтів за типом ЦД, статтю та ступенем ураження суглобів

тип ЦД	Стать	Тип даних	Артропатія	
			Відсутня	Наявна
1 тип (χ^2=0,003; p = 0,950)	чоловіки	Абс.	29	86
		M±m	25,2±4,0	74,8±4,0
	жінки	Абс.	34	99
		M±m	25,6±3,8	74,4±3,8
	обидві групи	Абс.	63	185
		M±m	25,4±2,8	74,6±2,8
2 тип (χ^2=2,1; p = 0,147)	чоловіки	Абс.	37	109
		M±m	25,3±3,6	74,7±3,6
	жінки	Абс.	30	132
		M±m	18,5±3,1	81,5±3,1
	обидві групи	Абс.	67	241
		M±m	21,8±2,4	78,2±2,4
Вся вибірка (χ^2=0,9; p = 0,318)	чоловіки	Абс.	66	195
		M±m	25,3±2,7	74,7±2,7
	жінки	Абс.	64	231
		M±m	21,7±2,4	78,3±2,4
	обидві групи	Абс.	130	426
		M±m	23,4±1,8	76,6±1,8

Примітки: χ^2 – критерій узгодженості Пірсона; p – вірогідність змін між групами

Таблиця 3.2.2

Середні значення віку, ІМТ та тривалості перебігу ЦД в обстежених групах (M±m)

Групи	Вік				Тривалість ЦД				ІМТ			
	n	M	σ	m	n	M	σ	m	n	M	σ	m
ЦД 1 тип	248	40,8	11,4	0,7	248	20,4	9,7	0,6	202	26,5	3,9	0,3
чоловіки	115	41,7	10,9	1,0	115	20,7	9,4	0,9	100	26,4	3,8	0,4
жінки	133	40,0	11,8	1,0	133	20,2	10,0	0,9	102	26,6	4,0	0,4
ЦД 2 тип	308	62,2	8,3	0,5	308	13,8	7,8	0,4	247	31,0	5,1	0,3
чоловіки	146	61,5	8,5	0,7	146	13,9	8,0	0,7	126	30,8	4,7	0,4
жінки	162	62,9	8,0	0,6	162	13,6	7,7	0,6	121	31,2	5,5	0,5
Статистика												
тип ЦД	t=–24,8; p < 0,001				t=8,7; p < 0,001				t=–10,6; p < 0,068			
чоловіки/жінки ЦД 1 тип	t=1,1; p = 0,255				t=0,4; p = 0,696				t=-0,2; p = 0,814			
чоловіки/жінки ЦД 2 тип	t=1,4; p = 0,148				t=0,4; p = 0,716				t=-0,6; p = 0,565			

Примітка: p – статистична значимість різниці показників між групами чоловіків та жінок.

Розподіл пацієнтів за градаціями ІМТ показав, що при ЦД 1 типу 45,1-49,0 % хворих мають ІМТ 25,0-29,9 кг/м^2, 32,0-36,3 % хворих мають ІМТ $\leq$ 24,9 кг/м^2, а ІМТ більше 30,0 кг/м^2 визначено у 18,6-19,0 % пацієнтів (рис.3.2.1). Достовірних відмінностей між частками чоловіків та жінок не визначено (p=0,804).

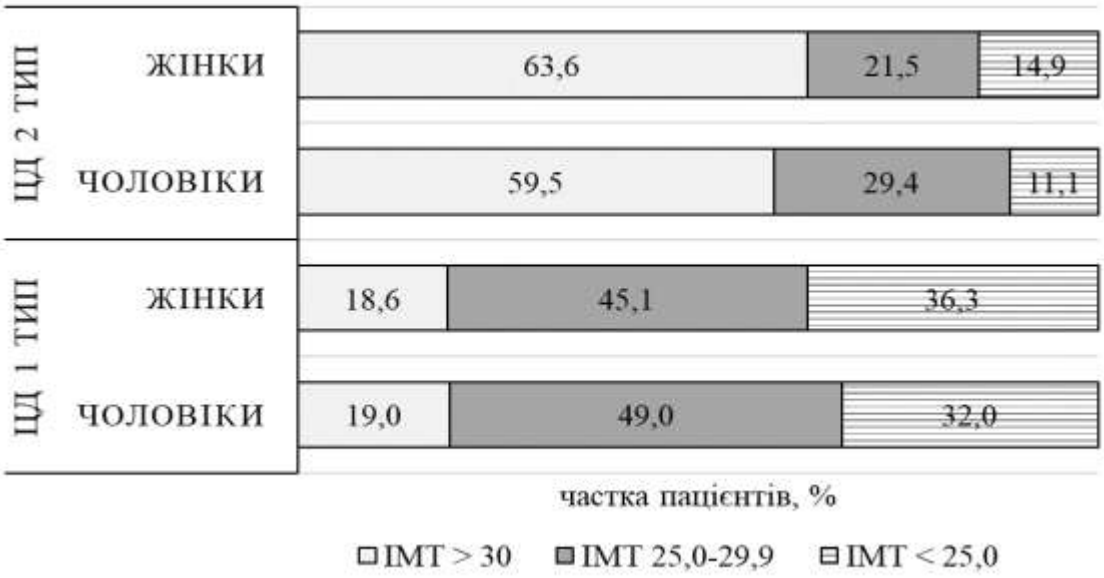


Рисунок 3.2.1 – Розподіл пацієнтів за градаціями ІМТ та статтю, %

У групі пацієнтів з ЦД 2 типу переважають хворі зі значенням ІМТ більше 30,0 кг/м^2, частка яких становить 59,5-63,6 %, а найменша частка хворих зі значеннями ІМТ $\leq$ 24,9 кг/м^2. Достовірних відмінностей між частками чоловіків та жінок не визначено (p=0,309).

Ураження нирок визначено у 280 осіб вибірки, що становить 62,4 %. Частка хворих з ураженням нирок коливається у даній вибірці від 61,1 % до 65,0 % і не залежить від типу ЦД (χ^2=0,4; p=0,553) та статі (p=0,990).

В таблиці 3.2.3. представлені результати лабораторного обстеження пацієнтів. Середні значення показників статистично не відрізняються між групами за статтю, окрім, рівня глюкози натще у групі пацієнтів з ЦД 2 типу, який нижче у групі жінок ($p < 0,05$) та ШКФ у групі пацієнтів з ЦД 1 типу, який вище у групі чоловіків ($p < 0,05$).

Первинні таблиці та розподіл вибірки на групи були проведені за допомогою MS Excel 2016. Для аналізу даних були використані дисперсійний (ANOVA) аналіз, аналіз таблиць спряженості, кореляційний аналіз, логіт-регресійний аналіз (logit model) з використанням програми STATISTICA v.8.0 та STATA v.13.0. ROC-аналіз та розрахунок відношення шансів за окремими показниками (odds ratio – OR) проведено за допомогою програми Medcalc v. 19.1.6. При аналізі груп за ступенями

артропатії, статистичну достовірність підтверджували за допомогою модифікації тесту Стьюдента – Welch's t-test (unequal variances t-test), реалізованого у програмі STATA (2017).

Welch's t-test визначає статистику t за формулою 1:

$$t = \frac{\overline{X_1} - \overline{X_2}}{\sqrt{\frac{s_1^2}{N_1} + \frac{s_2^2}{N_2}}} \qquad (1),$$

де X (M) – середнє, s^2 – середньоквадратичне відхилення, N(n) – розмір вибірки.

На відміну від класичного t-тесту Стьюдента, знаменник у цьому випадку не базується на оцінці об'єднаної дисперсії.

Ступені свободи визначаються за формулою 2:

$$\nu = -2 + \frac{\left(s_1^2/N_1 + s_2^2/N_2\right)^2}{\frac{\left(s_1^2/N_1\right)^2}{N_1+1} + \frac{\left(s_2^2/N_2\right)^2}{N_2+1}} \qquad (2),$$

де s^2 – середньоквадратичне відхилення, N (n) – розмір вибірки.

Під час проведення логіт-регресійного аналізу у якості залежної бінарної змінної виступала «артропатія» (відсутня артропатія=0, наявна артропатія=1), а у якості незалежних змінних «стать» (чоловіки=0, жінки=1), «вік» (роки), «тривалість ЦД» (роки), тип ЦД (1 тип=0, 2 тип=1), ураження нирок (відсутнє=0, наявне=1). Цей аналіз застосовувався з метою визначення наявності ризику розвитку артропатії при різному рівні кількісних показників за допомогою дискримінанти Фішера з потужністю (power) дослідження 0,8 і альфа-помилці 0,05.

Таблиця 3.2.3

Розподіл середніх значень показників лабораторного обстеження вибірки за типом цукрового діабету та статтю

Показники	ЦД 1 тип								ЦД 2 тип							
	чоловіки			жінки			t	p	чоловіки			жінки			t	p
	n	M	m	n	M	m			n	M	m	n	M	m		
HbA1c,%	115	8,06	0,11	133	8,11	0,11	-0,3	0,740	146	8,03	0,09	162	8,05	0,08	-0,2	0,873
ГН, ммоль/л	80	9,25	0,42	63	10,23	0,46	-1,6	0,119	81	8,58	0,27	70	7,70	0,22	2,5	0,015
ГПП, ммоль/л	80	10,99	0,49	63	11,42	0,47	-0,6	0,534	81	10,08	0,33	70	9,71	0,33	0,8	0,441
ШКФ, мл/хв	100	102,59	5,50	102	87,34	3,88	2,3	0,024	126	84,15	2,76	121	82,14	3,09	0,5	0,627
Са іон., ммоль/л	37	1,19	0,02	62	1,17	0,01	0,8	0,433	68	1,22	0,02	77	1,19	0,01	1,3	0,187
Са, ммоль/л	100	2,23	0,02	102	2,24	0,02	-0,5	0,643	126	2,23	0,02	121	2,22	0,02	0,6	0,539
К, ммоль/л	74	4,56	0,06	48	4,51	0,06	0,5	0,635	76	4,46	0,05	55	4,43	0,05	0,3	0,752
Білок, г/л	108	69,98	0,63	122	70,25	0,53	-0,3	0,748	135	71,09	0,46	147	70,36	0,39	1,2	0,223
Креатинін, ммоль/л	102	110,32	8,06	103	96,57	3,03	1,6	0,111	130	98,22	3,42	126	94,48	2,65	0,9	0,392
Білок сечі, г/л	100	39,50	4,94	102	36,72	4,83	0,4	0,688	126	31,36	4,17	121	32,67	4,30	-0,2	0,827
Холестерин, ммоль/л	100	5,42	0,13	102	5,45	0,13	-0,2	0,849	126	5,74	0,15	121	5,57	0,15	0,8	0,437

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами з наявною та відсутньою артропатіями.

Встановлено, що при наявності артропатії середні значення вищезазначених показників вищі, ніж при її відсутності (табл. 3.2.4). Так, у групі пацієнтів з ЦД 1 типу при наявності артропатії вік хворих вищий на 13,1 % (t=3,6; p <0,001), тривалість ЦД – на 15,3 % (t=2,4; p <0,05), ІМТ – на 6,0 % (t=2,6; p <0,05), рівень HbA1c – на 8,0 % (t=4,3; p <0,001). У групі пацієнтів з ЦД 2 типу при наявності артропатії вік хворих вищий на 6,1 % (t=3,3; p <0,001), тривалість ЦД – на 14,7 % (t=2,0; p <0,05), ІМТ – на 7,0 % (t=2,7; p <0,01), рівень HbA1c – на 5,5 % (t=3,7; p <0,001). Середні рівні глюкози натще (ГН) та глюкози після їжі (ГПП) статистично не відрізняються між групами з різним типом ЦД та не залежать від наявності/відсутності артропатії.

Таблиця 3.2.4

Розподіл пацієнтів за типом ЦД, ураженням суглобів, віком, тривалістю ЦД, рівнів ІМТ та HbA1c (M±m)

Показники	ЦД 1 тип, n=185				ЦД 2 тип, n=241			
	артропатія		t	p	артропатія		t	p
	відсутня	наявна			відсутня	наявна		
Вік, роки	36,7± 1,3	42,2± 0,8	-3,6	0,001	59,2± 1,0	63,1± 0,5	-3,3	0,001
Тривалість ЦД, роки	18,0± 1,2	21,3± 0,7	-2,4	0,019	12,1± 0,9	14,2± 0,5	-2,0	0,050
ІМТ, кг/м^2	25,3± 0,5	26,9± 0,3	-2,6	0,011	29,3± 0,7	31,5± 0,4	-2,7	0,009
HbA1c,%	7,6± 0,1	8,3± 0,1	-4,3	0,001	7,7± 0,1	8,1± 0,1	-3,7	0,001
ГН, ммоль/л	9,5± 0,6	9,8± 0,4	-0,4	0,688	8,4± 0,3	8,1± 0,2	0,6	0,526
ГПП, ммоль/л	11,5± 0,7	11,0± 0,4	0,6	0,549	10,3± 0,4	9,8± 0,3	1,1	0,268

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами з наявною та відсутньою артропатіями.

Відмінності середніх значень показників вік, тривалість ЦД, ІМТ та HbA1c між групами з різним ступенем артропатії та її відсутністю вивчали за допомогою проведення дисперсійного аналізу.

Віковий діапазон у пацієнтів з ЦД 1 типу знаходиться у інтервалі від 22 до 74 років, а у пацієнтів з ЦД 2 типу – від 33 до 79 років. На рис.3.2.2 представлені середні значення віку пацієнтів з різними стадіями артропатії за типом цукрового діабету. За даними дисперсійного аналізу отримано відмінності середнього віку пацієнтів у хворих з різними стадіями артропатії як у групі з ЦД 1 типу (F=3,9; p <0,01), так і у групі з ЦД 2 типу (F=6,2; p <0,001).

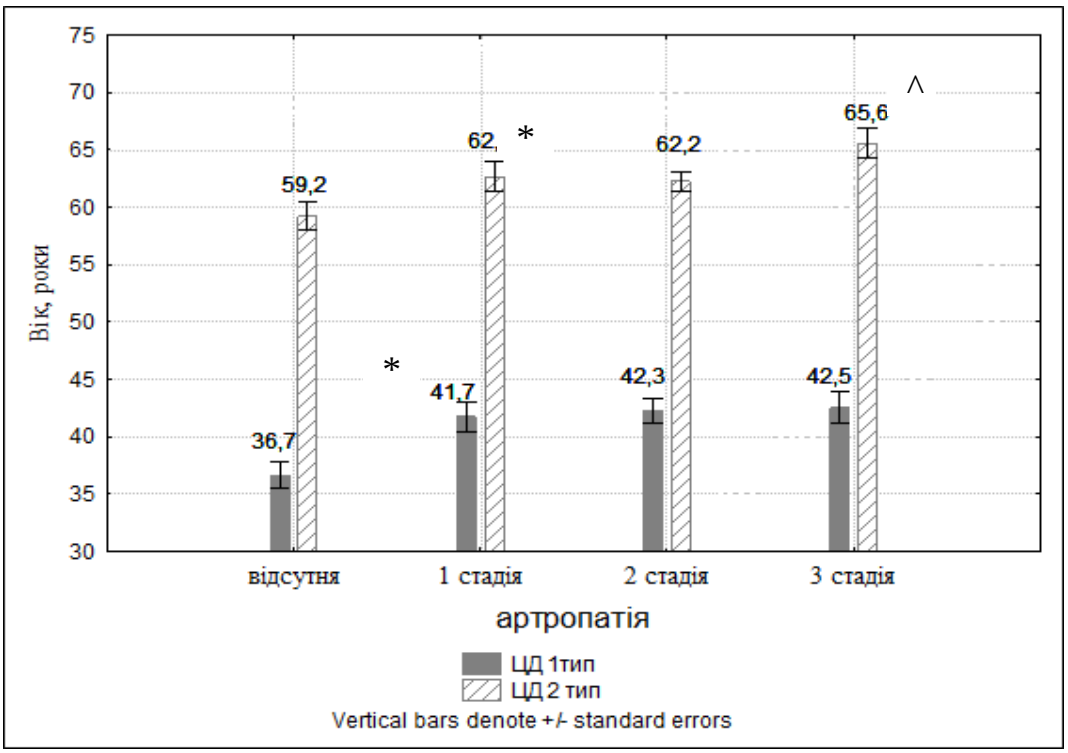


Рисунок 3.2.2. Розподіл середнього рівня віку пацієнтів за типом цукрового діабету та стадією артропатії, роки

Примітки: * – p < 0,05 – порівняння між показниками груп з відсутністю артропатії та 1 стадією артропатії; ^ – p < 0,05– порівняння між показниками груп з артропатією 2 та 3 с тадіями.

Але більш детальний аналіз показав (табл.3.2.5), що у групі пацієнтів з ЦД 1 типу з відсутністю артропатії вік значимо нижчий, ніж у групах з першою (p=0,014), другою (p=0,003) та третьою стадіями артропатії (p=0,007). У пацієнтів з першою та другою, а також другою і третьою стадіями статистично значущих відмінностей не визначено (p > 0,7).

У пацієнтів з ЦД 2 типу встановлено відмінності середнього віку пацієнтів без відсутності артропатії порівняно з групами з першою (p=0,021), другою (p=0,013) та третьою стадіями артропатії (p<0,001), а також у пацієнтів з другою та третьою стадіями артропатії (p=0,011). У пацієнтів з першою та другою стадіями статистично значущих відмінностей не визначено, (p > 0,7).

Таблиця 3.2.5

Розподіл середнього рівня віку пацієнтів за типом ЦД та стадією артропатії, роки

Артропатія	Вік							
	ЦД 1 тип				ЦД 2 тип			
	n	M	σ	m	n	M	σ	m
відсутня	63	36,7	10,2	1,3	67	59,2	8,4	1,0
1 стадія	57	41,7	13,1	1,7	55	62,6	7,7	1,0
2 стадія	80	42,3	10,9	1,2	132	62,2	8,4	0,7
3 стадія	48	42,5	10,4	1,5	54	65,6	7,2	1,0
F	3,9				6,2			
p	0,01				0,001			

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами з наявною та відсутньою артропатіями.

Тривалість перебігу ЦД у пацієнтів з ЦД 1 типу знаходиться у інтервалі від 1 до 43 років, а у пацієнтів з ЦД 2 типу – від 1 до 39 років. На рис.3.2.3

представлені середні значення тривалості перебігу ЦД у пацієнтів з різними стадіями артропатії. За даними дисперсійного аналізу отримано відмінності середньої тривалості ЦД пацієнтів у хворих з різними стадіями артропатії як у групі з ЦД 1 типу (F=2,8; p <0,05), так і у групі з ЦД 2 типу (F=4,2; p <0,01).

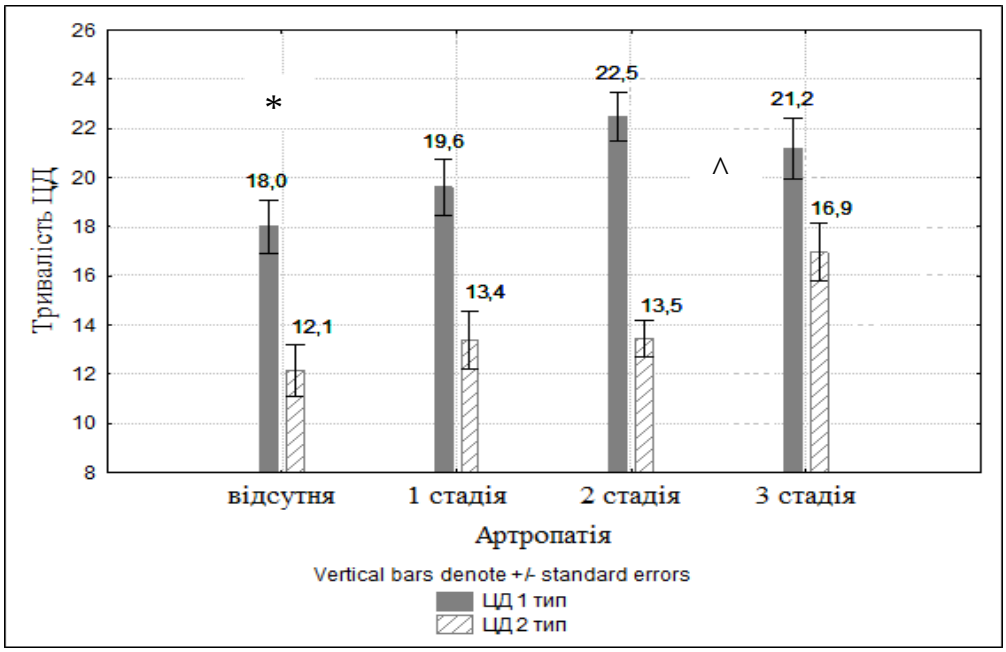


Рисунок 3.2.3 Розподіл середньої тривалості ЦД за типом захворювання та стадією артропатії, роки

Примітки: * – p < 0,05 – порівняння між показниками груп з відсутністю артропатії та 1 стадією артропатії; ^ – p < 0,001– порівняння між показниками груп з відсутністю артропатії та 3 стадією артропатії.

Вивчення апостеріорних відмінностей у групі пацієнтів з ЦД 1 типу дозволило визначити відмінності між середніми значеннями тривалості ЦД у пацієнтів без артропатії та у пацієнтів з другою (p=0,006) стадією артропатії. Між показниками груп без артропатії та з артропатією першої та третьої стадії (p=0,361), а також між групами з артропатією другої та третьої стадії (p=0,458) достовірних відмінностей не визначено. Але більш детальний аналіз показав, що у групі пацієнтів з ЦД 1 типу з відсутністю артропатії вік значимо нижчий, ніж у групах з першою (p=0,014), другою (p=0,003) та третьою стадіями артропатії (p=0,007). У пацієнтів з першою та другою, а

також другою і третьою стадіями статистично значущих відмінностей не визначено (p > 0,7).

У групі пацієнтів з ЦД 2 типу визначено відмінності тривалості ЦД у пацієнтів з третьою стадією артропатії від показників пацієнтів без артропатії (p<0,001), а також з артропатією першої (p=0,017) та другої стадії (p=0,005). Між групами з відсутністю артропатії та першою стадією артропатії (p=0,375), а також між групами з першою та другою стадіями (p=0,953) артропатії значущих відмінностей не визначено (табл. 3.2.6)

Таблиця 3.2.6

Розподіл середньої тривалості ЦД за типом та стадією артропатії, роки

Артропатія	Тривалість ЦД							
	ЦД 1 тип				ЦД 2 тип			
	n	M	σ	m	n	M	σ	m
відсутня	63	18,0	9,2	1,2	67	12,1	7,6	0,9
1 стадія	57	19,6	9,5	1,3	55	13,4	8,2	1,1
2 стадія	80	22,5	10,3	1,1	132	13,5	7,7	0,7
3 стадія	48	21,2	9,3	1,3	54	16,9	7,6	1,0
F	2,8				4,2			
p	0,042				0,006			

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами.

Таким чином, тривалість ЦД є одним з вагомих чинників розвтитку аортропатій. ДА є пізнім ускладненям ЦД, яке прогресує з тривалістю основного захворювання. Метаболічні зміни з часом поглиблюються, викликаючи ураження різних органів та систем, у тому числі і суглобових.

Мінімальне значення ІМТ у групі пацієнтів з ЦД 1 типу становить 18,6 кг/м2, максимальне – 36,1. Відповідні показники у групі пацієнтів з ЦД 2 типу становлять відповідно 18,6 та 42,7 кг/м2. За даними дисперсійного аналізу встановлено поступове підвищення ІМТ зі зростанням стадії артропатії як у групі пацієнтів з ЦД 1 типу (F=3,4; p <0,05), так і у група пацієнтів з ЦД 2 типу (F=3,6; p <0,05). На рис.3.2.4 представлені отримані результати.

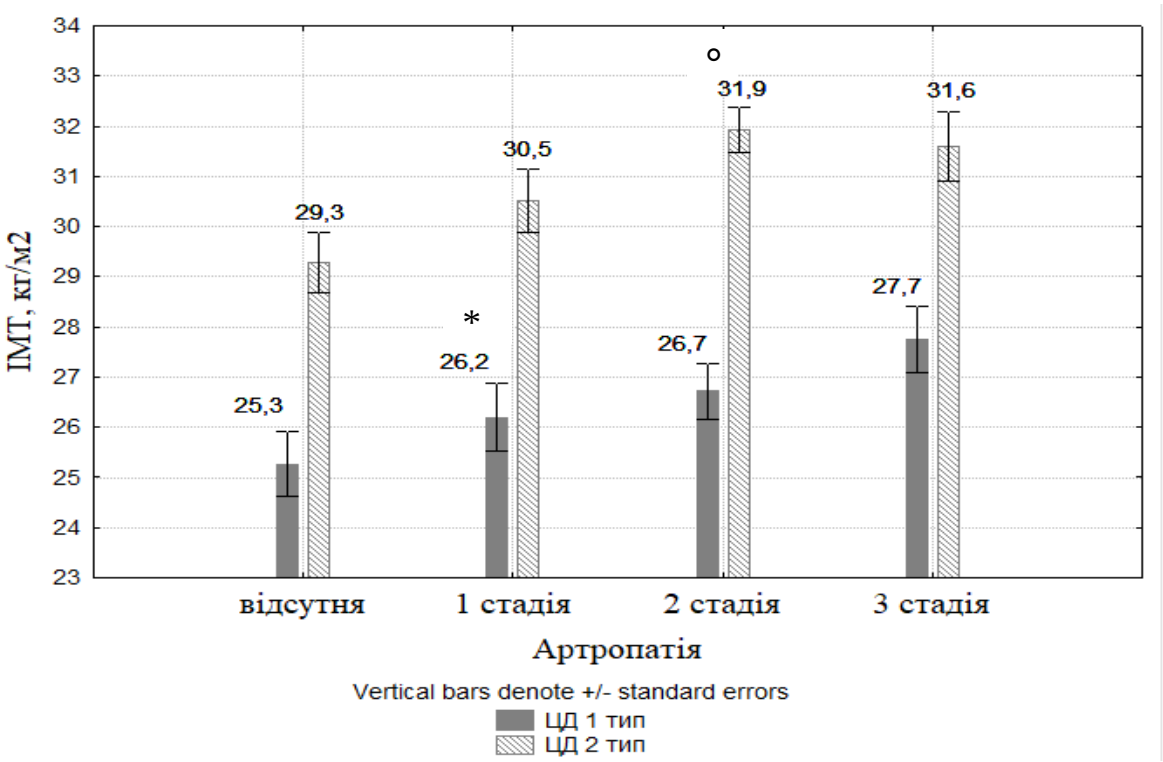


Рисунок 3.2.4. Розподіл середніх значень індексу маси тіла пацієнтів за типом ЦД та стадією артропатії, кг/м^2

Примітки: * – p < 0,05 – порівняння між показниками груп з відсутністю артропатії та 1 стадією артропатії; ° – p < 0,05– порівняння між показниками груп з відсутністю артропатії та 2 стадією артропатії.

Детальний апостеріорний аналіз показав, що у групі пацієнтів з ЦД 1 типу відмінності середніх значень ІМТ визначені між групами пацієнтів з відсутністю артропатії та групами з другою (p=0,047) і третьою стадіями (p=0,002). Показники груп з відсутністю артропатії та першою стадією

(p=0,249), а також між першою та другою (p=0,485), другою та третьою (p=0,167) стадіями статистично не відрізняються.

Подібні тенденції визначені і для групи пацієнтів з ЦД 2 типу. Відмінності середніх значень ІМТ визначені між групами пацієнтів з відсутністю артропатії та групами з другою (p=0,002) і третьою стадіями (p=0,025). Показники груп з відсутністю артропатії та першою стадією (p=0,211), а також між першою та другою (p=0,105), другою та третьою (p=0,721) стадіями статистично не відрізняються (табл. 3.2.7)

Таблиця 3.2.7

Розподіл середніх значень індексу маси тіла пацієнтів за типом ЦД та стадією артропатії, кг/м^2

Артропатія	Індекс маси тіла							
	ЦД 1 тип				ЦД 2 тип			
	n	M	σ	m	n	M	σ	m
відсутня	47	25,3	3,6	0,5	55	29,3	5,5	0,7
1 стадія	43	26,2	3,5	0,5	50	30,5	5,5	0,8
2 стадія	66	26,7	3,9	0,5	100	31,9	4,7	0,5
3 стадія	46	27,7	4,1	0,6	42	31,6	4,4	0,7
F	3,4				3,6			
p	0,019				0,013			

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами з наявною та відсутньою артропатіями.

Таким чином, ІМТ є вагомим чинником розвитку артропатії у хворих на ЦД обох типів.

Діапазон показника HbA1c у пацієнтів з ЦД 1 типу становить від 5,4 до 14,0 %, у пацієнтів з ЦД 2 типу від 5,4 до 11,8 %. У групі пацієнтів з ЦД 1

типу визначене значиме підвищення рівня показника в залежності від наявності та стадії артропатії від 7,6±0,1 % при відсутності артропатії до 8,8±0,2 % при наявності третьої стадії (F=9,6; p < 0,001). Відповідні показники у групі пацієнтів з ЦД 2 типу становлять 7,7±0,1 % та 8,5±0,1 % (рис.3.2.5). Отже, ми бачимо що хворі з ураженнями суглобів переважно мають незадовільний рівень компенсації основного захворювання, що може спонукати розвиток та прогресування метаболічних змін, сприяючи порушенню функції суглобів.

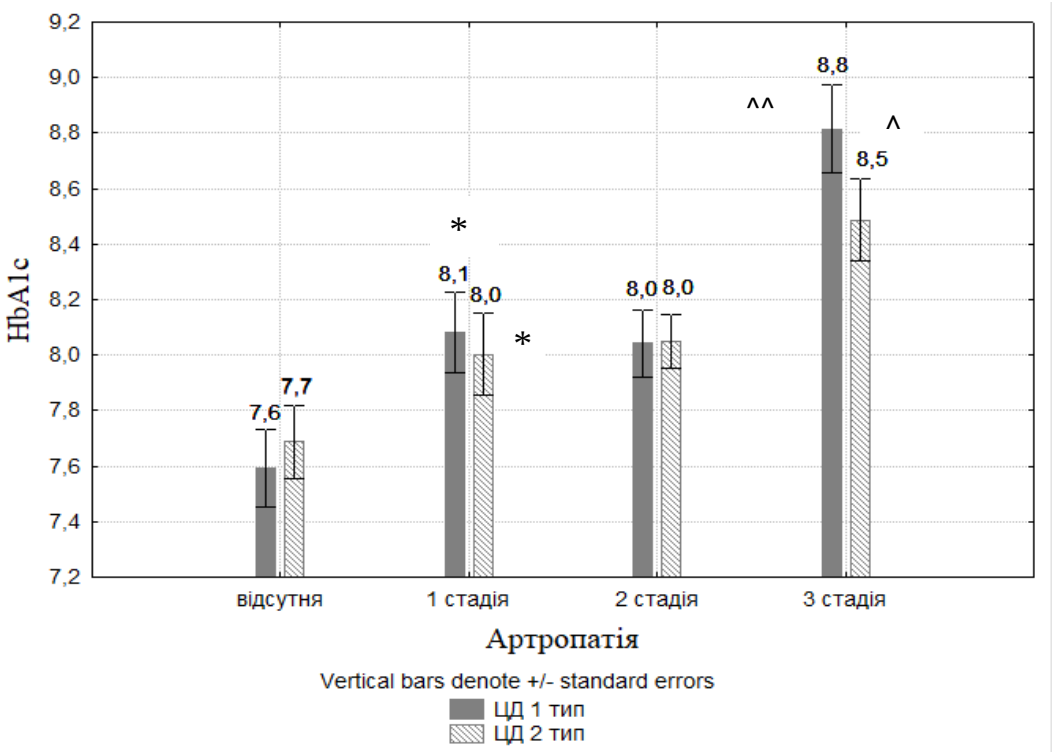


Рисунок 3.2.5 Розподіл середніх значень глікованого гемоглобіну у групах пацієнтів за типом цукрового діабету та стадією артропатії, %

Примітки: * – p < 0,05 – порівняння між показниками груп з відсутністю артропатії та 1 стадією артропатії; ^ – p < 0,05; ^^ – p < 0,001 порівняння між показниками груп з першою та 3 стадією артропатії.

Детальніший аналіз показав, що показники у групі пацієнтів з ЦД 1 типу та відсутністю артропатії статистично відрізняються від показників у пацієнтів з першою (p=0,027), другою (p=0,027) та третьою (p < 0,001) стадіями артропатії. Також визначені відмінності середніх значень HbA1c у

пацієнтів з артропатією першої та третьої стадії (p=0,002), а також другої та третьої стадії (p < 0,001). Відмінностей середніх значень HbA1c у пацієнтів з ЦД 1 типу з першою та другою стадіями артропатії не визначено (p=0,852)

У групі пацієнтів з ЦД 2 типу без наявності артропатії середнє значення HbA1c статистично відрізняється від показників пацієнтів з другою (p=0,017) та третьою стадіями артропатії (p < 0,001). Також відрізняються показники хворих з першою та третьою стадіями артропатії (p=0,013), другою і третьою (p=0,007). Показники хворих з першою та другою стадіями артропатії (p=0,778), а також з першою стадією артропатії та її відсутністю (p=0,085) статистично не відрізняються (табл. 3.2.8)

Таблиця 3.2.8

Розподіл середніх значень глікованого гемоглобіну у групах пацієнтів за типом цукрового діабету та стадією артропатії, %

Артропатія	Рівень глікованого гемоглобіну **%**							
	ЦД 1 тип				ЦД 2 тип			
	n	M	σ	m	n	M	σ	m
відсутня	63	7,6	1,0	0,1	67	7,7	0,8	0,1
1 стадія	57	8,1	1,1	0,1	55	8,0	1,0	0,1
2 стадія	80	8,0	1,2	0,1	132	8,0	1,1	0,1
3 стадія	48	8,8	1,5	0,2	54	8,5	1,1	0,1
F	9,6				6,3			
p	0,001				0,001			

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами з наявною та відсутньою артропатіями.

Оскільки, фактор «ураження нирок» має якісне значення, для оцінки відмінностей часток хворих з різними стадіями артропатії був застосований аналіз таблиць спряженості (табл. 3.2.9).

Встановлено відмінності часток хворих з відсутністю артропатії та різними стадіями артропатії у групах пацієнтів з наявністю та відсутністю ураження нирок як у групі пацієнтів з ЦД 1типу (χ^2=11,7; p < 0,01), так і у групі пацієнтів з ЦД 2 типу (χ^2=8,8; p < 0,05). Аналіз даних показав, що з наявністю ураження нирок підвищується у частки хворих зі збільшенням ступеню ураження суглобів як у групі пацієнтів з ЦД 1типу (r=0,23; p < 0,001), так і у групі пацієнтів з ЦД 2 типу (r=0,16; p < 0,05).

Таблиця 3.2.9

Розподіл пацієнтів за типом ЦД, ступенем ураження суглобів та ураження нирок (M±m)

Тип ЦД	Ураження нирок	Тип даних	відсутня	1 стадія	2 стадія	3 стадія
1 тип (χ^2=11,7; p=0,008)	відсутнє	Абс.	24	17	24	8
		M±m	32,9±5,5	23,3±4,9	32,9±5,5	10,9±3,6
	наявне	Абс.	23	26	42	38
		M±m	17,8±3,4	20,2±3,5	32,6±4,1	29,4±4,0
	обидві групи	Абс.	47	43	66	46
		M±m	23,3±3,0	21,3±2,9	32,7±3,3	22,7±2,9
2 тип (χ^2=8,8; p=0,032)	відсутнє	Абс.	28	19	40	9
		M±m	29,2±4,6	19,8±4,1	41,7±5,0	9,3±3,0
	наявне	Абс.	27	31	60	33
		M±m	17,9±3,1	20,5±3,3	39,7±4,0	21,9±3,4
	обидві групи	Абс.	55	50	100	42
		M±m	22,3±2,6	20,2±2,6	40,5±3,1	17,0±2,4
вся вибірка		Абс.	102	93	166	88
		M±m	22,7±2,0	20,7±1,9	37,0±2,3	19,6±1,9

Примітки: χ^2 – критерій узгодженості Пірсона; p – вірогідність змін між групами

Отже, встановлено, що середні рівні показників «вік», «тривалість ЦД», «ІМТ» та «HbA1c» у пацієнтів з цукровим діабетом підвищуються в залежності від ступеню ураження суглобів і значимо відрізняються в залежності від наявності/відсутності артропатії.

Тобто, ці фактори потенційно можна використовувати для прогнозування розвитку ураження суглобів у хворих на цукровий діабет. Також фактором ризику розвитку ураження суглобів визначено ураження нирок. Фактор «стать» не є значущим у визначенні ймовірності розвитку артропатії у пацієнтів з цукровим діабетом.

Рівні показників, що приводять до підвищення ймовірності розвитку артропатії розраховано за допомогою проведення ROC (receiver operating characteristic) аналізу (рис. 3.2.6).

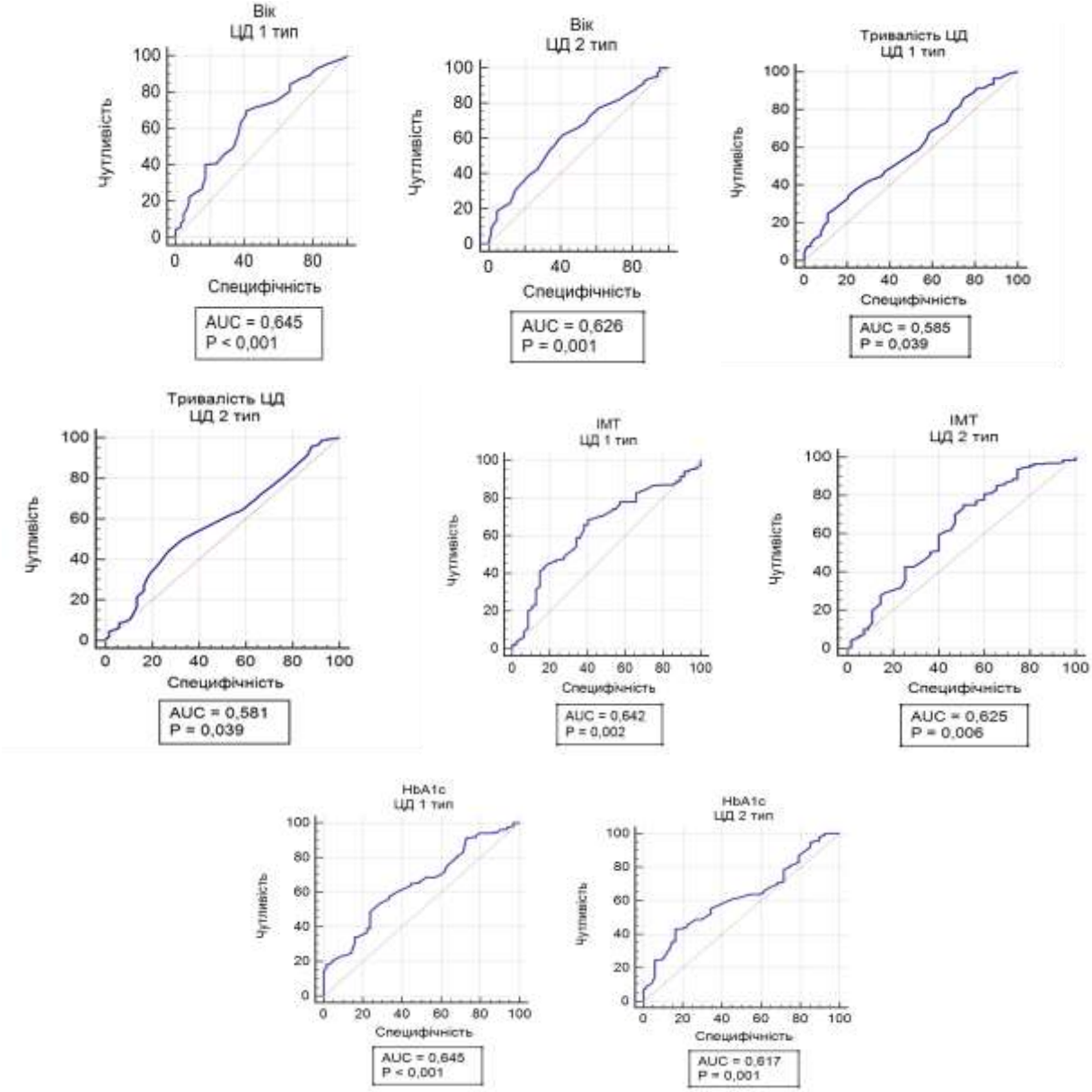


Рисунок 3.2.6. Характеристики бінарної класифікації факторів підвищення ймовірності розвитку артропатії за результатами проведення ROC аналізу

Значимий критерій поділу відповідає значенню показника у точці з максимальним значенням площі під ROC-кривою – AUC (area under ROC curve), адже, чим вище показник AUC, тим якісніше діє класифікатор. Значення AUC менше 0,5 не приймається до уваги, оскільки, відповідає звичайному вгадуванню. На рис. 3.2.6 представлені ROC-криві та значення AUC. А у табл. 3.2.10 значення критеріїв підвищення ймовірності розвитку артропатії.

Таблиця 3.2.10

Критерії підвищення ймовірності розвитку артропатії

Показники	Тип ЦД	AUC	похибка	95% ДІ	z	p	К	Ч	С
Вік, роки	ЦД 1 тип	0,645	0,040	0,566 – 0,724	3,6	0,001	>35,0	69,73	58,73
	ЦД 2 тип	0,626	0,037	0,553 – 0,698	3,4	0,001	>61,0	59,34	61,19
HbA1c, %	ЦД 1 тип	0,645	0,039	0,569 – 0,721	3,7	0,001	>8,0	53,51	71,43
	ЦД 2 тип	0,617	0,036	0,546 – 0,688	3,2	0,001	>8,2	43,15	83,58
ІМТ	ЦД 1 тип	0,642	0,045	0,553 – 0,731	3,1	0,002	>25,0	68,39	59,57
	ЦД 2 тип	0,625	0,046	0,536 – 0,714	2,7	0,006	>27,9	75,00	49,09
Тривалість ЦД	ЦД 1 тип	0,585	0,041	0,504 – 0,665	2,1	0,038	>28,0	24,86	88,89
	ЦД 2 тип	0,581	0,039	0,504 – 0,657	2,1	0,039	>14,0	43,98	73,13

Примітки: AUC – площа під ROC-кривою; К – критичне значення показника; Ч – чутливість методу класифікації; С – специфічність методу класифікації; z – довірчий інтервал; p – статистична значимість різниці показників між групами

Проведення ROC аналізу (табл.3.2.10) дозволило визначити, що у групі пацієнтів з ЦД 1 типу ймовірність розвитку артропатії підвищується при віці

пацієнта старше 35 років, рівні HbA1c більше 8,0 %, ІМТ вище 25,0 та тривалості ЦД більше 28 років. Хоча значущими є всі класифікаційні критерії, для цієї групи пацієнтів найінформативнішими критеріями є вік пацієнтів та значення HbA1c зі значеннями AUC 0,645 ($p < 0,001$), а найменш інформативним є тривалість ЦД зі значенням AUC 0,585 ($p < 0,05$). Оптимальним інтервалом для рівня показника HbA1c визначено 5,7-8,0 %, для ІМТ 18,6–24,9 кг/м^2, для тривалості ЦД 1-28 років.

При наявності ЦД 2 типу ймовірність розвитку артропатії підвищується у віці пацієнта 61 рік і старше, рівні HbA1c більше 8,2 %, ІМТ 27,9 і вище та тривалості ЦД більше 14 років. Найінформативнішими критеріями для пацієнтів з ЦД 2 типу є вік зі значенням AUC 0,626 ($p < 0,001$) та ІМТ зі значенням AUC 0,625 ($p < 0,01$). Найменш інформативним, як і у групі пацієнтів з ЦД 1 типу є фактор «тривалість ЦД» зі значенням AUC 0,581 ($p < 0,05$). Оптимальним інтервалом для рівня показника HbA1c **є** визначено 6,2-8,2 %, для ІМТ 23,5-27,9 кг/м^2, для тривалості ЦД 1-14 років.

Зауважимо, що рівень AUC по жодному з критерії в не досягає 0,7.

На наступному етапі дослідження показники були розділені, згідно отриманим класифікаційним критеріям, на дві групи – з високою та низькою ймовірністю розвитку артропатії з метою кількісної оцінки шансів.

У таблицях 3.2.10 та 3.2.11 представлено розподіл пацієнтів за групами ризику та типом ЦД, а в табл. 3.2.12 кількісна оцінка шансів.

З представленої в таблицях інформації можна зробити висновок, що критичні рівні показників, отримані за допомогою ROC аналізу є інформативними і відмінності між групами значущі. Наприклад, у групі пацієнтів з ЦД 1 типу при віці пацієнтів менш ніж 34,9 років частка осіб з наявністю артропатії становить 60,2±5,1 %, а у віковій групі старше 35,0 років – 83,2 % ($p<0,001$).

Таблиця 3.2.10

Розподіл пацієнтів з ЦД 1 типу за градаціями віку, ІМТ, рівнем HвA1c та ураження нирок за ступенем ураження суглобів

Показники	Градації	Артропатія			
		відсутня		наявна	
		n	M±m	n	M±m
Вік (χ^2=16,2; p<0,001)	34,9 років і менше	37	39,8±5,1	56	60,2±5,1
	35 років і більше	26	16,8±3,0	129	83,2±3,0
	обидві групи	63	25,4±2,8	185	74,6±2,8
ІМТ (χ^2=11,9; p<0,001)	менше 24,9	28	36,4±5,5	49	63,6±5,5
	25,0 і більше	19	15,2±3,2	106	84,8±3,2
	обидві групи	47	23,3±3,0	155	76,7±3,0
HbA1c (χ^2=9,8; p=0,008)	7,5 % і менше	31	33,7±4,9	61	66,3±4,9
	7,6 % і більше	32	20,5±3,2	124	79,5±3,2
	обидві групи	63	25,4±2,8	185	74,6±2,8
HbA1c (ROC аналіз) (χ^2=9,8; p=0,002)	8,0 % і менше	42	34,2±4,3	81	65,8±4,3
	8,1 % і більше	21	16,8±3,3	104	83,2±3,3
	обидві групи	63	25,4±2,8	185	74,6±2,8
Ураження нирок (χ^2=5,9; p=0,015)	відсутнє	24	32,9±5,5	49	67,1±5,5
	наявне	23	17,8±3,4	106	82,2±3,4
	обидві групи	47	23,3±3,0	155	76,7±3,0
Тривалість ЦД (χ2=4,5; p=0,034)	27,9 років і менше	54	23,3±3,0	134	76,7±3,0
	28 років і більше	9	15,0±4,6	81	85,0±4,6
	обидві групи	63	25,4±2,8	185	74,6±2,8

Примітки: χ2 – критерій узгодженості Пірсона; p – вірогідність змін між групами

Таблиця 3.2.11

Розподіл пацієнтів з ЦД 2 типу за градаціями віку, ІМТ, рівня рівнем НвА1с та ураження нирок за ступенем ураження суглобів

Показники	Градації	Артропатія			
		відсутня		наявна	
		n	M±m	n	M±m
Вік (χ^2=8,9; p<0,003)	60,9 років і менше	41	29,5±3,9	98	70,5±3,9
	61,0 рік і більше	26	15,4±2,8	143	84,6±2,8
	обидві групи	67	21,8±2,4	241	78,2±2,4
ІМТ (χ^2=8,6; p<0,003)	менше 27,8	25	34,3±5,6	48	65,7±5,6
	27,9 і більше	30	17,2±2,9	144	82,8±2,9
	обидві групи	55	22,3±2,6	192	77,7±2,6
HbA1c (χ^2=0,1; p=0,817)	7,5 і менше	21	22,6±4,3	72	77,4±4,3
	7,6 і більше	46	21,4±2,8	169	78,6±2,8
	обидві групи	67	21,8±2,4	241	78,2±2,4
HbA1c (ROC аналіз) (χ^2=11,4; p=0,008)	8,19 і менше	53	28,0±3,3	136	72,0±3,3
	8,2 і більше	14	11,8±3,0	105	88,2±3,0
	обидві групи	67	21,8±2,4	241	78,2±2,4
Ураження нирок (χ^2=4,3; p=0,038)	відсутнє	28	29,2±4,6	68	70,8±4,6
	наявне	27	17,9±3,1	124	82,1±3,1
	обидві групи	55	22,3±2,6	192	77,7±2,6
Тривалість ЦД (χ^2=6,1; p=0,014)	13,9 років і менше	45	27,1±3,4	121	72,9±3,4
	14 років і більше	22	15,5±3,0	120	84,5±3,0
	обидві групи	67	21,8±2,4	241	78,2±2,4

Примітки: χ2 – критерій узгодженості Пірсона; p – вірогідність змін між групами

Фактор «стать» не впливає на ймовірність розвиток артропатії, як у пацієнтів з ЦД 1 типу (OR= 0,98; 95 % CI 0,55–1,74 ; p > 0,9), так і у пацієнтів з ЦД 2 типу (OR= 1,49; 95 % CI 0,87–2,57; p > 0,1).

Ймовірність розвитку артропатії у пацієнтів з ЦД 1 типу 35-ти років і старше вища втричі, ніж у пацієнтів молодше 35-ти років (OR= 3,28; 95 % CI 1,81–5,92 ; p < 0,001). Ймовірність розвитку артропатії у пацієнтів з ЦД 2 типу, віком 61 рік і старше вища в 2,3 рази, ніж у пацієнтів молодше 61 року (OR= 2,30; 95 % CI 1,32–4,01 ; p < 0,01).

Ймовірність розвитку артропатії у пацієнтів з ЦД 1 типу з тривалістю ЦД більше 28 років вища в 2,3 рази, ніж у пацієнтів з тривалістю ЦД менше 28 років (OR= 2,28; 95 % CI 1,05–4,96; p < 0,05). Ймовірність розвитку артропатії у пацієнтів з ЦД 2 типу з тривалістю ЦД більше 14 років вища в 2,0 разів, ніж у пацієнтів з тривалістю ЦД менше 14 років (OR= 2,03; 95 % CI 1,15–3,58; p < 0,05).

Ймовірність розвитку артропатії у пацієнтів з ЦД 1 типу з ІМТ більше 25,0 кг/м^2 вища в 1,9 разів, ніж у пацієнтів з ІМТ менше 25,0 кг/м^2 (OR= 1,88; 95 % CI 1,07–3,32; p < 0,05). Ймовірність розвитку артропатії у пацієнтів з ЦД 2 типу з ІМТ більше 27,9 кг/м^2 вища в 2,5 рази, ніж у пацієнтів з ІМТ менше 27,9 кг/м^2 (OR= 2,50; 95 % CI 1,34–4,66; p < 0,01).

Ймовірність розвитку артропатії у пацієнтів з ЦД 1 типу з ураженням нирок вища в 2,3 рази, ніж у пацієнтів без ураження нирок (OR= 2,26; 95 % CI 1,16–4,39; p < 0,05). Ймовірність розвитку артропатії у пацієнтів з ЦД 2 типу з ураженням нирок вища в 1,9 разів, ніж у пацієнтів без ураження нирок (OR= 1,89; 95 % CI 1,03–3,47; p < 0,05).

Зупинимось детальніше на градаціях рівнів показника HbA1c. При традиційному поділі рівня HbA1c у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу визначено статистично значущі відмінності між групами з найменшою часткою осіб з ураженням суглобів при рівні показника менше 7,1 % (64,1±6,6 %) та найбільшою часткою при значенні показника вище 8,1 % (85,7±3,4 %). Розрахована ймовірність ураження суглобів при рівні показника вище 8,1 %

при ЦД 1 типу вища в 3,4 рази (p < 0,01), при ЦД 2 типу вища в 2,7 разів (p < 0,01), ніж при рівні 7,1 % і менше. Ймовірність ураження суглобів при рівні показника вище 8,1 % при ЦД 1 типу вища в 2,9 разів (p < 0,01), при ЦД 2 типу вища в 3,0 разів (p < 0,01), ніж при рівні 7,2-8,0 %. Але розрахунок відношення шансів між групами з рівнями 7,2-8,0 % та 7,1 % і менше не виявив відмінностей від одиниці (p=0,658).

Таблиця 3.2.12

Відношення шансів ймовірності розвитку артропатії при критичних рівнях показників, розрахованих за допомогою ROC аналізу

Показники	ЦД 1 тип				ЦД 2 тип			
	OR	95 % CI	t	p	OR	95 % CI	t	p
Стать (жінки/чоловіки)	0,98	0,55-1,74	0,06	0,950	1,49	0,87 – 2,57	1,4	0,149
Вік	3,28	1,81 - 5,92	3,9	0,001	2,30	1,32 - 4,01	2,9	0,003
Тривалість ЦД	2,28	1,05 - 4,96	2,1	0,037	2,03	1,15 - 3,58	2,4	0,015
ІМТ	1,88	1,07 - 3,32	2,2	0,029	2,50	1,34 - 4,66	2,9	0,004
HbA1c	2,57	1,41 - 4,67	3,1	0,002	2,92	1,54 - 5,55	3,3	0,001
Ураження нирок	2,26	1,16 - 4,39	2,4	0,016	1,89	1,03 - 3,47	2,1	0,039

Примітки: OR – коефіцієнт кореляції Спірмана; p – статистична значимість різниці показників між групами

Розподіл пацієнтів за критичними рівнями, визначенні при застосуванні ROC аналізу (8,0 % для пацієнтів з ЦД 1типу, 8,2 % для пацієнтів з ЦД 2 типу) показав статистично достовірні відмінності між частками хворих з ураженням суглобів при діабеті обох типів (p < 0,01). У пацієнтів з ЦД 1 типу при рівні HbA1c вище 8,0 % спостерігається підвищення ймовірності розвитку артропатії в 2,6 разів (OR= 2,57; 95 % CI 1,41 - 4,67 ; p < 0,01),

порівняно з рівнем нижче 8,0 %. У пацієнтів з ЦД 2 типу при рівні HbA1c вище 8,2 % спостерігається підвищення ймовірності розвитку артропатії в 2,9 разів (OR=2,92; 95 % CI 1,54 - 5,55; p < 0,001), порівняно з рівнем нижче 8,2 %.

Отже, при прогнозуванні ймовірності ураження суглобів необхідно враховувати, що при ЦД 1 типу рівнем ризику є значення показника HbA1c вище 8,0 %, а при ЦД 2 типу – вище 8,2 %.

Оцінка шансів ймовірності розвитку артропатії при сукупній дії визначених факторів (стать, вік, тривалість ЦД, ІМТ, рівень HbA1c, ураження нирок) без урахування їх критичних рівнів проводили за допомогою побудови логіт-регресійних моделей. В табл. 3.2.14 - 3.2.15. представлені коефіцієнти створеної моделі та відношення шансів розвитку артропатії. При розрахунку моделей був використаний квазі-ньютонівський метод аналізу.

Для групи пацієнтів з ЦД 1 типу шанси розвитку артропатії підвищуються на при збільшенні віку пацієнта (OR=1,07; ДІ 1,01-1,13), ІМТ (OR=1,27; ДІ 1,10-1,47), HbA1c (OR=1,60; ДІ 1,05-2,43), а також при ураженні нирок (OR=3,05; ДІ 1,17-7,94). Модель достовірна (χ^2=49,9; p < 0,001) та скоректована на стать та тривалість ЦД. Чутливість моделі складає 68,4 %, специфічність – 73,7 %.

При ЦД 2 типу підвищення віку пацієнтів збільшує шанси розвитку артропатії на 5,0 % (OR=1,05; ДІ 1,01-1,10), підвищення ІМТ – на 8,0 % (OR=1,08; ДІ 1,01-1,15), підвищення рівня HbA1c – на 56,0 % (OR=1,56; ДІ 1,07-2,28), а ураження нирок – в 2,1 разів (OR=2,10; ДІ 1,07-4,12). Модель достовірна (χ^2=32,2; p < 0,001) та скоректована на стать та тривалість ЦД. Чутливість моделі складає 67,7 %, специфічність – 82,3 %.

Таблиця 3.2.14

Характеристики логіт-регресійної моделі предикторів розвитку артропатії у групі пацієнтів з ЦД 1 типу

Характеристики моделі	Константа	Фактори					
		Вік	Стать	Тривалість ЦД	ІМТ	HbA1c	Ураження нирок
Оцінка (Estimate)	-12,29	0,07	0,28	0,03	0,24	0,47	1,12
Стандартна похибка (Standard Error)	2,82	0,03	0,45	0,04	0,07	0,21	0,48
t	-4,36	2,28	0,64	0,69	3,25	2,19	2,30
p-level	0,001	0,024	0,524	0,492	0,001	0,030	0,022
-95%CL	-17,86	0,01	-0,60	-0,05	0,09	0,05	0,16
+95%CL	-6,72	0,12	1,17	0,10	0,38	0,89	2,07
Wald's Chi-square	18,97	5,19	0,41	0,47	10,59	4,78	5,31
p-level	0,000	0,023	0,523	0,491	0,001	0,029	0,021
Odds ratio (unit ch)	0,000005	1,07	1,33	1,03	1,27	1,60	3,05
-95%CL	0,00000002	1,01	0,55	0,95	1,10	1,05	1,17
+95%CL	0,001206	1,13	3,21	1,11	1,47	2,43	7,94
Odds ratio (range)		30,73	1,33	3,02	59,52	55,78	3,05
-95%CL		1,58	0,55	0,13	4,99	1,48	1,17
+95%CL		597,94	3,21	71,51	709,65	210,46	7,94

Примітки: Wald's Chi-square – модифікація тесту Ст'юдента; Odds ratio – відношення шансів; p-level – статистична значимість різниці показників між групами.

Таблиця 3.2.15

Характеристики логіт-регресійної моделі предикторів розвитку артропатії у групі пацієнтів з ЦД 2 типу

Характеристики моделі	Константа	Фактори					
		Вік	Стать	Тривалість ЦД	ІМТ	HbA1c	Ураження нирок
Оцінка (Estimate)	-8,31	0,05	0,40	0,003	0,08	0,45	0,74
Стандартна похибка (Standard Error)	2,07	0,02	0,34	0,02	0,03	0,19	0,34
t	-4,01	2,23	1,16	0,14	2,34	2,32	2,16
p-level	0,000	0,027	0,248	0,891	0,020	0,021	0,032
-95%CL	-12,40	0,01	-0,28	-0,04	0,01	0,07	0,06
+95%CL	-4,23	0,09	1,07	0,05	0,14	0,82	1,42
Wald's Chi-square	16,07	4,96	1,34	0,02	5,47	5,36	4,66
p-level	0,000	0,026	0,246	0,891	0,019	0,021	0,031
Odds ratio (unit ch)	0,000245	1,05	1,49	1,00	1,08	1,56	2,10
-95%CL	0,000004	1,01	0,76	0,96	1,01	1,07	1,07
+95%CL	0,014574	1,10	2,92	1,05	1,15	2,28	4,12
Odds ratio (range)		10,07	1,49	1,13	6,47	14,39	2,10
-95%CL		1,30	0,76	0,19	1,34	1,49	1,07
+95%CL		77,72	2,92	6,85	31,16	139,13	4,12

Примітки: Wald's Chi-square – модифікація тесту Ст'юдента; Odds ratio – відношення шансів; p-level – статистична значимість різниці показників між групами.

3.3. Полінейропатія, ретинопатія та ангіопатія нижніх кінцівок як маркери розвитку ураження суглобів у хворих на цукровий діабет

У обстежених пацієнтів діагностовані такі ускладнення як полінейропатія, ретинопатія та ангіопатія дані щодо яких представлені в табл. 3.3.1 – 3.3.3. Для кожного виду ускладнення не було визначено відмінностей між групами пацієнтів за статтю та типом цукрового діабету (p > 0,4). Відповідні статистики наведені у таблицях.

Таблиця 3.3.1

Розподіл хворих на цукровий діабет за статтю та наявністю полінейропатії (M±m)

тип ЦД	Стать	Полінейропатія	
		відсутня	наявна
1 тип (χ^2=0,2; p=0,683)	чоловіки	16	92
		14,8 ± 3,4	85,2 ± 3,4
	жінки	15	101
		12,9 ± 3,1	87,1 ± 3,1
	обидві групи	31	193
		13,8 ± 2,3	86,2 ± 2,3
2 тип (χ^2=0,3; p=0,615)	чоловіки	21	122
		14,7 ± 3,0	85,3 ± 3,0
	жінки	19	131
		12,7 ± 2,7	87,3 ± 2,7
	обидві групи	40	253
		13,7 ± 2,0	86,3 ± 2,0
вся вибірка		71	446
		13,7 ± 1,5	86,3 ± 1,5

Примітки: χ^2 – критерій узгодженості Пірсона; p – вірогідність змін між групами

Полінейропатія виявлена у 86,3 ± 1,5 % пацієнтів (193 пацієнти з ЦД 1 типу і 253 пацієнтів з ЦД 2 типу), ретинопатії у 84,7 ± 1,6 % пацієнтів (185 пацієнтів з ЦД 1 типу і 252 пацієнти з ЦД 2 типу), ангіопатії у 89,7 ± 1,3 % пацієнтів (199 пацієнтів з ЦД 1 типу і 239 пацієнтів з ЦД 2 типу).

Таблиця 3.3.2

Розподіл хворих на цукровий діабет за статтю та наявністю ретинопатії(M±m)

тип ЦД	Стать	Ретинопатія	
		відсутня	наявна
1 тип (χ^2=0,2; p=0,660)	чоловіки	17	90
		15,9 ± 3,5	84,1 ± 3,5
	жінки	21	95
		18,1 ± 3,6	81,9 ± 3,6
	обидві групи	38	185
		17,0 ± 2,5	83,0 ± 2,5
2 тип (χ^2=0,4; p=0,502)	чоловіки	22	121
		15,4 ± 3,0	84,6 ± 3,0
	жінки	19	131
		12,7 ± 2,7	87,3 ± 2,7
	обидві групи	41	252
		14,0 ± 2,0	86,0 ± 2,0
вся вибірка		79	437
		15,3 ± 1,6	84,7 ± 1,6

Примітки: χ^2 – критерій узгодженості Пірсона; p – вірогідність змін між групами

Таблиця 3.3.3

Розподіл хворих на цукровий діабет за статтю та наявністю ангіопатії(M±m)

тип ЦД	Стать	Ретинопатія	
		відсутня	наявна
1 тип (χ^2=0,05; p=0,823)	чоловіки	11	96
		10,3 ± 2,9	89,7 ± 2,9
	жінки	13	103
		11,2 ± 2,9	88,8 ± 2,9
	обидві групи	24	199
		10,8 ± 2,1	89,2 ± 2,1
2 тип (χ^2=0,5; p=0,470)	чоловіки	16	127
		11,2 ± 2,6	88,8 ± 2,6
	жінки	13	137
		8,7 ± 2,3	91,3 ± 2,3
	обидві групи	29	264
		9,9 ± 1,7	90,1 ± 1,7
вся вибірка		53	463
		10,3 ± 1,3	89,7 ± 1,3

Примітки: χ^2 – критерій узгодженості Пірсона; p – вірогідність змін між групами

Усі три ускладнення виявлені у 80,4±1,7 % пацієнтів даної вибірки незалежно від типу цукрового діабету (табл. 3.3.4.). Серед жінок з ЦД 2 типу частка осіб з таким ускладненнями як полінейропатія, ретинопатія та ангіопатія була вищою на 9,1 %, ніж серед чоловіків ($p < 0,05$). У групі пацієнтів з ЦД 1 типу такої закономірності не визначено, але також є тенденція до підвищення частки осіб з усіма ускладненнями серед жінок. У групі з ЦД 1 типу 18 осіб, а у групі з ЦД 2 типу 24 особи не мали ускладнень.

Від 1-го до 2-х ускладнень визначено у 13,0±2,3 % пацієнтів з ЦД 1 типу та у 10,2±1,8 % пацієнтів з ЦД 2 типу.

Таблиця 3.3.4

Розподіл пацієнтів за типом ЦД, статтю та кількістю ускладнень (M±m)

тип ЦД	Стать	Ускладнення		
		Відсутні	1-2 ускладення	3 ускладення
1 тип (χ^2=4,4; p=0,109)	чоловіки	7	19	81
		6,5 ± 2,4	17,8 ± 3,7	75,7 ± 4,1
	жінки	11	10	95
		9,5 ± 0,1	8,6 ± 2,6	81,9 ± 3,6
	обидві групи	18	29	176
		8,1 ± 1,8	13,0 ± 2,3	78,9 ± 2,7
2 тип (χ^2=6,1; p=0,046)	чоловіки	12	21	110
		8,4 ± 2,3	14,7 ± 3,0	76,9 ± 3,5
	жінки	12	9	129
		8,0 ± 2,2	6,0 ± 1,9	86,0 ± 2,8
	обидві групи	24	30	239
		8,2 ± 1,6	10,2 ± 1,8	81,6 ± 2,3
вся вибірка		42	59	415
		8,1 ± 1,2	11,4 ± 1,4	80,4 ± 1,7

Примітки: χ^2 – критерій узгодженості Пірсона; p – вірогідність змін між групами

Визначено, що групи пацієнтів з наявністю та відсутністю артропатії статистично відрізняються за наявністю таких ускладнень, як полінейропатія, ретинопатія, ангіопатія ($p < 0,001$) незалежно від типу ЦД ($p > 0,4$). В табл.3.3.5. представлено розподіл пацієнтів за типом ЦД, наявністю ураження суглобів, полінейропатії, ретинопатії та ангіопатії.

Таблиця 3.3.5

Розподіл пацієнтів за типом ЦД, наявністю ураження суглобів, полінейропатії, ретинопатії та ангіопатії (P±m)

тип ЦД	Тип ускладнення	Ускладнення	Артропатія			
			Відсутня		Наявна	
			n	P±m	n	P±m
1 тип (χ^2=55,5; p<0,001)	Полінейропатія	відсутні	26	83,9 ± 6,6	5	16,1 ± 6,6
		наявні	32	16,6 ± 2,7	161	83,4 ± 2,7
		обидві групи	58	25,9 ± 2,9	166	74,1 ± 2,9
2 тип (χ^2=74,2; p<0,001)		відсутні	32	80,0 ± 6,3	8	20,0 ± 6,3
		наявні	33	13,0 ± 2,1	220	87,0 ± 2,1
		обидві групи	65	22,2 ± 2,4	228	77,8 ± 2,4
1 тип (χ^2=72,3; p<0,001)	Ретинопатія	відсутні	32	84,2 ± 5,9	6	15,8 ± 5,9
		наявні	26	14,1 ± 2,6	159	86 ± 2,6
		обидві групи	58	26 ± 2,9	165	74 ± 2,9
2 тип (χ^2=84,7; p<0,001)		відсутні	34	82,9 ± 5,9	7	17,1 ± 5,9
		наявні	31	12,3 ± 2,1	221	87,7 ± 2,1
		обидві групи	65	22,2 ± 2,4	228	77,8 ± 2,4
1 тип (χ^2=46,4; p<0,001)	Ангіопатія	відсутні	21	87,5 ± 6,8	3	12,5 ± 6,8
		наявні	37	18,6 ± 2,8	162	81,4 ± 2,8
		обидві групи	58	26,0 ± 2,9	165	74,0 ± 2,9
2 тип (χ^2=55,5; p<0,001)		відсутні	24	82,8 ± 7,0	5	17,2 ± 7,0
		наявні	41	15,5 ± 2,2	223	84,5 ± 2,2
		обидві групи	65	22,2 ± 2,4	228	77,8 ± 2,4
вся вибірка		вся вибірка	123	23,8 ± 1,9	394	76,2 ± 1,9

Примітки: χ^2 – критерій узгодженості Пірсона; p – вірогідність змін між групами

При цьому, очікувано, з підвищенням стадії атропатії підвищується стадія інших ускладнень (p < 0,001). Найбільші коефіцієнти кореляції визначені між показниками «артропатія» та «полінейропатія» (відповідно

0,60 та 0,58 у групах пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу. Дещо нижчі коефіцієнти кореляції між показниками «артропатія» та «ретинопатія» (відповідно 0,61 та 0,57 у групах пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу). І найнижчі коефіцієнти кореляції визначені для показників «артропатія» та «ангіопатія» (відповідно 0,49 та 0,52 у групах пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу).

У пацієнтів з ЦД 1 типу ймовірність розвитку артропатії при наявності полінейропатії у 26,2 рази вища, ніж у пацієнтів без полінейропатії (OR= 26,16; 95 % CI 9,34-73,25; p < 0,001); ймовірність розвитку артропатії при наявності ретинопатії у 32,6 разів вища, ніж у пацієнтів без ретинопатії (OR= 32,62; 95 % CI 12,42-85,65; p < 0,001); ймовірність розвитку артропатії при наявності ангіопатії у 30,7 разів вища, ніж у пацієнтів без ангіопатії (OR= 30,65; 95 % CI 8,68-108,20; p < 0,001) (табл. 3.3.6).

Таблиця 3.3.6

Відношення шансів ймовірності розвитку артропатії при наявності таких ускладнень, як полінейропатія, ретинопатія та ангіопатія

Показники	ЦД 1 тип				ЦД 2 тип			
	OR	95 % CI	t	p	OR	95 % CI	t	p
Полінейропатія	26,16	9,34-73,25	6,2	0,001	26,66	11,32-62,81	7,5	0,001
Ретинопатія	32,62	12,42-85,65	7,1	0,001	34,63	14,13-84,84	7,8	0,001
Ангіопатія	30,65	8,68-108,20	5,3	0,001	26,11	9,41-72,36	6,3	0,001

Примітки: OR – коефіцієнт кореляції Спірмана; p – статистична значимість різниці показників між групами

У пацієнтів з ЦД 2 типу (таб. 3.3.6) ймовірність розвитку артропатії при наявності полінейропатії у 26,7 разів вища, ніж у пацієнтів без полінейропатії (OR= 26,66; 95 % CI 11,32-62,81; p < 0,001); ймовірність розвитку артропатії

при наявності ретинопатії у 34,6 разів вища, ніж у пацієнтів без ретинопатії (OR= 34,63; 95 % CI 14,13-84,84; p < 0,001); ймовірність розвитку артропатії при наявності ангіопатії у 26,1 разів вища, ніж у пацієнтів без ангіопатії (OR= 26,11; 95 % CI 9,41-72,36; p < 0,001).

Оцінка шансів ймовірності розвитку артропатії при сукупній дії факторів стать, вік, тривалість ЦД, ІМТ, рівень HbA1c, а також наявності та кількості таких ускладнень як полінейропатія, ретинопатія, ангіопатія проводили за допомогою побудови логіт-регресійних моделей. В табл. 3.3.7–3.3.9. представлені коефіцієнти створених моделей та відношення шансів розвитку артропатії. При розрахунку моделей був використаний квазі-ньютонівський метод аналізу.

Перша та друга модель включає показник «артропатія» у якості дихотомічної варіанти та фактори «стать», «вік», «тривалість перебігу ЦД», «ІМТ», «глікований гемоглобін», «полінейропатія», «ретинопатія», «ангіопатія» для пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу окремо (табл. 3.3.6 – 3.3.7).

У результаті проведеного аналізу встановлено, що у пацієнтів з ЦД 1 типу шанси розвитку артропатії збільшуються в 3,6 разів при підвищенні віку пацієнта (OR=3,60; ДІ 1,11-11,62), майже в 4 рази з підвищенням ІМТ (OR=3,99; ДІ 1,47-10,86), в 2,3 рази при підвищенні HbA1c (OR=2,33; ДІ 1,09-4,99), при наявності полінейропатів в 2,5 рази (OR=2,52; ДІ 1,19-5,33) та при наявності ретинопатії в 2,8 разів (OR=2,83; ДІ 1,39-5,77). Модель достовірна (χ^2=88,9; p < 0,001) та скоректована на стать і тривалість ЦД. Чутливість моделі складає 86,2 %, специфічність – 91,1 %.

Таблиця 3.3.6

Характеристики логіт-регресійної моделі, яка включає фактори підвищення ймовірності розвитку артропатії у групі пацієнтів з ЦД 1 типу з урахуванням таких ускладнень як полінейропатія, ретинопатія та ангіопатія

Характеристики моделі	Константа	Фактори							
		Вік	Стать	Тривалість ЦД	ІМТ	HbA1c	Полінейропатія	Ретинопатія	Ангіопатія
Оцінка (Estimate)	3,84	1,28	-0,41	-0,26	1,38	0,85	0,93	1,04	-0,03
Стандартна похибка (Standard Error)	0,86	0,59	0,31	0,42	0,51	0,38	0,38	0,36	0,40
t	4,46	2,16	-1,30	-0,61	2,74	2,20	2,45	2,89	-0,08
p-level	0,000	0,032	0,197	0,541	0,007	0,029	0,016	0,004	0,938
-95%CL	2,14	0,11	-1,03	-1,09	0,38	0,09	0,18	0,33	-0,82
+95%CL	5,55	2,45	0,21	0,57	2,39	1,61	1,67	1,75	0,76
Wald's Chi-square	19,88	4,66	1,68	0,37	7,48	4,84	5,98	8,35	0,01
p-level	0,000	0,031	0,195	0,540	0,006	0,028	0,014	0,004	0,938
Odds ratio (unit ch)	46,75	3,60	0,66	0,77	3,99	2,33	2,52	2,83	0,97
-95%CL	8,50	1,11	0,36	0,34	1,47	1,09	1,19	1,39	0,44
+95%CL	257,10	11,62	1,24	1,77	10,86	4,99	5,33	5,77	2,14
Odds ratio (range)		99,56	0,44	0,31	116,56	93,83	14,70	17,96	0,90
-95%CL		1,48	0,13	0,01	3,74	1,59	1,67	2,49	0,07
+95%CL		6718,28	1,53	13,13	3629,78	5539,91	128,95	129,52	12,21

Примітки: Wald's Chi-square – модифікація тесту Ст'юдента; Odds ratio – відношення шансів; p-level – статистична значимість різниці показників між групами.

Таблиця 3.3.7

Характеристики логіт-регресійної моделі, яка включає фактори підвищення ймовірності розвитку артропатії у групі пацієнтів з ЦД 2 типу з урахуванням таких ускладнень як полінейропатія, ретинопатія та ангіопатія

Характеристики моделі	Константа	Фактори							
		Вік	Стать	Тривалість ЦД	ІМТ	HbA1c	Полінейропатія	Ретинопатія	Ангіопатія
Оцінка (Estimate)	1,07	0,93	0,32	0,04	0,61	0,59	0,71	0,93	0,08
Стандартна похибка (Standard Error)	0,36	0,40	0,24	0,29	0,27	0,27	0,25	0,24	0,29
t	2,97	2,35	1,33	0,13	2,28	2,15	2,82	3,80	0,29
p-level	0,003	0,020	0,184	0,898	0,024	0,033	0,005	0,001	0,771
-95%CL	0,36	0,15	-0,15	-0,53	0,08	0,05	0,21	0,44	-0,48
+95%CL	1,78	1,71	0,78	0,60	1,13	1,13	1,21	1,41	0,64
Wald's Chi-square	8,82	5,51	1,77	0,02	5,19	4,61	7,94	14,40	0,08
p-level	0,003	0,019	0,183	0,898	0,023	0,032	0,005	0,001	0,771
Odds ratio (unit ch)	2,92	2,53	1,37	1,04	1,83	1,80	2,03	2,52	1,09
-95%CL	1,43	1,16	0,86	0,59	1,08	1,05	1,24	1,56	0,62
+95%CL	5,96	5,53	2,19	1,83	3,09	3,10	3,34	4,08	1,91
Odds ratio (range)		19,17	1,88	1,16	16,55	22,39	7,83	13,03	1,31
-95%CL		1,60	0,74	0,12	1,46	1,29	1,86	3,43	0,21
+95%CL		229,08	4,80	11,61	187,83	388,26	33,05	49,41	8,35

Примітки: Wald's Chi-square – модифікація тесту Ст'юдента; Odds ratio – відношення шансів; p-level – статистична значимість різниці показників між групами.

У пацієнтів з ЦД 2 типу (таб.3.3.7) шанси розвитку артропатії збільшуються в 2,5 разів при підвищенні віку пацієнта (OR=2,53; ДІ 1,16-5,53), в 1,8 разів з підвищенням ІМТ (OR=1,83; ДІ 1,08-3,09), в 1,8 разів при підвищенні HbA1c (OR=1,80; ДІ 1,05-3,10), при наявності полінейропатії вдвічі (OR=2,03; ДІ 1,24-3,34) та при наявності ретинопатії в 2,5 рази (OR=2,52; ДІ 1,56-4,08). Модель достовірна (χ^2=104,8; p < 0,001) та скоректована на стать і тривалість ЦД. Чутливість моделі складає 84,6 %, специфічність – 90,3 %.

Розрахунок наступних двох моделей проводився з урахуванням показника «артропатія» у якості дихотомічної варіанти та факторів «стать», «вік», «тривалість перебігу ЦД», «ІМТ», «глікований гемоглобін», «кількість ускладнень» для пацієнтів з ЦД 1 (табл.3.3.8) та 2 типу (табл.3.3.9).

У пацієнтів з ЦД 1 типу шанси розвитку артропатії збільшуються в 2,3 рази при підвищенні віку пацієнта (OR=2,30; ДІ 1,03-5,15), в 4,6 разів з підвищенням ІМТ (OR=4,58; ДІ 2,04-10,30), вдвічі при підвищенні HbA1c (OR=1,99; ДІ 1,18-3,35), при підвищенні кількості таких ускладнень як полінейропатія, ретинопатія та ангіопатія в 2,2 рази (OR=2,19; ДІ 1,50-3,20). Модель достовірна (χ^2=62,0; p < 0,001) та скоректована на стать і тривалість ЦД. Чутливість моделі складає 69,0 %, специфічність – 88,2 %.

У пацієнтів з ЦД 2 типу шанси розвитку артропатії збільшуються в 2,3 рази при підвищенні віку пацієнта (OR=2,34; ДІ 1,17-4,66), в 1,8 разів з підвищенням ІМТ (OR=1,78; ДІ 1,20-2,63), в 1,6 разів при підвищенні HbA1c (OR=1,61; ДІ 1,02-2,53), при сукупній наявності при підвищенні кількості таких ускладнень як полінейропатія, ретинопатія та ангіопатія в 3,5 рази (OR=3,48; ДІ 2,39-5,08). Модель достовірна (χ^2=78,7; p < 0,001) та скоректована на стать і тривалість ЦД. Чутливість моделі складає 72,5 %, специфічність – 87,4 %.

Таблиця 3.3.8

Характеристики логіт-регресійної моделі, яка включає фактори підвищення ймовірності розвитку артропатії у групі пацієнтів з ЦД 1 типу з урахуванням сукупної кількості таких ускладнень як полінейропатія, ретинопатія та ангіопатія

Характеристики моделі	Константа	Фактори					
		Вік	Стать	Тривалість ЦД	ІМТ	HbA1c	Кількість ускладнень
Оцінка (Estimate)	3,69	0,83	0,16	0,09	1,52	0,69	0,78
Стандартна похибка (Standard Error)	0,64	0,41	0,23	0,29	0,41	0,26	0,19
t	5,76	2,05	0,69	0,30	3,70	2,60	4,07
p-level	0,001	0,042	0,492	0,762	0,001	0,010	0,001
-95%CL	2,43	0,03	-0,29	-0,48	0,71	0,17	0,40
+95%CL	4,96	1,64	0,60	0,66	2,33	1,21	1,16
Wald's Chi-square	33,16	4,18	0,47	0,09	13,72	6,78	16,60
p-level	0,001	0,041	0,491	0,762	0,001	0,009	0,001
Odds ratio (unit ch)	40,14	2,30	1,17	1,09	4,58	1,99	2,19
-95%CL	11,33	1,03	0,75	0,62	2,04	1,18	1,50
+95%CL	142,23	5,15	1,83	1,93	10,30	3,35	3,20
Odds ratio (range)		20,03	1,37	1,48	186,62	40,08	8,71
-95%CL		1,11	0,56	0,11	11,52	2,44	3,05
+95%CL		360,76	3,34	19,34	3023,04	656,96	24,84

Примітки: Wald's Chi-square – модифікація тесту Ст'юдента; Odds ratio – відношення шансів; p-level – статистична значимість різниці показників між групами.

Таблиця 3.3.9

Характеристики логіт-регресійної моделі, яка включає фактори підвищення ймовірності розвитку артропатії у групі пацієнтів з ЦД 1 типу з урахуванням сукупної кількості таких ускладнень як полінейропатія, ретинопатія та ангіопатія

Характеристики моделі	Константа	Фактори					
		Вік	Стать	Тривалість ЦД	ІМТ	HbA1c	Кількість ускладнень
Оцінка (Estimate)	1,04	0,85	0,41	0,15	0,57	0,48	1,25
Стандартна похибка (Standard Error)	0,32	0,35	0,20	0,25	0,20	0,23	0,19
t	3,27	2,42	2,03	0,60	2,87	2,07	6,51
p-level	0,001	0,016	0,044	0,551	0,004	0,039	0,000
-95%CL	0,41	0,16	0,01	-0,35	0,18	0,02	0,87
+95%CL	1,67	1,54	0,80	0,65	0,97	0,93	1,63
Wald's Chi-square	10,68	5,84	4,11	0,36	8,25	4,29	42,32
p-level	0,001	0,016	0,043	0,550	0,004	0,038	0,000
Odds ratio (unit ch)	2,84	2,34	1,50	1,16	1,78	1,61	3,48
-95%CL	1,51	1,17	1,01	0,71	1,20	1,02	2,39
+95%CL	5,31	4,66	2,24	1,92	2,63	2,53	5,08
Odds ratio (range)		14,83	2,26	1,85	15,12	12,30	31,39
-95%CL		1,65	1,02	0,24	2,35	1,13	11,06
+95%CL		133,51	5,00	14,18	97,42	133,76	89,15

Примітки: Wald's Chi-square – модифікація тесту Ст'юдента; Odds ratio – відношення шансів; p-level – статистична значимість різниці показників між групами.

Як бачимо, на фоні наявності таких ускладнень як полінейропатія, ретинопатія та ангіопатія підвищується важливість вікових та метаболічних змін у організмі. Так, у пацієнтів з ЦД 1 типу при наявності та підвищенні кількості цих ускладнень ймовірність розвитку артропатії з підвищенням віку збільшується з 1,1 до 2,3 разів, з підвищенням ІМТ – з 1,3 до 4,6 разів, а підвищення рівня глікованого гемоглобіну з 1,6 до 2,0 разів. У пацієнтів з ЦД 2 типу ймовірність розвитку артропатії з підвищенням віку збільшується з 1,1 до 2,3 разів, з підвищенням ІМТ – з 1,1 до 1,8 разів, а ймовірність ураження суглобів з підвищенням рівня глікованого гемоглобіну в 1,6 разів вища незалежно від кількості і наявності ускладнень.

Отже, у зв'язку з високою ймовірністю розвитку артропатії при наявності таких ускладнень полінейропатія, ретинопатія та ангіопатія, у протокол обстеження пацієнтів з цукровим діабетом необхідно включати обстеження суглобів при наявності цих ускладнень, навіть при відсутності скарг з боку хворого.

Оскільки, у попередньому підрозділі фактором ризику розвитку артропатії також було визначене таке ускладнення, як ураження нирок, ми додали цей показник у якості маркеру розвитку ураження суглобів на фоні наявної полінейропатії, ретинопатії та ангіопатії.

За даними аналізу серед пацієнтів з ЦД 1 типу 97 осіб (43,3±3,3 %) мали такі чотири ускладнення як ураження нирок, полінейропатія, ретинопатія та ангіопатія. Три з цих ускладнень мали 85 пацієнтів даної групи (37,9±3,2 %). Одне-два ускладнення було виявлене у 42 пацієнтів (18,8±2,6 %) (табл. 3.3.10.).

Серед пацієнтів з ЦД 2 типу чотири ускладнення мало 129 хворих (44,0±2,9 %), три ускладнення – 115 хворих (39,3±2,9 %), а 1-2 ускладнення мало 49 хворих (16,7±2,2 %).

За статтю та типом цукрового діабету за кількістю ускладнень статистично достовірних відмінностей не визначено ($p > 0,3$).

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між показниками «артропатія» та «кількість ускладнень» як для пацієнтів з ЦД 1 типу (r=0,51; p<0,001), так і для пацієнтів з ЦД 2 типу (r=0,33; p<0,001).

Таблиця 3.3.10

Розподіл пацієнтів з цукровим діабетом за наявністю/відсутністю ураження суглобів та кількістю таких ускладнень як ураження нирок, полінейропатія, ретинопатія, артропатія

тип ЦД	Кількість ускладнень	Артропатія	
		відсутня	наявна
1 тип (χ^2=78,0; p<0,001)	0-2	33	9
		78,6±6,3	21,4±6,3
	3	19	66
		22,3±4,5	77,7±4,5
	4	7	90
		7,2±2,6	92,8±2,6
	Всього	59	165
		26,3±2,9	73,7±2,9
2 тип (χ^2=104,8; p<0,001)	0-2	38	11
		77,5±6,0	22,5±6,0
	3	11	104
		9,6±2,7	90,4±2,7
	4	16	113
		12,4±2,9	87,6±2,9
	Всього	65	228
		22,2±2,4	77,8±2,4
вся вибірка		124	393
		24,0±1,9	76,0±1,9

Примітки: χ2 – критерій узгодженості Пірсона; p – вірогідність змін між групами

У групі пацієнтів з ЦД 1 типу частка хворих з чотирма ускладненнями становить 92,8±2,6 %, з трьома ускладненнями – 77,7±4,5 %, з 1-2 ускладненнями або з їх відсутністю – 21,4±6,3 % ($p < 0,001$). У групі пацієнтів з ЦД 2 типу частки хворих з чотирма/трьома ускладненнями становлять 87,6-90,4 % та статистично не відрізняються між собою ($p > 0,1$), але достовірно відрізняються від частки хворих з ускладненнями від 1 до 2 або без ускладнень ($p < 0,001$).

У пацієнтів з ЦД 1 типу ймовірність розвитку ураження суглобів вища в 3,7 разів при наявності таких ускладнень, як ангіопатія, полінейропатія, ретинопатія та ураження нирок, ніж при кількості будь-яких трьох ускладнень з них (OR= 3,70; 95 % CI 1,47-9,32; $p < 0,001$) та в 22,0 разів вища при наявності 3-4 ускладнень, ніж при наявності 0-2 ускладнень (OR= 22,0; 95 % CI 9,4451,26; $p < 0,001$).

У пацієнтів з ЦД 2 типу ймовірність розвитку ураження суглобів вища в 27,8 разів при наявності таких ускладнень, як ангіопатія, полінейропатія, ретинопатія та ураження нирок, ніж при кількості ускладнень 0-2 (OR= 27,76; 95 % CI 12,71-60,64; $p < 0,001$).

Оцінка шансів ймовірності розвитку артропатії при сукупній дії факторів стать, вік, тривалість ЦД, ІМТ, рівень HbA1c, наявність кількості таких ускладнень як ураження нирок, полінейропатія, ретинопатія та ангіопатія проводили за допомогою побудови логіт-регресійних моделей. В табл. 3.3.11–3.3.12. представлені коефіцієнти створених моделей та відношення шансів розвитку артропатії. При розрахунку моделей був використаний квазі-ньютонівський метод аналізу.

Таблиця 3.3.11

Характеристики логіт-регресійної моделі, яка включає фактори підвищення ймовірності розвитку артропатії у групі пацієнтів з ЦД 1 типу з урахуванням кількості таких ускладнень як ураження нирок, полінейропатія, ретинопатія, артропатія

Характеристики моделі	Константа	Фактори					
		Вік	Стать	Тривалість ЦД	ІМТ	HbA1c	Кількість ускладнень
Оцінка (Estimate)	-16,04	0,10	-0,26	-0,06	0,28	0,55	2,49
Стандартна похибка (Standard Error)	3,56	0,04	0,51	0,04	0,09	0,27	0,56
T	-4,50	2,75	-0,51	-1,57	3,14	2,03	4,45
p-level	0,001	0,007	0,613	0,120	0,002	0,044	0,001
-95%CL	-23,08	0,03	-1,27	-0,14	0,10	0,01	1,39
+95%CL	-9,01	0,17	0,75	0,02	0,46	1,09	3,60
Wald's Chi-square	20,28	7,54	0,26	2,45	9,84	4,12	19,80
p-level	0,001	0,006	0,613	0,118	0,002	0,042	0,001
Odds ratio (unit ch)	0,0000001	1,10	0,77	0,94	1,33	1,74	12,10
-95%CL	0,0000000001	1,03	0,28	0,87	1,11	1,01	4,00
+95%CL	0,0001226	1,18	2,12	1,02	1,59	2,97	36,58
Odds ratio (range)		152,37	0,77	0,07	117,03	115,25	146,34
-95%CL		4,10	0,28	0,002	5,83	1,13	16,00
+95%CL		5660,21	2,12	2,00	2349,65	11710,56	1338,36

Примітки: Wald's Chi-square – модифікація тесту Ст'юдента; Odds ratio – відношення шансів; p-level – статистична значимість різниці показників між групами.

Таблиця 3.3.12

Характеристики логіт-регресійної моделі, яка включає фактори підвищення ймовірності розвитку артропатії у групі пацієнтів з ЦД 2 типу з урахуванням кількості таких ускладнень як ураження нирок, полінейропатія, ретинопатія, артропатія

Характеристики моделі	Константа	Фактори					
		Вік	Стать	Тривалість ЦД	ІМТ	HbA1c	Кількість ускладнень
Оцінка (Estimate)	-11,48	0,05	0,31	-0,01	0,11	0,52	1,62
Стандартна похибка (Standard Error)	2,46	0,02	0,39	0,03	0,04	0,21	0,32
t	-4,67	2,15	0,78	-0,55	2,98	2,46	5,03
p-level	0,001	0,033	0,437	0,582	0,003	0,015	0,000
-95%CL	-16,32	0,004	-0,47	-0,07	0,04	0,10	0,99
+95%CL	-6,63	0,10	1,08	0,04	0,18	0,94	2,25
Wald's Chi-square	21,78	4,61	0,61	0,30	8,88	6,04	25,35
p-level	0,001	0,032	0,436	0,581	0,003	0,014	0,001
Odds ratio (unit ch)	0,0000104	1,05	1,36	0,99	1,12	1,68	5,05
-95%CL	0,0000001	1,01	0,63	0,94	1,04	1,11	2,68
+95%CL	0,0013204	1,11	2,94	1,04	1,20	2,55	9,51
Odds ratio (range)		11,68	1,36	0,57	14,33	22,45	25,47
-95%CL		1,22	0,63	0,08	2,46	1,85	7,17
+95%CL		111,59	2,94	4,21	83,37	271,97	90,46

Примітки: Wald's Chi-square – модифікація тесту Ст'юдента; Odds ratio – відношення шансів; p-level – статистична значимість різниці показників між групами.

З урахуванням всіх ускладнень для групи пацієнтів з ЦД 1 типу шанси розвитку артропатії підвищуються на 10,0 % при збільшенні віку пацієнта (OR=1,10; ДІ 1,03-1,18), на 33,0 % при підвищенні ІМТ (OR=1,33; ДІ 1,11-1,59), на 74,0 % при підвищенні HbA1c (OR=1,74; ДІ 1,01-2,97), а наявність таких ускладнень як ураження нирок, полінейропатія, ретинопатія, ангіопатія підвищує ймовірність ураження суглобів в 12,1 разів (OR=12,10; ДІ 4,00-36,58). Модель достовірна (χ^2=70,1; p < 0,001) та скоректована на стать і тривалість ЦД. Чутливість моделі складає 75,9 %, специфічність – 89,5 %.

З урахуванням всіх ускладнень при ЦД 2 типу підвищення віку пацієнтів збільшує шанси розвитку артропатії на 5,0 % (OR=1,05; ДІ 1,01-1,11), підвищення ІМТ – на 12,0 % (OR=1,12; ДІ 1,04-1,20), підвищення рівня HbA1c – на 68,0 % (OR=1,68; ДІ 1,11-2,55), а наявність таких ускладнень як ураження нирок, полінейропатія, ретинопатія, ангіопатія – в 5,1 разів (OR=5,05; ДІ 2,68-9,51). Модель достовірна (χ^2=58,7; p < 0,001) та скоректована на стать і тривалість ЦД. Чутливість моделі складає 73,3 %, специфічність – 86,4 %.

Побудова логіт-регресійних моделей з урахуванням кожного ускладнення окремо дозволила визначити, що у пацієнтів з ЦД 1 типу (табл.3.3.13) ймовірність ураження суглобів підвищується з віком в 3,8 разів (OR=3,77; ДІ 1,15-12,37), в 3,1 разів з підвищенням ІМТ (OR=3,06; ДІ 1,20-7,78),в 2,2 рази з підвищенням рівня глікованого гемоглобіну (OR=2,17; ДІ 1,06-4,43), в 2,5 рази при наявності полінейропатії (OR=2,48; ДІ 1,20-5,10) та в 2,8 разів при наявності ретинопатії (OR=2,81; ДІ 1,40-5,62). При сукупному врахуванні вивчених факторів вплив показників «ураження нирок» та «ангіопатія» не є значущими (p > 0,2) (табл.3.3.13). Модель достовірна (χ^2=88,9; p < 0,001) та скоректована на стать і тривалість ЦД. Чутливість моделі складає 89,3 %, специфічність – 91,7 %.

Таблиця 3.3.13

Характеристики логіт-регресійної моделі, яка включає фактори підвищення ймовірності розвитку артропатії у групі пацієнтів з ЦД 1 типу з урахуванням таких ускладнень як ураження нирок, полінейропатія, ретинопатія та ангіопатія

Характеристики моделі	К	Фактори								
		Вік	Стать	Тривалість ЦД	ІМТ	HbA1c	Ураження нирок	П	Р	А
Оцінка (Estimate)	3,91	1,33	-0,45	-0,51	1,12	0,77	0,39	0,91	1,03	0,08
Стандартна похибка (Standard Error)	0,90	0,60	0,31	0,45	0,47	0,36	0,32	0,37	0,35	0,41
t	4,3	2,2	-1,5	-1,1	2,4	2,1	1,2	2,5	2,9	0,2
p-level	0,001	0,029	0,146	0,257	0,019	0,035	0,230	0,014	0,004	0,846
-95%CL	2,13	0,14	-1,07	-1,40	0,19	0,06	-0,25	0,18	0,34	-0,73
+95%CL	5,69	2,52	0,16	0,38	2,05	1,49	1,03	1,63	1,73	0,89
Wald's Chi-square	18,86	4,89	2,14	1,29	5,62	4,54	1,45	6,14	8,64	0,04
p-level	0,001	0,027	0,144	0,256	0,018	0,033	0,228	0,013	0,003	0,846
Odds ratio (unit ch)	49,94	3,77	0,64	0,60	3,06	2,17	1,48	2,48	2,81	1,08
-95%CL	8,43	1,15	0,34	0,25	1,20	1,06	0,78	1,20	1,40	0,48
+95%CL	295,95	12,37	1,17	1,46	7,78	4,43	2,81	5,10	5,62	2,44
Odds ratio (range)		118,15	0,40	0,10	46,73	63,14	2,24	13,90	17,52	1,30
-95%CL		1,66	0,12	0,002	1,89	1,35	0,60	1,70	2,56	0,09
+95%CL		8412,86	1,38	5,47	1152,47	2948,31	8,40	113,39	120,10	18,72

Примітки: Wald's Chi-square – модифікація тесту Ст'юдента; Odds ratio – відношення шансів; p-level – статистична значимість різниці показників між групами. К – константа, Р – ретінопатія, П – полінейропатія, А - ангіопатія

У пацієнтів з ЦД 2 типу (табл.3.3.14) ймовірність ураження суглобів підвищується з віком в 2,5 рази (OR=2,53; ДІ 1,12-5,72), в 2,2 рази з підвищенням ІМТ (OR=2,15; ДІ 1,19-3,87), в 2,4 рази з підвищенням рівня глікованого гемоглобіну (OR=2,38; ДІ 1,25-4,51), в 2,3 рази при наявності полінейропатії (OR=2,25; ДІ 1,26-4,03) та в 3,1 рази при наявності ретинопатії (OR=3,14; ДІ 1,76-5,62).

При сукупному врахуванні вивчених факторів вплив показників «ураження нирок» та «ангіопатія» не є значущими ($p > 0,1$) (табл.3.3.14). Модель достовірна ($\chi^2=109,7$; $p < 0,001$) та скоректована на стать і тривалість ЦД. Чутливість моделі складає 86,1 %, специфічність – 90,8 %.

Проведений аналіз свідчить про те, що фактор ураження нирок є менш значущим у хворих з цукровим діабетом при розвитку полінейропатії та ретинопатії, ніж без наявності цих ускладнень.

Наявність у хворого на цукровий діабет 1 типу усіх чотирьох вивчених ускладнень підвищує ймовірність розвитку ураження суглобів в 12,1 разів (OR=12,10; ДІ 4,00-36,58), а у пацієнтів з ЦД 2 типу в 5,1 разів (OR=5,05; ДІ 2,68-9,51) ($p < 0,001$).

Поряд з цим, дослідження показало, що при наявності полінейропатії, ретинопатії та ангіопатії без урахування ураження нирок шанси на розвиток артропатії нижчі і становлять у пацієнтів з ЦД 1 типу 2,2 (OR=2,19; ДІ 1,50-3,20), а у пацієнтів з ЦД 2 типу 3,5 (OR=3,48; ДІ 2,39-5,08).

Таблиця 3.3.14

Характеристики логіт-регресійної моделі, яка включає фактори підвищення ймовірності розвитку артропатії у групі пацієнтів з ЦД 2 типу з урахуванням таких ускладнень як ураження нирок, полінейропатія, ретинопатія та ангіопатія

Характеристики моделі	К	Фактори								
		Вік	Стать	Тривалість ЦД	ІМТ	HbA1c	Ураження нирок	П	Р	А
Оцінка (Estimate)	1,26	0,93	0,43	0,16	0,76	0,87	-0,40	0,81	1,15	0,04
Стандартна похибка (Standard Error)	0,39	0,41	0,26	0,31	0,30	0,32	0,29	0,29	0,29	0,33
t	3,21	2,25	1,67	0,52	2,56	2,67	-1,38	2,76	3,89	0,12
p-level	0,002	0,025	0,097	0,606	0,011	0,008	0,169	0,006	0,001	0,904
-95%CL	0,48	0,12	-0,08	-0,45	0,18	0,23	-0,97	0,23	0,56	-0,60
+95%CL	2,03	1,74	0,94	0,77	1,35	1,51	0,17	1,39	1,73	0,68
Wald's Chi-square	10,28	5,07	2,78	0,27	6,55	7,11	1,90	7,62	15,12	0,01
p-level	0,001	0,024	0,095	0,606	0,010	0,008	0,168	0,006	0,001	0,904
Odds ratio (unit ch)	3,52	2,53	1,54	1,17	2,15	2,38	0,67	2,25	3,14	1,04
-95%CL	1,62	1,12	0,92	0,64	1,19	1,25	0,38	1,26	1,76	0,55
+95%CL	7,62	5,72	2,55	2,16	3,87	4,51	1,19	4,03	5,62	1,98
Odds ratio (range)		19,23	2,36	1,92	34,55	96,11	0,44	10,59	24,02	1,14
-95%CL		1,45	0,86	0,16	2,26	3,29	0,14	1,96	4,79	0,14
+95%CL		255,79	6,52	23,12	528,69	2806,79	1,42	57,09	120,35	9,43

Примітки: Wald's Chi-square – модифікація тесту Ст'юдента; Odds ratio – відношення шансів; p-level – статистична значимість різниці показників між групами. К – константа, Р – ретінопатія, П – полінейропатія, А - ангіопатія

Висновки: В нашій роботі ми проводили комплексне клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, що дозволило виявити зміни у суглобах хворих на ЦД вже на ранніх стадіях їх розвитку. У групі хворих на ЦД 1 типу артропатія була діагностовано у 185 (74,5%) пацієнтів, у хворих на ЦД 2 типу ураження суглобів виявлено у 241 (78,2%) особи.

У переважної більшості хворих на ЦД обох типів було діагностовано 2 стадію артропатії, тобто у патологічний процес були залучені невеликі дистальні або проксимальні суглоби кисті і один з великих суглобів.

Результати проведеного дослідження свідчать, що вікові зміни у суглобах при наявності цукрового діабету є значимим фактором розвитку ураження суглобів після 35 років у пацієнтів з ЦД 1 типу та після 61 року у пацієнтів з ЦД 2 типу. Також вагомим фактором ризику є тривалість ЦД та ураження нирок. Керованими чинниками розвитку артропатії визначено підвищення рівня глікованого гемоглобіну та підвищення індексу маси тіла.

Розробка заходів профілактики розвитку артропатії пацієнтам з цукровим діабетом повинні базуватися на підтримці оптимального для компенсації цукрового діабету рівня глікованого гемоглобіну та індексу маси тіла не вище 25,0 кг/м^2 для пацієнтів з ЦД 1 типу і 27,8 кг/м^2 для пацієнтів з ЦД 2 типу. Розробка заходів профілактики розвитку артропатії пацієнтам з ЦД повинні базуватися на підтримці оптимального для компенсації ЦД рівня HbA1c нижчого за 8% для хворих на ЦД 1 типу та 8,2% для пацієнтів з ЦД 2 типу та оптимізації індексу маси тіла не вище 25,0 кг/м^2 для пацієнтів з ЦД 1 типу і 27,8 кг/м^2 для пацієнтів з ЦД 2 типу.

Ми встановили, що з підвищенням стадії атропатії підвищується стадія інших ускладнень ($p < 0,001$). У результаті проведеного аналізу встановлено, що у пацієнтів з ЦД 1 типу шанси розвитку артропатії збільшуються при наявності полінейропатії в 2,5 рази, ретинопатії в 2,8 разів. У пацієнтів з ЦД 2 типу шанси розвитку артропатії при наявності полінейропатії збішуються вдвічі та при наявності ретинопатії в 2,5 рази.

Також нами було встановлено, що чим більша кількість діабетичних ускладнень діагностовано у пацієнта, тим вища ймовірність розвитку артропатії. У пацієнтів з ЦД 1 типу ймовірність розвитку ураження суглобів вища в 37 разів при наявності таких ускладнень, як ангіопатія, полінейропатія, ретинопатія та ураження нирок, ніж при наявності будь-яких трьох ускладнень з них та в 22,0 разів вища при наявності 3-4 ускладнень, ніж при наявності 0-2 ускладнень. У пацієнтів з ЦД 2 типу ймовірність розвитку ураження суглобів вища в 27,8 разів при наявності таких ускладнень, як ангіопатія, полінейропатія, ретинопатія та ураження нирок, ніж при кількості ускладнень 0-2. Таким чином, якщо пацієнт з ЦД має 3-4 ускладнення діабету, необхідно проводити діагностику ураження суглобів у цих хворих, і з високою вірогідністю пацієнт буде мати артропатію, навіть за умов відсутності клінічних ознак ураження суглобів.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Орленко В.Л. Артропатії у хворих на цукровий діабет: клінічні прояви, патогенетичні механізми (частина 1). Ендокринологія.2016;21(3):239-247
2. Орленко В.Л., Тронько М.Д. Клінічні та біохімічні маркери ураження суглобів у хворих на цукровий діабет. Запоріжський медичний журнал. 2020;22(3):309-315
3. Орленко В.Л. Тронько М.Д., Елизарова О.Т. Клінічні особливості та фактори ризику діабетасоційованих остеоартритів. Міжнародний ендокринологічний журнал.2020;16(2):130-137
4. Тронько МД, редактор. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань. Київ: Бібліотека «Здоров’я України»; 2005. 312 с. Орленко В.Л.. Діабетична артропатія. с. 106-111.
5. Орленко В.Л. Діабетичні артропатії: клінічні прояви та патогенетичні аспекти (огляд літератури та власні дослідження). Журнал НАМН України.2019;25(2):178-187

РОЗДІЛ 4

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА МАРКЕРИ ДІАГНОСТИКИ ДІАБЕТАСОЦІЙОВАНИХ ОСТЕОАРТРИТІВ

4.1. Рівень деяких гормонів у хворих з діабетичними артропатіями

У дослідженні був використаний дисперсійний (одно- та двофакторний) аналіз, аналіз таблиць спряженості, кореляційний аналіз, регресійний аналіз, логіт-регресійний аналіз (logit model) з використанням програми STATISTICA 8.0 та STATA 13.0.

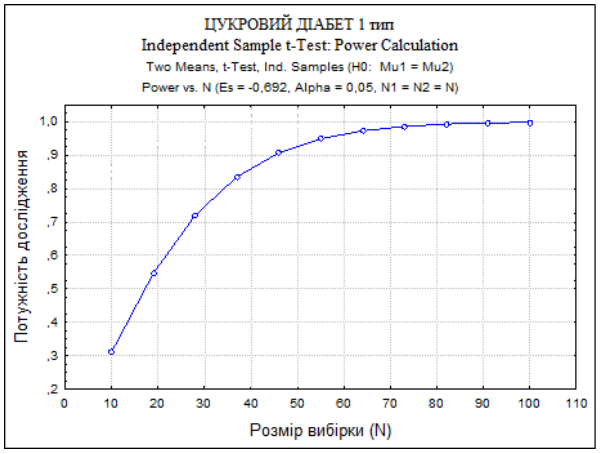
Для порівняння парних показників з однаковими дисперсіями в основних групах дослідження (розподіл за типом цукрового діабету та статтю) використовувався класичний t-test для непов’язаних вибірок також з використанням програми STATISTICA 8.0.

При визначенні відмінностей рівнів інсуліну у пацієнтів з ЦД та наявністю/відсутністю артропатії потужність статистичного критерію при перевірці нульової гіпотези з похибкою першого роду 0,05 та наявними розмірами вибірок для групи пацієнтів з ЦД 1 типу становить 0,42, 2 типу – 0,87 (табл.4.1.1.). Стандартизований ефект складає відповідно 0,69 та 1,27. Таким чином для групи з ЦД 1 типу потужність дослідження середня, а для групи з ЦД 2 типу – висока. Для високої потужності (мінімум 0,80) дослідження вибірка пацієнтів з ЦД 1 типу повинна складати мінімум осіб, а для пацієнтів з ЦД 2 типу достатньо 11 осіб у кожній підгрупі (рис 4.1.1.).

Таблиця 4.1.1.

Приклад розрахованої потужності дослідження нульової гіпотези про рівність середніх значень рівнів інсуліну у хворих на цукровий діабет з ускладненнями у вигляді артропатії

Критерії оцінки потужності дослідження	ЦД 1 тип	ЦД 2 тип
M_1	5,49	6,35
M_2	8,95	14,29
Стандартне відхилення	5,00	6,22
Стандартизований ефект (Es)	0,69	1,28
N_1	22,00	8,00
N_2	10,00	29,00
Похибка I типу	0,05	0,05
Критичний рівень t	2,04	2,03
Потужність	0,42	0,87



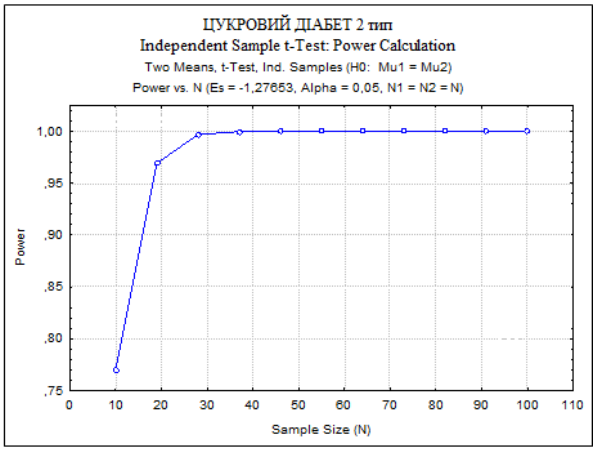


Рисунок 4.1.1. Визначення розміру вибірки за критерієм потужності дослідження при виконанні t-test (артропатія/інсулін)

Враховуючи малий розмір вибірок та їх різні дисперсії, при аналізі середніх рівнів гормонів у групах з різним ступенем артропатії, статистичну достовірність підтверджували за допомогою модифікації тесту Стьюдента – Welch's t-test (unequal variances t-test), реалізованого у програмі STATA (2017). Welch's t-test визначає статистику t за формулою 1:

$$t = \frac{\overline{X_1} - \overline{X_2}}{\sqrt{\frac{s_1^2}{N_1} + \frac{s_2^2}{N_2}}} \qquad (1),$$

де X (M) – середнє,

s^2 – середньоквадратичне відхилення,

N (n) – розмір вибірки.

На відміну від t-тесту Student, знаменник у цьому випадку не базується на оцінці об'єднаної дисперсії.

Ступені свободи визначаються за формулою 2:

$$\nu = -2 + \frac{\left(s_1^2/N_1 + s_2^2/N_2\right)^2}{\frac{\left(s_1^2/N_1\right)^2}{N_1+1} + \frac{\left(s_2^2/N_2\right)^2}{N_2+1}} \qquad (2),$$

де s^2 – середньоквадратичне відхилення,

N – розмір вибірки.

Під час проведення логіт-регресійного аналізу у якості залежної бінарної змінної виступала «артропатія», а у якості незалежних змінних «інсулін», «лептин», «остеокальцин». Цей аналіз застосовувався з метою визначення наявності ризику розвитку артропатії при різному рівні кількісних показників за допомогою дискримінанти Фішера. Оскільки вибірка складала 77 осіб, при силі (power) дослідження 0,8 і альфа-помилці 0,05, для отримання статистичної значущості були побудовані прості моделі з одною змінною у якості предиктора.

Для побудови регресійних моделей орієнтувались на правило «10 спостережень на один предиктор». У дослідженні прийняло участь 77 пацієнтів (28 чоловіків та 49 жінок). З них з ЦД 1 типу було 40 пацієнтів (17

чоловіків та 23 жінки), з ЦД 2 типу – 37 пацієнтів (11 чоловіків та 26 жінок). Таким чином у групі пацієнтів з ЦД 1 типу виявлено рівномірний розподіл за статтю (t=1,36; p > 0,1), а у групі пацієнтів з ЦД 2 типу переважають жінки (t=3,8; p < 0,001).

В табл.4.2.1. представлені характеристики вибірки за віком, тривалістю перебігу ЦД та ІМТ. Середнє значення віку пацієнтів та їх ІМТ очікувано значимо нижче, ніж у групі пацієнтів з ЦД 2 типу (p < 0,001). У даній вибірці середній ІМТ вищий у групі пацієнтів з ЦД 2 типу, ніж у групі пацієнтів з ЦД 1 типу на 24,2 % (t=10,5; p =0,001). За тривалістю ЦД групи статистично не відрізнялись (p > 0,07). Відмінностей за вивченими показниками за статтю не виявлено (p > 0,2).

З 77 пацієнтів артропатія була наявна у 59 (76,6%), відсутня – у 18 (23,4 %).

Таблиця 4.1.2

Характеристика вибірки

Групи	n (%)	вік			тривалість ЦД			ІМТ		
		M	σ	m	M	σ	m	M	σ	m
ЦД 1 тип	40	39,78	11,09	1,75	20,40	8,18	1,29	25,23	3,04	0,48
чоловіки	17 (42,5 %)	42,00	11,94	2,90	22,12	6,85	1,66	25,88	1,96	0,48
жінки	23 (57,5 %)	38,13	10,38	2,17	19,13	8,97	1,87	24,74	3,61	0,75
ЦД 2 тип	37	62,59	9,94	1,63	17,24	7,32	1,20	33,27	3,70	0,61
чоловіки	11 (29,7 %)	61,64	15,17	4,57	18,55	8,00	2,41	32,55	2,21	0,67
жінки	26 (70,3 %)	63,00	7,05	1,38	16,69	7,10	1,39	33,58	4,18	0,82
Обидві групи	77	50,74	15,54	1,77	18,88	7,89	0,90	29,09	5,25	0,60
Статистика -изменить название графы										
тип ЦД		t=9,5; p = 0,001			t=1,8; p = 0,079			t=10,5; p = 0,001		
чоловіки/жінки ЦД 1 тип		t=1,1; p = 0,281			t=1,2; p = 0,259			t=1,2; p = 0,245		
чоловіки/жінки ЦД 2 тип		t=0,4; p = 0,709			t=0,7; p = 0,489			t=0,8; p = 0,446		

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами.

В табл. 4.1.2. представлено розподіл пацієнтів за типом ЦД, статтю та наявністю артропатії. У групі пацієнтів з ЦД 1 типу артропатія виявлена у 75,0 ± 6,8 % хворих, у групі пацієнтів з ЦД 2 типу – у 73,4 ± 7,3 % (t=0,35; p > 0,1). У жінок з ЦД 2 типу шанси розвитку артропатії вищі в 6,4 рази, ніж у чоловіків (OR=6,39; ДІ=1,18-34,62, p =0,032). При ЦД 1 типу шанси на розвиток артропатії рівні (OR=1,5; ДІ=0,36-6,32, p =0,581).

Таблиця 4.1.2

Розподіл пацієнтів за типом ЦД, статтю на та наявністю артропатії (P±m)

ЦД	Стать	Дані	Артропатія	
			відсутня	наявна
1 тип (χ^2= 0,31; p=0,579)	чоловіки	Абс.	5	12
		%	29,4 ± 11,0	70,6 ± 11,0
	жінки	Абс.	5	18
		%	21,7 ± 8,6	78,3 ± 8,6
	Обидві групи	Абс.	10	30
		%	25,0 ± 6,8	75,0 ± 6,8
2 тип (χ^2= 5,25; p=0,022)	чоловіки	Абс.	5	6
		%	45,5 ± 15,0	54,6 ± 15,0
	жінки	Абс.	3	23
		%	11,5 ± 6,3	88,5 ± 6,3
	Обидві групи	Абс.	8	29
		%	21,6 ± 6,8	73,4 ± 7,3
Обидві групи (χ^2= 0,12; p=0,726)	чоловіки	Абс.	10	18
		%	35,7 ± 9,1	64,3 ± 9,1
	жінки	Абс.	8	41
		%	16,3 ± 5,3	83,7 ± 5,3
	Обидві групи	Абс.	18	59
		%	23,4 ± 4,8	76,6 ± 4,8

Примітки: χ^2 – критерій узгодженості Пірсона; p – вірогідність змін між групами

У групі пацієнтів з ЦД 2 типу рівень глюкози натще та рівень кальцію у крові достовірно нижчі, ніж у групі пацієнтів з ЦД 1 типу (табл. 4.1.3.). Рівень інсуліну вищий у групі пацієнтів з ЦД 2 типу. За іншими лабораторними показниками статистичних відмінностей не виявлено.

Таблиця 4.1.3

Порівняння середніх значень клініко-лабораторних показників у групах пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу (t-test)

Показники	ЦД 1 тип			ЦД 2 тип			t	p
	M	m	σ	M	m	σ		
НвА1с,%	8,45	0,27	1,70	8,40	0,19	1,15	0,2	0,881
ГН, ммоль/л	**9,83**	**0,61**	**3,83**	**8,14**	**0,27**	**1,67**	**2,5**	**0,014**
ГПП, ммоль/л	11,15	0,68	4,29	9,92	0,40	2,40	1,6	0,122
Холестерин, ммоль/л	5,74	0,18	1,13	5,80	0,24	1,45	-0,2	0,829
Креатинін, ммоль/л	0,09	0,005	0,03	0,09	0,004	0,02	-0,2	0,873
ШКФ мл/хв	113,94	9,10	57,56	94,59	7,29	44,34	1,7	0,101
Білок у сечі, г	0,09	0,02	0,13	0,18	0,05	0,29	-1,9	0,063
Кальцій, ммоль/л	**2,18**	**0,03**	**0,17**	**2,07**	**0,03**	**0,20**	**2,6**	**0,012**
Калій, ммоль/л	4,45	0,06	0,37	4,41	0,05	0,31	0,5	0,646
Загальний білок, мг	68,89	1,00	6,33	69,14	0,74	4,52	-0,2	0,847
Інсулін, мкЕд/мл	**7,87**	**0,42**	**2,39**	**12,57**	**1,24**	**7,56**	**-3,6**	**0,001**
Лептин, нг/мл	28,79	3,18	20,13	35,21	3,65	22,21	-1,3	0,187
Остеокальцин, нг/мл	23,31	2,62	16,57	19,37	1,26	7,65	1,4	0,181
TNF-альфа, пг/мл	22,27	2,33	14,76	27,88	3,35	20,37	-1,4	0,168
ІЛ-6, пг/мл	31,98	2,90	18,31	38,65	3,97	24,14	-1,4	0,174
Індекс HOMA	4,79	0,66	4,16	4,53	0,51	3,08	0,3	0,757
Колагеназа, мкмоль/л.год	4,54	0,15	0,97	4,28	0,14	0,85	1,3	0,210
Гідроксипролін вільний мкмоль/л	7,54	0,12	0,79	7,57	0,16	0,95	-0,2	0,862
Гідроксипролін б/звязаний	12,71	0,12	0,77	12,57	0,13	0,81	0,7	0,457
ГАГ г/л	0,06	0,002	0,01	0,06	0,002	0,01	0,9	0,377
Гіалуронідаза мкмоль/л.год	228,03	1,15	7,29	225,27	1,27	7,73	1,6	0,112

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами з ЦД 1 та ЦД 2 типу.

Проведення двофакторного дисперсійного аналізу з факторами «ЦД» та «стать» показало статистичні відмінності лише за показником «лептин» (табл. 4.1.4.). Стосовно інших досліджуваних гормонів, а саме інсуліну та остеокальцину гендерних відмінностей їх рівней як у хворих на ЦД 1 так і 2 типу виявлен не було. Проведення детального t-test за методом Уелша дозволило виявити, що ці відмінності є дійсними тільки для групи пацієнтів з ЦД 2 типу.

Таблиця 4.1.4

Середні рівні гормонів при розподілі пацієнтів за типом цукрового діабету та статтю (двофакторний дисперсійний аналіз)

Цукровий діабет	Інсулін, мкЕд/мл				Лептин, нг/мл				Остеокальцин, нг/мл			
	n	M	σ	m	n	M	σ	m	n	M	σ	m
1 тип	32	7,9	2,4	0,4	40	28,8	20,1	3,2	40	23,3	16,6	2,6
чоловіки	14	7,9	2,5	0,7	17	32,2	18,9	4,6	17	28,3	18,1	4,4
жінки	18	7,9	2,4	0,6	23	26,2	21,0	4,4	23	19,6	14,7	3,1
2 тип	37	12,6	7,6	1,2	37	35,2	22,2	3,7	37	19,4	7,6	1,3
чоловіки	11	11,9	10,1	3,0	11	22,3	21,1	6,4	11	17,2	8,8	2,6
жінки	26	12,8	6,4	1,3	26	40,7	20,7	4,1	26	20,3	7,1	1,4
F	0,10				6,1				3,6			
p	0,75				0,02				0,06			

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами чоловіків та жінок.

У жінок з ЦД 2 типу середній рівень лептину достовірно вищий, ніж у чоловіків (t=2,4; p=0,02), з відповідними рівнями 22,3±6,4 та 40,7±4,1 нг/мл (рис. 4.1.1.).

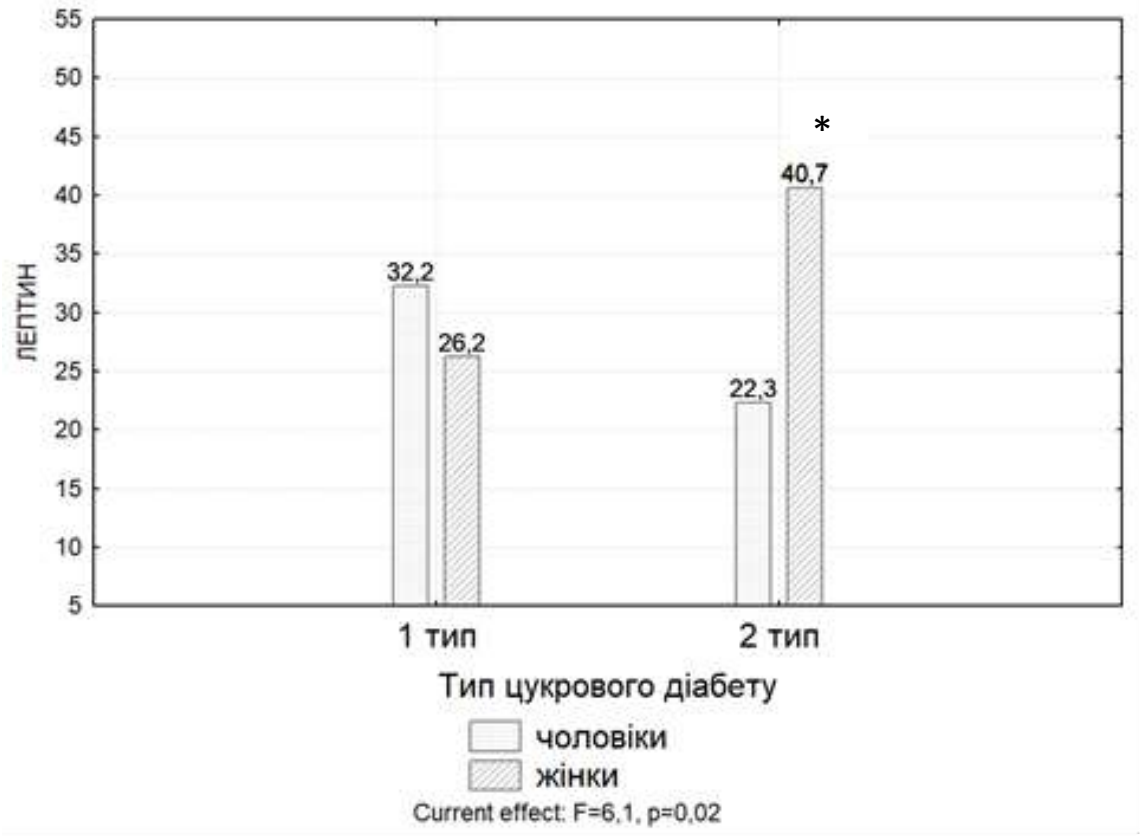


Рисунок 4.1.1. Середній рівень лептину при розподілі пацієнтів за типом цукрового діабету та статтю, нг/мл

Примітка. * - p < 0,005 – вірогідність змін між групами чоловіків та жінок

Наступним завданням нашого дослідження було встановлення чи залежить ризик розвитку артропатії від рівня інсуліну за допомогою логіт-регресійного аналізу окремо для пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу.

В табл. 4.1.5. представлені коефіцієнти створених моделей та відношення шансів розвитку артропатії. При розрахунку моделей був використаний квазі-ньютонівський метод аналізу. Більш детальний аналіз виявленого взаємозв’язку проводили за допомогою дисперсійного аналізу та t-тесту.

Таблиця 4.1.5

Характеристики логіт-регресійних моделей, розрахованих для показників «артропатія» та «інсулін»

	ЦД 1 тип		ЦД 2 тип	
Показники	Константа	Інсулін	Константа	Інсулін
Оцінка	-9,03	1,33	-6,51	0,96
Стандартна похибка	3,51	0,50	3,09	0,45
t	-2,57	2,69	-2,11	2,15
p-level	0,02	0,01	0,04	0,04
Критерій Вальда	6,60	7,25	4,46	4,62
p-level	0,01	0,01	0,03	0,03
Odds ratio (unit ch)	0,00012006	3,80	0,001481	2,62
-95%ДІ	0,00000009	1,38	0,000003	1,05
+95%ДІ	0,16	10,45	0,78	6,52

Для групи пацієнтів з ЦД 1 типу (рис.4.1.2) шанси розвитку артропатії підвищуються при підвищенні рівня інсуліну (OR=3,80; ДІ 1,38-10,45). Модель достовірна (χ^2=19,7; p < 0,001). Чутливість моделі складає 80,0 %, специфічність – 86,4 %.

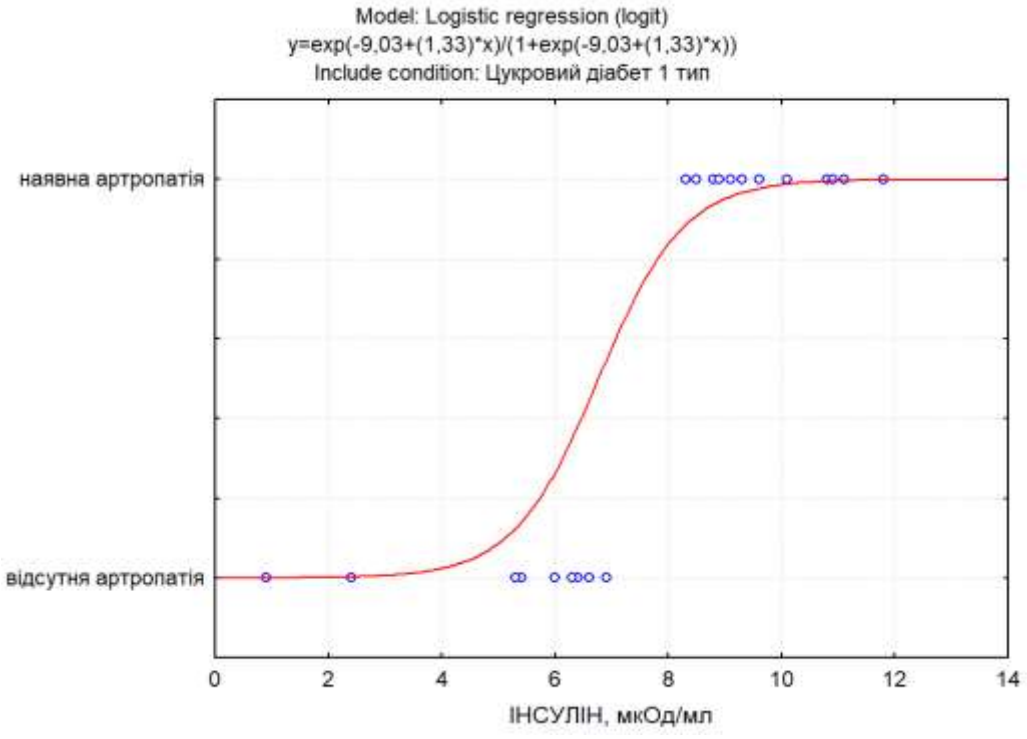


Рисунок 4.1.2. Логіт-регресійна модель ризику розвитку артропатії в залежності від рівня інсуліну при цукровому діабеті 1 типу

Отримана модель для групи пацієнтів з ЦД 2 типу (рис.4.1.3) також свідчить про ризик розвитку артропатії при більш високих рівнях інсуліну в 2,6 разів (OR=2,62; ДІ 1,05-6,53). Модель достовірна (χ^2=18,4; p < 0,001). Чутливість моделі складає 87,5 %, специфічність – 88,9 %.

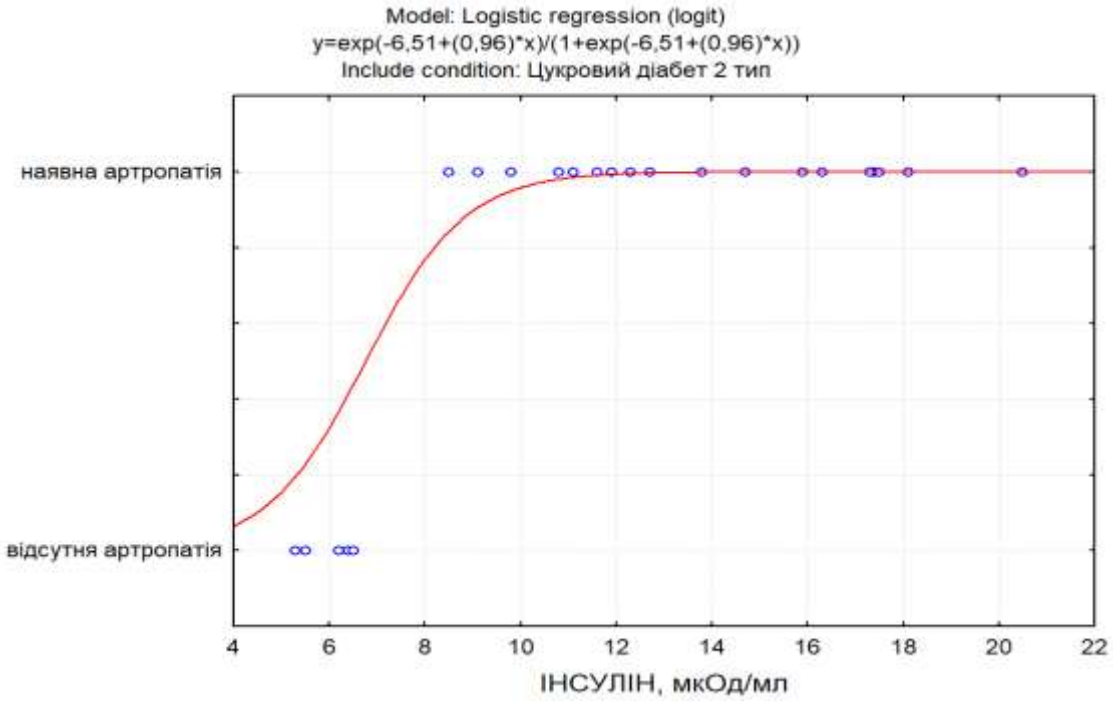


Рисунок 4.1.3. Логіт-регресійна модель ризику розвитку артропатії в залежності від рівня інсуліну при цукровому діабеті 2 типу

Ми проаналізували чи змінюється середній рівень інсуліну в залежності від стадії артропатії. Встановлено достовірні (F= 2,9; p = 0,04) відмінності середнього рівня інсуліну в залежності від стадії артропатії та типу цукрового діабету(табл. 4.1.6)

Таблиця 4.1.6

Розподіл середнього рівня інсуліну за типом цукрового діабету та стадією артропатії, мкОд/мл

ЦД	n	Артропатія	Середнє	Стандартна похибка
1 тип	10	артропатія відсутня	5,5	1,5
	6	1 стадія	8,7	1,9
	13	2 стадія	9,2	1,4
	3	3 стадія	8,9	2,8
2 тип	8	артропатія відсутня	6,4	1,7
	4	1 стадія	6,4	2,7
	9	2 стадія	11,0	2,4
	16	3 стадія	19,0	1,3

Так, для групи пацієнтів з ЦД 1 типу достовірні відмінності виявлені тільки для груп відсутня/наявна артропатія ($t=5,1$; $p < 0,001$) з відповідними рівнями 5,5±0,7 та 8,9±0,3 мкОд/мл. При наявності артропатії відмінностей між значеннями рівня інсуліну при різних стадіях артропатії не визначено ($F= 0,14$; $p = 0,87$).

У групі пацієнтів з ЦД 2 типу визначено зростання рівня інсуліну з підвищенням стадії артропатії ($F= 9,9$; $p < 0,001$). У пацієнтів з наявністю та відсутністю артропатії та ЦД 2 типу середні значення показника «Інсулін» складають відповідно 14,3±1,4 та 6,4±0,3 ($t=5,4$; $p < 0,001$). Більш детальний аналіз показав, що статистично достовірних відмінностей середнього рівня інсуліну при відсутності та 1-й стадії артропатії не визначено ($t=0,05$; $p = 0,96$). При 2-й стадії артропатії середній рівень інсуліну вищий в 1,7 разів, ніж при 1-й ($t=2,9$; $p = 0,015$), а при 3-й – в 1,6 разів вищий, ніж при 2-й ($t=2,5$; $p = 0,022$). (рис. 4.1.4.).

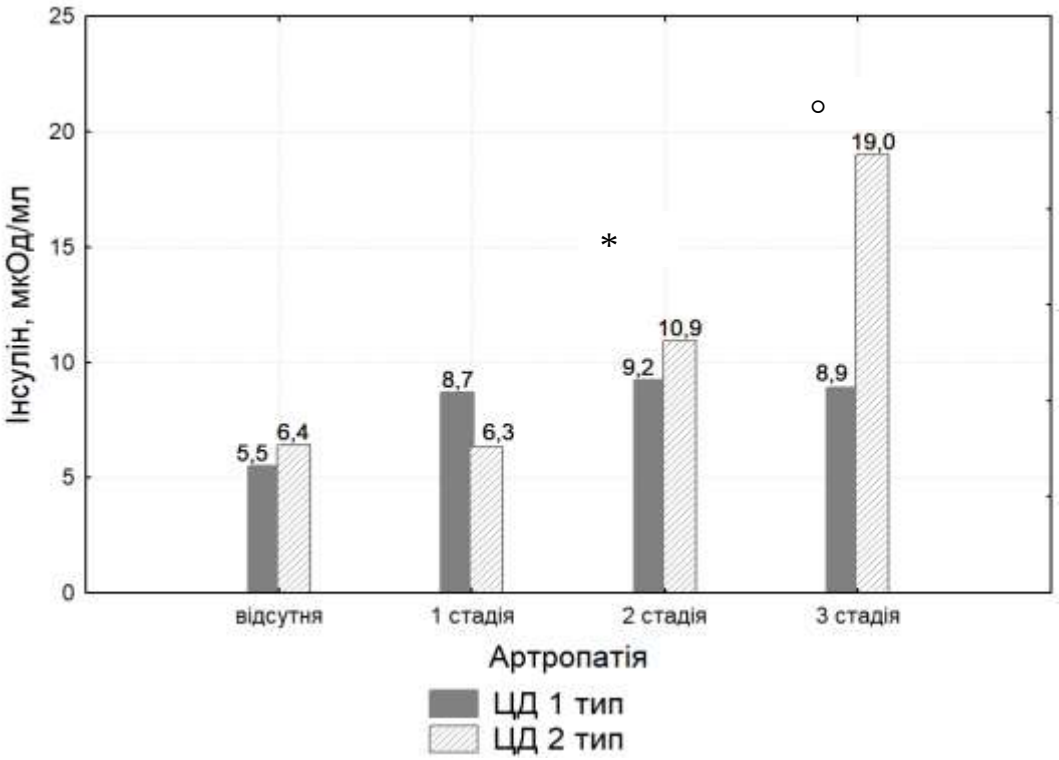


Рисунок 4.1.4. Розподіл середнього рівня інсуліну за типом цукрового діабету та стадією артропатії, мкОд/мл

Примітки: * – p<0,05 –порівняння між показниками груп з артропатією 1 стадії та з артропатією 2 стадії; ° – p<0,05 – порівняння між показниками груп з артропатією 2 стадії та з артропатією 3 стадії.

У 70,0 % (ЦД 1 тип) та 72,4 % (ЦД 2 тип) хворих з артропатією виявлено наявність інсулінорезистентності. Виявлено прямий кореляційний зв’язок інсулінорезистентності та наявності артропатії як при ЦД 1 типу (r=0,46; p <0,001), так і при ЦД 2 типу (r=0,68; p <0,001) (кореляція Спірмена).

Проведений розрахунок за допомогою логіт-регресійного аналізу як впливає рівень лептину на виникнення та прогресування артропатії У табл.4.1.6. наведені характеристики отриманих моделей.

Таблиця 4.1.6.

Характеристики логіт-регресійних моделей, розрахованих для показників «артропатія» та «лептин»

Показники	ЦД 1 тип		ЦД 2 тип	
	Константа	Лептин	Константа	Лептин
Оцінка	-3,21	0,24	-2,13	0,16
Стандартна похибка	1,77	0,10	1,25	0,07
t	-1,81	2,30	-1,71	2,31
p-level	0,08	0,03	0,10	0,03
Критерій Вальда	3,29	5,30	2,93	5,32
p-level	0,07	0,02	0,09	0,02
Odds ratio (unit ch)	0,04	1,27	0,12	1,17
-95%ДІ	0,00	1,03	0,01	1,02
+95%ДІ	1,48	1,57	1,50	1,35

Аналіз отриманих даних виявив підвищення ризику розвитку артропатії при підвищенні рівня лептину у пацієнтів з ЦД 1 типу (OR=1,27; ДІ 1,03-1,57). Модель достовірна (χ^2=16,6; p < 0,001), її чутливість складає 71,4 %, а специфічність 100,0 %. (рис. 4.1.5.)

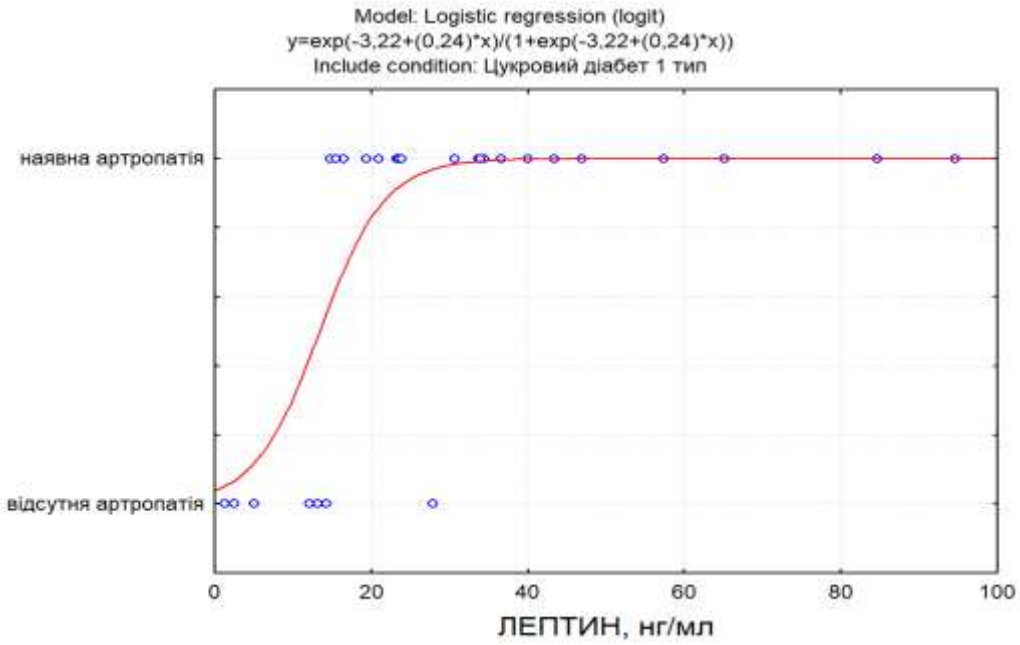


Рисунок 4.1.5. Логіт-регресійна модель ризику розвитку артропатії в залежності від рівня лептину при цукровому діабеті 1 типу

Для групи пацієнтів з ЦД 2 типу також визначено достовірний ризик розвитку артропатії при підвищенні рівня лептину (OR=1,17; ДІ 1,02-1,35) (рис.2.6.). Модель достовірна (χ^2=15.1; p < 0,001), специфічність її складає 61,5 %, чутливість – 94,6 % (рис. 4.1.6)

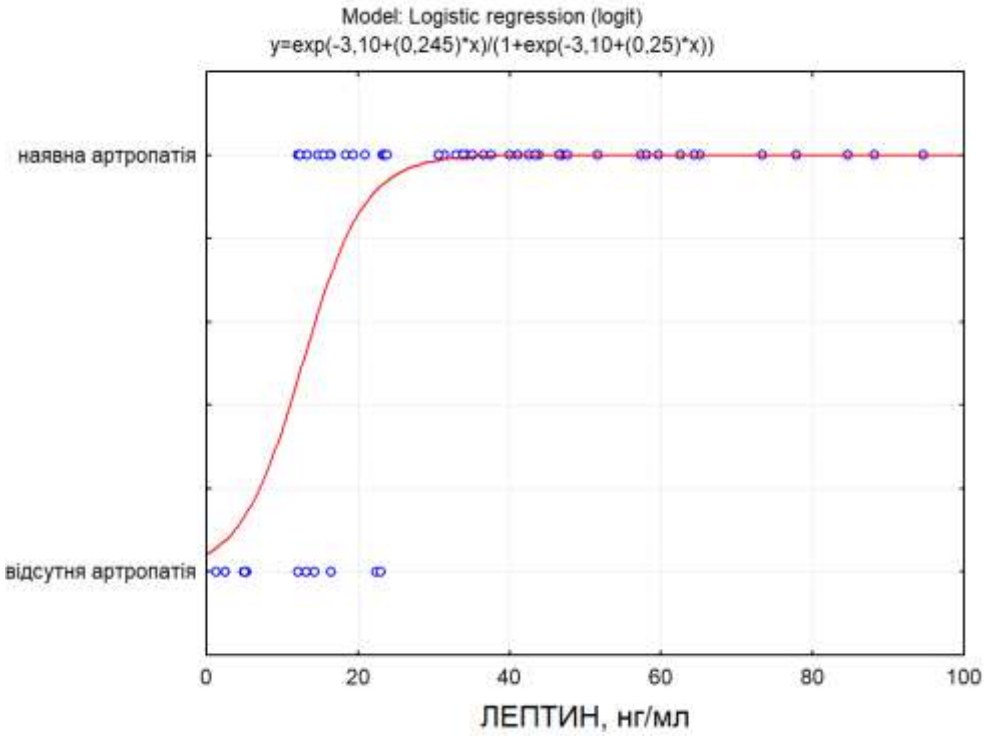


Рисунок 4.1.6. Логіт-регресійна модель ризику розвитку артропатії в залежності від рівня лептину при цукровому діабеті 2 типу

Вивчення відмінностей середніх значень лептину в залежності від факторів «тип ЦД», «стать» та «стадія артропатії» за допомогою дисперсійного аналізу дала можливість визначити достовірні відмінності за факторами «стать» (F=3,3; p = 0,02) та «стадія артропатії» (F=6,7; p = 0,01) окремо. Достовірного підтвердження впливу усіх трьох факторів не визначено (F=1,4; p = 0,25).

При аналізі результатів середніх значень лептину залежно від типу діабету та садії артропатії (табл.4.1.7), виявлено розподіл середніх значень лептину аналогічний розподілу інсуліну.

Таблиця 4.1.7

Розподіл середнього рівня лептину за типом цукрового діабету та стадією артропатії, нг/мл

ЦД	n	Артропатія	Середнє	Стандартна похибка
1 тип	10	артропатія відсутня	18,17	6,28
	6	1 стадія	35,73	8,10
	14	2 стадія	29,41	5,30
	10	3 стадія	34,36	6,28
2 тип	8	артропатія відсутня	18,44	7,02
	4	1 стадія	21,15	9,92
	9	2 стадія	39,60	6,62
	16	3 стадія	44,65	4,96

Для пацієнтів з групи ЦД 1 типу виявлені відмінності тільки при наявності/відсутності артропатії ($t=2,4$; $p = 0,02$), а середні значення лептину при різних стадіях артропатії статистично не відрізняються ($F=0,25$; $p = 0,78$).

У пацієнтів з ЦД 2 типу спостерігається зростання середнього значення лептину із збільшенням стадії артропатії з достовірними відмінностями між показниками пацієнтів з 1-ю та 2-ю стадією ($t=2,6$; $p = 0,03$), з 1-ю та 3-ю стадією ($t=3,1$; $p = 0,007$). Достовірних відмінностей показників у пацієнтів з відсутністю артропатії та 1-ю стадією ($t=0,35$; $p = 0,73$), а також з 2-ю та 3-ю стадією ($t=0,62$; $p = 0,54$) не визначено (рис. 4.1.7)

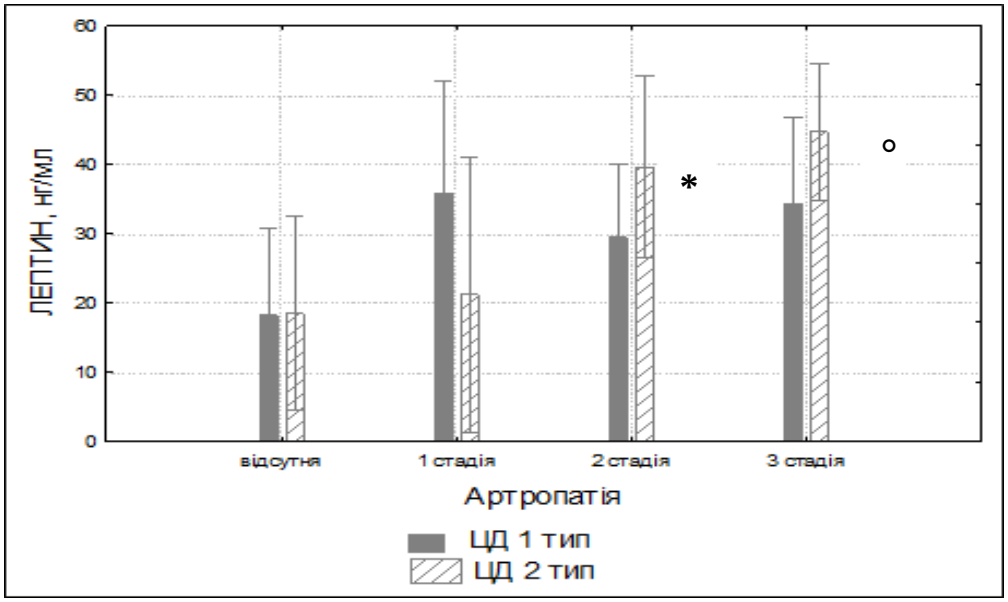


Рисунок 4.1.7. Розподіл середнього рівня лептину за типом цукрового діабету та стадією артропатії, нг/мл

Примітки: * – p<0,05 –порівняння між показниками груп з артропатією 1 стадії та з артропатією 2 стадії; ° – p<0,05 – порівняння між показниками груп з артропатією 1 стадії та з артропатією 3 стадії.

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнями показників «Лептин» та «Інсулін» у групі пацієнтів з ЦД 2 типу (r=0.50; p = 0.002). У групі пацієнтів без артропатії коефіцієнт кореляції складає 0,70 (p = 0.050), а у групі з артропатією – 0,41 (p = 0.029).

Вивчення ризику розвитку артропатії в залежності від рівня остеокальцину не дозволило підтвердити гіпотезу про підвищення шансів отримати артропатію з підвищенням або зниженням рівня остеокальцину (табл. 4.1.8., рис. 4.1.8, 4.1.9.). Шанси у пацієнтів рівні не залежно від типу діабету та рівня остеокальцину. Отримані моделі не достовірні (p > 0,1), мають специфічність 0,0 %, чутливість 100,0 %. Хоча при побудові логіт-моделі для групи пацієнтів з ЦД 1 типу виявлена тенденція до підвищення ризику розвитку артропатії з підвищенням рівня остеокальцину.

Таблиця 4.1.8

Характеристики логіт-регресійних моделей, розрахованих для показників «артропатія» та «остеокальцин»

Показники	ЦД 1 тип		ЦД 2 тип	
	Константа	Остеокальцин	Константа	Остеокальцин
Оцінка	-0,29	0,09	1,29	-0,0002
Стандартна похибка	0,80	0,05	1,60	0,08
t	-0,36	1,86	0,81	0,00
p-level	0,72	0,07	0,43	1,00
Критерій Вальда	0,13	3,46	0,65	0,00
p-level	0,72	0,06	0,42	1,00
Odds ratio (unit ch)	0,75	1,10	3,64	1,00
-95%ДІ	0,15	0,99	0,14	0,85
+95%ДІ	3,79	1,22	93,77	1,18

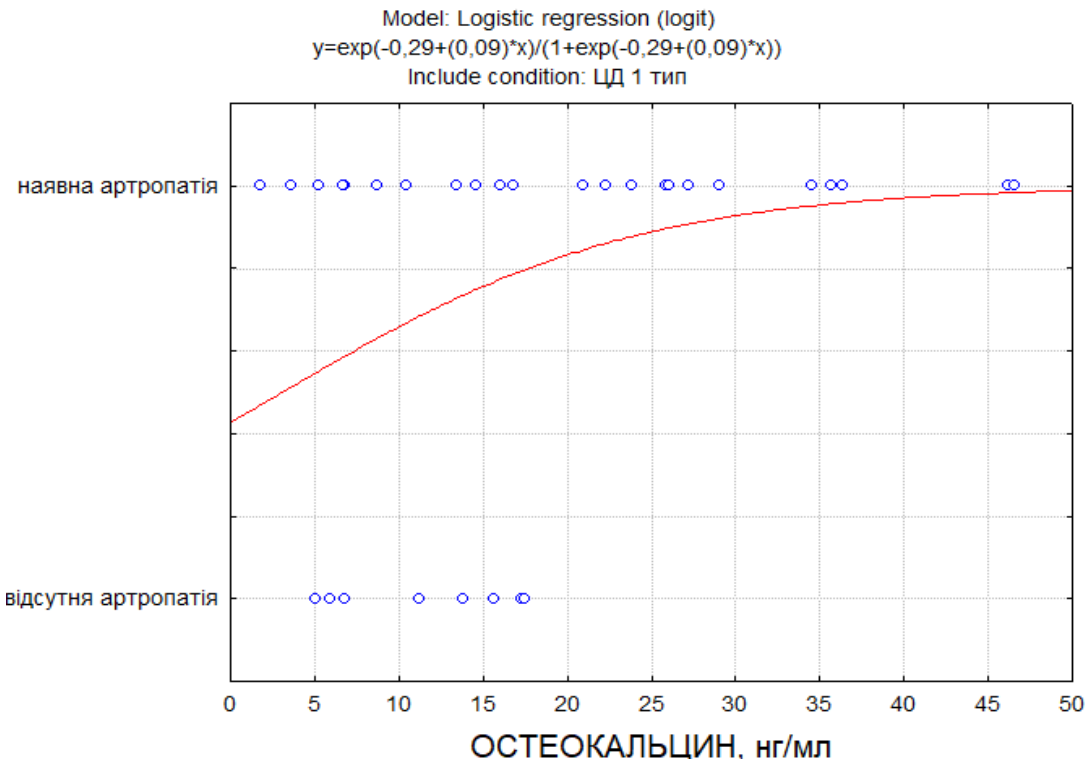


Рисунок 4.1.8. Логіт-регресійна модель ризику розвитку артропатії в залежності від рівня остеокальцину при цукровому діабеті 1 типу

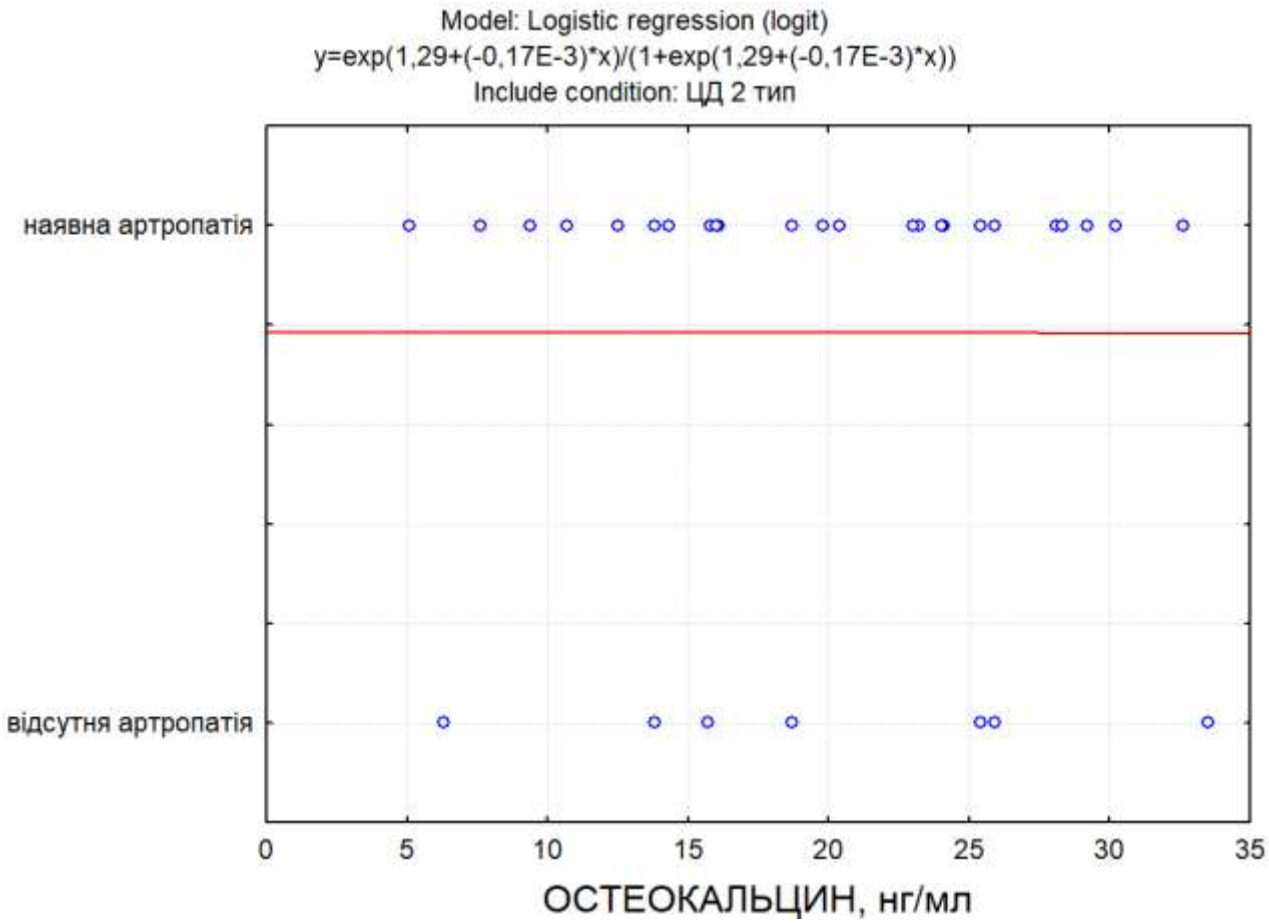


Рисунок 4.1.9. Логіт-регресійна модель ризику розвитку артропатії в залежності від рівня остеокальцину при цукровому діабеті 2 типу

За допомогою дисперсійного аналізу підтверджено залежність рівня показника «остеокальцин» при сумісній дії факторів «ЦД» та «артропатія» (F=4,3; p = 0,008) з потужністю дослідження 0,85 при похибці 1-го порядку 0,05. В цілому рівень остеокальцину у хворих на ЦД 1 типу та з наявністю артропатії вищий на 53,9 %, ніж без артропатії (t=4,1; p = 0,0003). У хворих на ЦД 2 типу таких відмінностей не виявлено (p > 0,5).

Аналіз результатів середніх значень остеокальцину залежно від типу діабету та стадії артропатії наведений в таблиці 4.1.9

Таблиця 4.1.9

Розподіл середнього рівня остеокальцину за типом ЦД та стадією артропатії, нг/мл

ЦД	n	Артропатія	Середнє	Стандартна похибка
1 тип	8	артропатія відсутня	11,7	3,3
	5	1 стадія	30,2	4,2
	13	2 стадія	17,0	2,6
	9	3 стадія	23,3	3,1
2 тип	8	артропатія відсутня	19,4	3,3
	4	1 стадія	13,4	4,7
	9	2 стадія	22,8	3,1
	16	3 стадія	18,9	2,4

Більш детальний аналіз показав (рис.4.1.10), що середній рівень остеокальцину у хворих на ЦД 1 типу з 1-ю стадією артропатії достовірно вищий, ніж при відсутності артропатії ($t=4,9$; $p = 0,0004$), при артропатії 2-ї стадії ($t=2,2$; $p = 0,042$). Рівні остеокальцину у хворих з 2-ю та 3-ю стадією, а також з 1-ю та 3-ю стадією статистично не відрізняються ($p > 0,1$). Середній рівень остеокальцину у пацієнтів з ЦД 2 типу при 2-й стадії артропатії достовірно вищий, ніж при 1-й ($t=2,7$; $p = 0,019$), інші показники статистично не відрізняються ($p > 0,2$).

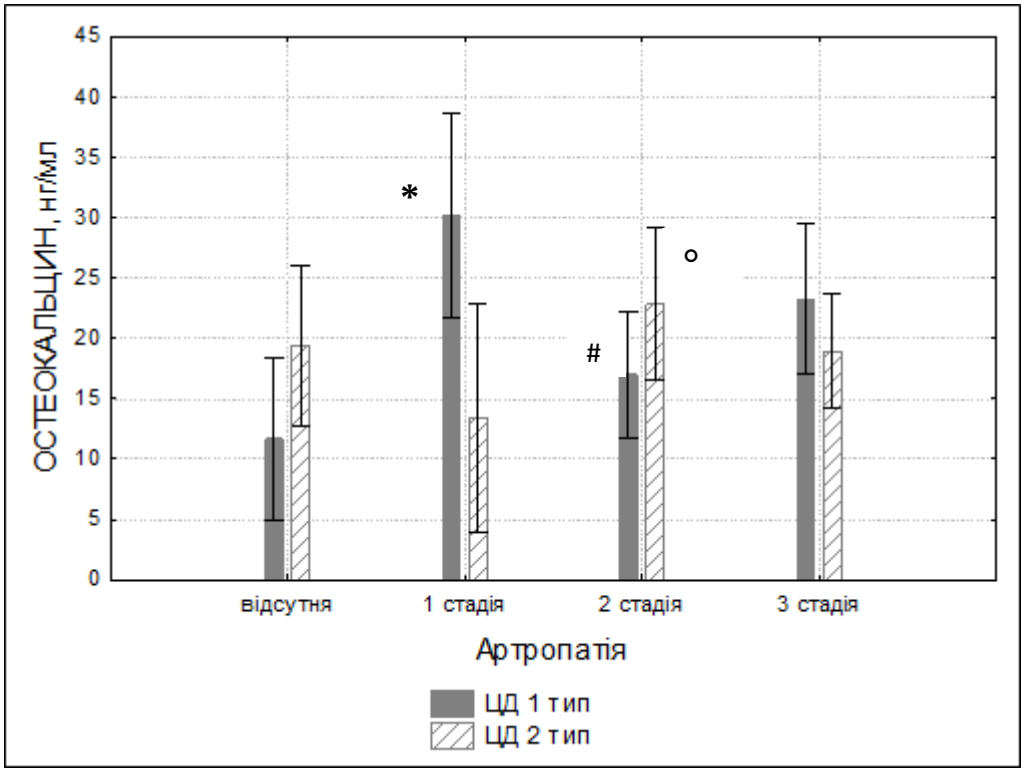


Рисунок 4.1.10. Розподіл середнього рівня остеокальцину за типом цукрового діабету та стадією артропатії, нг/мл

Примітки: * – p<0,001 –порівняння між показниками груп з відсутністю артропатії та 1 стадєю артропатії; # – p<0,05 – порівняння між показниками груп з артропатією 1 стадії та з артропатією 2 стадії; ° – p<0,05 – порівняння між показниками груп з артропатією 1 стадії та з артропатією 3 стадії.

Проведення кореляційного аналізу дозволило виявити прямий взаємозв'язок рівня остеокальцину та коллагенази у загальній групі дослідження (r=0,32; p =0,006), у групі пацієнтів з ЦД 1 типу (r=0,37; p =0,023) та у групі жінок (r=0,37; p =0,012) (табл.4.1.10). Більш детальний аналіз показав, що прямий кореляційний зв'язок показників остеокальцину та коллагенази визначено тільки для жінок з ЦД 1 типу (t=0,48; p =0,026). З рівнями іншими метаболічними ферментами інших метаболічних ферментів та значенням кальцію кореляційних зв'язків не визначено (табл.4.1.10)

Таблиця 4.1.10

Взаємозв'язки (коефіцієнти кореляції) остеокальцину та метаболічних ферментів

Метаболічні ферменти	Загальна група дослідження	ЦД 1 тип	ЦД 2 тип	Чоловіки	Жінки
Колагеназа, мкмоль/л.год	0,32	0,37	0,19	0,29	0,37
	p= 0,006	p= 0,023	p= 0,275	p= 0,148	p= 0,012
Гідроксипролін вільний, мкмоль/л	-0,08	-0,15	0,04	0,22	-0,25
	p= 0,494	p= 0,358	p= 0,814	p= 0,267	p= 0,078
Гідроксипролін б/звязаний, мкмоль/л	0,03	0,08	-0,10	0,28	-0,18
	p= 0,786	p= 0,645	p= 0,546	p= 0,153	p= 0,228
ГАГ, г/л	-0,10	-0,10	-0,20	-0,21	-0,03
	p= 0,372	p= 0,546	p= 0,237	p= 0,285	p= 0,855
Гіалуронідаза, мкмоль/л.год	0,19	0,17	0,20	0,19	0,19
	p= 0,095	p= 0,286	p= 0,235	p= 0,341	p= 0,186

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами

Дисперсійний аналіз показав відмінності середніх показників колагенази в залежності від стадії артропатії ($F=6.7$; $p<0.001$) (табл. 4.1.1.). Відмінностей середнього рівня показника в залежності від типу діабету не виявлено ($p=0.23$). При ЦД 1 типу та при ЦД 2 типу встановлено відмінності середнього рівня коллагенази при наявності/відсутності артропатії. Так, при ЦД 1 типу та наявності артропатії рівень коллагенази вищий на 16,6 % ($t=3,1$;

p =0,004), ніж при її відсутності. Аналогічне значення показника при ЦД 2 типу – 17,1 % (t=2,6; p =0,025).

Таблиця 4.1.11

Середній рівень колагенази залежно від типу ЦД та стадії артропатії, мкмоль/л.год.

ЦД	N	Артропатія	Середнє	Стандартна похибка
1 тип	10	артропатія відсутня	3,88	0,25
	6	1 стадія	4,04	0,32
	12	2 стадія	4,56	0,23
	9	3 стадія	5,18	0,26
2 тип	8	артропатія відсутня	3,65	0,28
	4	1 стадія	4,34	0,40
	9	2 стадія	4,15	0,26
	15	3 стадія	4,57	0,20

При ЦД 1 типу виявлено лінійне підвищення середнього рівня показника при з прогресуванням артропатії (R^2=0.95) з достовірними відмінностями рівня коллагенази при артропатіях 1-ї та 3-ї стадії (t=2,8; p =0,016). Інших достовірних відмінностей не визначено. При ЦД 2 типу ніяких достовірних тенденцій не визначено (рис 4.1.11)

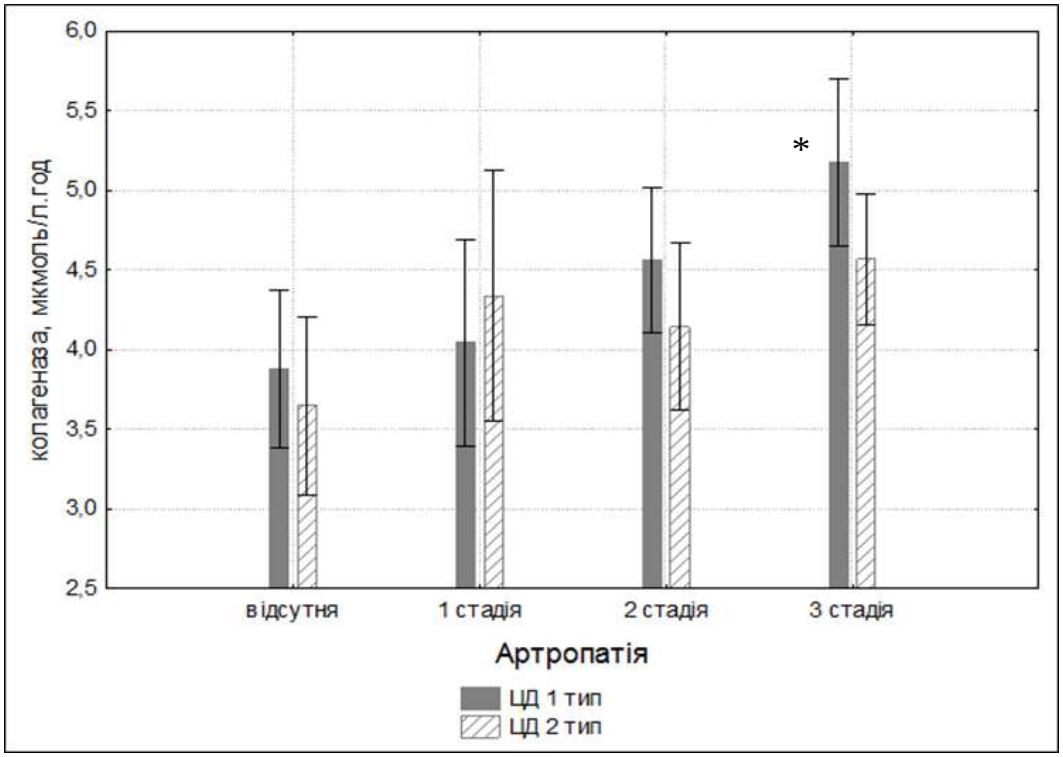


Рисунок 4.1.11. Розподіл середнього рівня коллагенази за типом цукрового діабету та стадією артропатії, мкмоль/л.год.

Примітка. * – p<0,05 –порівняння між показниками груп з артропатією 1 стадії та з артропатією 3 стадії.

Нормування показників на три групи (нижче норми, вище норми та норма) дозволило провести кореляційний аналіз з визначенням коефіцієнту Спірмена. Результати представлені в табл. 4.1.12.

Таблиця 4.1.12

Характеристика зв'язку між категоріями гормональних показників та стадіями артропатії

Показник	ЦД 1 тип		ЦД 2 тип	
	Коефіцієнт кореляції	p-level	Коефіцієнт кореляції	p-level
Інсулін	0,65	0,001	0,36	0,028
Індекс HOMA	0,46	0,003	0,68	0,001
Лептин	0,43	0,009	0,52	0,002
Остеокальцин	0,35	0,147	0,06	0,771

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами.

Встановлено, що при ЦД обох типів поряд з підвищенням стадії артропатії спостерігається перевищення рівня показників «інсулін» та «лептин» ($p < 0,01$). Тобто, з підвищенням стадії артропатії підвищується рівень саме інсуліну та лептину.

4.2. Рівень прозапальних цитокінів у хворих з діабетичними артропатіями

У дослідженні прийняло участь 118 пацієнтів (39 чоловіків та 79 жінок). З них у 61 пацієнта був ЦД 1 типу (23 чоловіка та 38 жінок), у 57 – ЦД 2 типу пацієнтів (16 чоловіків та 41 жінка). Жінки переважають у обох групах ($p < 0,05$), проте відмінності між групами з цукровим діабетом за статтю несуттєві ($\chi^2=1,2$; $p=0,26$).

В табл. 4.2.1. представлені характеристики вибірки за віком, тривалістю перебігу ЦД та ІМТ. Середнє значення віку пацієнтів та їх ІМТ значимо нижче, ніж у групі пацієнтів з ЦД 2 типу ($p < 0,001$). У даній вибірці середній ІМТ вищий у групі пацієнтів з ЦД 2 типу, ніж у групі пацієнтів з ЦД 1 типу на 23,0 % ($t=13,2$; $p =0.001$). Тривалість ЦД вища у групі пацієнтів з ЦД 1 типу на 19,0 % ($t=2,3$; $p =0.023$).

Відмінностей за вивченими показниками за статтю не виявлено ($p > 0,3$). З 77 пацієнтів артропатія була наявна у 49 (77,2 %), відсутня – у 28 (22,8 %).

Таблиця 4.2.1

Характеристика вибірки

Групи	n (%)	вік			тривалість ЦД			ІМТ		
		M	σ	m	M	σ	m	M	σ	m
ЦД 1 тип	61	39,2	11,0	1,4	19,4	10,2	1,3	25,6	3,1	0,4
чоловіки	23 (37,7 %)	40,5	11,4	2,4	19,2	8,4	1,8	26,1	1,8	0,4
жінки	38 (62,3 %)	38,4	10,9	1,8	19,5	11,2	1,8	25,4	3,7	0,6
ЦД 2 тип	57	63,6	9,1	1,2	15,7	7,0	0,9	33,3	3,6	0,5
чоловіки	16 (28,1 %)	62,8	13,2	3,3	15,9	8,5	2,1	32,7	2,1	0,5
жінки	41 (71,9 %)	64,0	7,1	1,1	15,7	6,5	1,0	33,5	4,0	0,6
Обидві групи	118	51,0	15,9	1,5	17,6	9,0	0,8	29,3	5,1	0,5
Статистика										
тип ЦД		t=13,2; p = 0,001			t=2,3; p = 0,023			t=12,4; p = 0,001		
чоловіки/жінки ЦД 1 тип		t=0,7; p = 0,471			t=0,10; p = 0,918			t=0,9; p = 0,325		
чоловіки/жінки ЦД 2 тип		t=0,4; p = 0,723			t=0,09; p = 0,928			t=1,0; p = 0,322		

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами.

В табл. 4.2.2. представлено розподіл пацієнтів за типом ЦД, статтю та наявністю артропатії. У групі пацієнтів з ЦД 1 типу артропатія виявлена у 75,4 ± 5,5 % хворих, у групі пацієнтів з ЦД 2 типу – у 77,2 ± 5,6 % (t=0.23; p > 0.1). На даній вибірці не підтвердився висновок про вищі шанси розвитку артропатії у жінок з ЦД 2 типу, ніж у чоловіків (OR=2,91; ДІ=0,80-10,68, p =0,106). При ЦД 1 типу шанси на розвиток артропатії у чоловіків та жінок також рівні (OR=1,14; ДІ=0,34-3,75, p =0,833).

Таблиця 4.2.2

Розподіл пацієнтів за типом ЦД, статтю на та наявністю артропатії (P±m)

ЦД	Стать	Дані	Артропатія	
			відсутня	наявна
1 тип (χ^2= 0,05; p=0,833)	чоловіки	Абс.	6	17
		%	26,1 ± 9,2	73,9 ± 9,2
	жінки	Абс.	9	29
		%	23,7 ± 6,9	76,3 ± 6,9
	Обидві групи	Абс.	15	46
		%	24,6 ± 5,5	75,4 ± 5,5
2 тип (χ^2= 2,73; p=0,099)	чоловіки	Абс.	6	10
		%	37,5 ± 12,1	62,5 ± 12,1
	жінки	Абс.	7	34
		%	17,1 ± 5,9	82,9 ± 5,9
	Обидві групи	Абс.	13	44
		%	22,8 ± 5,6	77,2 ± 5,6
Обидві групи (χ^2= 1,59; p=0,207)	чоловіки	Абс.	12	27
		%	30,8 ± 7,4	69,2 ± 7,4
	жінки	Абс.	16	63
		%	20,3 ± 4,5	79,8 ± 4,5
	Обидві групи	Абс.	28	90
		%	23,7 ± 3,9	76,3 ± 3,9

Примітки: χ^2 – критерій узгодженості Пірсона; p – вірогідність змін між групами

У групі пацієнтів з ЦД 1 типу ураження нирок мало 72,9 % (n=35) пацієнтів, а у групі з ЦД 2 типу – 74,5 % (n=38). При ураженні нирок при ЦД 1 типу у 66,7 % (n=22) пацієнтів була виявлена артропатія, при ЦД 2 типу

артропатія була виявлена у 81,6 % (n=31) пацієнтів (табл. 4.2.3.). Взаємозв'язок факторів ураження нирок та розвитку артропатії було підтверджено тільки для пацієнтів з ЦД 2 типу.

Шанси на розвиток артропатії у пацієнтів з ЦД 2 типу та ураженням нирок вищі в 5,2 рази, ніж у пацієнтів без цього ускладнення (OR=5.17; ДІ=1.32-20.22, p =0.018). Для пацієнтів з ЦД 1 типу шанси рівні (OR=0.31; ДІ=0.06-1.61, p =0.163).

Таблиця 4.2.3

Розподіл груп дослідження за ускладненнями та типом ЦД, %

ЦД	Ураження нирок	Дані	Артропатія	
			відсутня	наявна
ЦД 1 тип (χ^2= 2,09; p=0,148)	Відсутнє	Абс.	2	13
		%	13,3 ± 8,8	86,7 ± 8,8
	Наявне	Абс.	11	22
		%	33,3 ± 8,2	66,7 ± 8,2
	Обидві групи	Абс.	13	35
		%	72,9 ± 6,4	72,9 ± 6,4
ЦД 2 тип (χ^2= 3,92; p=0,048)	Відсутнє	Абс.	7	6
		%	53,8 ± 13,8	46,2 ± 13,8
	Наявне	Абс.	7	31
		%	18,4 ± 6,3	81,6 ± 6,3
	Обидві групи	Абс.	13	38
		%	25,5 ± 6,1	74,5 ± 6,1

Примітки: χ^2 – критерій узгодженості Пірсона; p – вірогідність змін між групами

У групі пацієнтів з ЦД 2 типу рівень глюкози натще та ШКФ у крові достовірно нижчі, ніж у групі пацієнтів з ЦД 1 типу (табл. 4.2.4). Рівень білку

у сечі вищий у групі пацієнтів з ЦД 2 типу. За іншими лабораторними показниками статистичних відмінностей не виявлено.

Порівняння середніх значень лабораторних показників у пацієнтів з артропатією та без неї у пацієнтів з різним типом ЦД виявило підвищення рівня показника ШКФ у пацієнтів з ЦД 1 типу та артропатією (t=2,2; p =0.034). У пацієнтів з ЦД 1 типу без артропатії рівень показника ШКФ складає 88,73±7,96 мл/хв, з артропатією – 113,72±8,15 мл/хв. Відповідні показники у групі пацієнтів з ЦД 2 типу становлять 95,63±9,11 та 89,15±6,53 мл/хв. За іншими показниками статистичних відмінностей не визначено.

Таблиця 4.2.4

Порівняння середніх значень лабораторних показників у групах пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу (t-test)

Показники	ЦД 1 тип			ЦД 2 тип			t	p
	M	m	σ	M	m	σ		
НвА1с,%	8,40	0,20	1,59	8,24	0,15	1,15	0,6	0,531
ГН, ммоль/л	**9,89**	**0,51**	**3,98**	**8,03**	**0,28**	**2,11**	**3,2**	**0,002**
ГПП**, ммоль/л**	11,44	0,59	4,62	10,39	0,41	3,06	1,5	0,149
Холестерин**, ммоль/л**	5,46	0,16	1,24	5,85	0,23	1,72	1,4	0,169
Креатинін**, ммоль/л**	93,56	3,69	28,85	97,56	3,81	28,75	0,8	0,452
ШКФ мл/хв	**107,57**	**6,57**	**51,31**	**90,62**	**5,43**	**40,98**	**2,0**	**0,049**
білок у сечі,г	**0,08**	**0,02**	**0,13**	**0,15**	**0,03**	**0,25**	**2,0**	**0,047**
Кальцій**, ммоль/л**	2,29	0,07	0,56	2,16	0,03	0,25	1,6	0,115
Калій**, ммоль/л**	4,45	0,06	0,37	4,41	0,05	0,31	0,5	0,644
Загальний білок,г	69,25	0,82	6,42	69,58	0,60	4,54	0,3	0,749

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами ЦД 1 та ЦД 2 типу

Проведення двофакторного дисперсійного аналізу з факторами «ЦД» та «стать» не виявило відмінностей середніх рівнів цитокінів (табл. 4.2.5.).

За допомогою логіт-регресійного аналізу було встановлено, що при цукровому діабеті та наявності артропатії рівні ФНП – альфа та інтерлейкіну-6 є достовірно вищими, ніж при відсутності артропатії.

Логіт-регресійні моделі з залежною змінною ФНП – альфа та наявністю/відсутністю артропатії у якості незалежної змінної є статистично достовірними як для групи хворих з ЦД 1 типу (χ^2=27,2; p < 0,001), так і для групи хворих з ЦД 2 типу (χ^2=26,8; p < 0,001). Чутливість моделі для групи пацієнтів з ЦД 1 типу становила 53,3 %, специфічність – 93,0 %. Відповідні показники для групи пацієнтів з ЦД 2 типу складали 76,9 % та 90,5 %.

Шанси на виявлення артропатії при підвищенні рівня показника ФНП – альфа при ЦД 1 типу зростають в 1,7 (OR=1,70; ДІ 1,19-2,44) разів, при ЦД 2 типу – в 1,8 разів (OR=1,78; ДІ 1,21-1,2,61).

Логіт-регресійні моделі з залежною змінною IL-6 та наявністю/відсутністю артропатії у якості незалежної змінної є також статистично достовірними як для групи хворих з ЦД 1 типу (χ^2=23,2; p < 0,001), так і для групи хворих з ЦД 2 типу (χ^2=29,6; p < 0,001). Чутливість моделі для групи пацієнтів з ЦД 1 типу становила 70,0 %, специфічність – 90,6 %. Відповідні показники для групи пацієнтів з ЦД 2 типу складали 92,3 % та 86,2 %.

Шанси на виявлення артропатії при підвищенні рівня показника IL-6 при ЦД 1 типу зростають в 1,5 (OR=1,47; ДІ 1,08-1,98) разів, при ЦД 2 типу – в 1,3 рази (OR=1,34; ДІ 1,03-1,74).

Достовірних логіт-регресійних моделей за показниками IL-1 IL-6R у якості незалежних змінних та наявності/відсутності артропатії у якості незалежної змінної отримати не вдалось (p > 0,2).

Таблиця 4.2.5

Середні рівні цитокінів при розподілі пацієнтів за типом ЦД та статтю (двофакторний дисперсійний аналіз), пг/мл

Групи	ФНП - альфа				IL-6				IL - 1 альфа				S IL - 6-R pg/ml			
	n	M	σ	m	n	M	σ	m	n	M	σ	m	n	M	σ	m
ЦД 1 тип	60	20,2	12,4	1,6	60	23,8	19,7	2,5	20	12,0	3,3	0,7	20	323,7	68,9	15,4
чоловіки	23	19,7	10,2	2,1	23	26,0	18,4	3,8	6	11,6	2,8	1,1	6	344,5	89,4	36,5
жінки	37	20,5	13,7	2,3	37	22,5	20,5	3,4	14	12,2	3,6	1,0	14	314,8	59,8	16,0
ЦД 2 тип	55	24,5	17,4	2,3	55	28,6	25,2	3,4	18	11,3	3,0	0,7	18	358,7	64,4	15,2
чоловіки	16	23,9	23,0	5,8	16	27,3	30,2	7,5	5	10,3	1,8	0,8	5	373,6	79,4	35,5
жінки	39	24,7	14,9	2,4	39	29,2	23,2	3,7	13	11,7	3,3	0,9	13	353,0	60,4	16,8
F	0,009				0,36				0,11				0,04			
p	1,00				0,549				0,747				0,852			

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами чоловіків та жінок.

Ми проаналізували середні рівні ФНП – альфа залежно від типу діабету та стадії артропатії. Встановлено відмінності середнього рівня показника ФНП – альфа в залежності від стадії артропатії (F=37,3; p < 0,001) (таб. 4.2.6).

Таблиця 4.2.6

Рівень ФНП – альфа залежно від типу ЦД та стадії артропатії

ЦД	n	Артропатія	Середнє	Стандартна похибка
1 тип	15	артропатія відсутня	12,05	1,61
	12	1 стадія	17,16	1,80
	19	2 стадія	20,21	1,43
	12	3 стадія	28,63	1,80
2 тип	13	артропатія відсутня	13,59	1,73
	7	1 стадія	14,70	2,36
	18	2 стадія	20,78	1,47
	17	3 стадія	30,72	1,51

У пацієнтів з ЦД 1 типу середній рівень показника ФНП – альфа при наявності артропатії вищий на 44,5 %, ніж при її відсутності (t=5,2; p <0,001). При ЦД 2 типу – на 42,9 % (t=7,2; p < 0,001).

Аналіз середніх значень показника ФНП – альфа при ЦД 1 типу встановлено відмінності у пацієнтів без артропатії та при 1-й стадії (t=3,1; p < 0,01) та при 2-й і 3-й стадіях артропатії (t=2,4; p < 0,05). Між рівнями ФНП – альфа при 1-й та 2-й стадії достовірних відмінностей не виявлено (t=1,7; p = 0,10).

При ЦД 2 типу встановлено відмінності середніх значень показника ФНП альфа у пацієнтів з 1-ю та 2-ю стадіями (t=3,6; p < 0,01) та з 2-ю і 3-ю стадіями (t=4,4; p < 0,001). Між рівнями ФНП альфа при відсутності

артропатії та 1-й стадії достовірних відмінностей не виявлено (t=0,96; p = 0,36) (рис.4.2.1).

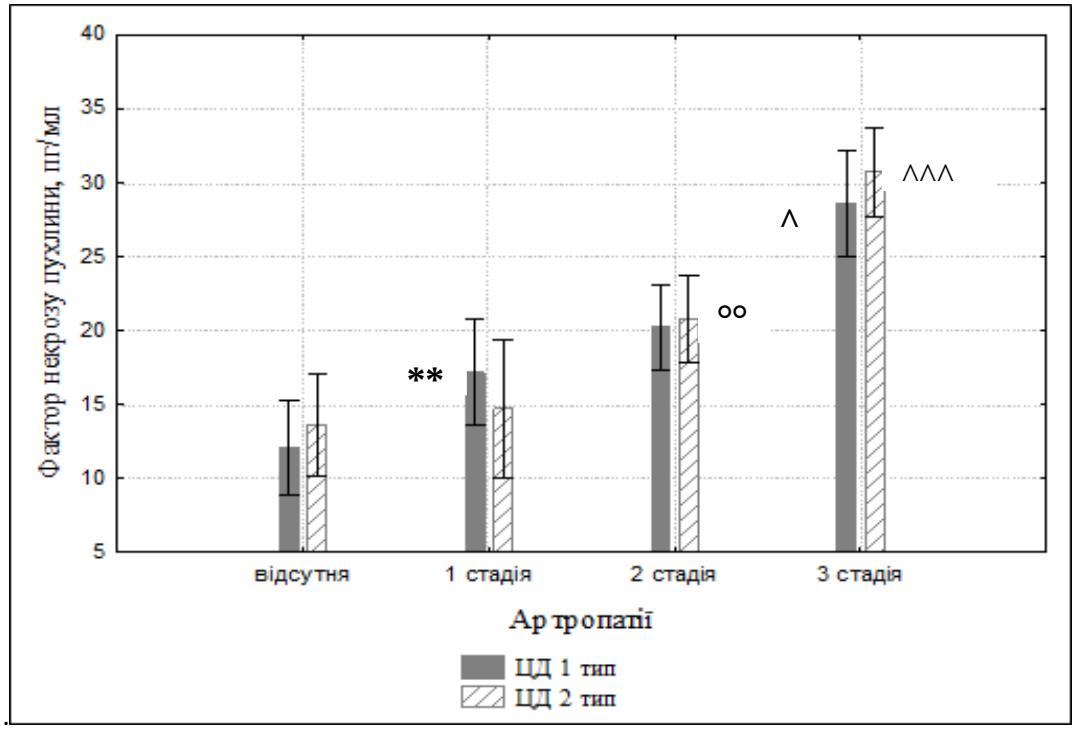


Рисунок 4.2.1. Розподіл середнього рівня ФНП – альфа за типом ЦД та стадією артропатії, пг/мл

Примітки: ** – p < 0,01 – порівняння між показниками груп з відсутністю артропатії та 1 стадією артропатії; °° – p < 0,01 – порівняння між показниками груп з артропатією 1 та 2 стадіями; ^ – p < 0,05; ^^^ – p < 0,001 – порівняння між показниками груп з артропатією 2 та 3 с тадіями.

Отже, ФНП–альфа вірогідно підвищений у хворих з діабетичною артропатією та його рівень відображає тяжкість ураження суглобів у хворих на ЦД обох типів.

Встановлено вірогідні відмінності середнього рівня показника IL-6 в залежності від стадії артропатії (F=28,2; p < 0,001) (табл.4.2.2).

У пацієнтів з ЦД 1 типу середній рівень показника IL-6 при наявності артропатії вищий на 52,1 %, ніж при її відсутності (t=5,6; p < 0,001). При ЦД 2 типу – на 64,4 % (t=7,3; p < 0,001).

Таблиця 4.2.7

Рівень IL-6 залежно від типу ЦД та стадії артропатії, пг/мл

ЦД	N	Артропатія	Середнє	Стандартна похибка
1 тип	10	артропатія відсутня	17,44	3,95
	6	1 стадія	25,43	5,10
	15	2 стадія	32,33	3,23
	11	3 стадія	47,98	3,77
2 тип	13	артропатія відсутня	13,54	3,47
	4	1 стадія	18,93	6,25
	11	2 стадія	32,73	3,77
	14	3 стадія	47,76	3,34

При ЦД 1 типу (рис.4.2.2) встановлено відмінності середніх значень показника IL-6 у пацієнтів без артропатії та при 1-й стадії (t=3,4; p < 0,05) та при 1-й і 3-й стадіях (t=2,8; p < 0,05). Між рівнями IL-6 при 1-й та 2-й, а також при 2-й та 3-й стадіях достовірних відмінностей не виявлено (t=1,8; p = 0,07 та t=1,9; p = 0,08).

При ЦД 2 типу встановлено відмінності середніх значень показника IL-6 у пацієнтів без артропатії та з 1-ю стадією (t=2,6; p < 0,05), з 1-ю та 2-ю стадіями (t=3,9; p < 0,01) та з 2-ю і 3-ю стадіями (t=3,4; p < 0,01).

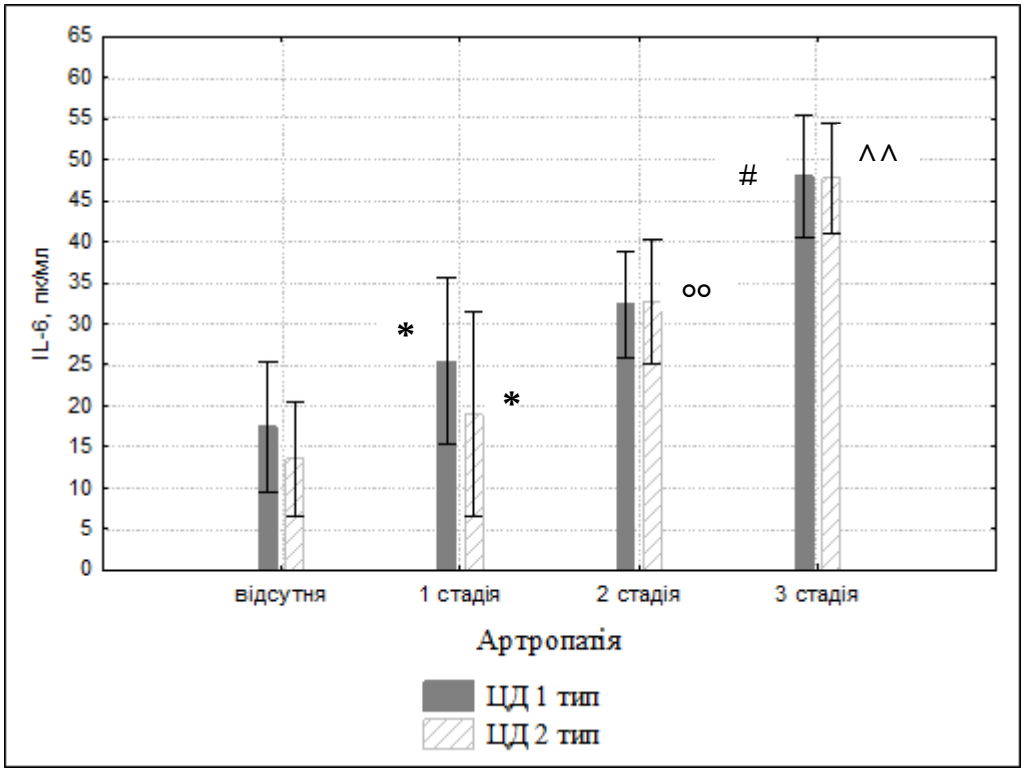


Рисунок 4.2.2. Розподіл середнього рівня IL-6 за типом цукрового діабету та стадією артропатії, пг/мл

Примітки: * $p < 0,05$ – порівняння між показниками груп з відсутністю артропатії та 1 стадією артропатії; °° – $p < 0,01$ – порівняння між показниками груп з артропатією 1 та 2 стадіями; ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$ – порівняння між показниками груп з артропатією 2 та 3 с тадіями; # – $p < 0,05$– порівняння між показниками груп з артропатією 1 та 3 стадіями

Для показників IL-1 та IL-6 R вірогідних відмінностей середніх значень при різних стадіях артропатії не виявлено ($p > 0,4$) (табл. 4.2.8 та табл. 4.2.9).

Таблиця 4.2.8

Рівень IL-1 залежно від типу ЦД та стадії артропатії, пг/мл

ЦД	N	Артропатія	Середнє	Стандартна похибка
1 тип	5	артропатія відсутня	13,57	1,50
	6	1 стадія	12,37	1,37
	5	2 стадія	11,62	1,50
	4	3 стадія	10,06	1,67
2 тип	5	артропатія відсутня	10,47	1,50
	3	1 стадія	13,27	1,93
	9	2 стадія	11,30	1,12
	3	3 стадія	13,53	1,93

Таблиця 4.2.9

Рівень IL-6R залежно від типу ЦД та стадії артропатії, пг/мл

ЦД	N	Артропатія	Середнє	Стандартна похибка
1 тип	5	артропатія відсутня	294,6	30,8
	6	1 стадія	318,5	28,2
	5	2 стадія	346,6	30,8
	4	3 стадія	339,3	34,5
2 тип	4	артропатія відсутня	365,0	34,5
	3	1 стадія	308,3	39,8
	9	2 стадія	366,3	23,0
	2	3 стадія	387,5	48,8

4.3. Рівень остеопротегерину у хворих з діабетичними остеоартропатіями

У дослідженні прийняло участь 89 пацієнтів (40 чоловіків та 49 жінок). З них з ЦД 1 типу було 40 пацієнтів (17 чоловіків та 23 жінки), з ЦД 2 типу – 49 пацієнтів (23 чоловіка та 26 жінок). Таким чином групи пацієнтів не відрізнялись за статтю (p > 0,1).

В табл.4.3.1. представлені характеристики вибірки за віком, тривалістю перебігу ЦД та ІМТ.

Таблиця 4.3.1

Характеристика вибірки

Групи	n (%)	вік			тривалість ЦД			ІМТ		
		M	σ	m	M	σ	m	M	σ	m
ЦД 1 тип	40	38,63	12,83	2,03	18,25	12,41	1,96	23,66	2,79	0,44
чоловіки	17 (42,5 %)	37,71	9,64	2,34	19,47	11,53	2,80	23,01	2,80	0,68
жінки	23 (57,5 %)	39,30	14,94	3,12	17,35	13,20	2,75	24,13	2,75	0,57
ЦД 2 тип	49	61,73	9,28	1,33	12,06	8,01	1,14	32,64	4,96	0,71
чоловіки	23 (46,9 %)	60,35	10,27	2,14	11,83	8,49	1,77	31,43	4,11	0,86
жінки	26 (53,1 %)	62,96	8,31	1,63	12,27	7,72	1,51	33,70	5,47	1,07
Обидві групи	89	51,35	15,92	1,69	14,84	10,62	1,13	28,60	6,09	0,65
Статистика										
		вік			тривалість ЦД			ІМТ		
тип ЦД		t=9,5; p = 0,001			t=2,7; p = 0,008			t=10,8; p = 0,001		
чоловіки/жінки ЦД 1 тип		t=0,5; p = 0,599			t=1,3; p = 0,214			t=0,4; p = 0,684		
чоловіки/жінки ЦД 2 тип		t=0,9; p = 0,330			t=0,2; p = 0,849			t=1,6; p = 0,111		

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами залежно від типу діабету та статі.

Середнє значення віку пацієнтів та їх ІМТ у групі пацієнтів з ЦД 1 типу значимо нижче, ніж у групі пацієнтів з ЦД 2 типу ($p < 0,001$). Тривалість ЦД вища у групі пацієнтів з ЦД 1 типу ($p < 0,01$). Відмінностей вивчених показників за статтю не виявлено ($p > 0,1$). З 89 пацієнтів артропатія була наявна у 62 (69,7%), відсутня – у 27 (30,3 %).

В табл. 4.3.2. представлено розподіл пацієнтів за типом ЦД, статтю та наявністю артропатії. За статтю та типом цукрового діабету частки пацієнтів з наявністю/відсутністю артропатії статистично не відрізняються ($p > 0,4$). У групі пацієнтів з ЦД 1 типу артропатія виявлена у 70,0 ± 7,3 % хворих, у групі пацієнтів з ЦД 2 типу – у 69,4 ± 6,6 %.

Таблиця 4.3.2

Розподіл пацієнтів за типом ЦД, статтю на та наявністю артропатії (M±m)

ЦД	Стать	Дані	Артропатія	
			відсутня	наявна
1 тип (χ^2= 0,59; p=0,443)	чоловіки	Абс.	4	13
		%	23,53 ± 10,3	76,47 ± 10,3
	жінки	Абс.	8	15
		%	34,78 ± 9,9	65,22 ± 9,9
	Обидві групи	Абс.	12	28
		%	30,00 ± 7,25	70,00 ± 7,25
2 тип (χ^2= 0,355; p=0,551)	чоловіки	Абс.	8	15
		%	34,78 ± 9,9	65,22 ± 9,9
	жінки	Абс.	7	19
		%	26,92 ± 8,7	73,08 ± 8,7
	Обидві групи	Абс.	15	34
		%	30,61 ± 6,6	69,39 ± 6,6
Обидві групи (χ^2= 0,18; p=0,675)	чоловіки	Абс.	12	28
		%	30,00 ± 7,2	70,00 ± 7,2
	жінки	Абс.	15	34
		%	30,61 ± 6,6	69,39 ± 6,6
	Обидві групи	Абс.	27	62
		%	30,34 ± 4,9	69,66 ± 4,9

Примітки: χ^2 – критерій узгодженості Пірсона; p – вірогідність змін між групами.

У групі пацієнтів з ЦД 2 типу НвА1с,%, рівень глюкози натще та після їжі, креатиніну, калію достовірно нижчі, ніж у групі пацієнтів з ЦД 1 типу (табл. 4.3.3.). Рівень С-пептиду вищий у групі пацієнтів з ЦД 2 типу. За іншими лабораторними показниками статистичних відмінностей не виявлено.

Таблиця 4.3.3

Порівняння середніх значень клініко-лабораторних показників у групах пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу (t-test)

Показники	ЦД 1 тип			ЦД 2 тип			t	p
	M	m	σ	M	m	σ		
НвА1с,%	**8,62**	**0,28**	1,78	**7,63**	**0,13**	0,90	**3,2**	**0,002**
ГН, ммоль/л	**8,53**	**0,39**	2,46	**7,45**	**0,20**	1,43	**2,5**	**0,016**
ГП, ммоль/л	**10,30**	**0,43**	2,70	**8,98**	**0,28**	1,98	**2,6**	**0,012**
Холестерин, ммоль/л	5,43	0,15	0,93	5,85	0,23	1,58	-1,5	0,125
Креатинін, ммоль/л	**119,18**	**12,60**	79,71	**88,37**	**2,70**	18,92	**2,4**	**0,021**
ШКФ, мл/мин	71,83	4,67	29,50	75,36	3,01	21,08	-0,6	0,527
Білок сечі, мг	0,14	0,05	0,30	0,09	0,03	0,20	0,9	0,389
Са іонізов. ммоль/л	1,18	0,01	0,07	1,16	0,03	0,22	0,7	0,510
Са загальн. ммоль/л	2,29	0,02	0,12	2,25	0,04	0,31	0,9	0,371
Калій, ммоль/л	**4,62**	**0,07**	0,44	**4,40**	**0,06**	0,40	**2,4**	**0,021**
Загальний білок	70,75	0,75	4,73	71,34	0,66	4,65	-0,6	0,558
Остеопротегерин, пк/мл	19,29	1,89	11,98	18,50	2,14	15,00	0,3	0,782
С пептид, нг/мл	**2,18**	**0,50**	3,19	**4,59**	**0,55**	3,86	**-3,2**	**0,002**
Кортизол, нмоль/k	451,36	31,92	201,86	436,28	22,54	157,78	0,4	0,701

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами з ЦД 1 та ЦД 2 типів.

Проведення двофакторного дисперсійного аналізу з факторами «ЦД» та «стать» показало статистичні відмінності лише за показником «С-пептид» (табл. 4.3.4.). Проведення детального t-test за методом Уелша дозволило виявити, що ці відмінності є дійсними тільки для групи пацієнтів з ЦД 2 типу. У чоловіків з ЦД 2 типу середній рівень С-пептиду достовірно нижчий, ніж у жінок (t=2,5; p=0,02), з відповідними рівнями 3,25±0,55 та 5,78±0,86 нг/мл (рис. 4.3.1).

Таблиця 4.3.4

Середні рівні гормонів при розподілі пацієнтів за типом ЦД та статтю (двофакторний дисперсійний аналіз)

ЦД	Остеопротегерин пк/мл				С- пептид нг/мл				Кортизол, нмоль/k			
	n	M	σ	m	n	M	σ	m	n	M	σ	m
1 тип	40	19,29	11,98	1,89	40	2,18	3,19	0,50	40	451,36	201,86	31,92
чоловіки	17	22,93	14,05	3,41	17	2,09	2,31	0,56	17	473,85	226,10	54,84
жінки	23	16,60	9,64	2,01	23	2,26	3,77	0,79	23	434,73	185,40	38,66
2 тип	49	18,50	15,00	2,14	49	4,59	3,86	0,55	49	436,28	157,78	22,54
чоловіки	23	20,30	17,13	3,57	23	3,25	2,64	0,55	23	456,14	162,90	33,97
жінки	26	16,90	12,97	2,54	26	5,78	4,40	0,86	26	418,70	154,15	30,23
F	0,97				5,63				0,38			
p	0,409				0,001				0,766			

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами чоловіків та жінок.

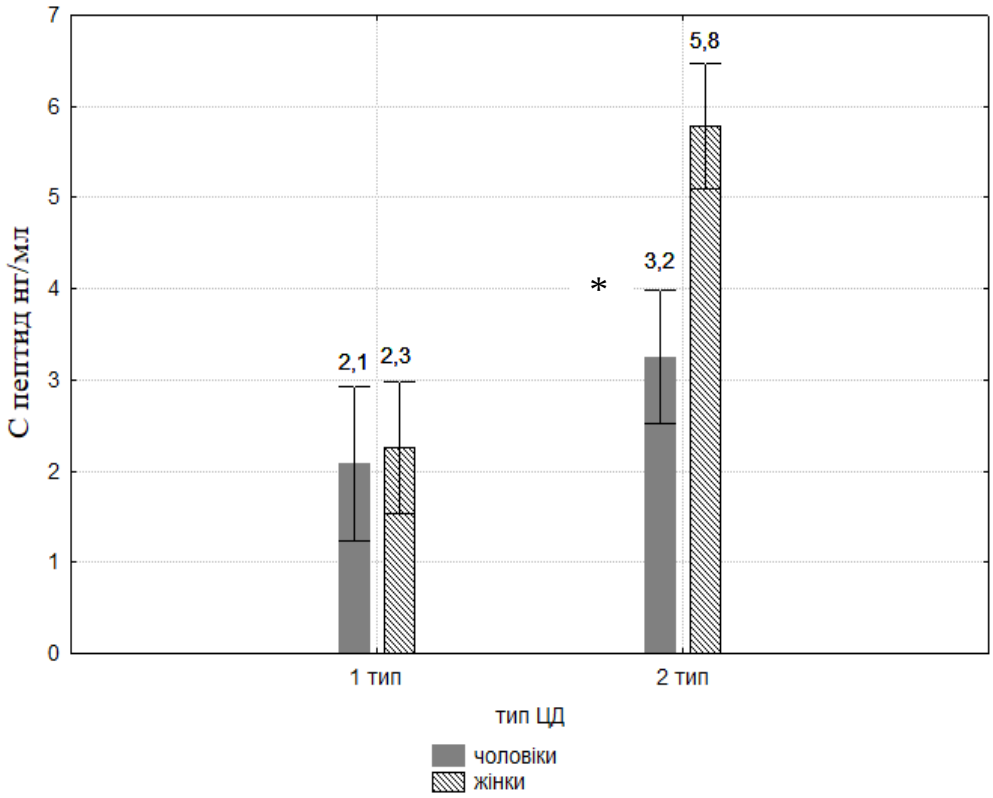


Рисунок 4.3.1. Середній рівень С-пептиду при розподілі пацієнтів за типом ЦД та статтю, нг/мл

Примітка. * - p < 0,005 – вірогідність змін між групами чоловіків та жінок.

За допомогою логіт-регресійного аналізу ми встановили, чи залежить ризик розвитку артропатії від рівня остеопротегерину окремо для пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу (рис. 4.3.2., 4.3.3.). В табл. 4.3.5. представлені коефіцієнти створених моделей та відношення шансів розвитку артропатії. При розрахунку моделей був використаний квазі-ньютонівський метод аналізу.

Нами було встановлено, що для групи пацієнтів з ЦД 1 типу шанси розвитку артропатії підвищуються при підвищенні рівня остеопротегерину в 1,45 разів (OR=1,45; ДІ 1,07-1,96). Модель достовірна (χ^2=24,2; p < 0,001). Чутливість моделі складає 83,3 %, специфічність – 85,7 %.

Отримана модель для групи пацієнтів з ЦД 2 типу також свідчить про ризик розвитку артропатії при більш високих рівнях остеопротегерину (рис.1.3) в 1,49 разів (OR=1,49; ДІ 1,16-1,91). Модель достовірна (χ^2=27,9; p < 0,001). Чутливість моделі складає 84,6 %, специфічність – 96,7 %.

Більш детальний аналіз виявленого взаємозв'язку проводили за допомогою дисперсійного аналізу та t-тесту.

Таблиця 4.3.5

Характеристики логіт-регресійних моделей, розрахованих для показників «артропатія» та «остеопротегерин»

	ЦД 1 тип		ЦД 2 тип	
Показники	Константа	Остеопротегерін	Константа	Остеопротегерін
Оцінка	-3,99	0,37	-4,15	0,40
Стандартна похибка	1,64	0,15	1,44	0,12
t	-2,43	2,48	-2,89	3,21
p-level	0,02	0,02	0,01	0,003
Критерій Вальда	5,92	6,16	8,35	10,30
p-level	0,01	0,01	0,004	0,001
Odds ratio (unit ch)	0,02	1,45	0,02	1,49
-95%ДІ	0,001	1,07	0,001	1,16
+95%ДІ	0,51	1,96	0,29	1,91

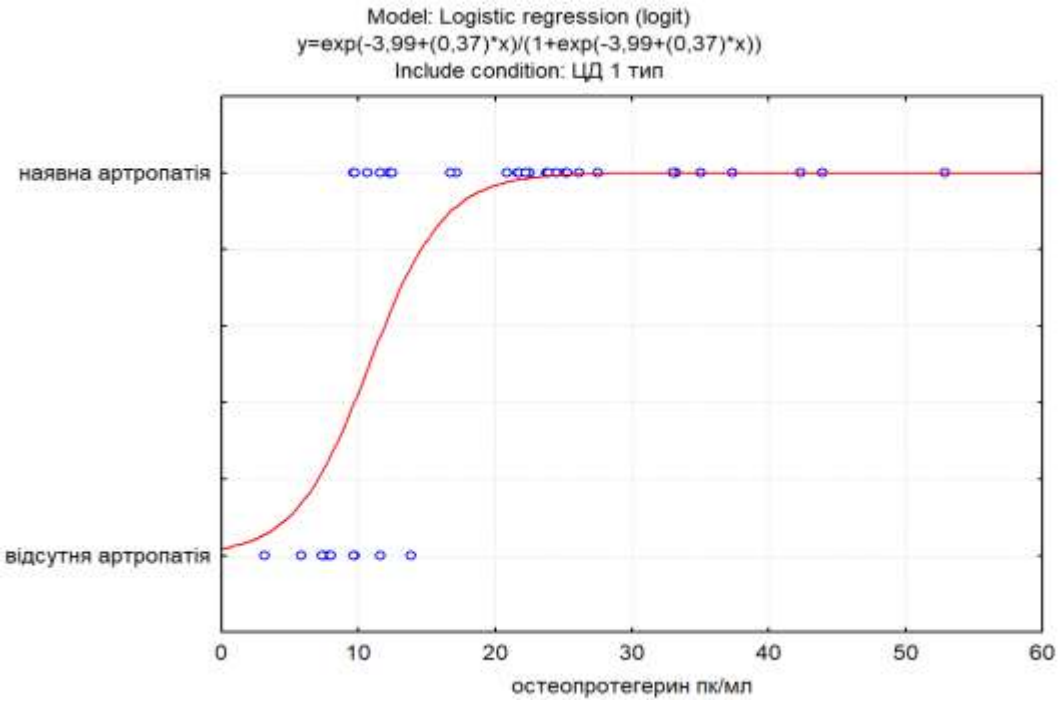


Рисунок 4.3.2. Логіт-регресійна модель ризику розвитку артропатії в залежності від рівня остеопротегеріну при цукровому діабеті 1 типу

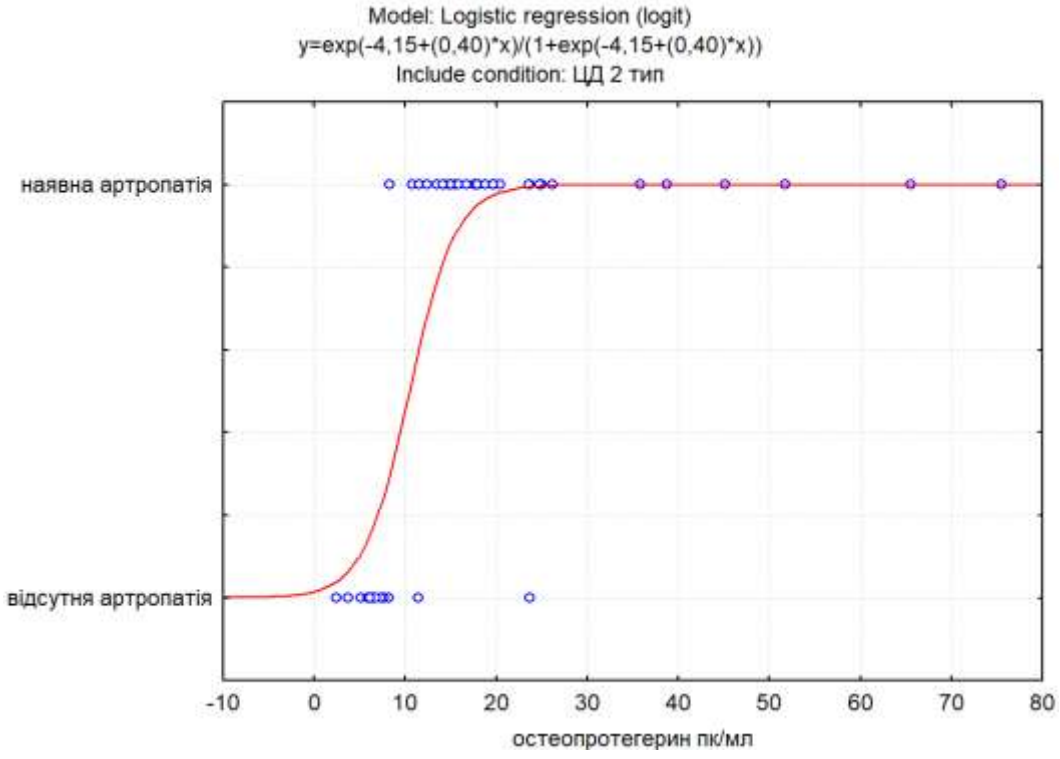


Рисунок 4.3.3. Логіт-регресійна модель ризику розвитку артропатії в залежності від рівня остеопротегеріну при цукровому діабеті 2 типу

Встановлено достовірні (F= 20,2; p < 0,001) відмінності середнього рівня остеопротегеріну в залежності від стадії артропатії (табл. 4.3.6)

Таблиця 4.3.6

Середній рівень остеопротегеріну залежно від типу ЦД та стадії артропатії, пк/мл

ЦД	N	Артропатія	Середнє	Стандартна похибка
1 тип	12	артропатія відсутня	8,65	2,69
	8	1 стадія	11,54	3,29
	11	2 стадія	23,40	2,81
	9	3 стадія	35,33	3,11
2 тип	13	артропатія відсутня	7,74	2,58
	10	1 стадія	14,81	2,95
	16	2 стадія	25,22	2,33
	4	3 стадія	44,79	4,66

Для групи пацієнтів з ЦД 1 типу достовірні відмінності виявлені для груп відсутня/наявна артропатія (t=6,6; p < 0,001) з відповідними рівнями 8,7±2,7 та 23,9±2,2 пк/мл. При наявності артропатії встановлено відмінності між середніми рівнями показника при артропатіях 1-ї та 2-ї стадії (t=4,9; p < 0,001), 2-ї та 3-ї стадії (t=3,5; p = 0,002). Між групами з відсутністю артропатії та 1 стадією достовірних відмінностей не визначено (t=1,9; p =0,07) (рис. 4.3.4).

У групі пацієнтів з ЦД 2 типу також визначено, що середнє значення остеопротегеріну вище у пацієнтів з артропатіями, ніж без них (t=5,1; p < 0,001) з відповідними рівнями 24,4±2,9 та 7,7±2,6 пк/мл.

Встановлено зростання рівня остеопротегеріну з підвищенням стадії артропатії (F= 13,1; p < 0,001). У пацієнтів з наявністю та відсутністю артропатії та ЦД 2 типу середні значення показника «остеопротегерін» складають відповідно 14,3±1,4 та 6,4±0,3 (t=5,4; p < 0,001). Більш детальний аналіз показав статистично достовірні відмінності середніх значень остеопротегеріну при відсутності та 1-й стадії артропатії (t=3,6; p = 0,002), при 1-й та 2-й стадіях артропатії (t=2,2; p = 0,038), а також при 2-й та 3-й (t=2,2; p = 0,046) (рис. 4.3.4).

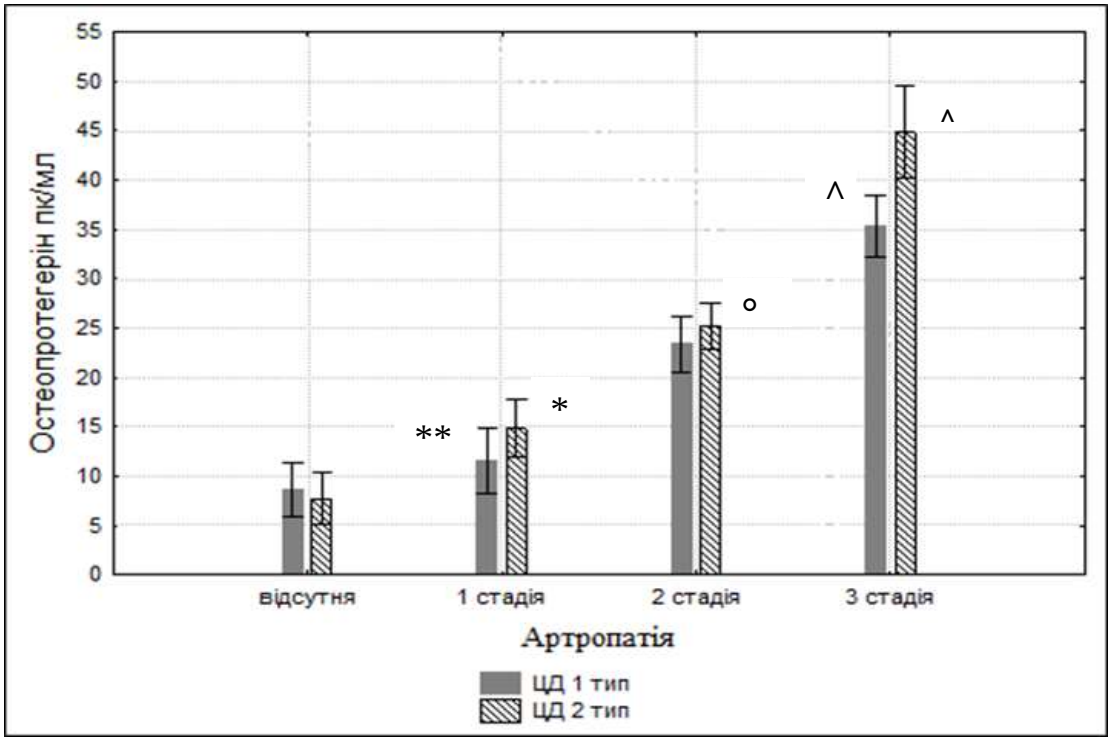


Рисунок 4.3.4. Розподіл середнього рівня остеопротегеріну за типом цукрового діабету та стадією артропатії, пк/мл

Примітки: * – p < 0,05; ** – p < 0,001 – порівняння між показниками груп з відсутністю артропатії та 1 стадією артропатії; ° – p < 0,05 – порівняння між показниками груп з артропатією 1 та 2 стадіями; ^ – p < 0,05 – порівняння між показниками груп з артропатією 2 та 3 с тадіями.

Вивчення розподілу пацієнтів за градаціями показника остеопротегерін та наявністю/відсутністю артропатії дозволило визначити відмінності між групами як у пацієнтів з ЦД 1 типу (χ^2=15,5; p < 0,001), так і у пацієнтів з ЦД 2 типу (χ^2=6,0; p < 0,05) (табл. 4.3.7).

Таблиця 4.3.7

Розподіл групи дослідження за типом ЦД, наявністю/відсутністю артропатії та рівнем показника «остеопротегерін»

Тип ЦД	Рівень остеопротегерину	Артропатія	
		відсутня	наявна
Перший (χ^2=15,5; p < 0,001)	норма	12	9
		57,1 ± 10,8	42,9 ± 10,8
	підвищений рівень	0	19
		0,0 ± 0,0	100,0 ± 0,0
	Обидві групи	12	28
		30,0 ± 7,2	70,0 ± 7,2
другий (χ^2=6,0; p = 0,014)	норма	14	21
		40,0 ± 8,3	60,0 ± 8,3
	підвищений рівень	1	13
		7,1 ± 6,9	92,9 ± 6,9
	Обидві групи	15	34
		30,6 ± 6,6	69,4 ± 6,6

Примітки: χ^2 – критерій узгодженості Пірсона; p – вірогідність змін між групами.

Так, серед пацієнтів з ЦД 1 типу рівень остеопротегеріну підвищений у всіх пацієнтів з наявною артропатією, поряд з цим у групі з нормальним

рівнем цього гормону артропатія наявна тільки у 42,9 ± 10,8 % пацієнтів (t=5,2; p < 0,001).

Серед пацієнтів з ЦД 2 типу при нормальному рівні остеопротегеріну частка пацієнтів з артропатією становить 60,0 ± 8,3 %, при підвищеному – 92,9 ± 6,9 % (t=3,0; p < 0,01).

Ризик розвитку артропатії у пацієнтів з ЦД 1 типу при підвищеному рівні остеопротегеріну в 2,3 рази вищий, ніж при нормальному рівні (RR=2,33; ДІ 1,42-3,82; p < 0,001).

Ризик розвитку артропатії у пацієнтів з ЦД 2 типу при підвищеному рівні остеопротегеріну в 1,6 разів вищий, ніж при нормальному рівні (RR=1,55; ДІ 1,14-2,10; p < 0,01).

Встановлено кореляційний зв’язок між градаціями показника «остеопротегерін» та стадіями артропатії як у пацієнтів з ЦД 1 типу (r=0,87; p <0,001), так і у пацієнтів з ЦД 2 типу (r=0,47; p <0,001).

Аналіз даних не показав статистично значущих відмінностей (p>0,6) рівня кортизолу у пацієнтів з наявністю/відсутністю артропатії, при різних її стадіях та типу цукрового діабету (табл. 4.3.8, 4.3.9). Наприклад, у пацієнтів з ЦД 1 типу з відсутністю артропатії середнє значення кортизолу становить 427,6 ± 45,7 нмоль/k, а при наявності артропатії – 461,5 ± 41,5 нмоль/k, що статистично не відрізняється (t=0,5, p > 0,6).

Проведення логіт-регресійного аналізу за показником «артропатія» у якості дихотомічної залежної варіанти та рівня С-пептиду у якості безперервної незалежної варіанти у пацієнтів з ЦД не дозволило побудувати достовірну модель (p > 0,5) (рис. 4.3.5).

Таблиця 4.3.8

Розподіл середнього рівня кортизолу залежно від типу ЦД та наявності артропатією, нмоль/k

Тип діабету	Артропатія	M±m	t	p
ЦД 1 тип	відсутня артропатія	427,6 ± 45,7	0,5	0,632
	наявна артропатія	461,5 ± 41,5		
ЦД 2 тип	відсутня артропатія	425,7 ± 43,9	0,3	0,759
	наявна артропатія	440,9 ± 26,5		

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами з наявною та відсутньою артропатіями

Таблиця 4.3.9

Розподіл середнього рівня кортизолу за типом цукрового діабету та стадією артропатії, нмоль/k

ЦД	N	Артропатія	Середнє	Стандартна похибка
1 тип	12	артропатія відсутня	427,6	52,9
	8	1 стадія	406,8	64,7
	11	2 стадія	466,9	55,2
	9	3 стадія	503,6	61,0
F			0,4	
p			0,762	
2 тип	15	артропатія відсутня	425,7	47,3
	13	1 стадія	456,7	50,8
	17	2 стадія	419,7	44,4
	4	3 стадія	479,8	91,5
F			0,3	
p			0,863	

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами з наявною та відсутньою артропатіями.

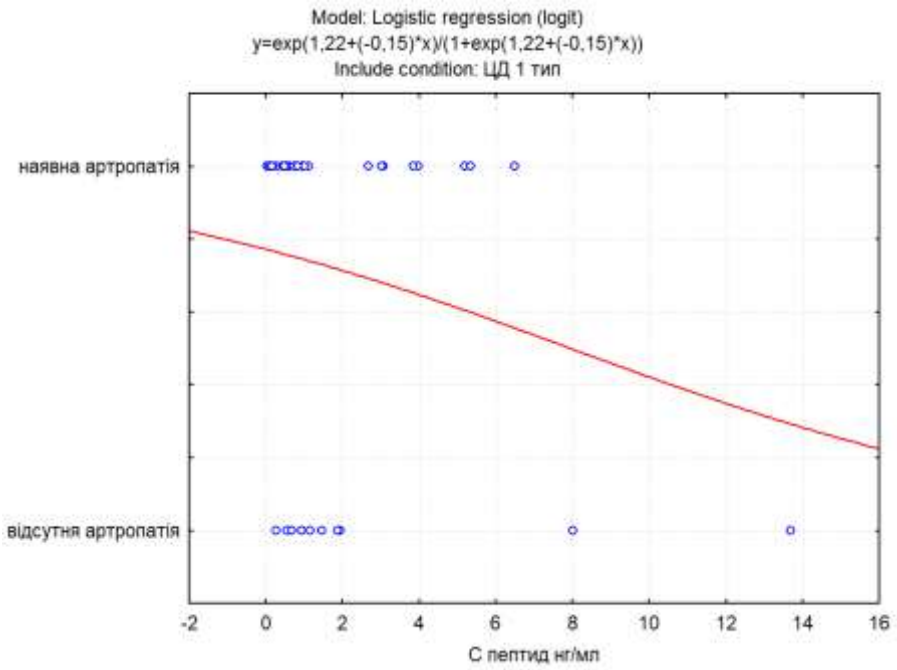


Рисунок 4.3.5 Логіт-регресійна модель ризику розвитку артропатії в залежності від рівня С-пептиду при цукровому діабеті 1 типу

Хоча бачимо, що при наявності артропатії у пацієнтів з ЦД 1 типу є тенденція до зниження рівня С-пептиду. В табл. 4.3.10 представлено коефіцієнти отриманої моделі.

Таблиця 4.3.10

Характеристики логіт-регресійних моделей, розрахованих для показників «артропатія» та «С-пептид»

	ЦД 1 тип		ЦД 2 тип	
Показники	Вільний член	С-пептид	Вільний член	С-пептид
Оцінка	0,98	-0,06	1,99	-0,28
Стандартна похибка	0,42	0,10	0,61	0,11
t	2,30	-0,55	3,24	-2,53
p-level	0,03	0,59	0,002	0,02
Критерій Вальда	5,29	0,30	10,52	6,39
p-level	0,02	0,58	0,00	0,01
Odds ratio (unit ch)	2,66	0,94	7,34	0,75
-95%ДІ	1,12	0,77	2,13	0,60
+95%ДІ	6,27	1,17	25,33	0,94

Для групи пацієнтів з ЦД 2 типу отримана статистично достовірна модель (χ^2=24,8; p < 0,01), яка демонструє, що у пацієнтів зі зниженим рівнем С-пептиду шанси виявлення артропатії вищі на 24,7 %, ніж у пацієнтів з підвищеним рівнем цього показника (рис. 4.3.6) (OR=0,75; ДІ 0,60-0,94). Чутливість моделі складає 33,3 %, специфічність – 90,3 %.

Вивчення розподілу показника С-пептид показало його статистичні відмінності між групами пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів (p < 0,01) (табл. 4.3.11.) та відмінності у групах пацієнтів з наявністю/відсутністю артропатії у пацієнтів з ЦД 2 типу (рис. 4.3.7) (t=2,2; p < 0,05).

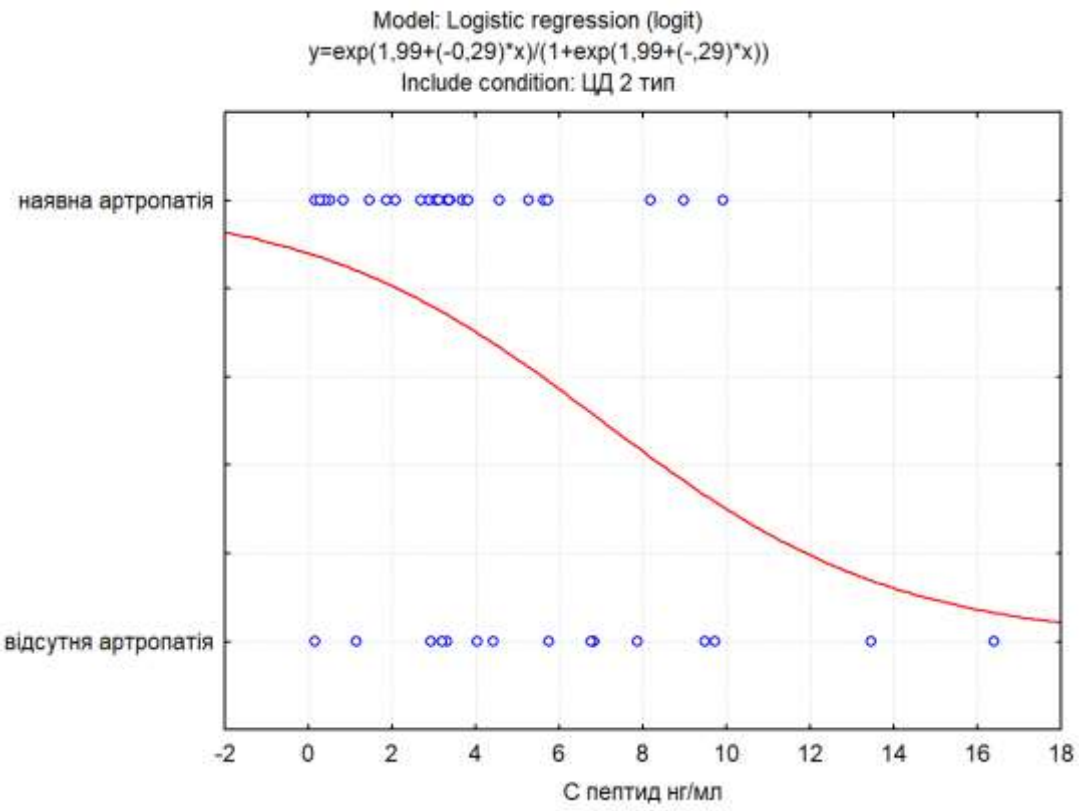


Рисунок 4.3.6 Логіт-регресійна модель ризику розвитку артропатії в залежності від рівня С-пептиду при цукровому діабеті 2 типу

Таблиця 4.3.11

Розподіл середнього рівня С-пептиду залежно від стадії артропатії, пк/мл

ЦД	n	Артропатія	Середнє	Стандартна похибка
1 тип	12	артропатія відсутня	2,61	1,03
(F=0,3;	8	1 стадія	2,69	1,26
p = 0,839)	11	2 стадія	1,55	1,08
	9	3 стадія	1,96	1,19
2 тип	15	артропатія відсутня	6,36	0,92
(F=1,7;	13	1 стадія	4,20	0,99
p = 0,189)	17	2 стадія	3,63	0,87
	4	3 стадія	3,32	1,79

У групі пацієнтів з ЦД 1 типу та відсутністю артропатії середнє значення показника С-пептид становить 2,6±0,5 нг/мл, при наявності артропатії – 2,2±0,5 нг/мл (t=0,5; p=0,591).

У групі пацієнтів з ЦД 2 типу та відсутністю артропатії середнє значення показника С-пептид становить 6,4±1,2 нг/мл, при наявності артропатії – 3,8±0,6 нг/мл (t=2,2; p=0,031).

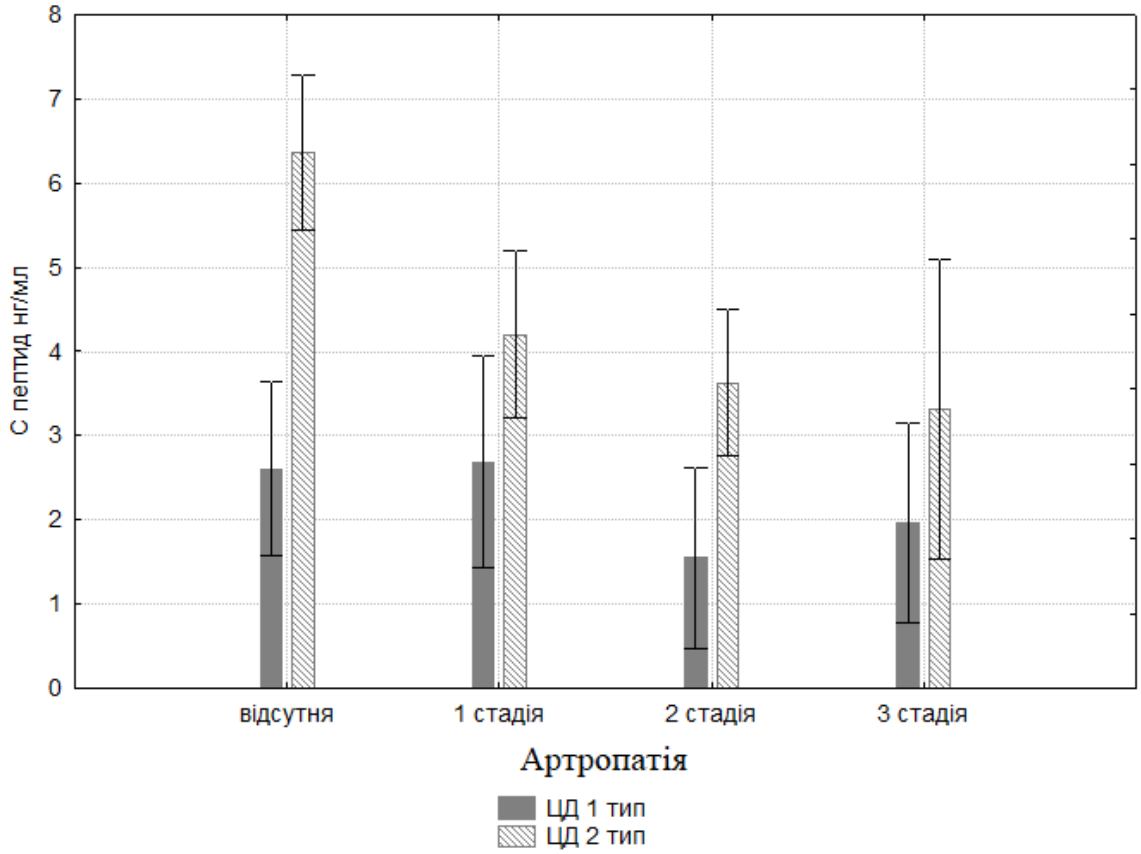


Рисунок 4.3.7. Розподіл середнього рівня С-пептиду за типом цукрового діабету та стадією артропатії, пк/мл

Середні значення показника С-пептид статистично не відрізняються в залежності від стадії артропатії ($p > 0,1$). Але спостерігається тенденція до їх зниження з підвищенням стадії артропатії як у пацієнтів з ЦД 1 типу ($R^2=0,536$), так і у пацієнтів з ЦД 2 типу ($R^2=0,832$) (рис. 4.3.8.).

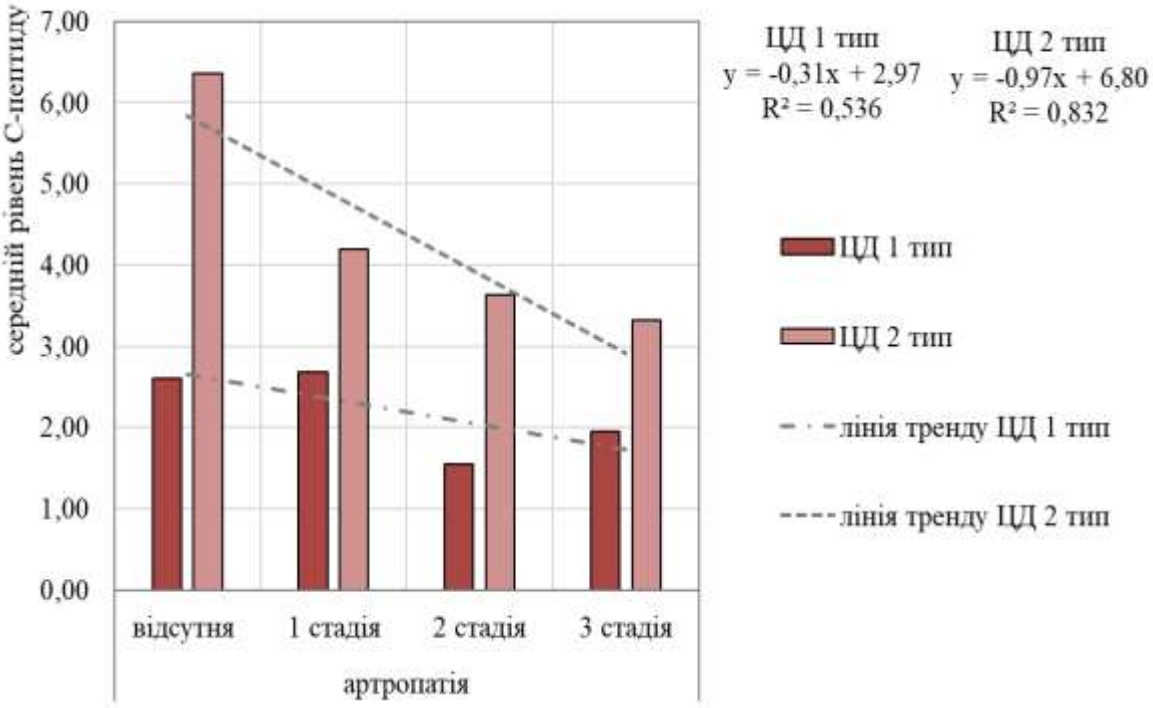


Рис. 4.3.8. Тенденції зрушення середніх значень показника С-пептид в залежності від типу ЦД та стадії артропатії

Достовірних відмінностей часток пацієнтів з наявністю/відсутністю артропатії в залежності від градацій показника С-пептид не виявлено, проте привертає увагу зниження частки хворих з артропатією в 1,5 рази у групі пацієнтів з рівнем показника С-пептид вище норми, порівняно з рівнями нижче норми та нормальним у групі пацієнтів з ЦД 2 типу (табл. 4.3.12).

Таблиця 4.3.12

Розподіл групи дослідження за типом ЦД, наявністю/відсутністю артропатії та рівнем показника «С-пептид»

Тип ЦД	Рівень С-пептиду	Артропатія	
		відсутня	наявна
Перший (χ^2=0,4; p = 0,837)	Нижче норми	7	19
		26,9 ± 8,7	73,1 ± 8,7
	Норма	3	5
		37,5 ± 17,1	62,5 ± 17,1
	Вище норми	2	4
		33,3 ± 19,2	66,7 ± 19,2
	Всі групи	12	28
		30,0 ± 7,2	70,0 ± 7,2
Другий (χ^2=4,1; p = 0,132)	Нижче норми	2	8
		20,0 ± 12,6	80,0 ± 12,6
	Норма	4	16
		20,0 ± 8,9	80,0 ± 8,9
	Вище норми	9	10
		47,4 ± 11,5	52,6 ± 11,5
	Всі групи	15	34
		30,6 ± 6,6	69,4 ± 6,6

Примітки: χ^2 – критерій узгодженості Пірсона; p – вірогідність змін між групами

4.4. Взаємозв'язки гормональних маркерів з факторами запалення і клініко-лабораторними показниками

За допомогою регресійного аналізу було проведено дослідження залежності рівня показників остеопротегерину, кортизолу та С-пептиду від рівня та наявності таких факторів: вік; стать;ІМТ; тип ЦД; тривалість перебігу ЦД; ураження нирок; артропатія НвА1с,%, Са, К.

В табл. 4.4.1. представлені β-коефіцієнти, розраховані для підготовчої моделі з показником «остеопротегерін» у якості незалежної змінної. Підвищення рівня остеопротегеріну не залежить від типу ЦД та віку, характерно для пацієнтів чоловічої статі з довгою тривалістю ЦД. У цих

пацієнтів не має ураження нирок, але наявна артропатія у якості ускладнення та підвищений показник НвА1с,%.

Модель достовірна (F=11,4; p < 0,001) та пояснює 62,3 % дисперсії показника «остеопротегерін». Залишки мають нормальний розподіл.

Таблиця 4.4.1.

Характеристики підготовчої регресійної моделі з показником «остеопротегерін» у якості незалежної змінної

Показники	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t	p-level
Вільний член			-11,655	9,698	-1,202	0,234
Вік	0,036	0,133	0,019	0,071	0,270	0,788
Тип ЦД	-0,072	0,181	-1,228	3,079	-0,399	0,691
Стать	-0,228	0,080	-3,906	1,364	-2,863	0,006
Тривалість ЦД	0,314	0,110	0,246	0,086	2,844	0,006
ІМТ	0,109	0,126	0,147	0,170	0,867	0,389
НвА1с,%	0,158	0,086	0,977	0,534	1,830	0,072
Ураження нирок	-0,200	0,086	-3,420	1,468	-2,330	0,023
Са	-0,022	0,077	-0,764	2,629	-0,290	0,772
К	0,121	0,087	2,339	1,679	1,393	0,168
Артропатія	0,578	0,080	10,351	1,427	7,251	0,001
N=80, F=11,4, p<0,001, стандартна похибка оцінки моделі 5,6, R^2=0,623						

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами.

Характеристики моделі та остаточні коефіцієнти представлені у табл.4.4.2.

Таблиця 4.4.2

Характеристики остаточної регресійної моделі з показником «остеопротегерін» у якості незалежної змінної (n=80

Показники	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t	p-level
Вільний член			0,647	4,037	0,160	0,873
Артропатія	0,599	0,076	10,716	1,361	7,871	0,001
Тривалість ЦД	0,368	0,078	0,288	0,061	4,728	0,001
Ураження нирок	-0,213	0,076	-3,640	1,302	-2,795	0,007
Стать	-0,190	0,075	-3,259	1,277	-2,552	0,013
НвА1с,%	0,156	0,075	0,964	0,463	2,083	0,041
N=80, F=16,9, p<0,001, стандартна похибка оцінки моделі 5,5, R^2=0,622						

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами.

За допомогою підготовчої моделі для показника С-пептид у якості незалежної змінної встановлено, що підвищення рівня цього показника характерно для пацієнтів з ЦД 2 типу жіночої статі. У пацієнтів з підвищенням рівня С-пептиду наявні ураження нирок та відсутня артропатія. Рівень К достовірно знижається з підвищенням рівня С-пептиду.

Модель достовірна (F=5,5; p < 0,001) але пояснює всього 28,6 % дисперсії показника С-пептид. Залишки мають нормальний розподіл. Підготовча модель представлена в табл. 4.4.3. Остаточні коефіцієнти представлені у табл. 4.4.4.

Таблиця 4.4.3.

Характеристики підготовчої регресійної моделі з показником «С-пептид» у якості незалежної змінної

Показники	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t	p-level
Вільний член			13,042	5,494	2,374	0,020
Вік	0,125	0,174	0,029	0,041	0,717	0,475
Тип ЦД	-0,121	0,227	-0,908	1,705	-0,532	0,596
Стать	0,193	0,099	1,449	0,745	1,946	0,055
Тривалість ЦД	-0,179	0,136	-0,063	0,048	-1,316	0,192
ІМТ	0,201	0,154	0,124	0,095	1,302	0,197
НвА1с,%	-0,135	0,111	-0,351	0,289	-1,218	0,227
ураження нирок	0,274	0,105	2,083	0,800	2,604	0,011
Са	-0,058	0,098	-0,908	1,534	-0,592	0,556
К	-0,237	0,109	-2,063	0,947	-2,179	0,032
Артропатія	-0,177	0,102	-1,439	0,830	-1,734	0,087
N=89, F=3,5, p<0,001, стандартна похибка оцінки моделі 3,3, R^2=0,311						

Примітка. р – статистична значимість різниці показників між групами.

Таблиця 4.4.4

Характеристики остаточної регресійної моделі з показником «С-пептид» у якості незалежної змінної

Показники	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t	p-level
			9,825	4,060	2,420	0,018
Тип ЦД	0,266	0,157	0,492	1,176	2,179	0,032
К	-0,283	0,103	-2,465	0,899	-2,742	0,007
Стать	0,214	0,096	1,608	0,720	2,234	0,028
ураження нирок	0,236	0,099	1,793	0,754	2,380	0,020
Артропатія	-0,192	0,096	-1,560	0,783	-1,991	0,050
N=89, F=5,5, p<0,001, стандартна похибка оцінки моделі 3,3, R^2=0,286						

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами.

Взаємозв’язки гормональних показників та клініко-лабораторних показників представлені в табл. 4.4.5 - 4.4.6.

Таблиця 4.4.5

Кореляційна матриця взаємозв’язку гормональних показників, віку, тривалості ЦД та ІМТ пацієнтів (ЦД 1 тип)

Показники	Вік	Тривалість ЦД	ІМТ	Остеопротегерин	С-пептид	Кортизол
Вік		**0,61**	**0,41**	**0,46**	-0,09	-0,07
		p=0,001	**p=0,008**	**p=0,003**	p=0,570	p=0,657
Тривалість ЦД	**0,61**		0,22	**0,38**	0,02	-0,05
	p=0,001		p=0,173	**p=0,017**	p=0,913	p=0,742
ІМТ	**0,41**	0,22		0,26	0,25	0,18
	p=0,008	p=0,173		p=0,099	p=0,118	p=0,273
Остеопротегерин	**0,46**	**0,38**	0,26		-0,12	**0,28**
	p=0,003	**p=0,017**	p=0,099		p=0,453	**p=0,076**
С-пептид	-0,09	0,02	0,25	-0,12		-0,11
	p=0,570	p=0,913	p=0,118	p=0,453		p=0,487
Кортизол	-0,07	-0,05	0,18	**0,28**	-0,11	
	p=0,657	p=0,742	p=0,273	**p=0,076**	p=0,487	

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами.

У групі пацієнтів з ЦД 1 типу встановлено прямий кореляційний зв'язок показника «остеопротегерин» з показниками «вік» (r= 0,46; p < 0,01) та «тривалість ЦД» (r= 0,38; p < 0,05). Якщо зафіксувати змінну «тривалість ЦД», яка корелює з показником «остеопротегерин», то між показниками «остеопротегерин» та «кортизол» виявляється позитивний кореляційний зв’язок (r= 0,34; p < 0,05).

У групі пацієнтів з ЦД 2 типу також встановлено прямий кореляційний зв'язок показника «тривалість ЦД» з показниками «Остеопротегерин» (r= 0,39; p < 0,01) та обернений зв’язок з показником «С-пептид» (r= – 0,29; p < 0,05). Окрім цього, виявлено обернений зв’язок показників

«Остеопротегерін» та «С-пептид» (r= – 0,29; p < 0,05), що обумовлений впливом змінної «тривалість ЦД». При фіксації цієї змінної коефіцієнт часткової кореляції між змінними «Остеопротегерін» та «С-пептид» статистично не значущий (r= – 0,20; p = 0,170). Тобто, попередній зв'язок обумовлений впливом змінних «вік» та «тривалість ЦД».

Таблиця 4.4.6

Кореляційна матриця взаємозв'язку гормональних показників, віку, тривалості ЦД та ІМТ пацієнтів (ЦД 2 тип)

Показники	Вік	Тривалість ЦД	ІМТ	Остеопротегерин	С-пептид	Кортизол
Вік		**0,38**	0,02	0,23	-0,07	-0,15
		p=0,007	p=0,902	p=0,116	p=0,639	p=0,293
Тривалість ЦД	**0,38**		0,09	**0,39**	**-0,29**	0,17
	p=0,007		p=0,523	**p=0,005**	**p=0,045**	p=0,231
ІМТ	0,02	0,09		0,04	-0,01	0,03
	p=0,902	p=0,523		p=0,783	p=0,930	p=0,832
Остеопротегерин	0,23	**0,39**	0,04		**-0,29**	-0,06
	p=0,116	**p=0,005**	p=0,783		**p=0,043**	p=0,667
С-пептид	-0,07	**-0,29**	-0,01	**-0,29**		0,01
	p=0,639	**p=0,045**	p=0,930	**p=0,043**		p=0,959
Кортизол	-0,15	0,17	0,03	-0,06	0,01	
	p=0,293	p=0,231	p=0,832	p=0,667	p=0,959	

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами.

Графічне моделювання зв’язку між показниками «остеопротегерін», «С-пептид» та «кортизол» представлені на рис.4.4.1. для групи пацієнтів з ЦД 1 типу та на рис. 4.4.2. для групи пацієнтів з ЦД 2 типу.

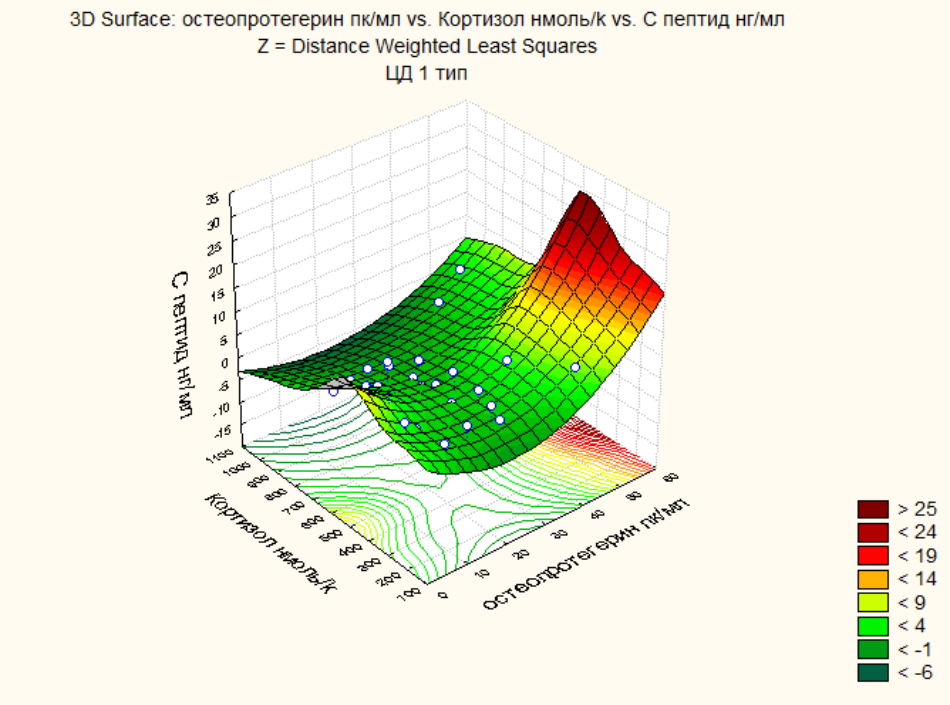


Рис. 4.4.1. Моделювання взаємозв’язку між гормональними показниками за допомогою об’ємної поверхні у пацієнтів з ЦД 1 типу

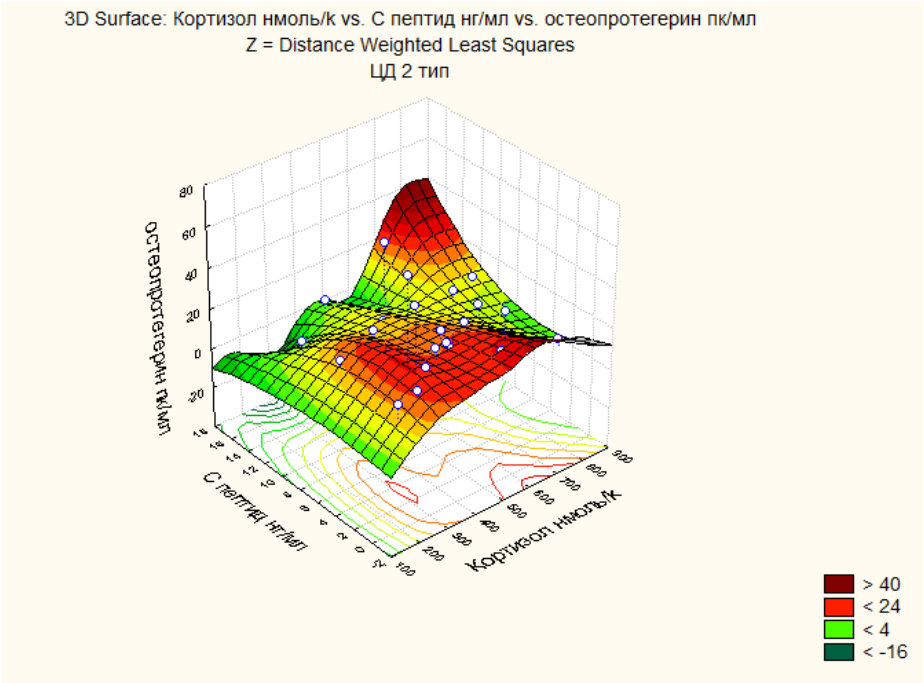


Рис. 4.4.2. Моделювання взаємозв’язку між гормональними показниками за допомогою об’ємної поверхні у пацієнтів з ЦД 2 типу

Розподіл коефіцієнтів кореляції за типом ЦД та наявністю/відсутністю артропатії представлено в табл.4.4.7 4 –4.4.8.

У пацієнтів з ЦД 1 типу та відсутньою артропатією визначено прямий кореляційний зв'язок змінних «С-пептид» та «ІМТ» ($r= 0,60$; $p < 0,05$).

Змінна «тривалість ЦД» корелює з показником «остеопротегерін» у пацієнтів з ЦД 2 типу при наявності артропатії ($r= 0,35$; $p < 0,05$).

У пацієнтів з ЦД 1 типу встановлено прямий кореляційний зв'язок між показником «креатинін» та показниками «остеопротегерин» ($r= 0,33$; $p < 0,05$) та «кортизол» ($r= 0,33$; $p < 0,05$) (табл.4.4.9). А також виявлено обернений кореляційний зв'язок між показниками «Кальцій» та «С-пептид» ($r= – 0,58$; $p < 0,001$), «СКФ» та «остеопротегерин» ($r= – 0,37$; $p < 0,05$).

У пацієнтів з ЦД 2 типу також виявлено прямий кореляційний зв'язок між показниками «креатинін» та «остеопротегерин» ($r= 0,38$; $p < 0,01$), «кортизол» та «холестерин» ($r= 0,31$; $p < 0,05$), «кортизол» та «білок у сечі» ($r= 0,36$; $p < 0,05$).

Фіксація змінної «тривалість ЦД» не змінила отриманих тенденцій.

Кореляційні зв'язки гормональних та лабораторних показників при наявності/відсутності артропатії представлені в табл. 4.4.10.- 4.4.11.

При відсутності артропатії (табл. 4.4.10) у групі пацієнтів з ЦД 1 типу встановлено прямий зв'язок показників «остеопротегерин» та «глюкоза натще» ($r= 0,61$; $p < 0,05$) і обернений зв'язок показників «остеопротегерин» та «іонізований кальцій» ($r= – 0,69$; $p < 0,05$), «С-пептид» та «кальцій» ($r= – 0,79$; $p < 0,01$). У пацієнтів з ЦД 2 типу виявлено прямий кореляційний зв'язок показників «остеопротегерин» та «НвА1с» ($r= 0,58$; $p < 0,05$), обернений – показника «С-пептид» та показників «НвА1с» ($r= – 0,60$; $p < 0,05$), «кальцій» ($r= – 0,53$; $p < 0,05$).

При наявності артропатії (табл. 4.4.11) у групі пацієнтів з ЦД 1 типу встановлено прямий зв'язок показників «кортизол» та «креатинін» ($r= 0,37$; $p < 0,05$) і обернений зв'язок показників «остеопротегерин» та «загальний білок» ($r= – 0,41$; $p < 0,05$), «С-пептид» та «кальцій» ($r= – 0,50$; $p < 0,01$). У пацієнтів з ЦД 2 типу виявлено прямий кореляційний зв'язок показників «остеопротегерин» та «креатинін» ($r= 0,34$; $p < 0,05$), «кортизол» та «холестерин» ($r= 0,39$; $p < 0,05$), «кортизол» та «білок у сечі» ($r= 0,46$; $p < 0,01$).

Таблиця 4.4.7

Кореляційні матриці взаємозв'язку гормональних показників, віку, тривалості ЦД, ІМТ залежно від наявності артропатії (ЦД 1 тип)

ЦД 1 тип і відсутня артропатія						
Correlations N=12	Вік	Тривалість ЦД	ІМТ	Остеопротегерин	С-пептид	Кортизол
Вік		**0,72**	***0,54***	0,03	0,19	0,19
		p=0,009	***p=0,067***	p=0,937	p=0,551	p=0,550
Тривалість ЦД	**0,72**		0,43	0,10	0,25	0,04
	p=0,009		p=0,167	p=0,764	p=0,436	p=0,900
ІМТ	**0,54**	0,43		-0,37	**0,60**	0,03
	p=0,067	p=0,167		p=0,231	**p=0,039**	p=0,928
Остеопротегерин	0,03	0,10	-0,37		-0,36	0,37
	p=0,937	p=0,764	p=0,231		p=0,256	p=0,230
С-пептид	0,19	0,25	**0,60**	-0,36		-0,03
	p=0,551	p=0,436	**p=0,039**	p=0,256		p=0,936
Кортизол	0,19	0,04	0,03	0,37	-0,03	
	p=0,550	p=0,900	p=0,928	p=0,230	p=0,936	

Продовження таблиці 4.4.7

ЦД 1 тип і наявна артропатія						
Correlations N=28	Вік	Тривалість ЦД	ІМТ	Остеопротегерин	С-пептид	Кортизол
Вік		**0,55**	***0,37***	0,32	-0,16	-0,17
		p=0,002	***p=0,055***	p=0,101	p=0,427	p=0,395
Тривалість ЦД	**0,55**		0,13	0,30	-0,03	-0,10
	p=0,002		p=0,517	p=0,119	p=0,867	p=0,611
ІМТ	***0,37***	0,13		0,31	0,06	0,21
	p=0,055	p=0,517		p=0,105	p=0,744	p=0,272
Остеопротегерин	0,32	0,30	0,31		-0,07	0,30
	p=0,101	p=0,119	p=0,105		p=0,720	p=0,118
С-пептид	-0,16	-0,03	0,06	-0,07		-0,15
	p=0,427	p=0,867	p=0,744	p=0,720		p=0,447
Кортизол	-0,17	-0,10	0,21	0,30	-0,15	
	p=0,395	p=0,611	p=0,272	p=0,118	p=0,447	

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами

.

Таблиця 4.4.8

Кореляційні матриці взаємозв'язку гормональних показників, віку, тривалості ЦД, ІМТ залежно від наявності артропатії (ЦД 2 тип)

ЦД 2 тип і відсутня артропатія						
Correlations N=15	Вік	Тривалість ЦД	ІМТ	Остеопротегерин	С-пептид	Кортизол
Вік		0,39	0,06	0,33	0,27	-0,25
		p=0,155	p=0,846	p=0,224	p=0,323	p=0,366
Тривалість ЦД	0,39		0,01	0,23	-0,35	0,33
	p=0,155		p=0,978	p=0,403	p=0,199	p=0,235
ІМТ	0,06	0,01		-0,28	0,15	-0,07
	p=0,846	p=0,978		p=0,305	p=0,587	p=0,799
Остеопротегерин	0,33	0,23	-0,28		***-0,49***	0,15
	p=0,224	p=0,403	p=0,305		***p=0,065***	p=0,582
С-пептид	0,27	-0,35	0,15	***-0,49***		-0,05
	p=0,323	p=0,199	p=0,587	***p=0,065***		p=0,850
Кортизол	-0,25	0,33	-0,07	0,15	-0,05	
	p=0,366	p=0,235	p=0,799	p=0,582	p=0,850	

Продовження таблиці 4.4.8

ЦД 2 тип і наявна артропатія						
Correlations N=34	Вік	Тривалість ЦД	ІМТ	Остеопротегерин	С-пептид	Кортизол
Вік		***0,34***	-0,002	0,14	-0,16	-0,13
		p=0,052	p=0,991	p=0,423	p=0,370	p=0,466
Тривалість ЦД	***0,34***		0,13	**0,35**	-0,17	0,11
	p=0,052		p=0,461	**p=0,046**	p=0,328	p=0,554
ІМТ	0,002	0,13		0,09	-0,12	0,09
	p=0,991	p=0,461		p=0,594	p=0,513	p=0,628
Остеопротегерин	0,14	**0,35**	0,09		-0,14	-0,15
	p=0,423	**p=0,046**	p=0,594		p=0,441	p=0,406
С-пептид	-0,16	-0,17	-0,12	-0,14		0,07
	p=0,370	p=0,328	p=0,513	p=0,441		p=0,693
Кортизол	-0,13	0,11	0,09	-0,15	0,07	
	p=0,466	p=0,554	p=0,628	p=0,406	p=0,693	

Примітки:r – коефіцієнт кореляції; p – статистична значимість різниці показників між групами.

Таблиця 4.4.9

Кореляційні зв'язки гормональних та лабораторних показників

Показники	Статистика	ЦД 1 тип			ЦД 2 тип		
		Остеопротегерин	С-пептид	Кортизол	Остеопротегерин	С-пептид	Кортизол
НвА1с,%	r	-0,06	-0,05	-0,11	0,21	***-0,27***	-0,10
	p	p=0,723	p=0,764	p=0,486	p=0,149	***p=0,056***	p=0,491
Глюкоза натще	r	-0,01	-0,19	0,15	-0,07	-0,04	-0,08
	p	p=0,953	p=0,237	p=0,345	p=0,637	p=0,805	p=0,564
Глюкоза після їжі	r	0,10	-0,13	0,08	0,09	-0,13	0,07
	p	p=0,526	p=0,438	p=0,622	p=0,544	p=0,383	p=0,628
холестерин	r	0,23	0,25	-0,10	0,04	-0,09	**0,31**
	p	p=0,153	p=0,125	p=0,555	p=0,790	p=0,517	**p=0,029**
креатинін	r	**0,33**	-0,16	**0,33**	**0,38**	-0,16	-0,15
	p	**p=0,037**	p=0,316	**p=0,036**	**p=0,007**	p=0,275	p=0,318
СКФ	r	**-0,37**	***0,28***	-0,14	-0,23	0,09	0,04
	p	**p=0,019**	***p=0,081***	p=0,380	p=0,106	p=0,530	p=0,789
Білок у сечі	r	0,14	-0,11	0,24	0,03	-0,19	**0,36**
	p	p=0,393	p=0,496	p=0,134	p=0,840	p=0,199	**p=0,012**

Продовження таблиці 4.4.9

Показники	Статистика	ЦД 1 тип			ЦД 2 тип		
		Остеопротегерин	С-пептид	Кортизол	Остеопротегерин	С-пептид	Кортизол
Са іонізований	r	0,05	-0,04	0,07	0,08	0,13	-0,15
	p	p=0,766	p=0,817	p=0,682	p=0,585	p=0,369	p=0,304
Са	r	0,05	**-0,58**	0,14	0,07	-0,03	0,17
	p	p=0,773	**p=0,001**	p=0,372	p=0,631	p=0,865	p=0,247
К	r	0,17	-0,24	0,09	0,13	***-0,26***	0,12
	p	p=0,302	p=0,139	p=0,564	p=0,389	***p=0,074***	p=0,397
Загальний білок	r	***-0,30***	-0,08	-0,10	-0,07	0,13	0,09
	p	***p=0,059***	p=0,618	p=0,552	p=0,651	p=0,364	p=0,546

Примітки: r – коефіцієнт кореляції; p – статистична значимість різниці показників між групами.

Таблиця 4.4.10

Кореляційні зв'язки гормональних та лабораторних показників при відсутності артропатії

Показники	Статистика	ЦД 1 тип			ЦД 2 тип		
		Остеопротегерин	С-пептид	Кортизол	Остеопротегерин	С-пептид	Кортизол
НвА1с,%	r	0,11	-0,15	-0,49	**0,58**	**-0,60**	-0,10
	p	p=0,740	p=0,640	p=0,102	**p=0,022**	**p=0,017**	p=0,728
Глюкоза натще	r	**0,61**	-0,15	0,03	0,09	-0,12	-0,16
	p	**p=0,037**	p=0,633	p=0,928	p=0,747	p=0,664	p=0,567
Глюкоза після їжі	r	0,03	-0,07	-0,18	0,04	-0,44	-0,17
	p	p=0,935	p=0,839	p=0,581	p=0,875	p=0,098	p=0,549
холестерин	r	0,15	0,26	0,08	***0,46***	-0,34	0,09
	p	p=0,631	p=0,416	p=0,812	***p=0,087***	p=0,209	p=0,739
креатинін	r	-0,21	0,15	-0,19	0,16	-0,09	0,44
	p	p=0,512	p=0,637	p=0,560	p=0,566	p=0,762	p=0,102
СКФ	r	0,14	0,25	0,50	-0,17	-0,10	-0,16
	p	p=0,666	p=0,426	p=0,097	p=0,552	p=0,721	p=0,562
Білок у сечі	r	-0,23	-0,14	0,15	-0,05	-0,09	-0,16
	p	p=0,468	p=0,657	p=0,644	p=0,861	p=0,741	p=0,563

Продовження таблиці 4.4.10

Показники	Статистика	ЦД 1 тип			ЦД 2 тип		
		Остеопротегерин	С-пептид	Кортизол	Остеопротегерин	С-пептид	Кортизол
Са іонізований	r	**-0,69**	0,18	-0,38	-0,07	0,26	0,01
	p	**p=0,013**	p=0,570	p=0,228	p=0,800	p=0,348	p=0,980
Са	r	0,19	**-0,79**	0,33	0,35	**-0,53**	0,17
	p	p=0,560	**p=0,002**	p=0,292	p=0,196	**p=0,040**	p=0,540
К	r	0,16	0,08	0,45	0,17	-0,17	0,25
	p	p=0,626	p=0,811	p=0,138	p=0,549	p=0,549	p=0,376
Загальний білок	r	0,17	-0,25	-0,45	0,002	0,34	-0,07
	p	p=0,608	p=0,428	p=0,140	p=0,990	p=0,218	p=0,813

Примітки: r – коефіцієнт кореляції; p – статистична значимість різниці показників між групами.

Таблиця 4.4.11

Кореляційні зв'язки гормональних та лабораторних показників при наявності артропатії

Показники	Статистика	ЦД 1 тип			ЦД 2 тип		
		Остеопротегерин	С-пептид	Кортизол	Остеопротегерин	С-пептид	Кортизол
НвА1с,%	r	-0,10	-0,01	-0,04	0,18	-0,12	-0,11
	p	p=0,623	p=0,965	p=0,857	p=0,301	p=0,492	p=0,551
Глюкоза натще	r	-0,19	-0,21	0,21	0,07	-0,12	-0,01
	p	p=0,332	p=0,277	p=0,281	p=0,675	p=0,490	p=0,935
Глюкоза після їжі	r	0,12	-0,16	0,15	0,19	-0,04	0,18
	p	p=0,528	p=0,414	p=0,458	p=0,295	p=0,844	p=0,317
холестерин	r	0,22	0,27	-0,19	0,03	-0,04	**0,39**
	p	p=0,270	p=0,166	p=0,332	p=0,847	p=0,843	**p=0,022**
креатинін	r	0,27	-0,22	**0,37**	**0,34**	-0,12	***-0,31***
	p	p=0,171	p=0,251	**p=0,051**	**p=0,051**	p=0,515	***p=0,073***
СКФ	r	***-0,36***	0,29	-0,28	-0,13	0,08	0,15
	p	***p=0,063***	p=0,135	p=0,155	p=0,448	p=0,644	p=0,386
Білок у сечі	r	0,26	-0,08	0,29	-0,06	-0,18	**0,46**
	p	p=0,183	p=0,668	p=0,129	p=0,744	p=0,301	**p=0,006**

Продовження таблиці 4.4.11

Показники	Статистика	ЦД 1 тип			ЦД 2 тип		
		Остеопротегерин	С-пептид	Кортизол	Остеопротегерин	С-пептид	Кортизол
Са іонізований	r	-0,07	-0,13	0,17	0,06	0,17	-0,19
	p	p=0,738	p=0,516	p=0,401	p=0,718	p=0,347	p=0,274
Са	r	-0,19	**-0,50**	0,07	-0,01	0,13	0,18
	p	p=0,329	**p=0,007**	p=0,705	p=0,934	p=0,457	p=0,311
К	r	-0,02	***-0,36***	0,002	0,06	-0,27	0,09
	p	p=0,911	***p=0,060***	p=0,996	p=0,716	p=0,118	p=0,606
Загальний білок	r	**-0,41**	0,02	0,03	-0,07	-0,01	0,17
	p	**p=0,030**	p=0,920	p=0,893	p=0,700	p=0,974	p=0,330

Примітки: r – коефіцієнт кореляції; p – статистична значимість різниці показників між групами.

4.5. Вміст олігоматриксного протеїну хряща як маркера руйнування хрящової тканини

В даний час вивчаються біомаркери, які дозволять кількісно оцінити ремоделювання суглоба і прогресування захворювання. Велике значення мають, як правило, молекули або молекулярні фрагменти, які присутні в хрящі, кістках і синовіальній оболонці, Вони можуть бути специфічні для одного типу суглобової тканини або бути спільними для всіх. У зв'язку з цим, все більшу зацікавленість до застосування в практиці виявляють до використання нового маркера ураження хряща - олігомірного матриксного протеїну хряща (Cartilage Oligomeric Matrix Protein - COMP). На теперішній час доведено, що рівень COMP в сироватці крові корелює з тяжкістю деградації хряща і є потенційним прогностичним маркером при запальних захворюваннях суглобів [313, 335, 345]. Результати досліджень також демонструють зв'язок підвищеного рівня COMP в сироватці з прогресуванням деструкції суглобового хряща, що спостерігається при моніторингу радіографічним методом [65]. COMP, який також називають тромбоспондином 5 (TSP 5), відносять до не колагенових глікопротеїнів (кальцій-зв'язуючий білок), який має велику молекулярну масу (> 500 кДа), він присутній у позаклітинному матриксі хрящів суглобів, носа і трахеї.

Інтактний COPM зв'язує колаген I, II, IX типу і, було висловлено припущення, що молекули COMP відіграють важливу роль в підтримці властивостей і цілісності колагенової сітки. COMP переважно виявляється в тканинах хряща; в значно меншій кількості протеїн присутній у зв'язках, меніску і синовіальній мембрані. Молекули COMP зв'язують між собою колагенові волокна, стабілізуючи колагенову мережу тканини хряща [430].

Крім того, COMP може виконувати функції зберігання і доставки гідрофобних молекул клітинного сигналінгу, таких як вітамін D. Значущість COMP в нормальному розвитку і функціонування хряща була підкреслена

відкриттям мутацій в гені COMP, що призводить до псевдохондроплазії і деяких форм множинної епіфізарної дисплазії. [429]. При захворюваннях, які супроводжуються пошкодженням хряща, матриксні протеїни потрапляють у синовіальну рідину і потім в кров ще до морфологічно вираженого руйнування хряща [430]. Дослідження останніх років показали, що виявлення підвищених концентрацій COMP є більш чутливим методом діагностики хрящової деструкції, ніж рентгенологічні зміни.

Таким чином, олігомірний матриксний протеїн хряща є раннім і перспективним маркером ремоделювання суглобового хряща.

Метою нашого дослідження було дослідити рівень COMP у сироватці крові хворих на ЦД 1 та 2 типу з артропатіями та визначити взаємозв'язок з функціональними індексами, які характеризують клінічні прояви ураження суглобів у хворих на цукровий діабет.

У дослідженні прийняло участь 87 пацієнтів (33 чоловіка та 53 жінки). Хворі були розподілені на дві групи в залежності від типу ЦД. Так, з ЦД 1 типу було 42 осіб (20 чоловіків та 22 жінки), з ЦД 2 типу –45 хворих (15 чоловіків та 30жінок). Таким чином, у групі пацієнтів з ЦД 1 типу виявлено рівномірний розподіл за статтю ($t=1,36$; $p > 0,1$), а у групі пацієнтів з ЦД 2 типу переважають жінки ($t=3,8$; $p < 0,001$). Середнє значення віку пацієнтів та їх ІМТ очікувано значимо нижче, ніж у групі пацієнтів з ЦД 2 типу ($p < 0,001$). У даній вибірці середній ІМТ вищий у групі пацієнтів з ЦД 2 типу, ніж у групі пацієнтів з ЦД 1 типу на 24,2 % ($t=10.5$; $p =0.001$). За тривалістю ЦД групи статистично не відрізнялись ($p > 0,07$). Відмінностей за вивченими показниками за статтю не виявлено ($p > 0,2$).

Діабетичну артропатію виявлено у 33 (78 %) обстежених хворих на ЦД 1 типу. У переважній більшості (28 хворих) скарги були на болі у суглобах верхніх кінцівок. У 10 осіб суглобів кисті, у 15 –суглобів кисті та плечового суглобу, у 8 –поєднання суглобів кисті та колінних або кульшових суглобів. У хворих на ЦД 2 типу ураження суглобів діагностовано у 36 (80%) хворих. У переважної більшості з них (30 осіб) скарги були на болі в суглобах кисті

та одному великому суглобі (плечовому -10, колінному-7, кульшовому 3). Болі були симетричними з обох боків. При обстеженні зовнішніх ознак запального процесу не виявлено, температура навколосуглобових тканин не відрізнялася від норми. Тривалість діабетичної артропатії була від 1 до10 років.

При порівнянні середніх показників встановлено вірогідне підвищення всіх функціональних індексів у хворих з діабетасоційованими остеоартритами. Так, показник ВАШ, який відображає інтенсивність болю був вірогідно вищим як у хворих на ЦД 1(t=-6, p=0,001), так і 2 типу (t=-6,9, p=0,001). Це свідчить про вираженість больового синдрому у хворих з ураженнями суглобів в порівнянні з хворими на ЦД без артропатій. Больовий синдром у хворих на ЦД іноді важко віддиференціювати, адже хворі з артропатіями, як правило, мають інші ускладнення цукрового діабету, такі як полінейропатія, ангіопатія, клінічним симптом яких, теж може бути больовий синдром. Тому контрольною групою для пацієнтів з артропатіями слугували хворі на ЦД без ураження суглобів, але які не відрізнялись по наявності інших ускладнень ЦД. Отже, за таких умов нашого дослідження, ми можемо стверджувати, що саме артропатія призводить до вірогідно вищого больового синдрому у обстежених нами хворих.

Індекс Ленкена вважається найбіш надійним в оцінці тяжкості порушення функцій великих суглобів. Ми отримали вірогідні зміни у хворих з артропатіями при обох типах захворювання (t=--5,5, p=0,001)- у хворих на ЦД 1 типу, (t=-6,9, p=0,001) - у хворих на ЦД 2 типу (таб. 4.5.1)

Індекс WOMAK дає можливість оцінити функціональний стан суглобів, який теж вірогідно був гіршим у хворих з ураженнями суглобів при обох типах захворювання (t= –5,4, p=0,001); (t= –7,8, p=0,001) – відповідно.

Маркер деструкцій хрящової тканини - був вірогідно вищим у хворих з артропатіямии при обох типах захворювання в порівнянні з хворими на ЦД без захворювання суглобів (t= –7,1, p=0,001); (t= –5,7, p=0,001) відповідно.

Таблиця 4.5.1

Порівняння середніх значень вивчених показників залежно від типу ЦД та наявності пртропатії (M± m)

ЦД	Показники	артропатія		t	p
		відсутня n=9	наявна n=33		
ЦД 1 тип	І-с Лекена	8,1 ± 1,2	15,2 ± 0,5	-5,5	0,001
	ВАШ	2,1 ± 0,5	5,9 ± 0,3	-6,0	0,001
	WOMAK	30,3 ± 3,5	52,4 ± 2,1	-5,4	0,001
	COMP, нг/мл	12,5 ± 0,7	25,2 ± 1,6	-7,1	0,001
		артропатія		t	p
		відсутня n=9	наявна n=36		
ЦД 2 тип	И-с Лекена	7,7 ± 0,9	14,5 ± 0,4	-6,9	0,001
	ВАШ	2,3 ± 0,3	4,9 ± 0,4	-5,3	0,001
	WOMAK	25,2 ± 2,3	48,6 ± 1,9	-7,8	0,001
	COMP, нг/мл	13,4 ± 1,1	22,4 ± 1,1	-5,7	0,001

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами з наявною та відсутньою артропатіями.

Ми проаналізували як вищевказані показники змінюються в залежності від стадії артропатії (таб.4.5.2). Середні показники олігомірного мтриксного білку хряща вірогідно збільшуються з прогресуванням ураження та кількістю задіяних в запальний процес суглобів.

Таблиця 4.5.2

Порівняння середніх значень показників залежно від стадій артропатії та типа ЦД (M ±m)

Стадії артропатії	І-с Лекена		ВАШ		WOMAK		COMP, нг/мл	
	n	M ±m	n	M ±m	n	M ±m	n	M ±m
ЦД 1 тип	42	13,7 ± 0,7	42	5,1 ± 0,4	42	47,7 ± 2,3	42	22,5 ± 1,5
відсутня артропатія	9	8,1 ± 1,2	9	2,1 ± 0,5	9	30,3 ± 3,5	9	12,5 ± 0,7
1 стадія	10	13,0 ± 0,7	10	3,9 ± 0,4	10	44,9 ± 3,4	10	18,1 ± 1,5
2 стадія	15	15,3 ± 0,8	15	6,0 ± 0,3	15	54,0 ± 3,0	15	24,5 ± 2,1
3 стадія	8	18,0 ± 0,9	8	8,1 ± 0,2	8	58,9 ± 4,0	8	35,2 ± 2,6
ЦД 2 тип	45	13,1 ± 0,6	45	4,4 ± 0,3	45	43,9 ± 2,1	45	20,6 ± 1,1
відсутня артропатія	9	7,7 ± 0,9	9	2,3 ± 0,3	9	25,2 ± 2,3	9	13,4 ± 1,1
1 стадія	12	12,3 ± 0,3	12	2,8 ± 0,4	12	37,9 ± 2,2	12	17,5 ± 0,8
2 стадія	20	15,2 ± 0,6	20	5,6 ± 0,3	20	51,7 ± 1,8	20	23,1 ± 1,1
3 стадія	4	17,5 ± 0,9	4	8,0 ± 0,6	4	64,8 ± 0,2	4	33,2 ± 4,4

Ми бачимо вірогідне підвищення даного показника з кожною стадією артропатії (t = -3,4, p=0,005;. t =-2,4, p=0,0023; t = -3,2, p=0,006) у хворих на ЦД 1 типу. У хворих на цукровий діабет 2 типу вірогідні зміни виявлені між відсутністю артропатії та її 1 стадією та (t =-3,4, p=0,001) між 1 та 2 стадіями (t =-4,1, p=0,001); достовірних змін між 2 та 3 стадіями не виявлено (t =-2,2, p=0,0101); t = -3,2, p=0,006) Таким чином, олігомірний матриксний білок хряща може бути використаний в діагностиці діабетасоційованих остеоартритів, а його рівень відображати наявність та ступінь порушення ремодулятивних процесів хрящової тканини (табл.4.5.3)

Ідекс Лекена вірогідно збільшувався з прогресуванням артропатії у хворих на ЦД 1 типу, (t = -3,6, p=0,003-; t = -2,2, p=0,0036; t = -2,4, p=0,003 – відповідно), тоді як у хворих на ЦД 2 типу вірогідні зміни були виявлені у хворих між відсутністю захворювання суглобів та 1 стадією артропатії t = -4,9, p=0,001 та між хворими з 1 та 2 стадією ураження суглобів t= -4,5, p=0,001;, тоді як достовірних змін в величині Індексу Лекена між 2 та 3 стадією артропатій встановлено не було (t=-2,2, p=0,068).

Вираженість больвого синдрому, оцінена за анкетою ВАШ, вірогідно зростала із підвищенням стадії артропатії у хворих на ЦД обох типів. Так, у хворих на ЦД 1 типу достовірні зміни були встановлені між всіма стадіями артропатії (t = -2,7, p=0,016 ; t = -4,3, p=0,001; t = -5,6, p=0,001), у хворих на ЦД 2 типу між групою з відсутністю змін у суглобах та 1 стадією артропатії вірогідних змін не виявлено (t = -0,8, p=0,428) між 1 та 2, 2 та 3 стадіями встановлено вірогідні відмінності (t = -5,8, p=0,001; t = -7,1 p=0,001) відповідно. Тобто, у хворих на ЦД 2 типу больовий синдром був значно сильніший з вираженими змінами в суглобах.

Таблиця 4.5.3

Статистичні відмінності середніх значень показників при різних стадіях артропатії та типу ЦД

Показники	ЦД 1 тип						ЦД 2 тип					
Артропатія	Відсутня/1 ст		1 ст/2 ст		2 ст/3 ст		Відсутня/1 ст		1 ст/2ст		2 ст/3 ст	
	t	p	t	p	t	p	t	p	t	p	t	p
И-с Лекена	-3,6	0,003	-2,2	0,036	-2,4	0,030	-4,9	0,001	-4,5	0,001	-2,2	0,068
ВАШ	-2,7	0,016	-4,3	0,001	-5,6	0,001	-0,8	0,428	-5,8	0,001	-3,8	0,015
WOMAK	-3,0	0,009	-2,0	0,061	-1,0	0,351	-4,0	0,001	-4,9	0,001	-7,1	0,001
COMP	-3,4	0,005	-2,4	0,023	-3,2	0,006	-3,0	0,010	-4,1	0,001	-2,2	0,101

Примітка. p – вірогідність змін між групами з різними стадіями артропатій

Функціональні можливості хворого та якість життя оцінювали за шкалою WOMAK. У хворих на ЦД 1 типу вірогідні зміни встановлені тільки між групами пацієнтів без артропатії та з її 1 стадією (t = -2,3, p=0,009), між 1 та 2 стадіями, а також між 2 та 3 стадією вірогідних змін не виявлено (t = -2,0, p=0,061; t = -1,0, p=0,351) – відповідно, тоді як у хворих з ЦД 2 типу із збільшенням стадії артропатії вірогідно погіршувались і функціональні можливості хворого (t = -4,0, p=0,001; t = -4,9, p=0,001, t = -7,1 p=0,001).

Ми провели кореляційний аналіз між наявністю артропатії та вивченими показниками. Було встановлено пряму кореляційну залежність між наявністю артропатії та рівнем COMP (r =0,76, p =0,001). Крім того сильної сили прямий кореляційний зв'язок був виявлений між наявністю артропатії та індексом Лекена (r =0,76, p =0,001), шкалою ВАШ (r =0,88, p =0,001) та WOMAK (r =0,88, p =0,001) (таб.4.5.4).

Таблиця 4.5.4

Кореляційний аналіз між наявністю артропатії та вивченими показниками

	ЦД 1 тип				ЦД 2 тип			
Показники	n	r	t	p	n	r	t	p
І-с Лекена	42	0,76	7,41	0,001	45	0,79	8,46	0,001
ВАШ	42	0,88	12,01	0,001	45	0,82	9,24	0,001
WOMAK	42	0,70	6,18	0,001	45	0,87	11,37	0,001
COMP	42	0,85	10,29	0,001	45	0,79	8,41	0,001

Примітка: r – коефіцієнт кореляції Спірмана; p – вірогідність змін між групами з ЦД 1 та ЦД 2 типу

Таким чином, діабетична артропатія є розповсюдженим ускладненням цукрового діабету, близько 80 % хворих на ЦД обох типів, за нашими даними, мають ураження суглобів. Хоча в літературі до теперішнього часу дані стосовно розповсюдженості артропатій надзвичайно різняться [318, 383]. Аналізуючи локалізацію артропатії, як у хворих на ЦД 1, так і у хворих на ЦД 2 типу, переважають суглоби верхніх кінцівок. Хоча, як відомо, особливо з віком, страждають переважно великі опорні суглоби, і саме, механічне навантаження є провокуючим та ініціюючим фактором, що призводить до неспецифічного запалення, запуску каскаду реакцій, які призводять до синтезу металопротеаз, порушенню ремоделювання хрящової тканини та розвитку дегенеративних змін в суглобах [214, 474]. У хворих на ЦД, як 1 так і 2 типу, незалежно від ІМТ, тривалості та компенсації захворювання в патологічний процес переважно включаються суглоби верхніх кінцівок. І це доводить, що саме для цієї категорії хворих характерний метаболічний фенотип остеоартриту, де основними пусковими факторами є саме метаболічні порушення, які характерні для цукрового діабету – глюкозотоксичність, інсулінорезистентість, дерегуляція інсулінових рецептрорів на мембрані хондроцитів.

За нашими даними, підвищення вмісту в сироватці крові COMP, виявлено у хворих з артропатіями при ЦД обох типів, отже порушення ремоделювання відбувається, як за умов недостатності інсуліну, так іпри інсулінорезистентності. Підвищення рівня COMP у даної категорії хворих свідчить про порушення ремоделювання хрящової тканини з превалюванням процесів деградації. Встановлено, що процес руйнування підвищується зі збільшенням стадії артропатії та збільшенням кількості суглобів, задіяних в патологічний процес. Збільшення рівня маркеру деградації хряща супроводжувалось більш явною клінічною симптоматикою, а саме погіршенням функціональних можливостей хворих, збільшенням больового синдрому, збільшенням часу вранішньої скутості. Отримані прямі позитивні кореляційні зв’язки між рівнем COMP та кількістю балів, отриманих при

аналізі стандартних опитувальників, які відображають активність та тяжкість ураження суглобів у хворих на цукровий діабетю Таким чином, підвищення рівня COMP у хворих з артропатіями при ЦД обох типів свідчить про руйнування хряща, а його рівень відображає вираженість клінічних симптомів діабетасоційованих остеоартритів.

4.6. Ревматологічна характеристика хворих з діабетичними артропатіями

При ЦД зустрічаються специфічні ревматичні синдроми типу діабетичної артропатії кисті, нейроостеоартропатії, діабетичної аміотрофії, які не отримали детальної ревматологічної оцінки [17]. При цих синдромах не описана рентгенологічна характеристика уражень кистей і стоп, не дана оцінка імунологічних порушень, а також не визначена залежність їх від типу ЦД і характеру уражень суглобів. Актуальною залишається проблема асоціації поширених ревматичних захворювань, таких як РА, остеоартроз і остеопороз з ЦД. Дане питання до теперішнього часу практично не вивчене. У той же час, вивчення даних взаємообтяжуючих асоційованих патологічних станів необхідне для розробки схем раціональної терапії хворих, які страждають від поєднаної патології.

Метою нашого дослідження була оцінка біохімічних ревматологічних показників у хворих на ЦД 1 та 2 типу з діабетасоційованими остеоартритами.

У дослідженні прийняло участь 105 пацієнтів, які знаходились на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

В залежності від типу ЦД хворі були розподілені на дві групи- 45 пацієнтів були з ЦД 1 типу (14 чоловіків та 31 жінка), з ЦД 2 типу – 60 пацієнтів (19 чоловіків та 41 жінка). За статтю групи пацієнтів з ЦД 1 та 2

типу статистично не відрізнялись (p > 0,9), але в кожній групі достовірно переважали жінки (p < 0,001).

В табл.4.6.1 представлені характеристики вибірки за віком та тривалістю перебігу ЦД. Середнє значення віку пацієнтів та їх індекс маси тіла (ІМТ) очікувано значимо нижче, ніж у групі пацієнтів з ЦД 2 типу (p < 0,001). Тривалість перебігу ЦД нижча у групі пацієнтів з ЦД 2 типу (p > 0,001). Відмінностей за вивченими показниками за статтю не виявлено (p > 0,4).

Таблиця 4.6.1

Характеристика обстежених хворих

Групи	n (%)	вік			тривалість ЦД		
		M	σ	m	M	σ	m
ЦД 1 тип	45	37,7	8,5	1,3	21,1	8,9	1,3
чоловіки	14 (31,1 %)	39,3	8,7	2,3	20,6	9,2	2,5
жінки	33 (68,9 %)	36,9	8,5	1,5	21,4	8,9	1,6
ЦД 2 тип	60	61,3	7,7	1,0	13,1	7,2	0,9
чоловіки	19 (31,7 %)	61,3	7,4	1,7	12,9	8,3	1,9
жінки	41 (68,3 %)	61,3	8,0	1,2	13,2	6,8	1,1
Обидві групи	105	51,2	14,2	1,4	16,6	8,9	0,9
Статистика							
тип ЦД		t=14,6; p = 0,001			t=4,9; p = 0,001		
чоловіки/жінки ЦД 1 тип		t=0,8; p = 0,405			t=0,2; p = 0,810		
чоловіки/жінки ЦД 2 тип		t=0,04; p = 0,970			t=0,2; p = 0,873		

Примітка. p – вірогідність змін між групами чоловіків та жінок залежно від типу ЦД

У 105 обстежених пацієнтів артропатія була наявна у 77 (26,7%), у 28 (73,3 %) хворих дане ускладнення не діагностувалось.

В табл. 4.6.2 представлено розподіл пацієнтів за типом ЦД, статтю та наявністю артропатії. У групі пацієнтів з ЦД 1 типу артропатія виявлена у 64,4 ± 7,1 % хворих, у групі пацієнтів з ЦД 2 типу – у 80,0 ± 5,2 % (t=1,8; p = 0,07). При дисперсному аналізі встановлено, що у чоловіків та жінок однакові шанси на розвиток артропатії у обох групах з ЦД (p > 0,5).

Таблиця 4.6.2

Розподіл пацієнтів за типом ЦД, статтю на та наявністю артропатії (M±m)

ЦД	Стать	Дані	Артропатія	
			відсутня	наявна
1 тип (χ^2= 0,0002; p=0,988)	чоловіки	Абс.	5	9
		%	35,7 ± 12,8	64,3 ± 12,8
	жінки	Абс.	11	20
		%	35,5 ± 8,6	64,5 ± 8,6
	Обидві групи	Абс.	16	29
		%	35,6 ± 7,1	64,4 ± 7,1
2 тип (χ^2= 0,02; p=0,889)	чоловіки	Абс.	4	15
		%	21,1 ± 9,4	79,0 ± 9,3
	жінки	Абс.	8	33
		%	19,5 ± 6,2	80,5 ± 6,2
	Обидві групи	Абс.	12	48
		%	20,0 ± 5,2	80,0 ± 5,2
Обидві групи (χ^2= 0,01; p=0,924)	чоловіки	Абс.	9	24
		%	27,3 ± 7,8	72,7 ± 7,8
	жінки	Абс.	19	53
		%	26,4 ± 5,2	73,6 ± 5,2
	Обидві групи	Абс.	28	77
		%	26,7 ± 4,3	73,3 ± 4,3

Примітки: χ^2 – критерій узгодженості Пірсона; p – вірогідність змін між групами.

У групі пацієнтів з ЦД 2 типу рівень сечової кислоти (СК) та рівень глобулінів у крові достовірно вищі, ніж у групі пацієнтів з ЦД 1 типу (табл. 4.6.3.). Вважають, що захворювання, обумовлені пуриновим дисметаболізмом (подагра, уратний літіаз та ін.), схожі до ускладнень у хворих на ЦД 2 типу. В наш час гіперурикемія визнана одним з найважливіших компонентів метаболічних розладів, її розглядають як ймовірний предиктор ЦД2 типу, а також як один з чинників в патогенезі ендотеліальної дисфункції і гіперактивації симпато-адреналової системи. Також у групі пацієнтів з ЦД 2 типу виявлено вищий рівень ревматоїдного фактору та С-реактивного білка (при позитивній пробі). За іншими лабораторними показниками, в т.ч. антистрептолізином, статистичних відмінностей не виявлено. Ревматоїдний фатор (РФ) (ауто антитіла IgM, а також IgA та IgG класів, які реагують із Fc-фрагментом IgG) є стандартним імунологічним маркером захворювання суглобів. Ревматоїдним фактором називають сукупність аномальних антитіл (імуноглобулінів), які виробляються клітинами внутрішньосуглобової оболонки і синовіальної рідини суглобів. Отже, хворі на ЦД 2 типу мають більш виражені запальні зміни, у тому числі синовіти, які призводять до підвищення даного показника. За фізико-хімічними властивостями і специфічними особливостями пентамера його можна вважати вектором, який здатен активувати функції всіх клітин сполучної тканини і безпосередньо здійснювати біологічну функцію запалення [21].

Таблиця 4.6.3

Порівняння середніх значень клініко-лабораторних показників у групах пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу (t-test)

Показники	ЦД 1 тип			ЦД 2 тип			t	p
	M	m	σ	M	m	σ		
HbA1c,%	7,99	0,15	1,01	8,04	0,13	1,02	0,28	0,780
Білірубін загальний, мкмоль/л	10,86	1,31	3,92	10,10	1,04	4,87	0,41	0,683
Білірубін прямий, мкмоль/л	3,32	0,57	1,61	3,09	0,46	2,16	0,28	0,785
Білірубін непрямий, мкмоль/л	8,35	0,75	2,11	7,00	0,73	3,41	1,04	0,307
Аланінамінотрансфераза, ОД/л	20,80	3,92	13,01	28,70	3,56	17,46	1,33	0,191
Аспартатамінотрансефраза, ОД/л	19,22	1,48	4,90	25,59	3,37	16,51	1,25	0,221
Лужна фосфатаз,а ОД/л	91,11	19,80	59,40	66,72	3,62	17,34	1,82	0,079
Гамма-глутамінтрансфераза, ОД/л	41,55	14,84	41,96	35,81	4,52	21,67	0,50	0,621
Креатинін, мкмоль/л	90,00	32,08	55,57	84,20	17,37	49,12	0,17	0,869
Сечовина,ммоль/л	10,65	6,43	11,13	7,08	1,39	3,68	0,80	0,444
Сечова кислота, ммоль/л	**251,43**	14,11	93,58	**336,62**	13,06	101,14	**4,38**	**0,001**
Загальний білок, г/л	70,03	1,09	5,68	68,91	0,84	4,97	0,83	0,411

Продовження таблиці 4.6.3

Показники	ЦД 1 тип			ЦД 2 тип			t	p
	M	m	σ	M	m	σ		
Альбуміни, г/л	56,78	2,89	12,60	56,27	1,60	5,98	0,14	0,890
Глобулін,и г/л	**39,76**	1,14	**4,98**	**43,73**	1,60	**5,98**	**2,08**	**0,046**
Коефіцієнт Албуміни/Глобуліни	1,55	0,08	0,37	1,32	0,09	0,32	1,84	0,075
Антистрептолізин, ОД/мл	196,90	57,39	151,85	113,21	34,74	104,21	1,31	0,212
Ревмофактор, мОД/мл	**9,04**	0,70	2,23	**11,24**	0,74	3,04	**1,98**	**0,058**
С- реактивний білок, мг/л	**5,03**	1,90	7,85	**14,96**	3,55	20,09	**1,95**	**0,057**

Примітка. p – вірогідність змін між групами хворих на ЦД 1 та ЦД 2 типу

Також за допомогою дисперсного аналізу ми проаналізували можливий вплив типу діабету на ревматологічні показники. При вивченні ізольованого впливу типу ЦД було встановлено, що саме 2 тип має достовірний вплив на варіативність показників РФ, СРБ, сечової кислоти, глобулінів і складає відповідно 13,6±3,5 % ($p < 0,05$), 7,5±1,9 % ($p < 0,05$), 15,8±0,8 % ($p < 0,01$) та 12,2 ±2,8 % ($p < 0,05$) їх загальної дисперсії.

Для виявлення можливого зв'язку показників ревматоїдного профілю та артропатії були побудовані таблиці спряженості для таких показників, як антистрептолізин, ревматоїдний фактор та С-реактивний білок. Не виявлено достовірного зв'язку між наявністю/відсутністю артропатії та градаціями показників «антистрептолізин», «ревматоїдний фактор» ($p > 0,1$), що, можливо, обумовлено малим розміром вибірки для даних пропорцій.

Результати, отримані при проведенні дослідження розподілу пацієнтів за градаціями С-реактивного білка та артропатій мають достатню потужність статистичного дослідження для групи пацієнтів з ЦД 2 типу (табл.4.6.4). Встановлено, що у 88,9 ± 10,5 % хворих без артропатії тест на СРБ дав негативний результат, в той час, як у 80,0 ± 6,3 % хворих з артропатіями тест був позитивний.

Більш детальний аналіз дозволив визначити, що частка хворих з позитивним тестом на СРБ зростає з прогресуванням артропатії ($r=0,51$; $p < 0,001$) (рис.4.6.1) Так, при 1-й стадії артропатії реакція на СРБ була позитивною у 66,7 ± 27,2 % хворих, при 2-й – у 76,9 ± 8,3 %, при 3-й – у 90,9±8,7 %. Також встановлені встановлені відмінності між частками пацієнтів з позитивним СРБ при відсутності артропатії (11,1 ± 10,5 %) та 2-ю ($t=4,7$; $p < 0,001$) і 3-ю ($t=5,6$; $p < 0,001$) стадіями артропатії. Частки пацієнтів

з відсутністю артропатії та 1-ю стадією статистично не відрізняються (t=1,6; p > 0,1).

Таблиця 4.6.4

Розподіл пацієнтів з цукровим діабетом за градаціями С-реактивного білка та наявністю/відсутністю артропатії (P±m)

ЦД	Артропатія	Дані	С-реактивний білок	
			негативний	позитивний
1 тип (χ^2= 0,05; p=0.828)	відсутня	Абс.	8	5
		%	61,5 ± 13,5	38,5 ± 13,5
	наявна	Абс.	13	12
		%	52,0 ± 10,0	48,0 ± 10,0
	Обидві групи	Абс.	21	17
		%	55,3 ± 8,1	44,7 ± 8,1
2 тип (χ^2= 12,9; p=0.001)	відсутня	Абс.	8	1
		%	88,9 ± 10,5	11,1 ± 10,5
	наявна	Абс.	8	32
		%	20,0 ± 6,3	80,0 ± 6,3
	Обидві групи	Абс.	16	33
		%	32,7 ± 6,7	67,4 ± 6,7

Примітки: χ^2 – критерій узгодженості Пірсона; p – вірогідність змін між групами.

Статистичного підтвердження зростання середніх значень кількісних показників ревматоїдного профілю при зростанні стадії артропатії не виявлено.

Встановлено підвищення середнього рівня сечової кислоти з підвищенням стадії артропатії, як у групі пацієнтів з ЦД 1 типу (F=4.4; p =0.009), так і у групі з ЦД 2 типу (F=17.9; p <0.001). Дані середніх рівнів

сечової кислоти залежно від типу ЦД та стадії артропатії наведені в табл. 4.6.5

Рисунок 4.6.1. Розподіл хворих з ЦД 2 типу за результатами тесту на СРБ та стадіями артропатії, %

Таблиця 4.6.5

Розподіл середнього рівня сечової кислоти за типом цукрового діабету та стадією артропатії

ЦД	стадії артропатії	Сечова кислота				
		Середнє	Похибка	-95,00%	+95,00%	N
1 тип	відсутня	210,00	19,62	171,06	248,94	16
	1 стадія	234,92	21,76	191,73	278,12	13
	2 стадія	299,31	21,76	256,11	342,51	13
	3 стадія	379,00	55,48	268,87	489,13	2
2 тип	відсутня	223,75	22,65	178,79	268,71	12
	1 стадія	296,40	35,09	226,75	366,05	5
	2 стадія	347,75	13,87	320,22	375,28	32
	3 стадія	445,64	23,66	398,68	492,60	11

У хворих на ЦД 1 типу виявлено статистично достовірні відмінності середнього рівня СК при наявності/відсутності артропатії (t=2,8; p=0,008). У пацієнтів з відсутністю артропатії та 1-ю стадією артропатії (t=0,97; p=0,342), 1-ю та 2-ю (t=1,7; p=0,110), а також 2-ю та 3-ю стадіями (t=1,4; p=0,477) достовірних відмінностей середніх значень СК не виявлено. Проте виявлено відмінності у пацієнтів з 1-ю та 3-ю стадіями (t=2,3; p=0,039).

При ЦД 2 типу також виявлено статистично достовірні відмінності середнього рівня СК при наявності/відсутності артропатії (t=5,2; p<0,001). Середні значення СК при відсутності артропатії та 1-й стадії статистично не відрізняються (t=1,7; p=0,107). Відмінності виявлені при 1-й і 2-й стадіях (t=2,2; p=0,038) та 2-й і 3-й стадіях (t=11,1; p=0,023) (рис. 4.5.2)

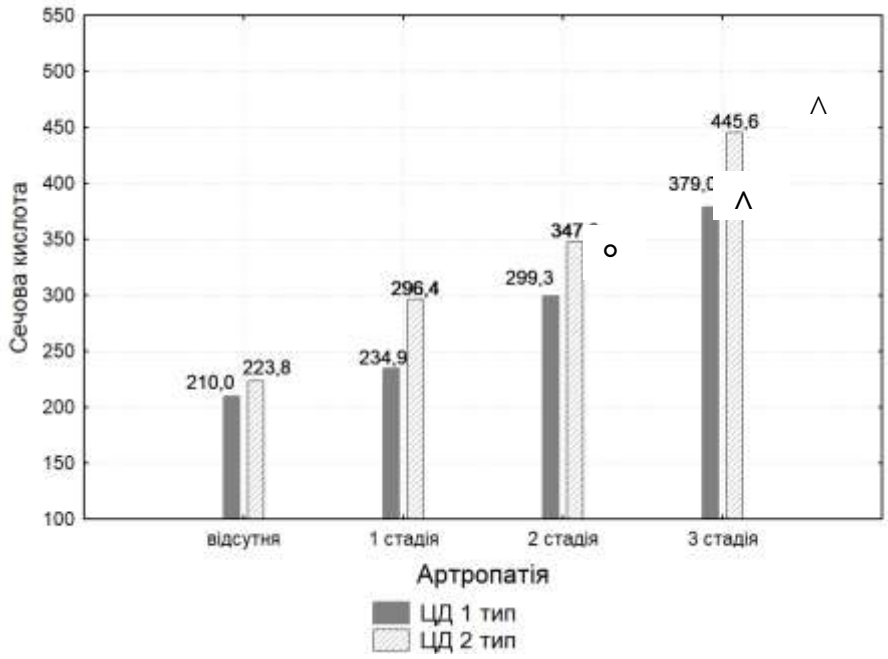


Рисунок 4.5.2 Розподіл середнього рівня сечової кислоти за типом цукрового діабету та стадією артропатії

Примітки: ° – p<0,05 – порівняння між показниками груп з артропатією 1та 2 стадіями; ^ – p<0,05 – порівняння між показниками груп з 2 та 3 стадіями артропатії.

Якщо тип діабету має вплив на дисперсію показника «сечова кислота» 15,8±0,8 % при його ізольованій дії ($p < 0,01$), то стадії артропатії при ЦД 1 типу мають влив 24,8±2,7 % ($p < 0,01$), а при ЦД 2 типу вдвічі більший – 49,0±2,7 % ($p < 0,01$).

Встановлено достовірний прямий кореляційний зв'язок показників «СК» та «артропатія» у загальній групі дослідження ($r=0,45$; $p <0,001$) і у групі з ЦД 2 типу ($r=0,43$; $p =0,001$). (табл.4.6.6).

Таблиця 4.6.6

Взаємозв'язок стадій артропатії та градацій показника «сечова кислота» (кореляційний аналіз Спірмена)

Групи	n	r	t	p-level
загальна група	104	0,45	5,02	0,001
ЦД 1 тип	44	0,25	1,69	0,099
ЦД 2 тип	60	0,43	3,59	0,001

Примітки: r – коефіцієнт кореляції Спірмана p – вірогідність змін в загальній групі та залежно від типу ЦД.

Отже, саме підвищення сечової кислоти у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу з артропатіями є найбільш чутливим діагностичним маркером ураження суглобів.

4.7. Маркери обміну сполучної тканини у хворих з діабетичними артропатіями

Ми також вивчили показники, що відображають синтетичну і катаболічну фази метаболізму основних компонентів сполучної тканини - колагену і глікозаміногліканів. Достовірні зміни у пацієнтів з ЦД і

артропатією були виявлені за наступними показниками - колагеназою і вільним гідроксипроліном.

При аналізі нами отриманих середніх показників встановлено, що у пацієнтів з артропатією при обох типах ЦД підвищені біохімічні показники, що відображають катаболічні процеси в сполучній тканині (колагеназа (p = 0,012) та вільний гідроксипролін (p = 0,078) (таб.4.7.1, 4.7.2)

Таблиця 4.7.1

Біохімічні показники, що відображають метаболізм сполучної тканини в сироватці крові пацієнтів на ЦД 1 типу

ЦД 1 тип	Артропатія								t	p
	відсутня				присутня					
Показники	n	M	m	σ	n	M	m	σ		
Колагеназа, мкмоль/л.год	16	3,94	0,12	0,48	24	4,94	0,21	1,01	-4,2	0,001
Гідроксипролін вільний, мкмоль/л	16	7,15	0,17	0,68	24	7,80	0,16	0,76	-2,8	0,008
Гідроксипролін б/зв´язаний, мкмоль/л	16	12,51	0,23	0,93	24	12,83	0,13	0,63	-1,2	0,242
ГАГ, г/л	16	0,056	0,003	0,011	24	0,061	0,003	0,013	-1,5	0,150
Гіалуронідаза, мкмоль/л.год	16	226,81	2,12	8,49	24	228,83	1,31	6,43	-0,8	0,426

Примітка. p – вірогідність змін між групами з відсутністю та наявністю артропатії

Таблиця 4.7.2

Біохімічні показники, що відображають метаболізм сполучної тканини в сироватці крові пацієнтів на ЦД 2 типу

ЦД 2 тип	Артропатія								t	p
	відсутня				присутня					
Показники	N	M	m	σ	N	M	m	σ		
Колагеназа мкмоль/л.год	12	3,88	0,24	0,84	25	4,47	0,16	0,80	-2,1	0,046
Гідроксипролін вільний, мкмоль/л	12	7,04	0,27	0,94	25	7,83	0,17	0,85	-2,6	0,014
Гідроксипролін б/зв´язаний, мкмоль/л	12	12,35	0,27	0,92	25	12,67	0,15	0,75	-1,1	0,269
ГАГ, г/л	12	0,055	0,003	0,009	25	0,057	0,003	0,01	-0,5	0,597
Гіалуронідаза мкмоль/л.год	12	223,83	2,75	9,54	25	225,96	1,36	6,82	-0,8	0,441

Примітка. p – вірогідність змін між групами з відсутністю та наявністю артропатії

Дисперсійний аналіз показав відмінності середніх показників колагенази в залежності від стадії артропатии ($F = 6,7$; $p < 0,001$). Відмінностей середнього рівня показника в залежності від типу діабету не виявлено ($p = 0,23$). При діабеті 1 типу, так і при діабеті 2-го типу встановлено відмінності середнього рівня колагенази при наявності / відсутності артропатии. Так, при ЦД 1 типу і наявності артропатії рівень колагенази вище на 16,6% ($t = 3,1$; $p = 0,004$), ніж при її відсутності. Аналогічне значення показника при ЦД 2 типу - 17,1% ($t = 2,6$; $p = 0,025$). При ЦД 1 типу виявлено лінійне підвищення середнього рівня показника при

прогресуванні артропатії (R^2 = 0,95) з достовірними відмінностями рівня колагенази при артропатиях 1-й і 3-й стадії (t = 2,8; p = 0,016). Інших достовірних відмінностей не виявлено.

Проведений кореляційний аналіз (таб.4.7.3) дозволив виявити прямий взаємозв'язок рівня остеокальцину і колагенази в загальній групі дослідження (r = 0,32; p = 0,006), в групі пацієнтів з ЦД 1 типу (r = 0,37; p = 0,023) і в групі жінок (r = 0,37; p = 0,012).

Таблиця 4.7.3

Взаємозв'язки остеокальцину та метаболічних ферментів

Метаболічні ферменти	Загальна група дослідження	ЦД 1 тип	ЦД 2 тип	Чоловіки	Жінки
Колагеназа, мкмоль/л.год	0,32	0,37	0,19	0,29	0,37
	p=0,006	p=0,023	p=0,275	p=0,148	p=0,012
Гідроксипролін вільний, мкмоль/л	-0,08	-0,15	0,04	0,22	-0,25
	p=0,494	p=0,358	p=0,814	p=0,267	p=0,078
Гідроксипролін б/звязаний, мкмоль/л	0,03	0,08	-0,10	0,28	-0,18
	p=0,786	p=0,645	p=0,546	p=0,153	p=0,228
ГАГ, г/л	-0,10	-0,10	-0,20	-0,21	-0,03
	p=0,372	p=0,546	p=0,237	p=0,285	p=0,855
Гіалуронідаза, мкмоль/л.год	0,19	0,17	0,20	0,19	0,19
	p=0,095	p=0,286	p=0,235	p=0,341	p=0,186

Примітки: p – вірогідність змін між групами залежно від типу ЦД та статі.

Дисперсійний аналіз показав відмінності середніх показників колагенази в залежності від стадії артропатії (F=6.7; p<0.001) Відмінностей

середнього рівня показника в залежності від типу діабету не виявлено (p=0.23). (табл.4.7.4)

Таблица 4.7.4

Розподіл середнього рівня колагенази за типом цукрового діабету та стадією артропатії, мкмоль/л.год

ЦД	n	Артропатія	Середнє	Стандартна похибка
1 тип	10	артропатія відсутня	3,88	0,25
	6	1 стадія	4,04	0,32
	12	2 стадія	4,56	0,23
	9	3 стадія	5,18	0,26
2 тип	8	артропатія відсутня	3,65	0,28
	4	1 стадія	4,34	0,40
	9	2 стадія	4,15	0,26
	15	3 стадія	4,57	0,20

При діабеті 1 типу, так і при діабеті 2 типу встановлено відмінності середнього рівня коллагенази при наявності/відсутності артропатії. Так, при ЦД 1 типу та наявності артропатії рівень коллагенази вищий на 16,6 % (t=3,1; p =0,004), ніж при її відсутності. Аналогічне значення показника при ЦД 2 типу – 17,1 % (t=2,6; p =0,025) .

При ЦД 1 типу виявлено лінійне підвищення середнього рівня показника при з прогресуванням артропатії (R^2=0.95) з достовірними відмінностями рівня коллагенази при артропатіях 1-ї та 3-ї стадії (t=2,8; p =0,016). При порівнянні інших стадій достовірних відмінностей не виявлено. При ЦД 2 типу ніяких достовірних тенденцій не визначено (рис.4.7.1).

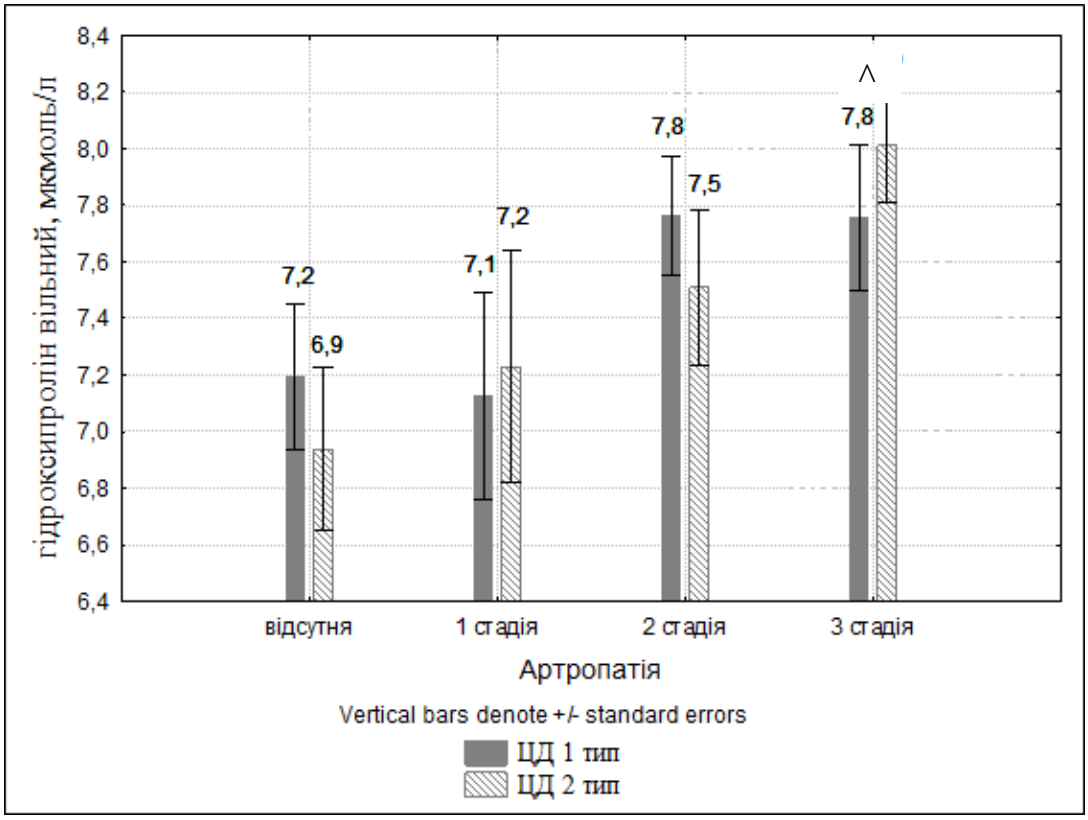


Рисунок 4.7.1 Розподіл середнього рівня коллагенази за типом цукрового діабету та стадією артропатії, мкмоль/л.год.

Примітка. ^ $p<0,05$ – вірогідність змін в порівнянні між 1 та 3 стадіями артропатії

Більш детальний аналіз показав, що прямий кореляційний зв'язок показників остеокальцину і колагенази визначені тільки для жінок з ЦД 1 типу ($t = 0,48$; $p = 0,026$). З рівнями іншими метаболічними ферментами і кальцію кореляційних зв'язків не визначено.

Висновки до розділу 4

Основними гормонами, які впливають на розвиток ДА є інсулін та лептин. У жінок з ЦД 2 типу середній рівень лептину достовірно вищий в 1,8 разів, ніж у чоловіків ($t=2,4$; $p<0,05$). Шанси виявлення артропатії підвищуються при підвищенні рівня інсуліну в 3,8 разів при ЦД 1 типу та в 2,6 разів при ЦД 2 типу ($p < 0,001$). При наявності артропатії у групі пацієнтів з ЦД 1 типу рівень інсуліну вищий на 38,5 %, ніж при її відсутності

(p < 0,001). Відповідний показник у групі пацієнтів з ЦД 2 типу складає 55,6 % (p < 0,001). Виявлено прямий кореляційний зв’язок інсулінорезистентності та наявності артропатії як при ЦД 1 типу (r=0,52; p <0,001), так і при ЦД 2 типу (r=0,50; p <0,01).Встановлено прямий кореляційний зв’язок між рівнями показників «Лептин» та «Інсулін» у групі пацієнтів з ЦД 2 типу та артропатією (r=0,41; p < 0,01). Встановлено, що при ЦД обох типів поряд з підвищенням стадії артропатії спостерігається перевищення рівня показників «інсулін» та «лептин» (p < 0.01).

Рівень остеокальцину у хворих на ЦД 1 типу та наявністю артропатії вищий на 53,9 %, ніж без артропатії (t=4,1; p < 0,001). Визначено прямий кореляційний зв’язок показників остеокальцину та коллагенази для жінок з ЦД 1 типу (t=0,48; p < 0,05). При ЦД 1 типу та наявності артропатії рівень коллагенази вищий на 16,6 % (t=3,1; p < 0,01), ніж при її відсутності. Аналогічне значення показника при ЦД 2 типу – 17,1 % (t=2,6; p < 0,05).

У пацієнтів з ЦД 1 типу середній рівень показника ФНП – альфа при наявності артропатії вищий на 44,5 %, ніж при її відсутності (t=5,2; p < 0,001). При ЦД 2 типу – на 42,9 % (t=7,2; p < 0,0012. У пацієнтів з ЦД 1 типу середній рівень показника IL-6 при наявності артропатії вищий на 52,1 %, ніж при її відсутності (t=5,6; p < 0,001). При ЦД 2 типу – на 64,4 % (t=7,3; p < 0,001). Шанси на виявлення артропатії при підвищенні рівня показника IL-6 при ЦД 1 типу зростають в 1,5 (OR=1,47; ДІ 1,08-1,98) разів, при ЦД 2 типу – в 1,3 рази (OR=1,34; ДІ 1,03-1,74). У хворих на ЦД, як 1 так і 2 типу, із збільшенням рівня остеопротегерину підвищується ризик виникнення артропатій. Для хворих на ЦД 1 типу шанси розвитку артропатії збільшуються при підвищенні рівня остеопротегерину в 1,45 разів (OR=1,45; ДІ 1,07-1,96), а для пацієнтів з ЦД 2 типу в 1,49 разів (OR=1,49; ДІ 1,16-1,91).

Середні показники COMP вірогідно збільшуються з прогресуванням ураження та кількістю задіяних в запальний процес суглобів. Встановлено пряму кореляційну залежність між наявністю артропатії та рівнем COMP (r =0,76, p =0,001). Крім того сильної сили прямий кореляційний зв'язок був виявлений між наявністю артропатії та індексом Лекена (r =0,76, p =0,001), шкалою ВАШ (r =0,88, p =0,001) та WOMAK (r =0,88, p =0,001) COMP може

бути використаний як біохімічний маркер деструкції хряща та відображення клінічної активності артропатії

Для хворих з діабетасоційованими остеоартритами характерна активація катаболічної фази метаболізму основних компонентів сполучної тканини, про що свідчить вірогідне підвищення колагенази і вільного гідроксипроліну ($p < 0,001$). Виявлено прямий кореляційний зв'язок показників остеокальцину і колагенази для жінок з ЦД 1 типу. Таким чином, для хворих на ЦД 1 типу з ураженнями суглобів характерне компенсаторне збільшення синтезу субхондральної кістки у відповідь на підвищений розпад колагену.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Orlenko V. Synytsa Y. Influence of asymptomatic hyperuricemia on the development of artropathy in patients with diabetes. The progressive researches "Science &Genesis". 2015;(1):37-42

2. Орленко В.Л. Артропатії у хворих на цукровий діабет: сучасні принципи лікування (частина 2). Ендокринологія. 2016;21(4):359-366

3.Тронько М.Д., Долженко М.М., Кушніренко С.В., Орленко В.Л., Поташов С.В., Шевчук О.О. Гіперурікемія – незалежний фактор прогресування хронічної хвороби нирок. Почки.2017;6(2):27-31

4.Орленко В.Л. Рівень прозапальних цитокінів у сироватці хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів з діабетичними артропатіями. Ендокринологія. 2019;.24(1):9-16

5.Орленко В.Л. Тронько М.Д., Єлізарова О.Т. Рівень інсуліну та лептину у хворих на ЦД 1 та 2 типу з діабетасоційованим остеоартритом. Міжнародний ендокринологічний журнал.2019;15(2):80-87

6.Єфімов А.С., Магомедов А..М, Орленко В.Л. Рівень глікозаміногліканів у сироватці крові та сечі хворих на цукровий діабет. Ендокринологія. 2002;7(1): 35-42

7.Магомедов А.М., Івченко А.В., Орленко В.Л., Козуб Т.А. Метаболические нарушения соединительной ткани у больных сахарным

диабетом при переломе длинных костей конечностей. Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва. 2012;13(1):67-71

8.Магомедов А.М., Івченко А.К., Орленко В.Л., Козуб Т.А.Метаболические нарушения соединительной ткани экспериментальных животных с моделью сахарного диабета в сочетании с травмой длинных костей. Українській журнал клінічної та лабораторної медицини. 2012;7(1):110-114

9.Магомедов С., Лябах А.П., Орленко В.Л., Ивченко А.К., Выдыш И.А.,.Полищук Л.В. Биохимические изменения органической основы костной ткани и минерального обмена у больных с диабетической остеоартропатией стопы /Літопис травматології і ортопедії. 2013;1-2:29-31

10.Орленко В.Л., Тронько М.Д. Клінічні та біохімічні маркери ураження суглобів у хворих на цукровий діабет. Запоріжський медичний журнал. 2020;22(3):309-315

11.Орленко В.Л., Тронько Н.Д., Болгарская С.В., Елизарова Е.Т. Гормонально-метаболические аспекты диабет-ассоциированных остеоартритов. Медицинские новости Грузии.2020;4(301):98-105

12.Орленко В.Л Гормональні характеристики діабетасоційованих остеоартритів. Вісник проблем біології та медицини. 2020;2(156):138-143

13.Орленко В.Л., Тронько М.Д., Елизарова О.Т. Деякі ревматологічні показники у хворих з діабет-асоційованими остеоартритами.2020;25(1):42-48

14.Орленко В.Л. Цитокінові ланки імунорегуляції діабетасоційованих остеоартритів. Клінічна та профілактична медицина.-2020;2(12):126-135

15.Орленко В.Л., Іваськіва К.Ю Остеопротегерин як можливий маркер діабетасоційованого остеоартриту. «ScienceRice: Medical Science» 2020; 3(36):25-132

16.Орленко В.Л., Іваськіва К.Ю., Добровинська О.В. Маркери сполучної тканини у хворих з діабетичними артропатіями. World Science. 2020;6(58):45-54

17. Орленко В.Л., Синиця Ю. П., Іваськіва К. Ю. Рівень сечової кислоти у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу з артропатіями. Ендокринологія. - 2014. - Т. 19, № 4. - с. 330-331

18.V. Orlenko, M. Tronko, O. Magomedov. Metabolic indicators of diabetes-associated osteoarthritis. Diabetologia. 2019; 62(1):1094

19.Орленко В.Л. Магомедов А.М., Ефімов А.С. Рівень глікозаміногліканів у сироватці крові та сечі хворих на цукровий діабет. Проблеми остеології. 2002;5(1-2):24-26

20.Орленко В.Л. Діабетичні артропатії: клінічні прояви та патогенетичні аспекти (огляд літератури та власні дослідження). Журнал НАМН України.2019;25(2):178-187

21. Орленко В.Л., Іваськіва К.Ю., Добровинська О.В., Гончар І.В. Дослідження особливостей функціонального стану ендотелію, структурного ураження магістральних артерій голови у хворих на цукровий діабет 2 типу з надлишковою масою тіла. Проблеми ендокринної патології. 2020; 1: 41-48

РОЗДІЛ 5

ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС, ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ ТА ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ/ВІДСУТНОСТІ АРТРОПАТІЇ

На основі синтезу та аналізу проведених досліджень гормонального статусу, цитокінового профілю та показників метаболізму сполучної тканини у пацієнтів з цукровим діабетом та наявністю/відсутністю ураження суглобів виявлені наступні закономірності.

Встановлено, середні рівні гормонів «інсулін» та «лептин» достовірно вищі при наявності артропатії, ніж при її відсутності, як у пацієнтів з ЦД 1 типу, та і у пацієнтів з ЦД 2 типу ($p < 0,05$) (табл.5.1.).

Таблиця 5.1

Середній рівень гормонів (M±m) у пацієнтів з цукровим діабетом при наявності/відсутності артропатії

Гормон	ЦД 1 тип			
	Відсутня артропатія	Наявна артропатія	t	p
Інсулін, мкЕд/мл	5,5±0,7	8,9±0,3	5,1	0,001
С-пепетид, нг/л	2,6±0,5	2,2±0,5	0,5	0,591
Лептин, нг/л	18,2±4,4	32,3±3,8	2,4	0,020
Остеокальцин, нг/л	11,7±1,8	25,5±3,2	3,8	0,001
Кортизол, нмоль/л	427,6±45,7	461,5±41,5	0,5	0,632

Продовження таблиці 5.1

ЦД 2 тип				
Гормон	Відсутня артропатія	Наявна артропатія	t	p
Інсулін, мкЕд/мл	6,4±0,3	14,3±1,4	5,4	0,001
С-пепетид, нг/л	6,4±1,2	3,8±0,6	2,2	0,031
Лептин, нг/л	18,4±6,2	39,8±3,9	2,6	0,014
Остеокальцин, нг/л	19,4±1,3	19,4±1,4	0,01	0,998
Кортизол, нмоль/л	425,7±43,9	440,9±26,5	0,3	0,759

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами з наявною та відсутньою артропатіями.

Середній рівень С-пептиду у групі пацієнтів з ЦД 1 типу має тенденцію до зниження при наявності артропатії, а у групі пацієнтів з ЦД 2 типу нижчий в 1,7 разів ($p < 0,05$). Середній рівень остеокальцину при наявності артропатії був достовірно вищий тільки у пацієнтів з ЦД 1 типу ($p < 0,001$). Середній рівень «кортизолу» у всіх пацієнтів не залежно від типу та тривалості діабету статистично не відрізнявся ($p > 0,6$). Хоча отримано тенденцію до підвищення рівня цього гормону у пацієнтів з артропатією на 3,4-7,3 %.

Середній рівень TNF, IL-6 та остеопротегерину при наявності артропатії достовірно вищий у обох групах пацієнтів ($p < 0,001$). Але ми не виявили достовірних відмінностей середнього рівня показників IL-1 та S IL-6-R ($p > 0,1$) (табл.5.2.).

Таблиця 5.2

Середній рівень цитокінів у пацієнтів з цукровим діабетом при наявності/відсутності артропатії (пг/мл)

Цитокін	ЦД 1 тип			
	Відсутня артропатія	Наявна артропатія	t	p
TNF -альфа	12,1±1,3	22,0±1,4	5,2	0,001
IL - 1	13,6±2,3	11,5±0,6	0,9	0,433
IL - 6	17,4±3,3	36,4±0,7	5,6	0,001
S IL- 6-R	294,6±31,3	333,4±17,6	1,1	0,317
OPG	8,7±0,8	23,9±2,2	6,6	0,001
	ЦД 2 тип			
Цитокін	Відсутня артропатія	Наявна артропатія	t	p
TNF -альфа	13,6±0,5	24,8±1,5	7,3	0,001
IL - 1	10,5±0,4	12,1±1,0	1,6	0,127
IL - 6	13,5±2,7	38,1±2,0	7,3	0,001
S IL- 6-R	365,0±54,2	354,1±25,2	1,3	0,252
OPG	7,4±1,3	23,4±2,6	5,5	0,001

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами з наявною та відсутньою артропатіями

Встановлено, що при ЦД обох типів у групах пацієнтів з артропатією спостерігається вищий рівень колагенази, вільного гідроксипроліну та олігоматриксного білку хряща, ніж при відсутності артропатії (табл.5.3). Статистично достовірних відмінностей рівнів зв’язаного гідроксипроліну, ГАГ та гіалуронідази не визначено.

Таблиця 5.3

Середній рівень показників метаболізму сполучної тканини у пацієнтів з цукровим діабетом при наявності/відсутності артропатії

Показник	ЦД 1 тип			
	Відсутня артропатія	Наявна артропатія	t	p
Колагеназа, мкмоль/л.год	3,9±0,1	4,9±0,2	3,7	0,001
Гідроксипролін вільний, мкмоль/л	7,2±0,2	7,8±0,2	2,7	0,010
Гідроксипролін зв'язаний, мкмоль/л	12,5±0,2	12,8±0,1	1,3	0,203
ГАГ, г/л	0,056±0,003	0,061±0,003	1,4	0,166
гіалуронідаза мкмоль/л.год	226,8±2,1	228,8±1,3	0,9	0,397
COMP, нг/мл	12,5 ± 0,7	25,2 ± 1,6	7,1	0,001
	ЦД 2 тип			
Показник	Відсутня артропатія	Наявна артропатія	t	p
Колагеназа, мкмоль/л.год	3,9±0,2	4,5±0,2	2,1	0,046
Гідроксипролін вільний, мкмоль/л	7,0±0,3	7,8±0,2	2,6	0,014
Гідроксипролін зв'язаний, мкмоль/л	12,4±0,3	12,7±0,2	1,1	0,269
ГАГ, г/л	0,055±0,003	0,057±0,003	0,5	0,597
гіалуронідаза мкмоль/л.год	223,8±2,8	226,0±1,4	0,8	0,441
COMP, нг/мл	13,4 ± 1,1	22,4 ± 1,1	5,7	0,001

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами з наявною та відсутньою артропатіями

За допомогою логіт-регресійного аналізу встановлено шанси у пацієнтів з ЦД на розвиток артропатії в залежності від рівня гормонів, цитокінів та показників метаболізму сполучної тканини (табл.5.4-5.6.). На рис. 5.1- 5.3 представлено графічне зображення ранжованого відношення шансів у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу.

Найвищі шанси розвитку артропатії мають пацієнти з підвищеним рівнем інсуліну. При ЦД 1 типу шанси підвищуються в 3,8 разів ($p < 0,01$), при ЦД 2 типу – в 2,6 разів ($p < 0,05$).

Таблиця 5.4

Ймовірність розвитку артропатії в залежності від гормонального статусу у пацієнтів з цукровим діабетом

Гормон	ЦД 1 тип				ЦД 2 тип			
	OR	ДІ	Критерій Вальда	p	OR	ДІ	Критерій Вальда	p
Інсулін	3,80	1,38-10,45	7,3	0,01	2,62	1,05-6,52	4,6	0,03
С-пепетид	0,94	0,77-1,17	0,30	0,58	0,75	0,60-0,94	6,39	0,01
Лептин	1,27	1,03-1,57	5,3	0,02	1,17	1,02-1,35	5,3	0,02
Остеокальцин	1,10	0,99-1,22	3,5	0,06	1,00	0,85-1,18	0,1	0,99
Кортизол	1,00	0,99-1,01	0,4	0,55	1,00	0,99-1,01	0,2	0,66

Примітки: OR – відношення шансів; ДІ – 95% довірчий інтервал, p – вірогідність змін показників.

Шанси виявлення артропатії у пацієнтів з ЦД 1 типу при підвищеному рівні гормону лептину вищі в 1,3 рази ($p < 0,05$), а при ЦД 2 типу – в 1,2 рази ($p < 0,05$). Зниження рівня С-пептиду підвищує шанси на розвиток артропатії у пацієнтів з ЦД 2 типу – на 15,0 % ($p < 0,01$). У групі пацієнтів з ЦД 1 типу виявлена тенденція до розвитку артропатії при зниженні цього гормону з підвищенням шансів на 6,0 %, що потребує подальших досліджень. Шанси пацієнтів на розвиток артропатії рівні одиниці незалежно від рівня гомонів «остеокальцин» та «кортизол» (рис.5.1).

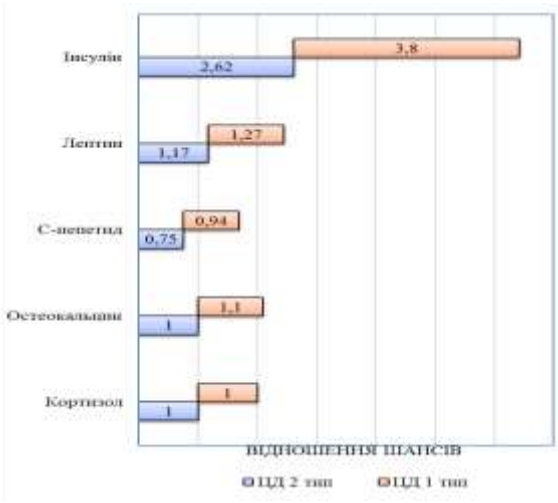


Рисунок 5.1. Ймовірність виявлення артропатії у пацієнтів з цукровим діабетом в залежності від гормонального статусу

Шанси на виявлення артропатії при підвищенні рівня показника ФНП - альфа при ЦД 1 типу зростають в 1,7 (OR=1,70; ДІ 1,19-2,44) разів, при ЦД 2 типу – в 1,8 разів (OR=1,78; ДІ 1,21-1,2,61) (табл.5.5.).

Шанси на виявлення артропатії при підвищенні рівня показника IL-6 при ЦД 1 типу зростають в 1,5 (OR=1,47; ДІ 1,08-1,98) разів, при ЦД 2 типу – в 1,3 рази (OR=1,34; ДІ 1,03-1,74).

Таблиця 5.5

Ймовірність розвитку артропатії в залежності від цитокінового профілю у пацієнтів з цукровим діабетом

Цитокіни	ЦД 1 тип			
	OR	ДІ	Критерій Вальда	p
TNF	1,70	1,19-2,44	8,8	0,001
IL - 1	0,83	0,60-1,15	1,4	0,232
IL - 6	1,47	1,08-1,98	6,6	0,010
S IL- 6-R	1,0	0,99-1,03	1,2	0,281
Остеопротегерин	1,45	1,07-1,96	6,2	0,01

Продовження таблиці 5.5

Цитокіни	ЦД 2 тип			
	OR	ДІ	Критерій Вальда	p
TNF	1,78	1,21-1,61	9,2	0,001
IL - 1	2,04	0,49-8,63	1,1	0,292
IL - 6	1,34	1,03-1,74	5,1	0,025
S IL- 6-R	0,99	0,98-1,01	1,8	0,186
Остеопротегерин	1,49	1,16-1,91	10,3	0,001

Примітки: OR – відношення шансів; ДІ – 95% довірчий інтервал; p – вірогідність змін показників.

Достовірних логіт-регресійних моделей з показниками IL-1 IL-6R у якості незалежних змінних та наявності/відсутності артропатії у якості незалежної змінної отримати не вдалось (p > 0,2).

На рис.5.2. представлено графічне зображення ранжованого відношення шансів у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу в залежності від рівня цитокінів.

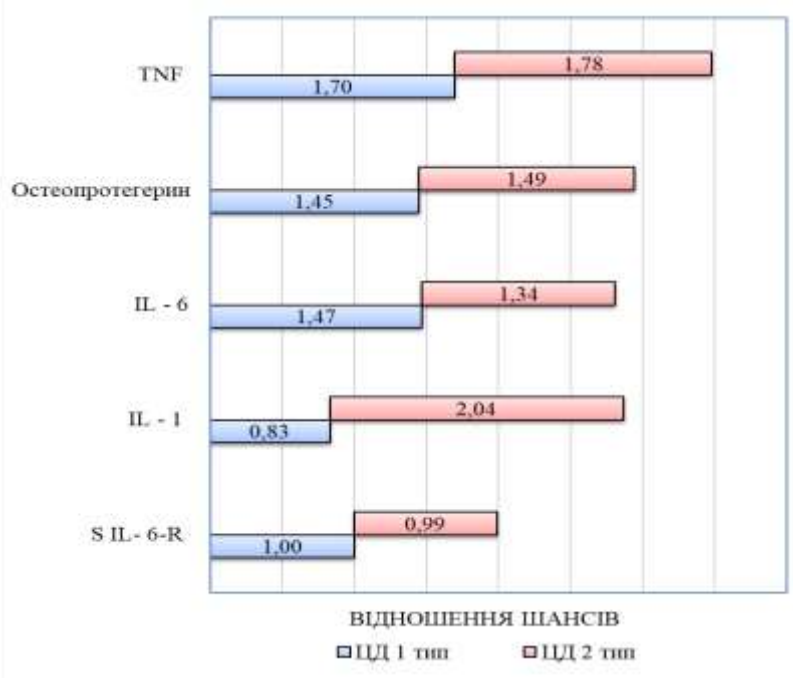


Рисунок 5.2. Ймовірність виявлення артропатії у пацієнтів з цукровим діабетом в залежності від рівня цитокінів

За результатами логіт-регресійного аналізу серед показників метаболізму сполучної тканини значущим для розвитку артропатії при цукровому діабеті визначено тільки рівень колагенази та олігоматриксного білку хряща (табл.5.6.). Встановлено, що при підвищеному рівні колагенази у пацієнтів з ЦД 1 типу шанси на розвиток артропатії підвищуються в 4,4 рази, а при ЦД 2 типу майже в 6 разів ($p < 0,001$). При підвищеному рівні олігоматриксного білка у пацієнтів з ЦД 1 типу шанси на розвиток артропатії підвищуються вдвічі ($p < 0,05$), а при ЦД 2 типу в 1,8 разів ($p < 0,01$).

Таблиця 5.6

Ймовірність розвитку артропатії в залежності від показників метаболізму сполучної тканини у пацієнтів з цукровим діабетом

Показники метаболізму сполучної тканини	ЦД 1 тип			
	OR	ДІ	Критерій Вальда	p
Колагеназа	4,38	1,13-16,89	4,9	0,001
Гідроксипролін вільний	2,25	0,79-6,41	2,5	0,117
гідроксипролін зв'язаний	1,45	0,54-3,93	0,6	0,446
ГАГ	1,01	0,73-2,36	1,2	0,384
Гіалуронідаза	1,07	0,96-1,20	1,7	0,195
ОБХ	2,03	1,09-3,81	5,2	0,022
	ЦД 2 тип			
	OR	ДІ	Критерій Вальда	p
Колагеназа	5,89	1,21-28,83	5,1	0,001
Гідроксипролін вільний	2,4	0,97-6,13	3,8	0,049
гідроксипролін зв'язаний	1,30	0,46-3,68	0,3	0,607
ГАГ	0,99	0,75-1,20	0,1	0,998
Гіалуронідаза	1,0	0,90-1,11	0,1	0,993
ОБХ	1,77	1,16-2,69	7,3	0,007

Примітки: OR – відношення шансів; ДІ – 95% довірчий інтервал; p – вірогідність змін показників.ОБХ – олігоматриксний білок хряща

На рис.5.3. представлено графічне зображення ранжованого відношення шансів у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу в залежності від рівня показників метаболізму тканини.

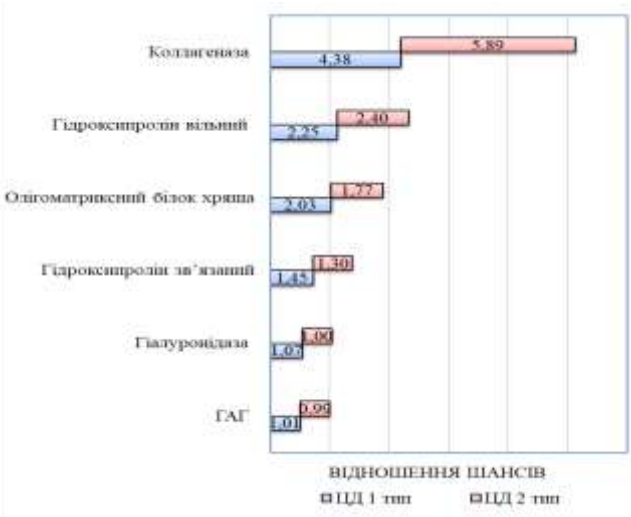


Рисунок 5.3. Ймовірність виявлення артропатії у пацієнтів з цукровим діабетом в залежності від рівня показників метаболізму сполучної тканини

Для пошуку критеріїв, що дозволять чітко розділити групи пацієнтів з наявністю та відсутності артропатії з достатнім рівнем чутливості та специфічності був проведений ROC-аналіз. У таблицях 6-9 представлені результати розрахунків. Вибір показників проводили за такими ознаками: AUC > 0,7, показник z-статистики > 1,96, чутливість > 80,0 %, специфічність > 60,0 %.

За отриманими даними для прогнозування розвитку артропатії у пацієнтів з ЦД 1 типу є прийнятними такі гормони, як інсулін з критичним значенням 6,9 (чутливість тесту=90,0 %, специфічність=90,0 %), лептин зі значенням 14,2 (чутливість тесту=90,0 %, специфічність=60,0 %) та остеокальцин зі значенням 17,5 (чутливість тесту=60,0 %, специфічність=80,0 %), а також цитокіни остеопротегерин зі значенням 13,8 (чутливість тесту=75,0 %, специфічність=94,1 %), TNFα зі значенням 15,2 (чутливість тесту=75,6 %, специфічність=81,8 %), IL-6 зі значенням 20,1 (чутливість тесту=88,9 %, специфічність=77,3 %), IL-1 зі значенням 10,1 (чутливість тесту=73,3 %, специфічність=80,0 %) та S IL-6 R зі значенням 264 (чутливість тесту=86,7 %, специфічність=80,0 %) (табл.5.6)

Таблиця 5. 6

Критерії підвищення ймовірності розвитку артропатії з урахуванням гормонального статусу пацієнтів з цукровим діабетом за результатами ROC-аналізу

Показники	Тип ЦД	AUC	похибка	95%ДІ	z	p	**К**	Ч	С
Інсулін	ЦД 1 тип	0,948	0,033	0,828-0,993	13,7	0,001	**>6,9**	90,0	90,0
	ЦД 2 тип	0,944	0,037	0,815-0,993	12,1	0,001	**>8,5**	79,3	100,0
Кортизол	ЦД 1 тип	0,600	0,089	0,433-0,751	1,1	0,263	**>500,4**	39,3	100,0
	ЦД 2 тип	0,659	0,079	0,510-0,788	2,0	0,047	**>483,7**	41,2	100,0
Лептин	ЦД 1 тип	0,725	0,104	0,561-0,854	2,2	0,031	**>14,2**	90,0	60,0
	ЦД 2 тип	0,813	0,813	0,650-0,922	3,2	0,002	**>23,0**	75,9	87,5
Остеокальцин	ЦД 1 тип	0,732	0,087	0,568-0,859	2,7	0,001	**>17,5**	60,0	80,0
	ЦД 2 тип	0,629	0,112	0,455-0,782	1,2	0,250	**>15,7**	72,4	62,5
С-пептид	ЦД 1 тип	0,564	0,098	0,371-0,757	1,1	0,267	**<1,06**	64,3	50,0
	ЦД 2 тип	0,685	0,084	0,522-0,849	2,1	0,029	**<3,92**	70,6	66,7

Примітки: AUC – площа під ROC-кривою; К – критичне значення показника; Ч – чутливість методу класифікації; С – специфічність методу класифікаці; р – вірогідність змін показників.

Для прогнозування розвитку артропатії у пацієнтів з ЦД 2 типу є прийнятними такі гормони, як інсулін з критичним значенням 8,5 (чутливість тесту=79,3 %, специфічність=100,0 %), лептин зі значенням 23,0 (чутливість тесту=75,9 %, специфічність=87,5 %) та С-пептид з критичним рівнем менше 3,9 (чутливість тесту=70,6 %, специфічність=66,7 %).

На рис.5.4 представлено графічне зображення розрахованих ROC-кривих бінарної класифікації гормональних факторів підвищення ймовірності розвитку артропатії.

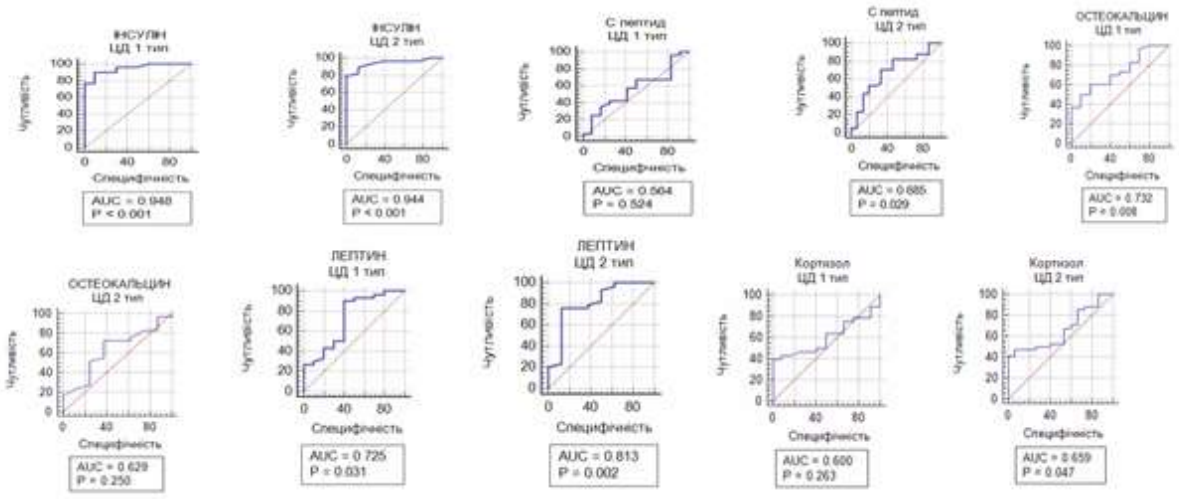


Рисунок 5.4. Характеристики бінарної класифікації факторів підвищення ймовірності розвитку артропатії за результатами проведення ROC аналізу (гормональний статус)

Для прогнозування розвитку артропатії мають значення такі цитокіни як остеопротегерин зі значенням 11,4 (чутливість тесту=100,0 %, специфічність=93,3 %), TNFα зі значенням 16,4 (чутливість тесту=86,7 %, специфічність=92,3 %), IL-6 зі значенням 28,5 (чутливість тесту=73,3 %, специфічність=69,2 %), IL-1 зі значенням 10,0 (чутливість тесту=80,0 %, специфічність=80,0 %) та S IL-6 R зі значенням 310 (чутливість тесту=73,3 %, специфічність=100,0 %) (табл.5.7).

Таблиця 5.7

Критерії підвищення ймовірності розвитку артропатії з урахуванням цитокінового профілю пацієнтів з цукровим діабетом за результатами ROC-аналізу

Показники	Тип ЦД	AUC	похибка	95% ДІ	z	p	**К**	Ч	С
Остео-протегерин	ЦД 1 тип	0,930	0,041	0,803-0,986	10,6	0,001	**>13,8**	75,0	94,1
	ЦД 2 тип	0,948	0,048	0,844-0,991	9,3	0,001	**>11,4**	100,0	93,3
TNFα	ЦД 1 тип	0,873	0,049	0,762-0,945	7,6	0,001	**>15,2**	75,6	81,8
	ЦД 2 тип	0,919	0,038	0,815-0,975	11,1	0,001	**>16,4**	86,7	92,3
IL-6	ЦД 1 тип	0,775	0,079	0,649-0,873	3,5	0,001	**>20,1**	88,9	77,3
	ЦД 2 тип	0,757	0,073	0,625-0,861	3,5	0,001	**>28,5**	73,3	69,2
IL-1	ЦД 1 тип	0,827	0,106	0,594-0,957	3,1	0,002	**>10,1**	73,3	80,0
	ЦД 2 тип	0,853	0,088	0,625-0,969	4,0	0,001	**>10,0**	80,0	80,0
S IL-6 R	ЦД 1 тип	0,853	0,110	0,625-0,969	3,2	0,001	**>264**	86,7	80,0
	ЦД 2 тип	0,827	0,097	0,594-0,957	3,4	0,001	**>310**	73,3	100,0

Примітки: AUC – площа під ROC-кривою; К – критичне значення показника; Ч – чутливість методу класифікації; С – специфічність методу класифікації

Хоча значення z статистики не відрізняються від одиниці, перспективними видаються подальші вивчення у якості прогностичного фактору рівня остеокальцину, оскільки AUC=0,629, а чутливість та специфічність тесту становлять відповідно 72,4 % та 62,5 % (табл.5.7.).

На рис.5.5 представлено графічне зображення розрахованих ROC-кривих бінарної класифікації гормональних факторів підвищення ймовірності розвитку артропатії.

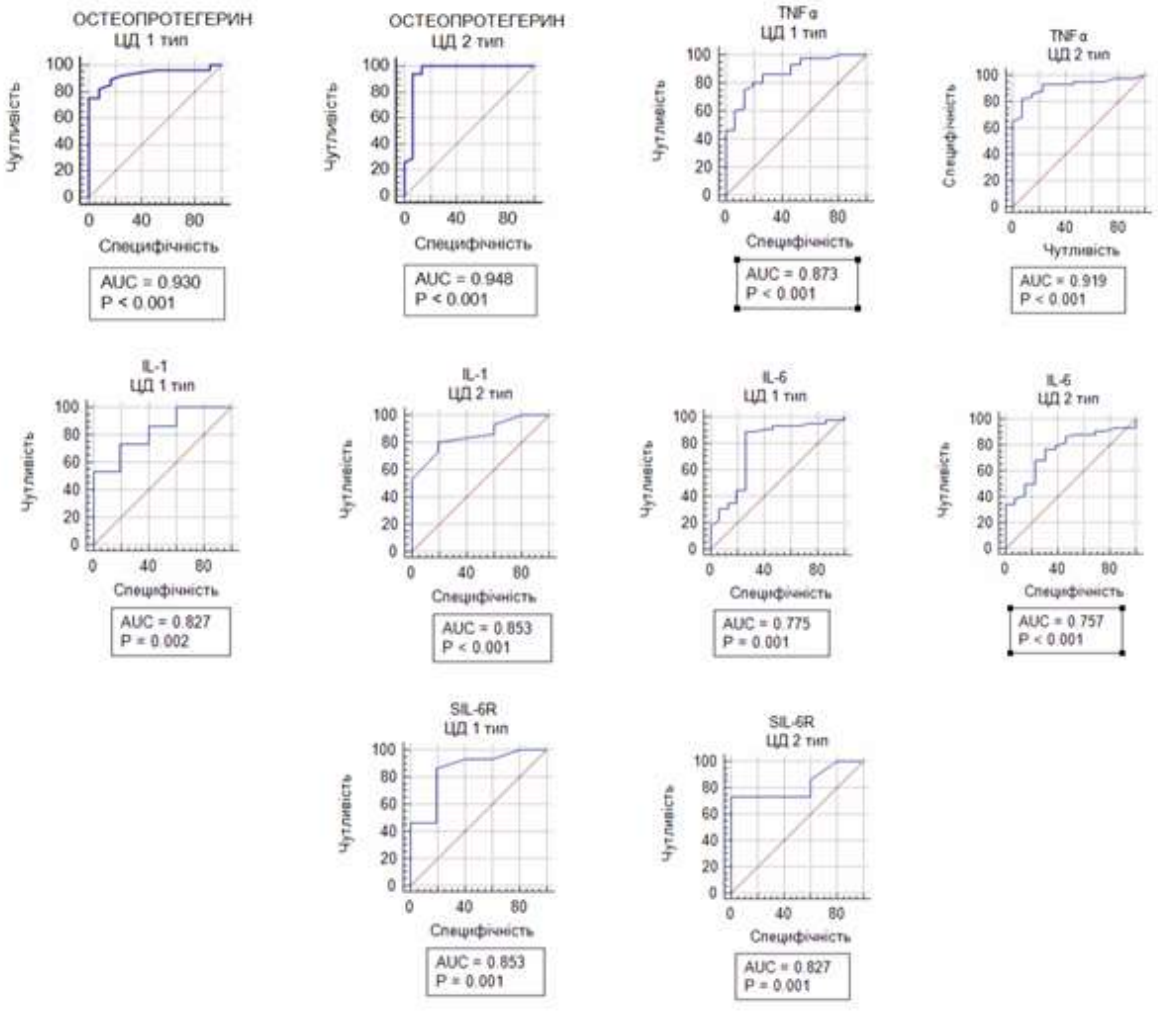


Рисунок 5.5. Характеристики бінарної класифікації факторів підвищення ймовірності розвитку артропатії за результатами проведення ROC аналізу (цитокіновий профіль)

До діагностичних критеріїв розвитку артропатії у хворих на ЦД 1 типу серед факторів метаболізму сполучної тканини можна віднести тільки олігоматриксний білок хряща з рівнем 15,6 (чутливість тесту=84,9 %, специфічність=83,3 %) (табл.6.). Площа кривої AUC при аналізі показника «Гіалуронідаза» становить 0,838, але чутливість і специфічність тесту складає 76,7 % та 55,2 % відповідно, що свідчить про велику кількість можливих псевдопозитивних результатів, тому необхідне проведення додаткових досліджень з вивченням діагностичної ролі цього показника у пацієнтів з ЦД 1 типу. Такий же висновок можна зробити і для показників колагеназа та гідроксипролін вільний. Хоча площа кривої AUC при аналізі показника «гідроксипролін зв'язаний» становить 0,623, а чутливість та специфічність тесту відповідно 70,0 % і 79,3 %, значимість z-статистики не відрізняється від 0,5, тому необхідні додаткові дослідження діагностичної ролі рівня цього показника.

До діагностичних критеріїв у групі пацієнтів з ЦД 2 типу можна віднести гіалуронідазу з рівнем 224 (чутливість тесту=80,0 %, специфічність=100,0 %), гідроксипролін вільний з рівнем 6,7 (чутливість тесту=90,0 %, специфічність=62,5 %), колагеназу з рівнем 3,7 (чутливість тесту=100,0 %, специфічність=75,0 %) та олігоматриксний білок хряща з рівнем 16,7 (чутливість тесту=100,0 %, специфічність=100,0 %) (табл.5.9).

Таблиця 5.9

Критерії підвищення ймовірності розвитку артропатії з урахуванням метаболізму сполучної тканини у пацієнтів з цукровим діабетом за результатами ROC-аналізу

Показники	Тип ЦД	AUC	похибка	95% ДІ	z	p	**К**	Ч	С
ГАГ	ЦД 1 тип	0,712	0,089	0,547-0,844	2,4	0,018	>**0,062**	43,3	48,3
	ЦД 2 тип	0,675	0,093	0,501-0,819	1,9	0,061	>**0,055**	100,0	100,0
Гіалуронідаза	ЦД 1 тип	0,838	0,067	0,688-0,935	5,1	0,001	>**224**	76,7	55,2
	ЦД 2 тип	0,778	0,083	0,611-0,898	3,3	0,001	>**224**	80,0	100,0
Гідроксипролін зв'язаний	ЦД 1 тип	0,623	0,111	0,456-0,771	1,1	0,267	>**12,6**	70,0	79,3
	ЦД 2 тип	0,558	0,130	0,386-0,721	0,5	0,655	>**11,8**	70,0	37,5
Гідроксипролін вільний	ЦД 1 тип	0,775	0,078	0,615-0,892	3,5	0,001	>**6,9**	73,3	40,0
	ЦД 2 тип	0,750	0,109	0,581-0,877	2,3	0,022	>**6,7**	90,0	62,5
Колагеназа	ЦД 1 тип	0,773	0,082	0,614-0,890	3,3	0,001	>**4,7**	46,7	82,8
	ЦД 2 тип	0,787	0,115	0,621-0,904	2,5	0,013	>**3,7**	100,0	75,0
Олігоматриксний білок хряща	ЦД 1 тип	0,953	0,030	0,839-0,994	15,3	0,001	>**15,6**	84,9	83,3
	ЦД 2 тип	0,931	0,037	0,814- 0,985	11,7	0,001	>**16,7**	100,0	100,0

Примітки: AUC – площа під ROC-кривою; К – критичне значення показника; Ч – чутливість методу класифікації; С – специфічність методу класифікації

На рис 5.6. представлено графічне зображення розрахованих ROC-кривих бінарної класифікації маркерів метаболізму сполучної тканини як факторів підвищення ймовірності розвитку артропатії.

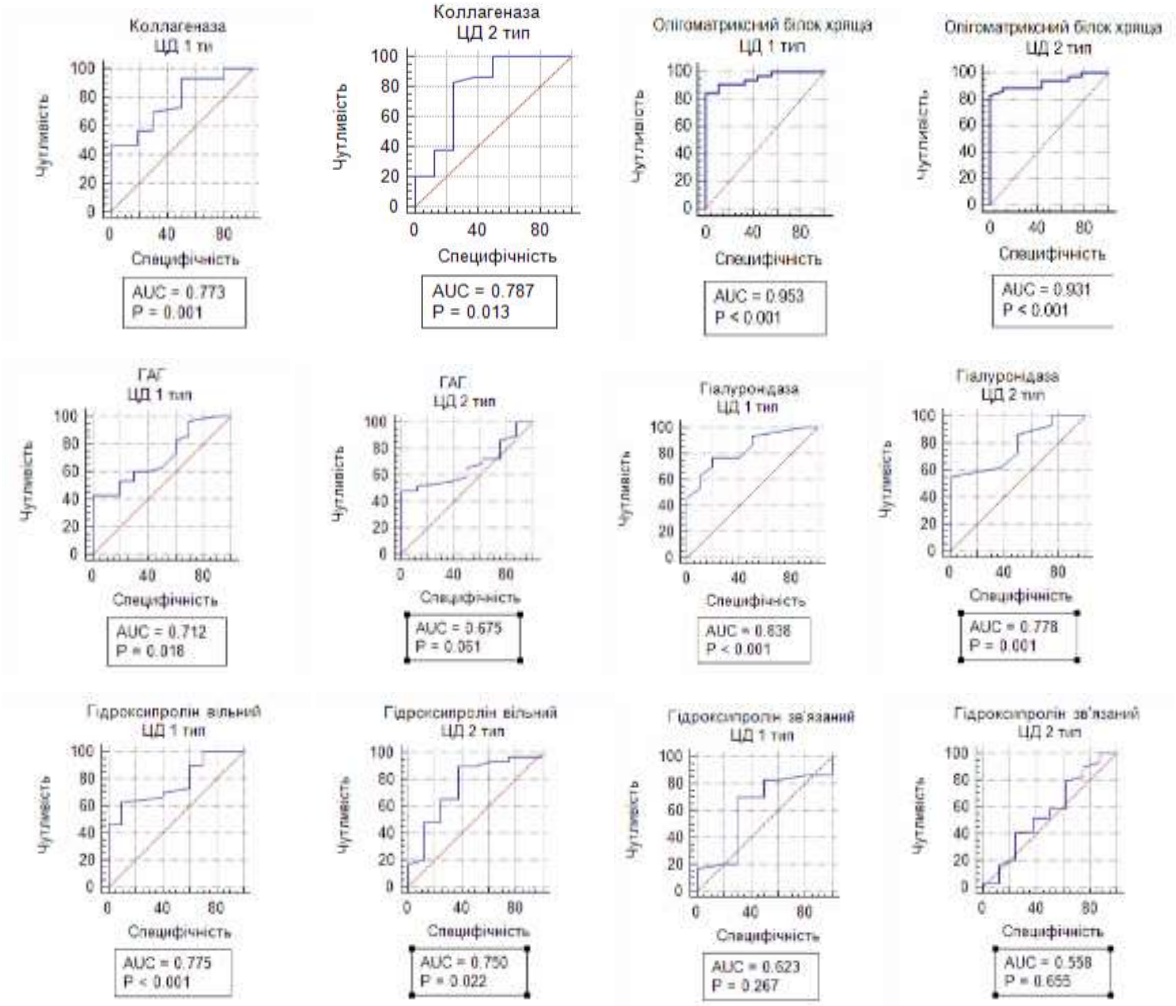


Рисунок 5.6. Характеристики бінарної класифікації факторів підвищення ймовірності розвитку артропатії за результатами проведення ROC аналізу (показники метаболізму сполучної тканини)

Після нормування показників за визначеними критеріями для перевірки їх значимості була розрахована ймовірність розвитку артропатії. В табл.5.10 представлені отримані результати.

Таблиця 5.10

Ймовірність розвитку артропатії при критичному рівні показників гормонального статусу, цитокінового профілю та показників метаболізму сполучної тканини

Показники	Тип ЦД	OR	ДІ	z	p
		Гормони			
Інсулін	ЦД 1 тип	36,00	3,78–342,03	3,1	0,002
	ЦД 2 тип	40,25	3,84–421,62	3,1	0,002
Кортизол	ЦД 1 тип	7,12	0,80-63,16	1,8	0,078
	ЦД 2 тип	9,80	1,15-83,35	2,1	0,037
Лептин	ЦД 1 тип	9,00	1,61–50,27	2,5	0,012
	ЦД 2 тип	10,50	1,66–66,08	2,5	0,012
Остеокальцин	ЦД 1 тип	6,00	1,08–33,27	2,1	0,040
	ЦД 2 тип	0,95	0,15–5,86	0,1	0,958
С-пептид	ЦД 1 тип	1,80	0,45–7,08	0,8	0,401
	ЦД 2 тип	4,80	1,30–17,65	2,4	0,018
		Цитокіни			
TNFα	ЦД 1 тип	14,00	3,29–59,52	3,6	0,001
	ЦД 2 тип	33,00	5,80–187,44	3,9	0,001
IL-1	ЦД 1 тип	4,13	0,49–34,50	1,3	0,191
	ЦД 2 тип	4,33	0,42–44,43	1,2	0,217
IL-6	ЦД 1 тип	16,00	3,86–66,20	3,8	0,001
	ЦД 2 тип	7,00	1,74–28,14	2,7	0,006
S IL-6-R	ЦД 1 тип	21,00	1,40–314,05	2,2	0,027
	ЦД 2 тип	4,13	0,49–34,50	1,3	0,191
Остеопротегерин	ЦД 1 тип	30,00	4,71–190,94	3,6	0,001
	ЦД 2 тип	65,33	7,15–596,82	3,7	0,001

Продовження таблиці 5.10

Показники	Тип ЦД	OR	ДІ	z	p
		Показники метаболізму сполучної тканини			
Колагеназа	ЦД 1 тип	10,29	1,15–91,62	2,1	0,037
	ЦД 2 тип	10,42	1,75–61,67	2,6	0,010
Гідроксипролін вільний	ЦД 1 тип	6,00	1,05–34,14	2,0	0,043
	ЦД 2 тип	15,60	1,33–182,09	2,2	0,028
Гідроксипролін зв'язаний	ЦД 1 тип	3,50	0,79–15,47	1,7	0,099
	ЦД 2 тип	2,64	0,46–14,88	1,1	0,271
ГАГ	ЦД 1 тип	1,78	0,38–8,26	0,7	0,459
	ЦД 2 тип	1,35	0,27–6,75	0,4	0,712
Гіалуронідаза	ЦД 1 тип	15,71	3,49–70,66	3,6	0,001
	ЦД 2 тип	3,21	0,55–18,65	1,3	0,193
Олигоматриксний білок хряща	ЦД 1 тип	44,80	4,55–440,77	3,3	0,001
	ЦД 2 тип	49,60	5,05–486,58	3,4	0,001

Примітка. OR – відношення шансів, ДІ – 95% довірчий інтервал p – статистична значимість різниці показників між групами

Визначені відношення шансів підтверджують, що визначені критичні рівні інсуліну, лептину, TNF, IL-6, остеопротегерину, колагенази та олігоматриксного білку хряща можна рекомендувати як діагностичні критерії для діагностики артропатії у пацієнтів з цукровим діабетом обох типів. Додатковими діагностичними критеріями для діагностики ураження суглобів у пацієнтів з ЦД 1 типу є остеокальцин, а у пацієнтів з ЦД 2 типу – С-пептид. При цьому діагностичне значення має рівень вищезазначених показників вище критичного рівня, окрім, гомону С-пептид, зниження якого нижче критичного рівня достовірно підвищує ризик розвитку ураження суглобів у пацієнтів з ЦД 2 типу. Привертає увагу, що нормування рівня вільного гідроксипроліну за розрахованими критичними значеннями показує достовірну ймовірність діагностики артропатії незалежно від типу цукрового

діабету для пацієнтів даної вибірки ($p < 0,05$), але, враховуючи низьку специфічність тесту, отриману при виконанні ROC-аналізу, ці значення для широкого застосування рекомендувати недоцільно. Ті ж самі висновки стосуються гормону кортизол, нормування якого за розрахованими критичними рівнями показує достовірні результати для пацієнтів даної вибірки, але має низьку чутливість за даними ROC-аналізу. У першому випадку помилкове значення може привести до випадків гіпердіагностики розвитку артропатії, а у другому випадку тільки у 40,0 % пацієнтів буде правильно спрогнозовано ймовірність розвитку артропатії.

Оскільки, результати дослідження були отримані під час обстеження декількох груп пацієнтів, для їх узагальнення можна використати засоби мета-аналізу відношення шансів.

Під час проведення мета-аналізу було встановлено, що всі дослідження є гомогенними, тому для висновків щодо діагностичної значимості розрахованих критичних показників можна використати результати моделювання фіксованого ефекту.

На рис.5.7 представлено результати оцінки гетерогенності досліджень та сумарний ефект ймовірності розвитку ураження суглобів при перевищенні розрахованих критичних рівнів для інсуліну, лептину, остеокальцину та кортизолу і рівнях, менших за критичні, для С-пептиду. Враховуючи, що за даними Q-test гетерогенність дисперсій можна виключити як для групи пацієнтів з ЦД 1 типу ($Q=6,2$; $p=0,185$), так і для групи пацієнтів з ЦД 2 типу ($Q=7,9$; $p=0,097$), приймаємо результати фіксованої моделі. Результати дослідження показують, що застосування оцінки гормонального статусу пацієнтів за розрахованими критичними рівнями підвищує ймовірність прогнозування розвитку артропатії в 6,2 рази (OR=6,23; ДІ 2,93-13,27) у групі пацієнтів з ЦД 1 типу та в 5,3 разів (OR=5,32; ДІ 2,61-10,83) у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Оцінка гетерогенності досліджень впливу показників цитокінового профілю на розвиток артропатії за результатами Q-тесту також прямує до нуля як для групи пацієнтів з ЦД 1 типу ($Q=2,0$; $p=0,730$), так і для групи пацієнтів з ЦД 2 типу ($Q=5,9$; $p=0,201$), тому у даному випадку також приймаємо результати моделі фіксованих ефектів (рис.5.8.). За результатами мета-аналізу визначено, що застосування оцінки показників цитокінового

профілю згідно розрахованим критичним рівнями підвищує ймовірність прогнозування розвитку артропатії в 14,5 разів (OR=14,49; ДІ 6,66-32,10) у групі пацієнтів з ЦД 1 типу та в 12,5 разів (OR=12,54; ДІ 4,05-37,71) у групі пацієнтів з ЦД 2 типу.

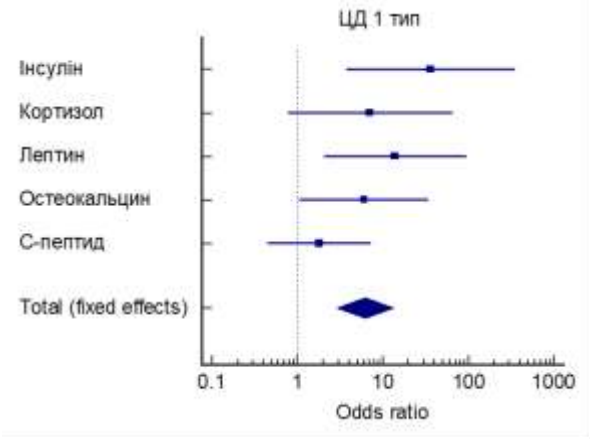
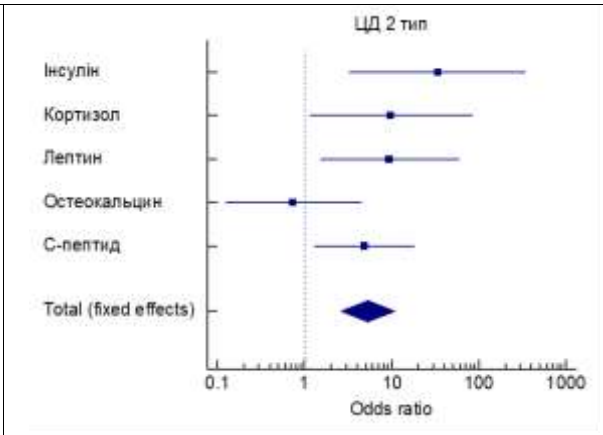
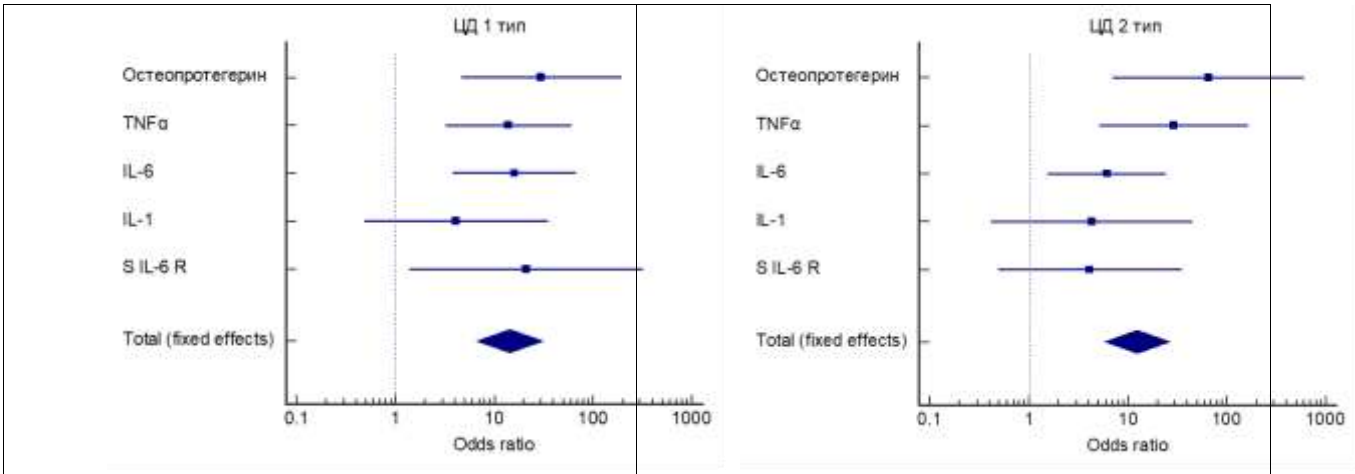
	
Q=6,2	Q=7,9
Significance level=0,185	Significance level=0,097
I^2 (inconsistency)=35,5%	I^2 (inconsistency)=49,2%
95% CI for I^2 =0,00-75,82	95% CI for I^2 =0,00-81,37
OR=6,23; ДІ 2,93-13,27; z=4,7; p < 0,001	OR=5,32; ДІ 2,61-10,83; z=4,6; p < 0,001

Рисунок 5.7. Результати мета-аналізу ймовірності впливу гормонального статусу на розвиток артропатії у пацієнтів з цукровим діабетом

Примітки: Odds ratio – відношення шансів; Total (fixed effects) – фіксований ефект; Q і I – статистики, яка пояснюють гетерогенність вибірки і дисперсію між дослідженнями (якщо Q<10 та I2<25-75% ефект можна пояснити впливом факторів, а не відмінностями між групами дослідження); Significance level – рівень значущості для Q, який застосовується для підтвердження або відкидання H_0; Z - статистика пояснює наскільки шанси, розраховані у даній моделі відрізнюються від одиниці; CI – довірчий інтервал



Q=2,0	Q=5,9
Significance level=0,730	Significance level=0,201
I^2 (inconsistency)=0,0%	I^2 (inconsistency)=33,0%
95% CI for I^2 =0,00-61,45	95% CI for I^2 =0,00-74,60
OR=14,49; ДІ 6,66-32,10; z=6,7; p < 0,001	OR=12,54; ДІ 4,05-37,71; z=4,6; p < 0,001

Рисунок 5.8 Результати мета-аналізу ймовірності впливу показників цитокінового профілю на розвиток артропатії у пацієнтів з цукровим діабетом

Примітки: Odds ratio – відношення шансів; Total (fixed effects) – фіксований ефект; Q і I – статистики, яка пояснюють гетерогенність вибірки і дисперсію між дослідженнями (якщо Q<10 та I2<25-75% ефект можна пояснити впливом факторів, а не відмінностями між групами дослідження); Significance level – рівень значущості для Q, який застосовується для підтвердження або відкидання H_0; Z - статистика пояснює наскільки шанси, розраховані у даній моделі відрізнюються від одиниці; CI – довірчий інтервал

Проведення синтезу досліджень ймовірності розвитку артропатії при перевищенні критичних рівнів показників метаболізму сполучної тканини показало їх гетерогенність як у групі пацієнтів з ЦД 1 типу (Q=6,0; p=0,302), так і групі пацієнтів з ЦД 2 типу (Q=8,3; p=0,139) (рис.5.9). При вивченні ефекту впливу, розрахованого на основі моделі фіксованого ефекту визначено, що застосування оцінки показників метаболізму сполучної тканини згідно розрахованим критичним рівнями підвищує ймовірність

прогнозування розвитку артропатії в 5,7 разів (OR=5,66; ДІ 2,53-12,09) у групі пацієнтів з ЦД 1 типу та у групі пацієнтів з ЦД 2 типу також в 5,7 разів (OR=5,66; ДІ 2,87-11,16).

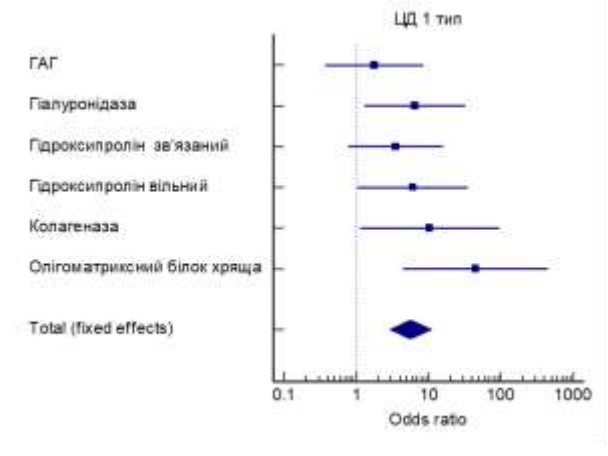
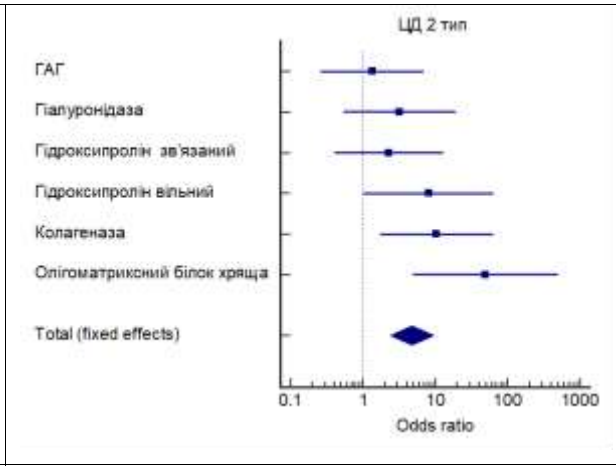
	
Q=6,0	Q=8,3
Significance level=0,302	Significance level=0,139
I^2 (inconsistency)=17,2%	I^2 (inconsistency)=39,8%
95% CI for I^2 =0,00-62,00	95% CI for I^2 =0,00-76,14
OR=5,66; ДІ 2,53-12,09; z=5,0; p < 0,001	OR=5,66; ДІ 2,87-11,16; z=5,0; p < 0,001

Рисунок 5.9 Результати мета-аналізу ймовірності впливу показників метаболізму сполучної тканини на розвиток артропатії у пацієнтів з цукровим діабетом

Примітки: Odds ratio – відношення шансів; Total (fixed effects) – фіксований ефект; Q і I – статистики, яка пояснюють гетерогенність вибірки і дисперсію між дослідженнями (якщо Q<10 та I2<25-75% ефект можна пояснити впливом факторів, а не відмінностями між групами дослідження); Significance level – рівень значущості для Q, який застосовується для підтвердження або відкидання H_0; Z - статистика пояснює наскільки шанси, розраховані у даній моделі відрізнюються від одиниці; CI – довірчий інтервал

Висновки до розділу 5

Отже, узагальнення результатів декількох проведених нами досліджень гормонального статусу пацієнтів з цукровим діабетом свідчить, що ймовірність розвитку ураження суглобів при нормуванні за

розрахованими критичними рівнями показників вища в 6,2 рази у групі пацієнтів з ЦД 1 типу та в 5,3 рази у пацієнтів з ЦД 2 типу ($p < 0,001$). Ймовірність розвитку ураження суглобів при нормуванні за розрахованими критичними рівнями показників цитокінового профілю вища в 14,5 разів у групі пацієнтів з ЦД 1 типу та в 12,5 разів у пацієнтів з ЦД 2 типу ($p < 0,001$). Ймовірність розвитку ураження суглобів при нормуванні за розрахованими критичними рівнями показників метаболізму сполучної тканини вища в 5,7 разів у групах пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу ($p < 0,001$).

За допомогою t-test, логіт-регресійного та ROC-аналізу визначено, що найбільш інформативними при прогнозуванні розвитку артропатії у пацієнтів з ЦД 1 типу є визначення рівнів таких гормонів, як інсулін, остеокальцин та лептин. Для групи пацієнтів з ЦД 2 типу найбільш інформативними є рівні гормонів інсулін, С-пептид та лептин. Для обох груп пацієнтів інформативним є рівень таких цитокінів як TNF, IL-6 та остеопротегерин, а також рівень колагенази та олігоматриксного білку хряща.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Orlenko V. Synytsa Y. Influence of asymptomatic hyperuricemia on the development of artropathy in patients with diabetes. The progressive researches "Science &Genesis". 2015;(1):37-42

2. Орленко В.Л. Артропатії у хворих на цукровий діабет: сучасні принципи лікування (частина 2). Ендокринологія. 2016;21(4):359-366

3.Тронько М.Д., Долженко М.М., Кушніренко С.В., Орленко В.Л., Поташов С.В., Шевчук О.О. Гіперурікемія – незалежний фактор прогресування хронічної хвороби нирок. Почки.2017;6(2):27-31

4.Орленко В.Л. Рівень прозапальних цитокінів у сироватці хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів з діабетичними артропатіями. Ендокринологія. 2019;.24(1):9-16

5.Орленко В.Л. Тронько М.Д., Єлізарова О.Т. Рівень інсуліну та лептину у хворих на ЦД 1 та 2 типу з діабетасоційованим остеоартритом. Міжнародний ендокринологічний журнал.2019;15(2):80-87

6.Єфімов А.С., Магомедов А..М, Орленко В.Л. Рівень глікозаміногліканів у сироватці крові та сечі хворих на цукровий діабет. Ендокринологія. 2002;7(1): 35-42

7.Магомедов А.М., Івченко А.В., Орленко В.Л., Козуб Т.А. Метаболические нарушения соединительной ткани у больных сахарным диабетом при переломе длинных костей конечностей. Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва. 2012;13(1):67-71

8.Магомедов А.М., Івченко А.К., Орленко В.Л., Козуб Т.А.Метаболические нарушения соединительной ткани экспериментальных животных с моделью сахарного диабета в сочетании с травмой длинных костей. Українській журнал клінічної та лабораторної медицини. 2012;7(1):110-114

9.Магомедов С., Лябах А.П., Орленко В.Л., Ивченко А.К., Выдыш И.А.,.Полищук Л.В. Биохимические изменения органической основы костной ткани и минерального обмена у больных с диабетической остеоартропатией стопы /Літопис травматології і ортопедії. 2013;1-2:29-31

10.Орленко В.Л., Тронько М.Д. Клінічні та біохімічні маркери ураження суглобів у хворих на цукровий діабет. Запоріжський медичний журнал. 2020;22(3):309-315

11.Орленко В.Л., Тронько Н.Д., Болгарская С.В., Елизарова Е.Т. Гормонально-метаболические аспекты диабет-ассоциированных остеоартритов. Медицинские новости Грузии.2020;4(301):98-105

12.Орленко В.Л Гормональні характеристики діабетасоційованих остеоартритів. Вісник проблем біології та медицини. 2020;2(156):138-143

13.Орленко В.Л., Тронько М.Д., Єлізарова О.Т. Деякі ревматологічні показники у хворих з діабет-асоційованими остеоартритами.2020;25(1):42-48(

14.Орленко В.Л. Цитокінові ланки імунорегуляції діабетасоційованих остеоартритів. Клінічна та профілактична медицина.-2020;2(12):126-135

15.Орленко В.Л., Іваськіва К.Ю Остеопротегерин як можливий маркер діабетасоційованого остеоартриту. «ScienceRice: Medical Science» 2020; 3(36):25-132

16.Орленко В.Л., Іваськіва К.Ю., Добровинська О.В. Маркери сполучної тканини у хворих з діабетичними артропатіями. World Science. 2020;6(58):45-54

17. Орленко В.Л., Синиця Ю. П., Іваськіва К. Ю. Рівень сечової кислоти у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу з артропатіями. Ендокринологія. - 2014. - Т. 19, № 4. - с. 330-331

18.V. Orlenko, M. Tronko, O. Magomedov. Metabolic indicators of diabetes-associated osteoarthritis. Diabetologia. 2019; 62(1):1094

19.Орленко В.Л. Магомедов А.М., Ефімов А.С. Рівень глікозаміногліканів у сироватці крові та сечі хворих на цукровий діабет. Проблеми остеології. 2002;5(1-2):24-26

20.Орленко В.Л., Магомедов А.С. Рівень глікозаміногліканів у сироватці крові та сечі хворих на цукровий діабет В: Матеріали VII з'їзду ендокринологів України. Київ; 2007, с.167

21.Орленко В.Л. Діабетичні артропатії: клінічні прояви та патогенетичні аспекти (огляд літератури та власні дослідження). Журнал НАМН України.2019;25(2):178-187

22. Орленко В.Л., Іваськіва К.Ю., Добровинська О.В., Гончар І.В. Дослідження особливостей функціонального стану ендотелію, структурного ураження магістральних артерій голови у хворих на цукровий діабет 2 типу з надлишковою масою тіла. Проблеми ендокринної патології. 2020; 1: 41-48

РОЗДІЛ 6

РАДІОНУКЛІДНА ДІАГНОСТИКА УРАЖЕННЯ СУГЛОБІВ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Радіонуклідні методи дослідження в останній час широко використовуються в клінічній практиці, але в літературі ми знайшли лише поодинокі публікації, присвячені їх застосуванню при захворюваннях суглобів у хворих на цукровий діабет. Відомі роботи українських вчених, присвячені радіонуклідній діагностиці проникності судин, магістрального, м'язового та тканинного кровотоку за допомогою 133-ксенону, альбуміну та йодиду натрія (131-I) у хворих з облітеруючими захворюваннями та атеросклерозом судин нижніх кінцівок [170-173], діабетичними ангіопатіями та облітеруючими ураженнями нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет [40, 166].

Переконливих ефективних способів ранньої діагностики уражень суглобів на сьогодні вкрай мало. Рентгенологічні зміни на ранніх стадіях хвороби відсутні, інші лабораторні тести не специфічні і не завжди корелюють з активністю запального процесу. Досягнення ядерної медицини і техніки останніх років, зумовлені використанням сцинтиляційних гамма-камер з ЕОМ і остеотропних радіофармацевтичних препаратів (РФП), мічених короткоіснуючими ізотопами, дозволили одержати високоякісні зображення кісткової системи при мінімальному променевому навантаженні на пацієнта, а також зробили можливим здійснення діагностичних спостережень при ушкодженнях кісткової системи будь-якого генезу [16, . Найважливішу діагностичну інформацію при радіонуклідному досліджені кісток за допомогою фосфатних або фосфонатних комплексів, мічених 99 т технецієм (99 пТ с), можна одержати при виконані дво-, трифазної сцинтиграфії [83]. Перша фаза — стадія оцінки кровотоку, друга — оцінки кровонаповнення м ’яких тканин, третя — сцинтиграфічного дослідження кісток скелета. Підсилення накопичення РФП у кістковій тканині

спостерігається в зонах з високою остеобластичною активністю, до таких відноситься, і запалення, характерне при ураженні суглобів.

Метою нашої роботи було вивчення за допомогою радіонуклідного методу стану артеріального та венозного кровотоку, наявності запальних процесів в області колінних та гомілковоступневих суглобах у хворих на ЦД 1 та 2 типу. Метод радіонуклідної діагностики нижніх кінцівок складався з двух методик: радіонуклідної ангіографії та радіонуклідної сцинтиграфії.

Обстежено 152 хворих на ЦД. В залежності від типу ЦД хворі були розподілені на дві групи- 58 пацієнтів були з ЦД 1 типу (19 чоловіків та 39 жінкок), з ЦД 2 типу – 94 пацієнти (19 чоловіків та 51 жінка). В кожній групі пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу переважали жінки.

В табл.6.1. представлені характеристики вибірки за віком та тривалістю перебігу ЦД. Середнє значення віку пацієнтів та їх індекс маси тіла (ІМТ) очікувано значимо нижче, ніж у групі пацієнтів з ЦД 2 типу ($p < 0,001$). Тривалість перебігу ЦД нижча у групі пацієнтів з ЦД 2 типу ($p > 0,001$). Відмінностей за вивченими показниками за статтю не виявлено ($p > 0,4$).

Таблиця 6.1

Характеристика обстежених хворих

Групи	n (%)	вік			тривалість ЦД		
		M	σ	m	M	σ	m
ЦД 1 тип	58	42,3	8,5	1,85	21,1	8,9	1,3
чоловіки	19 (32,8 %)	39,3	8,7	2,3	20,6	9,2	2,5
жінки	39 (67,2 %)	36,9	8,5	1,5	21,4	8,9	1,6
ЦД 2 тип	94	61,3	7,7	1,0	13,1	7,2	0,9
чоловіки	43 (45,7 %)	61,3	7,4	1,7	12,9	8,3	1,9
жінки	51 (54,3 %)	61,3	8,0	1,2	13,2	6,8	1,1
Обидві групи	152	51,2	14,2	1,4	16,6	8,9	0,9

Продовження таблиці 6.1

Статистика		
тип ЦД	t=14,6; p = 0,001	t=4,9; p = 0,001
чоловіки/жінки ЦД 1 тип	t=0,8; p = 0,405	t=0,2; p = 0,810
чоловіки/жінки ЦД 2 тип	t=0,04; p = 0,970	t=0,2; p = 0,873

Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами чоловіків та жінок

Серед обстежених хворих на ЦД 1 типу артропатія була діагностована у 34 (58,6%), контрольною групою слугували пацієнти без ураження суглобів -24 (41,4%). У хворих на ЦД 2 типу артропатію виявлено у 68 (72,3%) обстежених, патології суглобів не було у 26 (27,7%) хворих.

Проведені дослідження свідчать, що у хворих на ЦД1 типу (табл.6.2.) з наявністю ДА в порівнянні з хворими на ЦД 1 типу без ураження суглобів з локалізацією в колінних суглобах відсутні зміни кровотоку в судинах великого і середнього калібру (середні рівні ЧПК та ЧШК вірогідно не відрізнялись, >0,05), а також в артеріолах і капілярах нижніх кінцівок (вірогідної різниці ЧУК не виявлено, >0,05), при наявності вираженних порушень венозного відтоку (встановлено вірогідну різницю середніх величин ПЕВВ, <0,001) .

При аналізі проведених радіонуклідні досліджень показники гемодинаміки нижніх кінцівок за умов локалізації ДА в гомілковоступневих суглобах у хворих на ЦД 1 типу(таб.6.3) встановлено, що у хворих на ЦД1 типу з наявністю ДА в порівнянні з хворими на ЦД 1 типу без ураження суглобів також відсутні зміни кровотоку як в судинах великого і середнього калібру (середні рівні ЧПК та ЧШК вірогідно не відрізнялись, >0,05), так і в артеріолах та капілярах нижніх кінцівок (вірогідної різниці ЧУК не виявлено, >0,05). при наявності вираженних порушень венозного відтоку (встановлено вірогідну різницю середніх величин ПЕВВ, <0,001) .

Таблиця 6.2

Радіонуклідні показники гемодинаміки колінних суглобів у хворих на ЦД 1 типу

Групи обстежених	Статистичні показники	ЧПК, с		ЧШК, с		ЧУК, с		ПЕВВ, %	
		ПК	ЛК	ПК	ЛК	ПК	ЛК	ПК	ЛК
Без ДА	n	12		12		12		12	
	M	8,7	10,5	4,7	5,1	4,6	5,4	62,0	53,5
	±m	1,1	1,2	0,3	0,6	0,9	1,1	3,5	3,1
ДА	n	17		17		17		17	
	M	8,2	9,3	4,9	3,9	4,5	3,9	34,2	35,9
	±m	1,2	0,9	0,4	0,7	0,6	0,8	3,2	3,6
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001

Примітки: ПК – права кінцівка; ЛК – ліва кінцівка; p – вірогідність різниці між хворими без арторопатії та з її наявністю

Таблиця 6.3

Радіонуклідні показники гемодинаміки гомілковоступневих суглобів у хворих на ЦД 1 типу

Групи обстежених	Статистичні показники	ЧПК, с		ЧШК, с		ЧУК, с		ПЕВВ, %	
		ПК	ЛК	ПК	ЛК	ПК	ЛК	ПК	ЛК
Без ДА	n	12		12		12		12	
	M	11,2	10,3	9,7	8,6	4,9	5,8	43,0	43,5
	±m	1,1	1,1	0,8	0,6	0,8	1,1	2,5	3,6
ДА	n	17		17		17		17	
	M	13,2	9,3	8,9	9,6	4,5	6,7	29,1	30,5
	±m	1,4	0,9	0,4	0,9	0,6	0,8	3,2	2,4
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001

Примітки: ПК – права кінцівка; ЛК – ліва кінцівка; p – вірогідність різниці між хворими без арторопатії та з її наявністю

У хворих на ЦД 2 типу з локалізацією ДА в колінних суглобах (табл.6.4) встановлено вірогідне підвищення показників, які характеризують кровоплин в судинах великого та середнього калібру (ЧПК,<0,01; ЧШК, <0,01), в артеріолах та капілярах (ЧУК, <0,01). На тлі порушення кровоплину в артеріях виявлено також порушення венозного відтоку (ПЕВВ, < 0,01). У хворих на ЦД 2 типу з локалізацією ДА в гомілковоступневих суглобах(табл.6.5) виявлені аналогічні судинні порушення, як і у хворих на ЦД 2 типу з локалізацію ДА в колінних суглобах - встановлено вірогідне підвищення показників, які характеризують кровоплин в судинах великого та середнього калібру (ЧПК,<0,01; ЧШК, <0,01), в артеріолах та капілярах (ЧУК, <0,01). На тлі порушення кровоплину в артеріях виявлено також порушення венозного відтоку (ПЕВВ, < 0,01).

Отже, у хворих на ЦД 1 типу з артропатіями в порівнянні з хворими без ураження суглобів відсутні зміни кровотоку в судинах великого і середнього калібру а також артеріолах і капілярах нижніх кінцівок при наявності виражених порушень венозного відтоку (рис. 6.1)

Для хворих на ЦД 2 типу із артропатіями виявлено значне уповільнення швидкості кровотоку в судинах великого і середнього калібру, а також артеріолах і капілярах, про що свідчить вірогідне збільшення ЧПК, ЧШК та ЧУК у судинах стоп, що супроводжується порушеннями венозного відтоку.

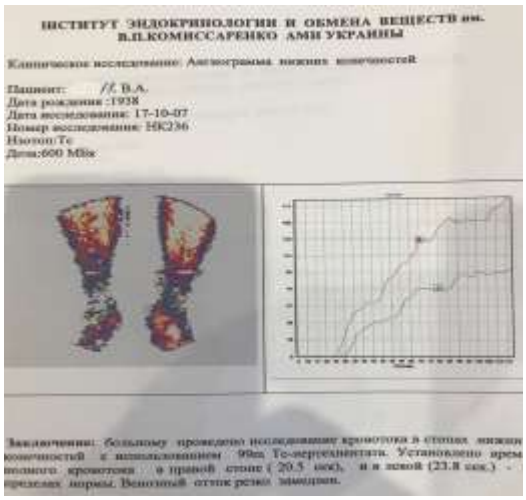


Рис. 6.1. Ангіограма хворого на ЦД 1 типу з ДА

Таблиця 6.4

Радіонуклідні показники гемодинаміки колінних суглобів у хворих на ЦД 2 типу

Групи обстежених	Статистичні показники	ЧПК, с		ЧШК, с		ЧУК, с		ПЕВВ, %	
		ПК	ЛК	ПК	ЛК	ПК	ЛК	ПК	ЛК
Без ДА	n	13		13		13		12	
	M	14,1	13,3	7,2	6,1	6,9	7,1	75,0	73,8
	±m	1,5	1,1	0,8	0,6	1,3	1,1	2,9	3,1
ДА	n	30		30		30		30	
	M	21,8	19,3	10,9	11,7	12,8	10,8	37,2	38,5
	±m	2,1	1,8	1,1	1,9	1,9	1,4	3,4	3,6
	p	<0,01	<0,02	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001

Примітки: ПК – права кінцівка; ЛК – ліва кінцівка; р – вірогідність різниці між хворими без арторопатії та з її наявністю

Таблиця.6.5

Радіонуклідні показники гемодинаміки гомілковоступневих суглобів у хворих на ЦД 2 типу

Групи обстежених	Статистичні показники	ЧПК, с		ЧШК, с		ЧУК, с		ПЕВВ, %	
		ПК	ЛК	ПК	ЛК	ПК	ЛК	ПК	ЛК
Без ДА	n	13		13		13		13	
	M	16,2	15,9	9,9	10,6	6,8	6,9	58,4	61,3
	±m	1,3	1,1	0,7	0,7	0,7	1,1	2,1	3,1
ДА	n	38		38		38		38	
	M	25,6	28,3	13,8	15,6	9,5	10,7	33,1	32,0
	±m	1,3	1,4	0,8	0,9	0,6	0,8	2,2	2,6
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001

Примітки: ПК – права кінцівка; ЛК – ліва кінцівка; р – вірогідність різниці між хворими без арторопатії та з її наявністю

Дані остеосцинтиграфії свідчать, що у хворих на ЦД 1 типу з наявністю ДА в колінних суглобах (таб.6.6) має місце збільшення як середньої, <0,01, так і сумарної активності,<0,01. Виражене підвищення відсотка коефіцієнта асиметрії сумарної активності обох колінних суглобів,<0,01підтверджує наявність запального процесу в колінних суглобах.

Таблиця 6.6

Радіонуклідні показники остеосцинтиграфії колінних суглобів у хворих на ЦД 1 типу

Групи обстежених	Статистичні показники	Середня активність, імп/с		Сумарна активність, імп/с		Коефіцієнт асиметрії, %	
		ПК	ЛК	ПК	ЛК	ПК	ЛК
Без ДА	n	12		12		12	
	M	41,6	42,0	16487,01	16640,67	106,58	107,63
	±m	2,34	2,25	320,07	338,39	3,3	2,59
ДА	n	17		17		17	
	M	57,7	57,8	26751,88	27494,24	169,82	168,88
	±m	4,27	3,71	2706,9	2596,11	22,54	20,02
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Примітки: ПК – права кінцівка; ЛК – ліва кінцівка; p – вірогідність різниці між хворими без арторопатії та з її наявністю

Дані остеосцинтиграфії у хворих на ЦД 2 типу з наявністю ДА в колінних суглобах (табл.6.7) аналогічні отриманим показникам у хворих на ЦД 1 типу. Ми встановили збільшення як середньої, <0,01, так і сумарної активності,<0,01. Виражене підвищення відсотка коефіцієнта асиметрії сумарної активності обох колінних суглобів,<0,01підтверджує наявність запального процесу в колінних суглобах хворих на ЦД 2 типу.

При аналізі радіонуклідних показники остеосцинтиграфії гомілковоступневих суглобів (таб.6.8) у хворих на ЦД 1 типу ми встановили збільшення як середньої, <0,01, так і сумарної активності,<0,01. Виражене підвищення відсотка коефіцієнта асиметрії сумарної активності обох

колінних суглобів,<0,01підтверджує наявність запального процесу в гомілковоступневих суглобах хворих на ЦД 2 типу.

При аналізі радіонуклідних показники остеосцинтиграфії гомілковоступневих суглобів у хворих на ЦД 2 типу (таб.6.9) ми отримали аналогічні показники з хворими на ЦД 1 типу з ураженнями суглобів збільшення як середньої, p<0,01, так і сумарної активності, p <0,01. Виражене підвищення відсотка коефіцієнта асиметрії сумарної активності обох колінних суглобів (p<0,01) підтверджує наявність запального процесу в гомілковоступневих суглобах хворих на ЦД 2 типу.

Таблиця 6.7

Радіонуклідні показники остеосцинтиграфії колінних суглобів у хворих на ЦД 2типу

Групи обстежених	Статистичні показники	Середня активність, імп/с		Сумарна активність, імп/с		Коефіцієнт асиметрії, %	
		ПК	ЛК	ПК	ЛК	ПК	ЛК
Без артропатії	n	13		13		13	
	M	45,1	43,5	19059,5	19203,5	108,27	107,25
	±m	3,65	3,06	2592,9	2413,9	8,6	4,39
ДА	n	32		32		32	
	M	100,33	94,18	28873,15	26378,26	152,49	155,61
	±m	5,28	4,11	1475,7	1506,8	8,55	9,14
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Примітки: ПК – права кінцівка; ЛК – ліва кінцівка; p – вірогідність різниці між хворими без арторопатії та з її наявністю

Таблиця 6.8

Радіонуклідні показники остеосцинтиграфії гомілковоступневих суглобів у хворих на ЦД 1 типу

Групи обстежених	Статистичні показники	Середня активність, імп/с		Сумарна активність, імп/с		Коефіцієнт асиметрії, %	
		ПК	ЛК	ПК	ЛК	ПК	ЛК
Без артропатії	n	12		12		12	
	M	58,8	55,6	16470,9	17012,3	119,43	107,25
	±m	3,8	3,9	1367,5	1959,4	5,6	4,39
ДА	n	36		36		36	
	M	102,57	115,0	28808,1	37140,9	173,08	164,27
	±m	5,5	6,63	2246,1	3092,1	4,92	10,2
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Примітки: ПК – права кінцівка; ЛК – ліва кінцівка; p – вірогідність різниці між хворими без арторопатії та з її наявністю

Таблиця 6.9

Радіонуклідні показники остеосцинтиграфії гомілковоступневих суглобів у хворих на ЦД2 типу

Групи обстежених	Статистичні показники	Середня активність, імп/с		Сумарна активність, імп/с		Коефіцієнт асиметрії, %	
		ПК	ЛК	ПК	ЛК	ПК	ЛК
Без ДА	n	13		13		13	
	M	43,1	59,4	21547,25	20544,1	131,04	105,10
	±m	3,6	6,58	2273,5	3221,1	12,04	10,01
ДА	n	56		56		56	
	M	96,33	90,8	29749,4	31036,3	172,66	171,46
	±m	4,4	5,75	1737,5	3251,1	6,68	4,6
	p	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Примітки: ПК – права кінцівка; ЛК – ліва кінцівка; p – вірогідність різниці між хворими без арторопатії та з її наявністю

Висновки до розділу 6

При проведенні радіонуклідних досліджень гемодинаміки у хворих на ЦД 1 типу з артропатіями в порівнянні з хворими без ураження суглобів відсутні зміни кровотоку в судинах великого і середнього калібру а також артеріолах і капілярах нижніх кінцівок при наявності виражених порушень венозного відтоку. Для хворих на ЦД 2 типу із артропатіями виявлено значне уповільнення швидкості кровотоку в судинах великого і середнього калібру, а також артеріолах і капілярах, що супроводжується порушеннями венозного відтоку. При аналізі радіонуклідних показників остеосцинтиграфії колінних та гомілковоступневих суглобів у хворих на ЦД1 та 2 типу встановлені одно направлені зміни, а саме вірогідне збільшення показників як середньої, так і сумарної акивності в кісткових структурах колінних та гомілковоступневих суглобах та виражене підвищення відсотка асиметрії сумарної активності як колінних, так і гомілковоступневих суглобів, що підтверджує наявність запального процесу в структурах колінного та гомілковоступневого суглобів.

Таким чином, застосований метод радіонуклідної діагностики оцінки стану кровотоку та наявності ДА колінних та гомілковоступневих суглобів при одноразовому введенні РФП є підходом ранньої діагностики зазначеної патології, а порушення венозного відтоку при незмінному артеріальному кровотоку у хворих на ЦД 1-го типу, може бути диференційним критерієм ДА у хворих на ЦД 1 та 2 типу.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1.V. Orlenko, K. Ivaskiva, G. Zubkova Radionuclide diagnostics of joint injury in patients with diabetes Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2020;4(37):34-40

2. Славнов В.М., Болгарська С.В., Орленко В.Л. Радіонуклідна діагностика діабетичних остеоартропатій В: Матеріали VII з'їзду ендокринологів України. Київ; 2007, с.268

3.Зубкова Г.А., Лучицький В.Є., Лучицький Є.В., Орленко В.Л.. Рибальченко В.М., Славнов В.М., Марков В.В. винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб радіонуклідної діагностики стану нирок і запальних процесів суглобів та /або кісток у хворих на цукровий діабет. Патент України №78707. 2013 березень 25.

4.Тронько МД, редактор. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань. Київ: Бібліотека «Здоров'я України»; 2005. 312 с. Орленко В.Л.. Діабетична артропатія. с. 106-111.

5.Славнов В.М., Марков В.В., Зубкова Г.А., Савицький С.Ю., Орленко В.Л. Радіонуклідна діагностика порушень кровотоку та остеоартропатій колінних суглобів у хворіїх на цукровий діабет. Український радіологічний журнал.2005;3:483-485

РОЗДІЛ 7

ТЕРАПІЯ УРАЖЕНИХ СУГЛОБІВ У ХВОРИХ НА ЦД 1 ТА 2 ТИПУ

7.1. Застосування комбінованих хондропротекторів у хворих на цукровий діабет з артропатіями

Ефективність хондроітінсульфату та глюкозаміносульфату доведена у багатьох дослідженнях та підтверджена результатами мета аналізів клінічних досліджень. До теперішнього часу ведуться дискусії чи доцільно застосовувати комбіновані хондропротектори у хворих на цукровий діабет, адже основні їх складові - це полі- та аміносахариди, які при тривалому використанні можуть впливати на компенсацію цукрового діабету, підвищуючи рівень цукру крові.

Метою нашого дослідження було вивчення клінічної ефективності комбінованого хондропротектору до складу 1 таблетки якого входить 375 мг глюкозаміну гідрохлориду та 265 мг хондроітін сульфату.

Обстежено 30 хворих на ЦД, які знаходились на стаціонарному лікуванні у діабетологічному відділі інституту ендокринології та обміну речовин ім.В.П.Комісаренка АМН України. Хворі були розділені на дві групи в залежності від типу захворювання. Першу групу склали 15 хворих на ЦД 1 типу (5 жінок і 10 чоловіків), середній вік яких дорівнював 39,1±3,05 рокам, середня тривалість захворювання була 15,8±1,51 років. Вони отримували інсулінотерапію в середній добовій дозі 53,8±2,98 ОД. Індекс маси тіла (ІМТ) у цій групі хворих становив 23,78 ±1,13 кг/м2. В другу групу увійшли 15 хворих на ЦД 2 типу (10 жінок і 5 чоловіків) у віці 52,3±4,61 років, із середньою тривалістю захворювання 14,4±0,91 років. ІМТ у цій групі хворих становив 29,07 ±1,02 кг/м2. 4 хворих одержували пероральну цукрознижуючу терапію, 6 – комбіновану терапію вищевказаними препаратами та інсуліном в

середній добовій дозі 24,2±2,19 ОД, 5 - інсулінотерапію в середній добовій дозі 52,3±4,61 ОД.

Хондропротектор призначався по 2 капсули двічі на добу на протязі 6 тижнів. Вираженість больового синдрому, індекси Лекена, переносимість препарату оцінювали при включенні до дослідження, через 3 та 6 тижнів після початку прийому хондропротектора, ефективність препарату після закінчення терміну лікування – через 6 тижнів. Динаміка глікемії оцінена до початку лікування та на 1,3 та 6 тижні прийому препарату. На протязі дослідження нестероїдних протизапальних засобів пацієнти не приймали.

Оцінка функціональних можливостей хворого, яка визначалася за індексом Лекена (табл.7.1.1) у балах показала вірогідне зниження всіх показників (наявність болі, максимальну відстань пересування, труднощі при підйомі та спуску по сходах та ін.) на 6 тижні лікування. Так, якщо при початковому огляді суглобів у більшості хворих мала місце виражена діабетична артропатія, яка проявлялася вираженим больовим синдромом, скутістю рухів, обмеженням рухливості суглобів, запальним процесом суглобів, важкістю рухів, то в процесі лікування ці симптоми поступово зменшувались. Так в кінці лікування показники індекса Лекена зменшилися на 48,5% у хворих на ЦД1 типу та на 44% у хворих на ЦД 2 типу

Таблиця 7.1.1

Показники індексу Лекена у хворих на тлі прийому хондропротектора у хворих на ЦД (M±m)

Тривалість лікування	Індекс Лекена	
	ЦД 1 типу	ЦД 2 типу
До лікування	13,44± 2,29	14,4±3,16
3 тижні	8,95 ±1,44	9,28±2,29
6 тижнів	6,52±1,77*	6,35 ±1,54*

Примітка:

*– вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування

Одним з головних критеріїв ефективності досліджуваного препарату є динаміка інтенсивності больового синдрому, яка оцінена за аналого-візуальною шкалою Huskisson (табл.7.1.2.) Аналіз результатів показав вірогідне зниження больового синдрому на 6 тижні прийому препарату у хворих на ЦД 1 та 2 типу з діабетичними артропатіямим, що свідчить про виражений аналгетичний ефект хондропротектора.

Таблиця 7.1.2

Показники шкали Huskisson на тлі прийому хондропротектора у хворих на ЦД (M±m)

Тривалість лікування	Шкала Huskisson	
	ЦД 1 типу	ЦД 2 типу
До лікування	65,89± 4,27	59,47±4,36
3 тижні	56,94 ±3,61	48,4±3,29
6 тижнів	32,8±2,77*	33,6 ±2,57*

Примітка:*– вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування

Одним з показників дегенеративно-дистрофічних уражень суглобів є ранкова скутість та денна (після відпочинку) у суглобах. На протязі всього терміну лікування хондропротектором ці показники у хворих обох груп поступово знижувались, досягши вірогідних відмінностей на 6 тижні лікування (таб.7.1.3)

Таблиця 7.1.3

Показники ранкової та денної скутості суглобів на тлі прийому хондропротектора у хворих на ЦД (M±m)

Тривалість лікування	Ранкова скутість		Денна скутість	
	ЦД 1 типу	ЦД 2 типу	ЦД 1 типу	ЦД 2 типу
До лікування	3,32± 1,23	2,99±1,36	2,54±0,8	2,67±0,9
3 тижні	2,87± 1,07	2,05±1,29	1,87±0,6	1,89±0,7
6 тижнів	1,12±1,6*	1,04 ±0,98*	0,94±0,4*	1,01±0,6*

Примітка: *– вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування

Перенесення хондропротектора було добрим. Будь яких побічних ефектів, які потребували відміни препарату не було.

Ми проаналізували рівень глікемії та динаміку дози цукрознижуючих препаратів у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу, які приймали хондропротектор (табл. 7.1.4, 7.1.5)

Таблиця 7.1.4

Рівень глікемії протягом дня у хворих на ЦД 1 типу, які приймали хондропротектор

Час	Хворі на ЦД 1 типу			
	До лікування	7-ма доба	21-та доба	Після лікування
8.00	8,4±0,48	12,06±0,53*	9,45±0,61	7,34±0,25^
11.00	8,9±0,75	13,1±0,62*	8,34±0,66	8,79±0,51^
16.00	7,26±0,81	11,29±0,75*	8,03±0,64	7,1±0,51^
18.00	8,14±0,62	13,1±0,7*	8,52±0,57	8,15±0,35

Примітки: *– вірогідна статистична відмінність між показниками до та на 7 день лікування ^ – вірогідна статистична відмінність між показниками на 7 та 21 дні лікування

Таблиця 7.1.5

Рівень глікемії протягом дня у хворих на ЦД 2 типу, які приймали хондропротектора

Час	Хворі на ЦД 2 типу (n=15)			
	До лікування	7-ма доба	21-а доба	Після лікування
8.00	7,45±0,61	10,06±0,53*	8,45±0,41	7,34±0,25
11.00	8,34±0,66	14,1±0,62*	8,26±0,69	8,79±0,51
16.00	7,03±0,64	15,29±0,75*	8,99±0,73	7,1±0,51
18.00	7,52±0,57	11,1±0,7*	8,32±0,68	8,15±0,35

Примітки: *– вірогідна статистична відмінність між показниками до та на 7 день лікування ^- вірогідна статистична відмінність між показниками на 7 та 21 дні лікування

Аналіз динаміки рівня глікемії протягом дня встановив вірогідне збільшення середніх показників глікемії на 7 день лікування

хондропротектором, що свідчить пр наявність суттєвого впливу на рівень цукру крові цього препарату. Середня добова доза інсуліну на 6 тижні лікування хондропротектором у хворих на ЦД 1 типу становила 49,4±3,6 ОД/добу, вона суттєво відрізнялася від добової дози інсулінів, які приймали хворі до початку лікування – 37,1±3,5 ОД/добу ($p<0,05$). Така ж закономірність спостерігалася і у хворих на ЦД 2 типу: середня доза інсуліну та пероральних цукрознижуючих препаратів вірогідно відрізнялася від дози до початку лікування хондропротектором. Але слід зазначити, що у 4 хворих на ЦД 1 типу на 1 тижні лікування показники глікемії протягом дня виросли на 5-35 ммоль/л і становили від 14 до 16 ммоль/л, добова доза інсуліну була збільшена на 10-15 од/ на добу, цукровий діабет був компенсований. Після закінчення лікування хондропротектором доза інсуліну зменшилася до вихідної. Крім того, у 3 хворих на ЦД 2 типу, які мали підвищену масу тіла також спостерігалось підвищення показників глікемії на тлі лікування хондропротектором на 4-6 ммоль/л. Доза пероральних цукрознижуючих препаратів була збільшена. Показники глікемії знизилися до норми, після закінчення прийому хондропротектора доза цукрознижуючих препаратів була відновлена.

Таким чином, при прийомі комбінованих хондропротекторів необхідно контролювати цукор крові, у разі необхідності на період прийому хондропротекторів підвищувати дозу цукрознижуючих засобів.

7.2. Ефективність нестероїдних протизапальних засобів у хворих з діабетасоційованими остеоартритами

Сучасні принципи лікування діабетичних артропатій базуються на застосуванні 2 основних груп лікарських препаратів: нестероїдних протизапальних засобів та хондропротекторів. Рекомендується в комплексну терапію цього ускладнення включати препарати, які покращують кровообіг, антирезорбенти кісткової тканини, антиоксиданти.

Але на ранніх етапах розвитку артропатій лікування, в основному, полягає у застосуванні НПЗП. Механізм їх дії пов'язаний з блокуванням циклооксигенази (ЦОГ) – ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти, продукти якої – простагландіни та лейкотрієни являються медіаторами запалення.

Одним з найбільш широко вживаних у клінічній практиці НПЗП є диклофенак натрію, його історія почалася ще з 1974 року, і до тепер його називають «золотим стандартом» серед НПЗП. У мінародних клінічних дослідженнях, які присвячені порівняльній оцінці ефектіивності НПЗП, диклофенак все ще займає провідне місце серед аналогічних препаратів [29,68].

Метою нашого дослідження було вивчення ефективності та переносимості нестероїдного протизапального засобу препарату диклофенпку натрію при лікуванні діабетичних артропатій.

Обстежено 30 хворих на ЦД 1 та 2 типу, у яких діагностовано діабетичну артропатію. Серед обстежених було 15 хворих на ЦД 1 типу (8 жінок і 7 чоловіків), середній вік яких дорівнював 35,6±2,05 рокам, середня тривалість захворювання була 13,8±1,52 років. Вони отримували інсулінотерапію в середній добовій дозі 56,8±3,18 ОД. Обстежені також 15 хворих на ЦД 2 типу (10 жінок і 5 чоловіків) у віці 52,3±4,61 років, із середньою тривалістю захворювання 14,4±0,91 років. 9 хворих одержували пероральну цукрознижуючу терапію (2-манініл у середній добовій дозі 15±5 мг, 5 –амаріл у середній добовій дозі 3±1мг, 2 – Діабетон MR у середній добовій дозі 60±30 мг), 6 – комбіновану терапію пероральними цукрознижуючими препаратами та інсуліном в середній добовій дозі 52,3±4,61 ОД.

У контрольну групу увійшли 10 хворих на ЦД1 та 2 типу (5 жінок і 5 чоловіків), середній вік яких дорівнював 42,1±3,74 рокам, середня тривалість захворювання була 12,7±1,65 років. 6 хворих отримували інсулінотерапію в середній добовій дозі 42,9±3,65 ОД та 4 хворих на ЦД 2 одержували пероральну цукрознижуючу терапію (2–амаріл у середній добовій дозі 2±1мг, 2 – Діабетон MR у середній добовій дозі 60±30 мг.

Хворі основної групи протягом 5 діб отримували диклофенак натрію в ін’єкціях – по 2 мл внутрішньом'язево 1 раз на добу, потім по 50 мг (по 1 таблетці) 2 рази на добу на протязі 10 діб. Обстеження проводили до та після курсу лікування. Обстежені контрольної групи застосовували періодично знеболювальні препарати. Протизапальних засобів не використовувалось.

У 16 хворих основної та 6 хворих контрольної груп ЦД був у стані компенсації, 14 хворих основної та 4 хворих на ЦД контрольної групи перебували у стані декомпенсації. Глікований гемоглобін на момент обстеження хворих складав 7,8±0,09%.

Діабетичну артропатію першого ступеня встановлено у 1 хворого основної групи. У 15 основної та 5 хворих контрольної групи констатований другий ступінь артропатії, третій ступінь (контрактура Дюпюітрена) виявлений у 14 хворих основної та 5 хворих контрольноїгрупи. Потрібно відзначити, що артропатію було діагностовано у тих хворих, у яких тривалість ЦД перевищувала 5 років, при цьому, чим більшою була тривалість захворювання, тим вираженішими були зміни суглобів (контрактуру Дюпюітрена діагностовано у хворих із тривалістю ЦД від 12 до 41 року). 14 хворих мали діабетичну нефропатію. Діабетична ретинопатія виявлена у всіх хворих, із них у 8 хворих вона була в проліферативній стадії, в інших – у препроліферативній

Під впливом проведеного комплексного лікування стан хворих покращився, інтенсивність больового синдрому зменшилась, збільшились функціональні можливості опорно-рухового апарату в цілому, проте у хворих різних груп вираженість цих змін була не однаковою. Оцінка функціональних можливостей хворого, яка визначалася за індексом Лекена у балах показала вірогідне зниження всіх показників (наявність болі, максимальну відстань пересування, труднощі при підйомі та спуску по сходах та ін.) уже через 7 днів після початку лікування у основній групі, тоді як у контрольній групі вирогідного зниження показників вдалося досягти на другому тижні лікування. Так, якщо при початковому огляді суглобів у більшості хворих мала місце виражена діабетична артропатія, яка проявлялася вираженим больовим синдромом, скутістю рухів, обмеженням

рухливості суглобів, запальним процесом суглобів, важкістю рухів, то в процесі лікування ці симптоми поступово зменшувались. Так в кінці лікування показники індекса Лекена зменшилися на 66,5% у хворих основної групи та на 60,6% у хворих контрольної групи (табл.7.2.1)

Таблиця 7.2.1

Показники індексу Лекена у хворих на ЦД на тлі лікування диклофенаком натрія

Тривалість лікування	Індекс Лекена	
	Основна група	Контрольна група
До лікування	13,54± 2,27	13,57±3,09
7 діб	6,54 ± 2,01*	10,96 2 04
15 діб	4,52±1,77*	5,35 ±1,54*

Примітка:*– вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування

Одним з головних критеріїв ефективності досліджуваного препарату є динаміка інтенсивності больового синдрому, яка оцінена за аналого-візуальною шкалою Huskisson (табл.7.2.2). Аналіз результатів показав вірогідне зниження больового синдрому через тиждень від початку лікування, тоді як у контрольній групі вирогідного зниження показників вдалося досягти на другому тижні лікування, крім того, в основній групі зміни були більш суттєвими. Виражений аналгетичний ефект терапії зберігався і за 15 днів від її початку.

Після проведеної терапії спостерігалась зменшення числа уражених суглобів: з 8,25±2,73 до 4,12±2,62 ($p<0,001$) у основній групі, у контрольній достовірних змін не виявлено (7,95±2,93 проти 6,51±1,98 ($p>0,05$)).

Перенесення препарату диклофенаку натрію було добрим. Побічних реакцій, які потребували відміни препарату не відмічалося. У 2 хворих основної групи та у 3 хворих контрольної групи відмічені скарги з боку шлунково-кишкової системи. Цим обстеженим були призначені гастропротектори.

Таблиця 7.2.2

Показники шкали Huskisson на тлі лікування диклофенаком натрію у хворих на ЦД

Тривалість лікування	Шкала Huskisson	
	Основна група	Контрольна група
До лікування	64,81± 3,24	59,97±4,31
7 днів	42,12 ± 2,65**	52,7±3,27
14 днів	38,8±2,77**	40,6 ±2,57*

Примітка:*– вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування

Таким чином, терапія диклофенак натрію позитивно впливає на перебіг діабетичних артропатій (зменшується інтенсивність больового синдрому, кількість запалених суглобів, збільшується об'єм рухів та зменшується об'єм уражених суглобів, збільшуються функціональні можливості хворого), зменшує запалення, знижує рівень прозапальних цитокінів Крім того, при комбінованому застосуванні ін'єкційних та таблетованих форм протизапальний ефект досягається у значно коротший термін терапії (перший тиждень), що дозволяє скоротити термін прийому таблетованих НПЗП. А це має неабияке значення, адже ця група препаратів при тривалому використанні може викликати низку побічних явищ (шлунок, нирки), що особливо небезпечно для хворих на цукровий діабет.

Таким чином, лікування диклофенаком натрію можна рекомендувати як ефективний засіб лікування ураження суглобів у хворих на ЦД.

7.3.Активні метаболіти вітаміну D в комбінованому лікуванні діабетичних артропатій

Крім того, метаболічні зміни, які виникають при цукровому діабеті, приводять до порушення процесів ремоделювання і кісткової тканини [105, 155].

Наявність остеопенії у хворих на цукровий діабет констатована в багатьох дослідженнях [15,17,180]. Було показано, що кісткові зміни у

хворих на цукровий діабет виникають імовірно частіше, ніж у контрольній групі, і проявляються рарифікуючою остеопатією без суттєвої перебудови кістки [189].

Зміни вмісту активних метаболітів вітаміну Д3 у крові хворих на ЦД виявляються досить часто. Частіше за все сповіщається про зниження концентрації 1,25-дігідрохолекальциферола та 24,25-дігідрохолекальциферола [210], хоча з самого початку захворювання вміст 1,25 (ОН)2Д3 може бути підвищеним [367]. Із зниженням утворення активних метаболітів вітаміну Д3 зв'язують часто порушене при ЦД всмоктування кальцію в кишковику. Виявлений дефект витамін Д – залежних кальційзв'язуючих білків, зокрема, дуоденального кальбіндіна – D-9К. Крім того, порушення всмоктування кальцію в кишковику відбувається за рахунок збільшення в мембранах епітеліоцитів вмісту холестерину, фосфоліпідів та загальних ліпідів [16]. Вміст 25 (ОН) Д3, який являється основним субстратом для утворення активних метаболітів вітаміну Д3 в нирках, при ЦД також знижений [2]. Це відбувається за рахунок порушення транспорту холекальциферола та розподілу його по клітинам печінки, порушення його гідроксилювання в результаті зниження активності ферментів при гепатопатіях, характерних для ЦД [13]. Деякі автори в розвитку діабетичної остеопатії приділяють велику увагу порушенням обміну вітаміну Д3, так як відомий вплив його активних метаболітів на проліферацію та диференціювання клітин кісткової тканини [180].

На теперішній час питання лікування діабетичниї артропатій є дискусійним. Але ні в кого не викликає сумнівів в необхідності включення в комплексну терапію цих хворих активних метаболітів вітаміну Д3 та препаратів кальцію.

Метою нашого дослідження було вивчення терапевтичної ефективності та переносимості препарату альфакальцидол 0,25 мкг, у хворих на ЦД 1 та 2 типу з діабетичними артропатіями .

Обстежено 30 хворих на ЦД 1 та 2 типу (20 жінок і 10 чоловіків), середній вік яких дорівнював 46,1±3,05 рокам, середня тривалість захворювання була 14,8±1,55 років. Хворі отримували альфакальцидол у дозі

–1 таблетка –2 рази на добу. Пацієнти знаходились в умовах стаціонарного харчування з добовим споживанням 800-1000 мг кальцію – відповідно до загальноприйнятих рекомендацій [20]. Хворих із наявністю патології шлунково-кишкового тракту і запальних захворювань сечостатевої системи з обстеження виключали. На протязі дослідження нестероїдних протизапальних засобів, хондропротекторів пацієнти не приймали.

Оцінка функціональних можливостей хворого, яка визначалася за індексом Лекена (табл.7.3.1) у балах показала вірогідне зниження всіх показників (наявність болі, максимальну відстань пересування, труднощі при підйомі та спуску по сходах та ін.) через 3 місяці після початку лікування у обох досліджуваних групах. Так, якщо при початковому огляді суглобів у більшості хворих мала місце виражена діабетична артропатія, яка проявлялася вираженим больовим синдромом, скутістю рухів, обмеженням рухливості суглобів, запальним процесом суглобів, важкістю рухів, то в процесі лікування ці симптоми поступово зменшувались.

Таблиця 7.3.1

Показники індексу Лекена у хворих на ЦД на тлі прийому альфакальцидолу

Тривалість лікування	Індекс Лекена
До лікування	12,78± 2,23
3 місяці	6,67±1,68*

Примітка:* – вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування

Одним з головних критеріїв ефективності досліджуваного препарату є динаміка інтенсивності больового синдрому, яка оцінена за аналого-візуальною шкалою Huskisson (табл.7.3.2.) Аналіз результатів показав вірогідне зниження больового синдрому через 3 місяці прийому препарату у хворих на ЦД 1 та 2 типу з діабетичними артропатіямим, що свідчить про виражений аналгетичний ефект альфакальцидолу.

Таблиця 7.3.2

Показники шкали Huskisson на тлі прийому альфакальцидолуу хворих на ЦД з артропатіями

Тривалість лікування	Шкала Huskisson
До лікування	66,51± 2,28
3 місяці	39,8±2,67*

Примітка: *– вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування

Важливим показником ураження кісткової тканини є порушення вмісту кальцію у крові. Показники рівня загального кальцію в сироватці крові обстежених відрізнялись від контролю і мали широкі індивідуальні коливання. Результати проведених нами біохімічних досліджень показали, що у хворих концентрація загального кальцію в сироватці крові коливалась від 1,75 ммоль/л до 2,5 ммоль/л, при цьому 6 обстежених мали показники загального кальцію нижче 2 ммоль/л. Після 3 місячного терміну лікування вищевказані показники становили: від 2,1 до 2,4 ммоль/л. Таким чином, середні показники загального кальцію після лікування вірогідно підвищилися і практично у всіх хворих знаходилися в межах норми (табл. 7.3.3).

Таблиця 7.3.3

Рівень загального кальцію у хворих на ЦД на тлі прийому альфакальцидолу

Тривалість лікування	Рівень загального кальцію, ммоль/л
До лікування	2,01±0,02
3 місяці	2,23±0,1 *

Примітка: *– вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування

Рівень іонізованого кальцію Са ++ знаходився в межах 0,85 ммоль/л – 1,18 ммоль/л, при цьому у 16 хворих цей показник був нижчим за 1,0 ммоль/л. Середній показник вірогідно був знижений порівняно з контролем у хворих цих груп (він становив 0,95±0,02 ммоль/л; після лікування встановлено вірогідне ($p<0,05$) його підвищення – 1,16±0,02 ммоль/л відповідно).

Таблиця 7.4.4

Показники іонізованого кальцію у хворих на ЦД на тлі прийому альфакальцидолу

Тривалість лікування	Рівень іонізованого кальцію, ммоль/л
До лікування	0,95 ±0,02
3 місяці	1,16±0,02 *

Примітка: *– вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування

Перенесення альфакальцидолу було добрим. Будь яких побічних ефектів, які потребували відміни препарату не було.

Висновки до розділу 7

Доведено ефективність застосування комбінованих хондропротекторів у хворих на цукровий діабет з артропатіями за необхідної умови одночасної корекції дози цукрознижуючих препаратів під час прийому хондропротекторів. Запропонований метод застосування нестероїдних протизапальних засобів у пацієнтів з діабетасоційованими остеоартритами є патогенетично обгрунтованим та клінічно ефективним. Терапія диклофенаком натрію позитивно впливає на перебіг діабетичних артропатій (зменшується інтенсивність больового синдрому, кількість запалених суглобів, збільшується об’єм рухів та зменшується об’єм уражених суглобів, збільшуються функціональні можливості хворого), зменшує запалення, знижує рівень прозапальних цитокінів Крім того, при комбінованому

застосуванні ін’єкційних та таблетованих форм протизапальний ефект досягається у значно коротший термін терапії (перший тиждень), що дозволяє скоротити термін прийому таблетованих НПЗП. Встановлено позивний ефект альфакальцидолу при лікуванні артропатій: вірогідне зниження больового синдрому через 3 місяці прийому препарату у хворих на ЦД 1 та 2 типу з діабетичними артропатіями, що свідчить про виражений аналгетичний ефект альфакальцидолу.

Застосування альфакальцидолуу хворих на цукровий діабет на протязі 3 місяців призвело до вірогідного зменшення больового синдрому та покращення функціональних можливостей пацієнтів. Застосування альфакальцидолу у хворих з діабетичними артропатіями сприяло покращенню мінерального обміну у пацієнтів, що проявлялося збільшенням у сироватці крові загального та іонізованого кальцію. Альфакальцидол добре переноситься хворими, про що свідчить відсутність побічних реакцій у пацієнтів, які приймали препарат протягом тривалого часу (3 –х місяців). Альфакальцидол може рекомендуватися як ефективний засіб при лікування діабетичних артропатій на фоні остеопенічного синдрому.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

4. Орленко В.Л. Хондропротектори у лікуванні діабетичних артропатій. Лікувальна справа. 2015;(1):24 – 28
5. Орленко В.Л., Павлюк С.Б. Застосування активного метаболіту вітаміну Д- форкалу у лікуванні хворих на цукровий діабет з артропатіями. Вісник проблем біології та медицини.2012;1(91):156-161
6. Орленко В.Л. Застосування альфафоркалу у лікуванні хворих на цукровий діабет з артропратіями .Ендокринологія. 2008;13(1):76-82
7. Орленко В.Л. Застосування нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні діабетичних артропатій. Світ медицини та біології. 2010;1:114-118

8. Орленко В.Л. Застосування активних метаболітів вітаміну Д при лікуванні діабетичних артропатій. Світ медицини та біології. 2011;3:112-116
9. Орленко В.Л., Павлюк С.Б. Застосування активного метаболіту вітаміну Д- форкалу у лікуванні хворих на цукровий діабет з артропатіями. Вісник проблем біології та медицини. 2012;1(91):156-161
10. Орленко В.Л. Принципи лікування діабетичних артропатій та остеопатій. В: Матеріали Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу “Ліки та життя”. Київ; 2004, с.44-45
11. Орленко В.Л., Єфімов Д.А. Принципи лікування діабетичних артропатій В: Матеріали VII з’їзду ендокринологів України. Київ; 2007, с.201
12. Орленко В.Л., Павлюк С.Б. Застосування нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні діабетичних артропатій. В:Матеріали І конгресу Асоціації ендокринологів України. Київ; 2007, с.50
13. Орленко В.Л. Застосування нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні діабетичних артропатій Ендокринологія. Матеріали ІІ конгресу асоціації ендокринологів України. Київ; 2012.с.79
14. Орленко В.Л. винахідник; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб лікування діабетичної артропатії у хворих з підвищеною масою тіла. Патент України №78708. 2013 березень 25
15. Орленко В.Л. винахідник; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб лікування діабетичних артропатій у хворих з підвищеною масою тіла. Патент України№124665.2018 квітень 25
16. Орленко В.Л. Патогенетическое обоснование применения бисфосфонатов при постменопаузальном остеопорозе. Травма. – 2014;15(1): 27-35

17. Єфімов А.С., Орленко В.Л., Міхальчук Н. М. Вітамін Д у комплексному лікуванні хворих на цукровий діабет. Доповіді НАН України.2014; 9: 157-164
18. Орленко В.Л. Вплив комбінованих хондропротекторів на перебіг діабетичних артропатій. ДОМС. 2014; 1:114-118
19. Тронько М.Д., редактор. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань. Київ: Бібліотека «Здоров'я України»; 2005. 312 с. Орленко В.Л.. Діабетична артропатія. с. 106-111.
20. Орленко В.Л., Ефимов Д.А. Применение ЭМИ КВЧ в лечении диабетических артропатий. Физика живого. 2005;13(1):113-117
21. Орленко В.Л. Застосування нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні діабетичних артропатій. Дайджест професійної медичної інформації, спецвипуск. 2010;11(12):31-33

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

На сьогоднішній день ЦД належить до глобальних медико-соціальних проблем. Це обумовлено не лише прогресуючим зростанням кількості хворих на ЦД, але й надзвичайно високим ризиком розвитку його ускладнень, які призводять до втрати працездатності, інвалідизації та передчасної смерті цієї категорії хворих.

Одним із ускладнень цього захворювання є діабетичні артропатії, які при тривалому перебігу сприяють розвитку контрактур, обмеження рухливості суглобів, супроводжуються хронічним больовим синдромом, що врешті знижує якість життя хворих та призводить до ранньої інвалідизації та які стають значним соціально-економічним тягарем.

В загальній популяції дегенеративно-дистрофічні ураження суглобів переважно розвиваються у хворих старших за 60 років. Проте на тлі цукрового діабету зміни суглобів розвиваються значно раніше і можуть діагностуватись навіть у молодих людей [383].

Проблема коморбідності є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Наявність у пацієнтів остеоартриту (ОА) та цукрового діабету (ЦД) – одних з найбільш розповсюджених у світі неінфекційних хвороб – на теперішній час доведена багатьма проспективними дослідженнями [52, 285, 297, 319, 544].

Вперше ураження суглобів у хворих на цукровий діабет було описано в 1961 році [385, 523]. Але лише в роботах останнього десятиріччя переконливо доведений зв'язок ЦД з ураженнями суглобів. Європейською антиревматичною лігою EULAR виділені особливі субтипи остеоартриту, серед яких одне з провідних місць займає ОА, асоційований з ЦД [25, 215, 251, 383].

Підставою для виділення цього варіанта ОА є результати досліджень про підвищену частоту ЦД у хворих ОА і високий ризик розвитку ОА у

хворих з ЦД. Так, показано, що ЦД 2 типу зустрічається у хворих ОА значно частіше (30%), ніж в загальній популяції (13%) [297]. З іншого боку, встановлено, що у хворих на ЦД 2 типу у віці 44-82 років клініко-рентгенологічні ознаки ОА реєструються у 60% хворих, тоді як в контрольній групі, порівнюваній за статтю, віком, індексом маси тіла - у осіб без ЦД - у 42,5% обстежуваних [180]. Аналіз 49 досліджень, в тому числі 28 перехресних досліджень, 11 когортних досліджень і 10 досліджень випадок-контроль встановив, що для 5788 пацієнтів з ЦД середня поширеність ОА склала 29,5 %, для 645 089 пацієнтів з ОА ЦД був виявлений у 14,4 %. Ризик ОА був вищим у хворих на ЦД , ніж в загальній популяції (АБО = 1,46 (від 1,08 до 1,96), p = 0,01), так само як і СД в ОА, ніж у населення без ОА (АБО = 1,41 (від 1,21 до 1,65), p <0,00 001). В 12 досліджень, ЦД був ідентифікований як незалежний фактор ризику ОА. [251, 383]

У рандомізованому популяційному спостереженні за 927 чоловіками і жінками протягом 20 років було виявлено, що ЦД є незалежним чинником ризику ендопротезування суглобів (ВР - 2,1, ДІ - 1,0-3,8) [410, 413].

У недавньому дослідження серед дорослих у віці від 18 до 64 років показано, що поширеність артриту склала 52% у пацієнтів з ЦД 2 типу в порівнянні з 27% у осіб без ЦД [242]. Причина високої поширеності артриту у пацієнтів з ЦД 2 не зовсім зрозуміла. ОА і ЦД 2 типу мають загальні фактори ризику, такі як ожиріння і старіння, що може пояснити більш високу поширеність ОА в діабетичній популяції. Крім того, ОА асоціюється з системними метаболічними порушеннями, які зазвичай спостерігаються при ЦД 2 типу, що дозволяє припустити, що діабет сам по собі впливає на патофізіологію ОА незалежно від загальноприйнятих факторів ризику ожиріння або старіння. Передбачається, що метаболічні зміни, характерні для ЦД є спільною передумовою для розвитку ОА та ЦД 2 типу [26, 49, 53, 68, 288, 337].

Офіційні дані про розповсюдженість ДА у хворих на ЦД в Україні відсутні. І хоча за даними зарубіжних авторів [252, 285, 318], ураження

суглобів у хворих на ЦД виявляють досить часто: у 32-58 % хворих на ЦД1 та у 34-76 % хворих на ЦД-2, фактори ризику ураження суглобів крім віку та ожиріння, практично не вивчалися.

У дане дисертаційне дослідження включено 556 пацієнтів, серед яких з ЦД 1 типу було 248 осіб та 308 осіб з ЦД 2 типу, які знаходились на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». За даними клінічних та інструментальних досліджень, діабетичні артропатії виявляються з високою частотою як при ЦД 1 так і при ЦД 2 типу. Так, ДА виявлено у 426 осіб (195 чоловіків та 231 жінки). У відсотковому значенні – це 76,6%. Це достатньо високий відсоток ураження суглобів у хворих на ЦД. За даними інших дослідників, артропатія фіксувалася від 10% до 75%. Можливо, це пов’язано з тим, що діабетична артропатія довгий час протікає безсимптомно, і лише з часом, при прогресуванні виражених органічних змінах в суглобах з’являються клінічні прояви захворювання. В нашій роботі ми проводили комплексне клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, що дозволило виявити зміни у суглобах хворих на ЦД вже на ранніх стадіях їх розвитку. У групі хворих на ЦД 1 типу артропатія була діагностовано у 185 (74,5%) пацієнтів, у хворих на ЦД 2 типу ураження суглобів виявлено у 241 (78,2%) особи.

У переважної більшості хворих на ЦД обох типів було діагностовано 2 стадію артропатії, тобто у патологічний процес були залучені невеликі дистальні або проксимальні суглоби кисті і один з великих суглобів. Початкові зміни в суглобах виявлені у 30,8% хворих на ЦД 1 типу і лише у 22,8% пацієнтів з ЦД [127]. Тобто, навіть при скурпулезному детальному обстеженні хворих, ураження суглобів на етапі патологічних змін в одній групі суглобів вдається виявити вкрай рідко. Аналогічні дані наводять і інші дослідники [364, 367, 388], констатуючи, що артропатії небезпечні тим, що, розвиваючись досить повільно і поступово, можуть протікати безсимптомно. Тільки з часом у хворого з’являється клінічна симптоматика, нерідко у

вигляді контрактур суглобів, лікування яких, на даних стадіях є не завжди ефективним.

Аналізуючи локалізацію задіяних в патологічний процес суглобів встановлено, що у хворих на ЦД 2 типу відсоток ураження дистальних та проксимальних міжфалангових суглобів кисті є вищим (80,1% проти 62,1%), ніж у хворих на ЦД 1 типу. Встановлено, що характерною особливістю для хворих на ЦД обох типів є локалізація патологічного процесу саме в верхніх кінцівках [133]. У хворих на ЦД 1 типу дана особливість описана ще досить давно [348], діабетична хайропатія – специфічне ускладнення ЦД 1 типу, а от для хворих на ЦД вважалося, що в патологічний процес, в основному, задіяні великі опорні суглоби [348]. І тільки дослідження останніх років також довели [23, 24, 25, 26], що ураження саме суглобів верхніх кінцівок є також патогномонічне і для хворих на ЦД 2 типу. Адже, саме біохімічні особливості, які характерні для інсулінрезистентності, ожиріння призводять до неспецифіного низькоградієнтного запалення на фоні активації прозапальних цитокінів та металопротеаз сприяють розвитку так званого «метаболічного фенотипу остеоартриту», характерного для ЦД 2 типу з ураження переважно суглобів верхніх кінцівок. На другому місці у хворих на ЦД 2 типу по розташуванню суглобів мішеней є колінні суглоби. І тут, відіграє роль, на нашу думку, механічний вплив на основні опорні суглоби, який посилюється при підвищеній масі тіла та ожирінні. Механорецептори, які у великій кількості присутні в хрящі активуються, викликаючи синтез прозапальних цитокінів, які провокують синтез активних речовин, що призводять до порушення ремодуляції хряща з переважанням катоболічних процесів та розвитком остеоартриту.

Середня сумарна кількість уражених суглобів у хворих на ЦД 2 типу була вірогідно вищою, ніж у пацієнтів з ЦД 1 типу ($t=4,88$, $p\leq0,001$). Отже, метаболічні зміни, характерні для ЦД 2 типу є важливою складовою патогенетичних ланок, що призводять і до ураження суглобів. Коморбідність

ЦД 2 типу і ОА є надзвичайно високою і по даним різних авторів становить до 45-55% [390]

Аналіз кількості уражених суглобів у кожного хворого виявив, що у хворих на ЦД 1 типу переважає олігоартрит, тоді як для хворих на ЦД 2 типу більш характерний поліартрит, трохи рідше зустрічається олігоартрит. Моноартрит фіксується у незначної кількості хворих на цукровий діабет обох типів.

Клінічні прояви запального процесу — припухлість, гіперемію, гіпертермію в районі уражених суглобів виявлено лише у 9,7 % на ЦД 1 типу та 8,7%хворих на ЦД 2 типу. Запальний процес у суглобах супроводжувався змінами шкіри, яка над суглобами була набряклою, напруженою, мала синювато-багровий відтінок. Тобто, оскільки лише до 10% хворих на ЦД обох типів мали характеріні ознаки запалення, можна зробити висновок, що для більшості хворих на ЦД обох типів з артропатіями класичні ознаки запалення не характерні.

При аналізі отриманих даних при анкетуванні хворих, встановлено вірогідне підвищення всіх функціональних індексів у хворих з діабетасоційованими остеоартритами. Так, показник ВАШ, який відображає інтенсивність болю був вірогідно вищим як у хворих на ЦД 1, так і 2 типу . Це свідчить про вираженість больового синдрому у хворих з ураженнями суглобів в порівнянні з хворими на ЦД без артропатій. Больовий синдром у хворих на ЦД іноді важко віддиференціювати**,** адже хворі з артропатіями, як правило, мають інші ускладнення цукрового діабету, такі як полінейропатія, ангіопатія, клінічним симптом яких, теж може бути больовий синдром. Тому контрольною групою для пацієнтів з артропатіями слугували хворі на ЦД без ураження суглобів, але які не відрізнялись по наявності інших ускладнень ЦД. Отже, за таких умов нашого дослідження, ми можемо стверджувати, що саме артропатія призводить до вірогідно вищого больового синдрому у обстежених нами хворих. Індекс Ленкена вважається найбільш надійним в оцінці тяжкості порушення функцій великих суглобів. Ми отримали вірогідні

зміни у хворих з артропатіями при обох типах ЦД. Індекс WOMAK дає можливість оцінити функціональний стан суглобів, який теж вірогідно був гіршим у хворих з ураженнями суглобів при обох типах захворювання. Таким чином, встановлено вірогідне підвищення всіх функціональних індексів, які характеризують тяжкість ураження суглобів та функціональні можливості хворих у хворих з діабетасоційованими остеоартритами. Отже, саме ураження суглобів у хворих на ЦД провокують больовий синдром та погіршують функціональні можливості хворих.

Проведене дослідження ймовірності розвитку ураження суглобів у пацієнтів з цукровим діабетом під впливом таких факторів як вік, стать, тривалість перебігу цукрового діабету, ступеню компенсації цукрового діабету та наявності ураження нирок, а також визначено їх прогностичну цінність. Отже, встановлено, що середні рівні показників «вік», «тривалість ЦД», «ІМТ» та «HbA1c» у пацієнтів з цукровим діабетом підвищуються в залежності від ступеню ураження суглобів і значимо відрізняються в залежності від наявності/відсутності артропатії. Тобто, ці фактори потенційно можна використовувати для прогнозування розвитку ураження суглобів у хворих на цукровий діабет. Також фактором ризику розвитку ураження суглобів визначено ураження нирок. Фактор «стать» не є значущим у визначенні ймовірності розвитку артропатії у пацієнтів з цукровим діабетом.

При ЦД 2 типу ДА виявлена в віковій групі в середньому після 60 років, що збігається з даними літератури і асоціюється з віковими змінами гормонального статусу [24, 80, 228]. В той же час, звертає на себе увагу той факт, що у пацієнтів з ЦД 1 типу ДА розвивається значно раніше, в середньому після 35 років, в період активної працездатності, що може стати причиною зниження якості життя хворих та врешті призвести до ранньої втрати працездатності. Розвиток астеоартропатій у пацієнтів при обох типах ЦД розвивається на тлі тривалого перебігу та незадовільній компенсації ЦД. Адже відомо, що при ЦД закладаються метаболічні зміни, які сприяють

ураженню суглобів. І саме рівень Hb A1c 8% є граничним, за нашими даними, для розвитку артропатій. Це співпадає з іншими дослідженнями стосовно значного підвищення кількості ускладнень ЦД, саме у хворих з декомпенсованим ЦД, коли HbA1c перевищує 8% [251, 297, 508].

Проведення ROC аналізу дозволило визначити, що у групі пацієнтів з ЦД 1 типу ймовірність розвитку артропатії підвищується у віці пацієнтів старше 35 років, рівні HbA1c більше 8,0 %, ІМТ вище 25,0 кг/м^2 та тривалості ЦД більше 28 років. Хоча значущими є всі класифікаційні критерії, для цієї групи пацієнтів найінформативнішими критеріями є вік пацієнтів та значення HbA1c зі значеннями AUC 0,645 ($p < 0,001$), а найменш інформативним є тривалість ЦД зі значенням AUC 0,585 ($p < 0,05$). Оптимальним інтервалом для рівня показника HbA1c визначено 5,7-8,0 %, для ІМТ 18,6–24,9 кг/м^2, для тривалості ЦД 1-28 років.

При наявності ЦД 2 типу ймовірність розвитку артропатії підвищується у віці пацієнтів 61 рік і старше, рівні HbA1c більше 8,2 %, ІМТ 27,9 кг/м^2 і вище та тривалості ЦД більше 14 років. Найінформативнішими критеріями для пацієнтів з ЦД 2 типу є вік зі значенням AUC 0,626 ($p < 0,001$) та ІМТ зі значенням AUC 0,625 ($p < 0,01$). Найменш інформативним, як і у групі пацієнтів з ЦД 1 типу є фактор «тривалість ЦД» зі значенням AUC 0,581 ($p < 0,05$). Оптимальним інтервалом для рівня показника HbA1c є визначено 6,2-8,2 %, для ІМТ 23,5-27,9 кг/м^2, для тривалості ЦД 1-14 років.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що вікові зміни у суглобах при наявності ЦД є значимим фактором розвитку ураження суглобів після 35 років у пацієнтів з ЦД 1 типу та після 61 року у пацієнтів з ЦД 2 типу. Також вагомим фактором ризику є тривалість ЦД та ураження нирок. Модифікованими чинниками розвитку артропатії визначено підвищення рівня HbA1c та підвищення індексу маси тіла.

Розробка заходів профілактики розвитку артропатії пацієнтам з ЦД повинні базуватися на підтримці оптимального для компенсації ЦД рівня HbA1c нижчого за 8% для хворих на ЦД 1 типу та 8,2% для пацієнтів з ЦД 2

типу та оптимізації індексу маси тіла не вище 25,0 кг/м^2 для пацієнтів з ЦД 1 типу і 27,8 кг/м^2 для пацієнтів з ЦД 2 типу.

Оскільки, достеменно відомо, що ДА є пізнім ускладненям ЦД, і переважна більшість дослідників схиляється, що остеоартропатії розвиваються на тлі інших ускладнень ЦД [374, 535], ми проаналізували зв'язок артропатії з іншими ускладненями ЦД - полінейропатіями, ангіопатіями нижніх кінцівок, ретинопатіями. При цьому, ми встановили, що з підвищенням стадії атропатії підвищується стадія інших ускладнень ($p < 0,001$). Найбільші коефіцієнти кореляції визначені між показниками «артропатія» та «полінейропатія» (відповідно 0,60 та 0,58 у групах пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу. Дещо нижчі коефіцієнти кореляції між показниками «артропатія» та «ретинопатія» (відповідно 0,61 та 0,57 у групах пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу). І найнижчі коефіцієнти кореляції визначені для показників «артропатія» та «ангіопатія» (відповідно 0,49 та 0,52 у групах пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу).

У результаті проведеного аналізу встановлено, що у пацієнтів з ЦД 1 типу шанси розвитку артропатії збільшуються при наявності полінейропатії в 2,5 рази, ретинопатії в 2,8 разів. У пацієнтів з ЦД 2 типу шанси розвитку артропатії при наявності полінейропатії збішуються вдвічі та при наявності ретинопатії в 2,5 рази. Зв'язок саме полінейропатії та ретинопатії із захворюваннями суглобів у хворих на ЦД був відмічений і в інших дослідженнях [257].

Є декілька теорій взаємозв’язку цих ускладнень. Але найбільш доведеною є судинна. Діабетична невропатія може включати будь-який сегмент ураження периферичних нервів, нервових корінців і нервових закінчень, що формують різні моделі аномального порушення трофіки тканини, супроводжуються появою сенсорних і больових симптомів на ранній стадії розвитку захворювання [301]. Встановлено, що за наявності ДА будь якої локалізації частіше, ніж за її відсутності, трапляється порушення трофіки, асоційоване з полінейропатією, а це, безумовно, призводить до

порушення живлення суглобів і розвитку в них дегенеративно-дистрофічних процесів, які поширюються у навколосуглобові структури, кісткові тканини [5, 259].

Ангіогенез в синовіальній оболонці суглобів вважається одним з важливих етапів патогенезу ураження суглобів [215]. Ангіогенез визначається під час гістологічного дослідження СО на самих ранніх стадіях розвитку ДА, при артроскопії суглобів він спостерігається у вигляді посиленої мережі судин в СО [264]. Гіпоксія тканин, порушення системи антиоксидантного захисту, прозапальні цитокіни та фактори росту стимулюють процеси ангіогенезу при артриті [412, 440]. Крім того, формування нових кровоносних судин сприяє надходженню поживних речовин і кисню до збільшеної запальної клітинної масі і збереженню синовіту, посилення синовіальної інфільтрації, гіперплазії СО, що створює замкнуте коло [453]. Судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) є найбільш специфічним імунологічним маркером, який характеризує даний процес. VEGF виявлений в сироватці крові, синовіальної тканини і синовіальної рідини пацієнтів з ДА, при цьому концентрація сироваткового VEGF значно вище в крові у хворих ДА в порівнянні зі здоровими пацієнтами з остеоартритом [66]. VEGF може стимулювати інфільтрацію і гіперплазію СО. Встановлено патогенетичний взаємозв'язок між пошкодженням ендотелію і процесами неоваскулогенеза (r = + 0,62). Даний взаємозв'язок посилює порушення мікроциркуляції при ураженні суглобів і викликає прогресування деструкції хряща, надхрящевого матриксу. Внаслідок пошкодження ендотелію відбувається порушення синтезу оксиду азоту. Зниження рівня оксиду азоту призводить до превалювання вазоспазму над вазодилатацією, що також посилює патологічний процес [407].

Виявлено зворотній взаємозв'язок між маркером неоваскулогенезу та показником вазодилатації. Даний взаємозв'язок підтверджує, що порушення мікроциркуляторної ланки є найважливішим елементом патогенезу. Взаємозв'язок між VEGF і MCP-1доводить, що прогресування запального

процесу в хрящі, в синовіальній оболонці, субхондральній кістці залежить від вираженості порушення кровообігу. Саме підвищений рівень VEGF з виникненням ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу лежить в основі патогенезу діабетичної ретинопатії. Можливо, саме спільні патогенетичні чинники та механізми розвитку обумовлюють найбільш часті поєднання саме полінейропатії та ретинопатії з ДА [218].

Також нами було встановлено, що чим більша кількість діабетичних ускладнень діагностовано у пацієнта, тим вища ймовірність розвитку артропатії. У пацієнтів з ЦД 1 типу ймовірність розвитку ураження суглобів вища в 37 разів при наявності таких ускладнень, як ангіопатія, полінейропатія, ретинопатія та ураження нирок, ніж при наявності будь-яких трьох ускладнень з них та в 22,0 разів вища при наявності 3-4 ускладнень, ніж при наявності 0-2 ускладнень. У пацієнтів з ЦД 2 типу ймовірність розвитку ураження суглобів вища в 27,8 разів при наявності таких ускладнень, як ангіопатія, полінейропатія, ретинопатія та ураження нирок, ніж при кількості ускладнень 0-2 Таким чином, якщо пацієнт з ЦД має 3-4 ускладнення діабету, необхідно проводити діагностику ураження суглобів у цих хворих, і з високою вірогідністю пацієнт буде мати артропатію, навіть за умов відсутності клінічних ознак ураження суглобів.

Ми дослідили деякі патогенетичні ланки ураження суглобі у хворих на ЦД. Лише дослідження останніх років переконливо показали поряд з метаболічними факторами вплив гормонів (інсуліну, лептину, резистину, остеокальцину, адипонектину та ін.) на розвиток суглобових уражень у хворих на ЦД [27, 54, 111, 543]. Серед гормонів, які найкраще вивчені та безпосередньо впливають на структури суглоба у хворих на ЦД виділяють інсулін та лептин. Стосовно впливу інших гормонів є лише поодинокі різнонаправлені дослідження. [57]. На основі синтезу та аналізу проведених досліджень впливу гормонального статусу пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу на розвиток артропатії можна зробити висновок про найбільший вплив на розвиток патології суглобів у хворих на ЦД обох типів інсуліну та лептину.

Середній рівень остеокальцину був достовірно вищий тільки у пацієнтів з артропатією у хворих на ЦД 1 типу. С-пептид вірогідно був знижений у хворих на ЦД 2 типу з ураженнями суглобів. Середній рівень кортизолу у всіх пацієнтів не залежно від типу та тривалості діабету статистично не відрізнявся. Хоча отримано тенденцію до підвищення рівня цього гормону у пацієнтів в загальній групі з артропатією на 3,4-7,3 % [122].

За допомогою логіт-регресійного аналізу окремо для пацієнтів з ЦД 1 і 2 типу встановлено, шанси виявлення артропатії підвищуються при підвищенні рівня інсуліну в 3,8 разиу хворих на ЦД 1 типу та в 2,6 рази при ЦД 2 типу. При наявності артропатії в групі пацієнтів з ЦД 1 типу рівень інсуліну вище на 38,5%, ніж при її відсутності. Відповідний показник в групі пацієнтів з ЦД 2 типу становить 55,6%. У 70,0% (ЦД 1 тип) і 72,4% (ЦД 2 типу) хворих з артропатиєю виявлено наявність інсулінорезистентності. Виявлено прямий кореляційний зв'язок інсулінорезистентності та наявності артропатії, як при ЦД 1 типу, так і при ЦД 2 типу (кореляція Спірмена). Тобто, для пацієнтів з ЦД 1 типу встановлено, чим більша доза введеного екзогенного інсуліну, тим вищі шанси розвитку артропатії [128]. Як відомо, високі дози інсуліну у пацієнтів з ЦД 1 типу пов'язані з наявністю важких ускладнень основного захворювання. Проведені нами раніше дослідження показують, що патологія суглобів розвивається частіше на фоні інших пізніх ускладнень ЦД, таких як полінейропатія, нефропатія, ангіопатія нижніх кінцівок [188]. А інсулінорезистентність у пацієнтів з ЦД 2 типу - один з визначальних факторів у патогенезі артропатій, так як чітко показано, що в умовах підвищеного вироблення інсуліну розвивається неспецифічне запалення з підвищенням синтезу різних цитокінів та медіаторів, які сприяють активації металлопротеаз, що призводять до руйнування хряща [25]. Інсулін, як анаболічний гормон, подібно до біологічно активних речовин, в фізіологічних концентраціях стимулює репарацію, синтез протеогліканів хондроцитами і пригнічує деградацію суглобового хряща [249, 302]. Але, як дефіцит інсуліну, характерний для ЦД 1 типу, так і його

надлишок – гіперінсулінемія на тлі інсулінорезистентності у хворих на ЦД 2 типу можуть призводити до процесів дегенерації хрящової тканини [448].

У хворих з артропатією при обох типах ЦД вірогідно підвищений рівень лептину. У пацієнтів з ЦД 1 типу рівень лептину при наявності артропатії вищий на 43,8%, ніж при її відсутності. Відповідний показник в групі пацієнтів з ЦД 2 типу становить 53,7%. Встановлено, що шанси виявлення артропатії підвищуються при збільшенні рівня лептину в 1,3 рази у хворих на ЦД 1 типу і в 1,2 рази у хворих на ЦД 2 типу. Ми виявили, що вже вже на початкових стадіях ураження суглобів рівень даного гормону достатньо високий у хворих на ЦД обох типів, що свідчить про безпосередній вплив лептину на ініціальний розвиток артропатій. У пацієнтів з ЦД 2 типу спостерігається зростання середнього значення лептину зі збільшенням стадії артропатії. Встановлено, що при ЦД 2 типу з рівень лептину відображає тяжкість артропатії. Роль лептину в розвитку патології суглобів описана в багатьох дослідженнях, у тому числі останніми роками з’явилося все більше даних про рол. цього гормону в розвитку діабетасоційованих остеоартритів. Хондроцити мають рецептори не тільки до інсуліну, а і до лептину, які під його дією синтезують прозапальні медіатори, а ті, в свою чергу, активують металопротеази, в тому числі колагенази, які призводить до ураження структурних елементів суглоба [364]. Було доведено, що прямий вплив лептину на хондроцити реалізується синергічно разом з ІФН-γ і ІЛ-1β шляхом активації синтезу оксиду азоту, який індукує широкий спектр цитокінів, сприяючи активації металопротеаз і апоптозу хондроцитів [352]. Встановлено, що здатність підвищувати продукцію прозапальних цитокінів лептином реалізується через активізацію NF-kB [485]. Ці дані підтверджують думку, що лептин виступає сам в ролі прозапального цитокіну**,** сприяючи неспецифічному запаленню, яке пов'язане зі змінами хрящового гомеостазу. При надмірній продукції лептину сповільнюється синтез продуктів хрящового матриксу і розвивається деструкція хряща [327]. Таким чином, саме ці два гормони – інсулін та

лептин є основними синергічними чинниками розвитку уражень суглобів у хворих на ЦД, що підтверджують дані інших дослідників [27, 297].

При дослідженні рівня остеокальцину встановлено, що у хворих на ЦД 1 типу з наявністю артропатії він був вищим на 53,9%, ніж у пацієнтів без артропатії. У хворих на ЦД 2 типу таких відмінностей не виявлено. Вивчення ризику розвитку артропатії в залежності від рівня остеокальцину не підтвердило гіпотезу про підвищення шансів виникнення артропатії з підвищенням або зниженням рівня остеокальцину. Шанси у пацієнтів рівні незалежно від типу діабету та рівня остеокальцину. При побудові логіт-моделі для групи пацієнтів з ЦД 1 типу виявлена тенденція до підвищення ризику розвитку артропатії з підвищенням рівня остеокальцину. Крім того, слід відмітити у хворих на ЦД 1 типу значне підвищення його рівня вже на початковій- 1-й стадії артропатії. Остеокальцин - маркер регенерації кісткової тканини, що реалізується в тому числі в субхондральної кістки. Ми виявили значне його збільшення у пацієнтів з ЦД 1 типу з початковою стадією артропатії. Це може свідчити про компенсаторне збільшення маркера синтезу кістки у відповідь на початкові зміни в субхондральній кістці, які згодом призводять до прогресування остеоартриту. Останніми роками з'являється все більше доказів, що пусковим моментом розвитку остеоартриту є зміни в субхондральній кістці, а як наслідок цього, вже вторинно вражається хрящ. Остеокальцин - маркер регенерації кісткової тканини, що реалізується в тому числі і в субхондральній кістці. Показано, що остеокальцин відображає синтетичні резерви остеобластів субхондральної кістки [55]. Встановлено, що підвищена експресія остеокальцину, лужної фосфатази і колагену I типу асоційована з надмірним впливом лептину на остеобласти при остеоартриті. Пригнічення активності лептину призводило до зниження рівнів остеокальцину та інших маркерів диференціації остеобластів [434]. Ці дані свідчать про існування маркерів взаємодії субхондральної кістки із зовнішніми факторами патогенезу остеоартриту. Відмінною рисою остеоартриту є низький рівень мінералізації

матриксу остеобластами (на відміну від нормальної субхондральної кістки), а як наслідок підвищується рівень остеокальцину [304]. Цей феномен пояснюється, з одного боку, збільшеною експресією фібрилярних білків, що відрізняються низькою мінералізаційною активністю і, з іншого боку, зупинкою диференціації остеобластів до моменту можливості мінералізувати матрикс. Остеокальцин також становить інтерес, на нашу думку, з точки зору розуміння процесів, що відбуваються в субхондральній кістці на ранніх стадіях ремоделювання, і може бути використаний в якості незалежного маркера ефективності фармакологічних впливів на суглоб [54].

Аналіз отриманих нами даних не показав статистично значущих відмінностей рівня кортизолу у пацієнтів з наявністю/відсутністю артропатії, при різних її стадіях та типу цукрового діабету [129]. Хоча є цікаві інших дослідників дані є стосовно рівня кортизолу у хворих з патологіями суглобів. Адже, біль - основний клінічний симптом ураження суглобів, саме біль є потенціальним стресором, фізіологічною реакцією на який є вивільнення кортизолу з надниркових залоз в результаті каскаду реакцій після запуску осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники. Дослідження рівня кортизолу у людей з хронічним болем проведено при різних патологіях опорно - рухового апарату, таких як ревматоїдний артрит, остеохондроз поперекового та шийного відділу хребта. Було показано, що у пацієнтів з періодичним болем у суглобах з остеортритом наявні зміни рівеня кортизолу протягом дня [267, 518]. Але практично не було робіт, де б досліджувався рівень кортизолу у хворих з остеоартритом на тлі ЦД.

Також ми вивчили рівень С-пептиду у хворих з діабетасоційованим остеоартритом. С-пептид являє собою продукт розщеплення про-інсуліну, активної речовини, що володіє рядом ефектів при різних ускладненнях діабету. Існує певне протиріччя щодо впливу С-пептиду на ускладнення ЦД в залежності від типу захворювання. С-пептид захищає ендотеліальні клітини у хворих на ЦД 1 типу від апоптозу і запалення, викликаного глюкозотоксичністю. Ситуація абсолютно протилежна у хворих на ЦД 2

типу, де високий рівень С-пептиду може сприяти розвитку ускладнень [510]. Недавнє дослідження показує, що базальні рівні С-пептиду при діабеті 2 типу корелюють з товщиною інтима-медіа, і С-пептид можна використовувати в якості відносного маркера субклінічного атеросклерозу [514]. Більш того, було показали**но**, що С-пептид стимулює проліферацію хондроцитів і клітин синовію і може призвести до дисрегуляції синтетичних процесів в хрящовій тканині [364]. Аналіз рівня С-пептиду в сироватці крові встановив, що у хворих на ЦД 2 типу з артропатіями він був вірогідно знижений**,** що при наявності у пацієнтів з ЦД 1 типу та артропатіями була тенденція до зниження рівня цього показника. Зниження рівня С-пептиду підвищує шанси на розвиток артропатії у пацієнтів з ЦД 2 типу – на 15,0 %. Адже відомо, що з прогресуванням захворювання прогресивно знижується і рівень С-пептиду, посилюючи метаболічну дисрегуляцію, яка провокує розвиток ускладнень ЦД, у тому числі і артропатій. У групі пацієнтів з ЦД 1 типу виявлена тенденція до розвитку артропатії при зниженні цього гормону з підвищенням шансів на 6,0%, що потребує, на нашу думку подальших досліджень.

Ключову роль в процесі деградації хряща відіграють прозапальні цитокіни, які синтезуються і впливають на більшість клітин-мішеней, що знаходяться в суглобі, вже на самій ранній стадії запалення [26, 362]. Серед багатьох представників цієї групи найбільше значення в патогенезі ОА досліджено для IL-1β, TNF-α, IL-2, IL-6, IL-15, IL-17 і IL-18. Відомо, що основним тригером деградації суглобів при ДА є гіперглікемія. Місцеве підвищення концентрації глюкози призводить до змін хрящової тканини за рахунок збільшення кінцевих продуктів підвищеного глікозилювання (AGEs), що, у свою чергу, стимулює хондроцити і синовіоцити виробляти продегенеративні (деструктивні) та прозапальні медіатори і змінювати якість субхондральної кісткової тканини. Зміни функції переносників глюкози на поверхні хондроцитів сприяє активації руйнівних процесів. Крім того, гіперглікемія викликає стан слабко вираженого системного запалення, яке поглиблює перебіг ДА [207, 383]. Саме віддзеркаленням неспецифічного

запалення є рівень прозапальних цитокінів. Ми дослідили рівень, IL - 1 альфа, IL – 6, S IL - 6-R, ФНП альфа, остеопротегерину (OPG) у хворих з діабетасоційованими остеоартритами. Було встановлено вірогідне підвищення IL – 6, ФНП – альфа та OPG у хворих на ЦД 1 та 2 типів з артропатіями [121]. У пацієнтів з ЦД 1 типу середній рівень показника IL-6 при наявності артропатії вищий на 52,1 %, ніж при її відсутності, у хворих на ЦД 2 типу – на 64,4 %. При аналізі цього показника в залежності від стадії артропатії встановлено вірогідне підвищення IL-6 з кожною стадією захворювання у хворих на ЦД обох типів з артропатіями. Логіт-регресійні моделі з залежною змінною IL-6 та наявністю/відсутністю артропатії у якості незалежної змінної показали, що шанси на виявлення артропатії при підвищенні рівня показника IL-6 при ЦД 1 типу зростають в 1,5 разів, при ЦД 2 типу – в 1,3 рази [131]. ІЛ-6 є одним із найбільш вивчених, і як вважає більшість дослідників [325], одним із значущих факторів в патогенезі діабетасоційованих остеоартритів. ІЛ-6 впливає на резорбцію кісткової тканини, вивільнення матриксних металопротеаз, гальмує синтез протеогліканів і колагену хондроцитами [326]. Синтез IL-6 в тканинах ураженого суглоба зазвичай відбувається у відповідь на IL-1β і TNF-α і в основному здійснюється хондроцитами, остеобластами, макрофагами і адипоцитами [349]. Підвищення концентрації IL-6 спостерігається як в синовіальній рідині, так і в сироватці крові і позитивно корелює з інтенсивністю пошкоджень при рентгенологічних дослідженнях [438]. Існує два підтипу рецептора IL-6R, а саме, мембранна форма mIL-6R і розчинна sIL-6R. Активність IL-6 реалізується за допомогою його високоафінного зв'язування з мембранним рецептором, який експресується на поверхні B-лімфоцитів та інших клітин, подальшого формування комплексу субодиниці gp80 IL-6R з гомодимером трансмембранної молекули gp130 та передачі сигналу всередину клітини. В результаті відбувається стимулювання металопротеаз з активацією катаболічних процесів в хрящі [439]. Ми

дослідили рівень sIL-6R, вірогідних змін у хворих на ЦД як 1 так 2 типів з артропатіями виявлено не було.

У обстежених пацієнтів з ЦД 1 типу середній рівень показника ФНП тромбоцитів, супероксидних радикалів, металопротеїназ, індукує синтез інших прозапальних цитокінів (ІЛ-1, -6, -8 та ін.). ФНП-α стимулює проліферацію фібробластів і гальмує синтез колагену і протеогліканів. Біологічна дія TNF- α як запального цитокіну залежить від його концентрації в тканинах. При високих концентраціях, які ми отримали в нашому дослідженні, TNF-α виступає в ролі медіатора пошкодження хрящової і кісткової тканини і розвитку системної запальної реакції [207, 350].

Структура суглоба в нормі та при патології залежить від щільно скоординованого взаємного міжклітинного зв'язку між остеобластами, що утворюють кістку і остеокластами, що її руйнують. Ключовий сигнальний шлях, який полегшує цю комунікацію, включає взаємодію рецепторного активатора ядерного фактора (NF) -kB (RANK), його обов'язкового партнера ліганда рецептора-активатора на остеокластах RANK Ligand (RANKL) і остеопротегеріна (OPG), який належить до суперсімейства рецепторів фактору некрозу пухлини, 11b [Tnfrsf11b]), інгібітор остеокластів, який діє як розчинна приманка-рецептор для RANKL. OPG, звязуючи RANKL, попереджує активуючий вплив останнього на RANK остеокластів, що знижує як остеокластогенез, так і резорбуючу функцію остеокластів [258, 440]. Останніми роками показано, що хондроцити експресують OPG, RANKL та RANKL [278]. Тому нам надзичайно цікаво було дослідити рівень OPG в сироватці крові хворих на ЦД з ураженнями суглобів. Тим паче, що OPG розгядається зараз як потенційний маркер васкулярного ремоделювання та серцево-судинного ризику [8]. Встановлено підвищення рівня остеопротегерину при ураженні суглобів як у хворих на ЦД 1, так і 2 типу. Рівень остеопротегеріну вірогідно зростав з підвищенням стадії артропатії у хворих на ЦД 1 та 2 типів. У хворих на ЦД, як 1 так і 2 типу, із збільшенням рівня остеопротегерину підвищується ризик виникнення артропатій. Для

хворих на ЦД 1 типу шанси розвитку артропатії збільшуються при підвищенні рівня остеопротегерину в 1,45 разів а для пацієнтів з ЦД 2 типу в 1,49 разів. Показано, що підвищення рівня остеопротегеріну не залежить від типу ЦД та віку, більш характерне для пацієнтів чоловічої статі з тривалішим перебігом ЦД на тлі підвищення показника НвА1с.

Серед пацієнтів з ЦД 1 типу рівень остеопротегеріну підвищений у всіх пацієнтів з наявною артропатією, поряд з цим у групі з нормальним рівнем цього гормону артропатія наявна тільки у 42,9 ± 10,8 %. Ризик розвитку артропатії у пацієнтів з ЦД 1 типу при підвищеному рівні остеопротегеріну в 2,3 рази вищий, ніж при нормальному рівні. Серед пацієнтів з ЦД 2 типу при нормальному рівні остеопротегеріну частка пацієнтів з артропатією становила 60,0 ± 8,3 %, при підвищеному – 92,9 ± 6,9 % . Ризик розвитку артропатії у пацієнтів з ЦД 2 типу при підвищеному рівні остеопротегеріну в 1,6 разів вищий, ніж при нормальному рівні [132]. Таким чином, рівень остеопротегерину виявився найбільш чутливим серед вивчених цитокінів за умови розвитку артропатії у хворих на ЦД. Так, наші дані демонструють, що у пацієнтів як з ЦД 1 так і з ЦД 2 типу ОА протікав на тлі підвищення рівня ОПГ в сироватці крові, причому у пацієнтів з ЦД 2 типу при більш високих його рівнях. Крім того, відмічено зростання рівня ОПГ із підвищенням стадії ОА, тобто асоціюється виявлена асоціація із прогресуванням розвитку ОА. Можливо, остеопротегерін відіграє захисну роль, запобігаючи розвитку остеоартриту, а його рівні підвищуються компенсаторно у відповідь на розвиток неспецифічного запалення індукованого метаболічними змінами при остеоартрозі. Відповідно до цієї точки зору, підвищені концентрації остеопротегеріна не впливають безпосередньо на розвиток ураження суглобів [418]. Це підтверджують і дані літератури, де обговорюється, що в фізіологічних умовах ОПГ забезпечує протективну роль у відношенні резорбції кісткової тканини та активації остеокластів, являючи собою розчинний рецептор - пастку для RANKL [500]. Останніми роками виявлені рецептори до ОПГ також і в інших тканинах

організму, зокрема RANKL-RANK-ОПГ сигналізація приймає участь в розвитку ефекторних механізмів вродженого та адаптивного імунітету, тобто підвищення вказаних цитокінів, зокрема ОПГ може спостерігатись на тлі активації імунної відповіді і бути одним із механізмів в патогенезі ДА, що потребує подальших досліджень [206, 480].

В нашій роботі достовірних логіт-регресійних моделей з показниками IL-1 та IL-6R у якості незалежних змінних та наявності/відсутності артропатії у якості незалежної змінної отримати не вдалось. Хоча, вважається, що підвищення саме IL-1є найбільш характерним при остеоартриті [27, 52]. Але практично всі роботи стосувалися IL-β. Відомо, що ІЛ-1 – один із патогенетично значимих цитокінів при ОА. Саме ІЛ-1 підвищує транскрипцію генів, які контролюють деструктивні процеси у хрящі та продукцію прозапальних простагландинів. Як наслідок – пригнічення продукції хондроцитами колагену 2-го типу та агреканів. Крім того, рівень IL-α відображає в більшій мірі ураження великих опорних суглобів нижніх кінцівок (кульшового, колінного) [223, 386]. Оскільки, в нашому дослідженні переважна уражена більшість суглобів стосувалася верхніх кінцівок, можливо, саме з цим пов’язано**а** відсутність вірогідних змін IL-α у хворих з артропатією. Таким чином, найбільш інформативними маркерами серед цитокінів, за результатами наших досліджень є ОПГ, IL-6, ФНП-альфа.

Ми дослідили один із сучасних біохімічних маркерів деградації хряща COMP у хворих з діабетасоційованими остеоартритами. Доведено, що його рівень є один із чутливих методів діагностики хрящової деструкції, оскільки вже чітко показано, що підвищення його концентрації в сироватці крові передує рентгенологічним змінам суглобів [177, 313]. На теперішній час ведуться дискусії стосовно структур суглоба, які задіяні в патологічний процес у хворих на ЦД. Багато років вважалося, що саме навколосуглобові тканини, а не хрящ є основною мішенню ураження суглобів у хворих на цукровий діабет. Також висловлюється припущення, що субхондральна кістка, в першу чергу, зазнає змін у цієї категорії хворих [55, 495].

Але останніми роками все більше робіт, які доводять, що в патологічний процес залучені всі структури суглоба – хрящ, сіновіальна рідина, субхондральна кістка [390]. Але саме саме хрящ вражається найбільше, і в першу чергу, в сироватці крові з'являються саме маркери деградації суглобового хряща. Ми дослідили один із сучасних біохімічних маркерів деградації хряща COMP у хворих з діабетасоційованими остеоартритами, оскільки, чітко встановлено, що його рівень є один із чутливих методів діагностики хрящової деструкції, і саме він є один з найбільш чутливих, оскільки вже доведено, що підвищення його концентрації в сироватці крові передує рентгенологічним змінам суглобів [177, 528]. За нашими даними, підвищення вмісту в сироватці крові COMP, виявлено у хворих з артропатіями при ЦД обох типів, отже ураження хрящової тканини відбувається, як за умов недостатності інсуліну, так і при гіперінсулінемії на тлі інсулінорезистентності. Підвищення рівня COMP у даної категорії хворих свідчить про порушення ремоделювання хрящової тканини з превалюванням процесів деградації. Встановлено, що процес руйнування підвищується зі збільшенням стадії артропатії та збільшенням кількості суглобів, задіяних в патологічний процес. Збільшення рівня маркеру деградації хряща супроводжувалось більш явною клінічною симптоматикою, а саме погіршенням функціональних можливостей хворих, збільшенням больового синдрому, збільшенням часу вранішньої скутості. Отримані прямі позитивні кореляційні зв'язки між рівнем COMP та кількістю балів, отриманих при аналізі стандартних опитувальників, які відображають активність та тяжкість ураження суглобів у хворих на цукровий діабет [127] . Таким чином, підвищення рівня COMP у хворих з артропатіями при ЦД обох типів свідчить про руйнування хряща, а його рівень відображає вираженість клінічних симптомів діабетасоційованих остеоартритів. COMP може бути використаний як біохімічний маркер деструкції хряща у хворих на ЦД, а його рівень - відображенням клінічної активності артропатії.

Ми також вивчили показники, що відображають синтетичну і катаболічну фази метаболізму основних компонентів сполучної тканини - колагену і глікозаміногліканів. Достовірні зміни у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу на тлі артропатій були виявлені стосовно наступних показників - колагенази і вільного гідроксипроліну.

Експериментальними дослідженнями доведено, що вільна фракція гідроксипроліну, яка утворюється при розпаді колагену, не може бути повторно включена в метаболічні процеси на відміну від інших амінокислот (за винятком гідроксилізину) [247, 467]. Тому відхилення від нормальних величин концентрації вільної фракції гідроксипроліну дозволяє судити про катаболізм колагену, тобто вільний гідроксипролін є біохімічним маркером резорбції кісткової і хрящової тканин, оскільки основним білком цих тканин є колаген. Гідроксипролін - амінокислота, яка є специфічним маркером колагенових білків. [19]. Особливістю обміну колагену є те, що в процес його біосинтезу включається пролін, гідроксилювання якого відбувається всередині фібробласта. Тому поява гідроксипролина в сироватці крові є результатом катаболічних процесів в сполучній тканині і може відображати ступінь активності цього процесу. Ремоделювання (тобто деградація або протеоліз) колагенових волокон внутрішньоклітинного матриксу хрящової і кісткової тканини відбувається за допомогою матриксних металопротеїназ (ММП- колагеназ) [420, 431]. Саме підвищена активність ММП лежить в основі патогенезу остеоартриту, що підтверджують і отримані нами дані [90-93, 137, 138]. При ЦД 1 типу за наявності артропатії рівень колагенази вище на 16,6%, ніж при її відсутності. Аналогічне значення показника при ЦД 2 типу - 17,1% [416]. Виявлено прямий кореляційний зв'язок показників остеокальцину і колагенази для жінок з ЦД 1 типу. Таким чином, для хворих на ЦД 1 типу з ураженнями суглобів характерне компенсаторне збільшення синтезу субхондральної кістки у відповідь на підвищений розпад колагену, а як відомо, зміни в СХК згодом призводять до прогресування остеоартриту.

На теперішній час відомо, що ревматологічні захворювання можуть часто супроводжувати ЦД, як 1, так і 2 типів [355, 357, 512]. Аутоімунна природа ревматичних захворювань та ЦД 1 типу обумовлює їх патогенетичну спільність та часту коморбідність/ З іншого боку, ЦД2 типу, який характеризується розвитком неспецифічного запалення на тлі таких факторів ризику, як ожиріння, атеросклероз, артеріальна гіпертензія має спільне метаболічне підґрунтя для ураження суглобів в умах підвищеного рівня глюкози [196, 359, 363, 419, 501]. Дослідження останніх років показали, що є цілий ряд генів, які пов'язують і з підвищеною схильністю, як до діабету 1 типу, так і до ревматоїдного артриту: PTPN22, TNFAIP3, CTLA4 [358, 390, 430, 445]. Розвиток суглобових проявів ревматичних захворювань та діабету призводить до дисбалансу цитокінів, порушення механізмів адаптивного і вродженого імунітету [354, 360, 461, 522, 527]. Основною ланкою патогенезу є імунологічна дерегуляція, що супроводжується процесами аутоімунізації та формуванням різних класів антитіл, а також гіперпродукцією прозапальних цитокінів, хемокінів, молекул адгезії, факторів росту, металопротеїназ, які беруть участь в ураженні тканин суглобів і цілого ряду внутрішніх органів, у тому числі підшлункової залози [367, 451, 475, 483, 518].

Вивчення патогенезу ревматичних захворювань дозволило виявити численні «неревматологічні» функції прозапальних цитокінів, наприклад здатність втручатися в різні етапи метаболізму глюкози. Показано, що фактор некрозу пухлини ФНП -α і ІЛ- 6 порушують синтез і роботу інсулінових рецепторів і внутрішньоклітинного транспортера глюкози в м'язах, жировій тканині, печінці, поряд з ІЛ1β пригнічують секрецію інсуліну, викликають апоптоз β-клітин острівців Лангерганса підшлункової залози [365, 366, 374, 460, 525]. У кількох дослідженнях у хворих з ревматологічниими захворюваннями продемонстровано зниження рівня функціональних можливостей β-клітин і наростання інсулінорезистентності периферичних тканин [399, 413, 516]. Взаємним потенціюванням запалення та дисбалансом метаболізму глюкози намагаються пояснити те, що

поєднання декількох захворювань (ревматологічного та ЦД) в більшій мірі, ніж ізольовані ураження, збільшують ризик розвитку ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності, хронічної хвороби нирок, дисліпідемії, виразок нижніх кінцівок, ретинопатії і ураження периферичних артерій [371, 422, 481].

Ми дослідили та оцінили біохімічні ревматологічні показники у хворих на ЦД 1 та 2 типу з діабетасоційованими остеоартритами. Встановлено вірогідне підвищення показників, які характеризують ревматичні захворювання, а саме С- реактивного білку, ревматоїдного фактору, глобулінів у хворих на ЦД 1 та 2 типів з ураженнями суглобів. Виявлено прямий кореляційний зв’язок стадій артропатії та показниками «антистрептолізин», «ревматоїдний фактор» і «С-реактивний білок».

Синтез С-реактивного білка запускається і контролюється відповідним рядом медіаторів) і, в першу чергу, цитокінами. Кожен із цитокінів виконує свою функцію, унікальну і незалежну. Відомо, що цитокіни — це первинні активатори певних генів, які починають діяти при запаленні, у тому числі і суглобів. Активовані цитокіни (IL-1, TNF-a, IL-6, інтерферони та ін.), є активаторами імунного запалення, яке, в результаті призводить до остеоартритів [372, 486, 492]. У разі запалення, інфекції або ушкодження різних тканин СРБ синтезується гепатоцитами під дією цитокінів «першого покоління» — IL-1, IL-6, які мають прозапальні властивості та здатні активувати систему нуклеарного фактора транскрипції — NF-kb. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем с-реактивного білку та стадією артропатії.

Також у групі пацієнтів з ЦД 2 типу виявлено вищий рівень ревматоїдного фактору та С-реактивного білка (при позитивній пробі). За іншими лабораторними показниками, в т.ч. антистрептолізином, статистичних відмінностей не виявлено. Ревматоїдний фатор (РФ) (ауто антитіла IgM, а також IgA та IgG класів, які реагують із Fc-фрагментом IgG) є стандартним імунологічним маркером захворювання суглобів. Ревматоїдним

фактором називають сукупність аномальних антитіл (імуноглобулінів), які виробляються клітинами внутрішньосуглобової оболонки і синовіальної рідини суглобів. Отже, хворі на ЦД 2 типу мають більш виражені запальні зміни, у тому числі синовіти, які призводять до підвищення даного показника. За фізико-хімічними властивостями і специфічними особливостями пентамера його можна вважати вектором, який здатен активувати функції всіх клітин сполучної тканини і безпосередньо здійснювати біологічну функцію запалення [369, 457, 487, 502].

Отже, подальше накопичення інформації та вивчення впливу показників ревматоїдного профілю у пацієнтів з цукровим діабетом на діагностику артропатій видається доцільним. Особливої уваги потребує вивчення зв'язку С-реактивного білку та артропатій у пацієнтів з ЦД 2 типу, враховуючи достовірне зростання позитивних тестів на СРБ при підвищенні стадії артропатії.

На перспективність дослідження також вказують достовірно вищі значення показників РФ та СРБ саме у групі пацієнтів з ЦД 2 типу, а також вплив фактору «тип цукрового діабету» на загальну дисперсію показників РФ та СРБ. На більш виражені порушення обміну речовин у пацієнтів з ЦД 2 типу та артропатіями вказує вдвічі вищий ізольований вплив фактору «артропатія» і прямий зв'язок градацій показника «СК» зі стадіями артропатії, що також може мати діагностичне значення. Саме підвищення сечової кислоти у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу з артропатіями є найбільш чутливим діагностичним маркером ураження суглобів.

У групі пацієнтів з ЦД 2 типу рівень сечової кислоти та рівень глобулінів у крові достовірно вищі, ніж у групі пацієнтів з ЦД 1 типу. Вважають, що захворювання, обумовлені пуриновим дисметаболізмом (подагра, уратний літіаз та ін.), схожі з ускладненями у хворих на ЦД 2 типу. На сьогодняшній день відомо, що гіперурикемія визнана одним з найважливіших компонентів метаболічних розладів, її розглядають як ймовірний предиктор ЦД2 типу, а також як один з чинників в патогенезі

ендотеліальної дисфункції і гіперактивації симпато-адреналової системи [392, 412, 510, 533]. Мікрокристали СК ініціюють синдром системної запальної відповіді, діючи як ендогенний флогоген – ініціатор запалення. СК у формі іонів, що захоплюють активні форми кисню, задіяна у формуванні синдрому компенсаторного протизапального захисту, що сприяє гіперпродукції СК при ЦД [476, 523, 531]. Є дослідження, які доводять, що остеоартричний процес в суглобі може сприяти локальній кристалізації уратів, особливо в умовах гіперглікемії. В свою чергу мікрокристали уратів призводять до механічного ураження суглобу виникнення запалення та прогресування остеоартриту [387, 470, 528]. Наші дослідження довели, що саме гіперурікемія у хворих на ЦД 2 типу може бути діагностичним критерієм ураження суглобів.

На більш виражені порушення обміну речовин у пацієнтів з ЦД 2 типу та артропатіями вказує вдвічі вищий ізольований вплив фактору «артропатія» і прямий зв'язок градацій показника «СК» зі стадіями артропатії, що також може мати діагностичне значення. Саме підвищення сечової кислоти у сироватці крові хворих на ЦД 2 типу з артропатіями є найбільш чутливим діагностичним маркером ураження суглобів.

Ми детально порівняли наявність ураження суглобів у хворих на ЦД 1 та 2 типу з безсимптомною гіперурікемією. Порушення пуринового обміну у вигляді гіперурикемії спостерігалось у 27 % обстежених хворих на ЦД 1 типу. Слід відзначити, що це переважно були чоловіки. При порівнянні рівня СК у хворих на ЦД 1 типу з артропатіями та без, вірогідних відмінностей між цим показником не виявлено. Це може свідчити про те, що в патогенезі діабетичних артропатій у хворих н ЦД 1 типу сечова кислота не відіграє суттєвої ролі. У хворих на ЦД 1типу з діабетичними артропатіями вірогідно вищими виявилися показники глюкози крові та HbA1c. Це свідчить, про першочергову роль компенсації основного захворювання як протекторного

фактору у розвитку ускладнень ЦД 1 типу, у тому числі і діабетичних артропатій. У хворих на ЦД 2 типу порушення пуринового обміну у вигляді гіперурикемії спостерігали в 59 % хворих на ЦД 2 типу. Було виявлено, що у хворих з діабетичними артропатіями рівень СК був у середньому на 23 % вищим порівняно з таким у осіб контрольної групи. При аналізі гендерних особливостей**,** гіперурикемію спостерігали у 60 % чоловіків і 40 % жінок з ЦД 2 типу. Рівень СК у крові у чоловіків був вищим у середньому на 12,5 % порівняно з таким у жінок [135, 415]. Хоча зв'язок гіперурикемії з розвитком патології суглобів відомий давно, результати епідеміологічних досліджень у хворих на ЦД до цих пір неоднозначні. Сучасними дослідженнями доведено, що концентрація СК у крові достовірно корелює зі ступенем вираженості абдомінального ожиріння та тригліцеридемією, а також підвищується у хворих з інсулінорезистентністю [10]. Але чітких даних за зв'язок з артропатією у хворих на ЦД 2 типу до цього часу немає. Рівень СК у осіб з артропатіями, хворими на ЦД 2 типу значно перевищував такий у осіб на ЦД 1 типу. Це свідчить про можливу роль сечової кислоти у розвитку патології суглобів у хворих на ЦД 2 типу. Слід зазначити, що рівень компенсації основоного захворювання впливав на розвиток артропатій у хворих на ЦД 1 типу, тоді як у хворих на ЦД 2 типу суттєвішу роль відігравали гіперінсулінемія та ІР. Аналіз рівня СК в осіб різної статі виявив достовірно вищий рівень СК у чоловіків з ЦД обох типів порівняно з таким у жінок. Отримані результати підтверджують дані проведених досліджень останніх років про збільшення частоти виявлення подагри у чоловіків та сімейної подагри, а також ожиріння, гіпертригліцеридемії та ІР. У хворих на ЦД 2 типу з артропатією спостерігали більш глибокі зміни в ліпідному обміні, що виявлялося достовірно вищими рівнями, ЗХС, ТГ на тлі безсимптомної гіперурікемії. Це можна пояснити тісним зв'язком пуринового, вуглеводного та ліпідного обмінів у організмі. Відомо, що в процесі синтезу жирних кислот

відбувається окиснення відновленої форми нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату, який блокує в печінці фермент фосфоглюконатдегідрогеназу. Активація ферменту призводить до залучення в пентозний цикл продукту вуглеводного метаболізму 6-фосфоглюконової кислоти з подальшим синтезом рибозо-5-фосфату. Своєю чергою, рибозо-5-фосфат є сполукою, з якої відбувається синтез пуринового ядра de novo [157]. На тлі патології суглобів у хворих обох типів ЦД також спостерігали більш глибокі зміни в системі гемостазу, що виявлялося достовірно вищим рівнем фібриногену порівняно з таким у пацієнтів без артропатій. Отже, підвищений рівень сечової кислоти у хворих на ЦД 2 типу може слугувати діагностичним критерієм артропатії. При наявності безсимптомної гіперурікемії необхідно проводити діагностику патології суглобів у даної категорії хворих.

Переконливих ефективних способів ранньої діагностики уражень суглобів на сьогодні вкрай мало. Рентгенологічні зміни на ранніх стадіях хвороби відсутні, інші лабораторні тести не специфічні і не завжди корелюють з активністю запального процесу. За допомогою радіонуклідного методу у хворих на ЦД 1 та 2 типу ми вивчили стан артеріального та венозного кровотоку, наявність запальних процесів в області колінних та гомілковоступневих суглобах. При проведенні радіонуклідних досліджень гемодинаміки у хворих на ЦД 1 типу з артропатіями в порівнянні з хворими без ураження суглобів відсутні зміни кровотоку в судинах великого і середнього калібру а також артеріолах і капілярах нижніх кінцівок при наявності виражених порушень венозного відтоку. Для хворих на ЦД 2 типу із артропатіями виявлено значне уповільнення швидкості кровотоку в судинах великого і середнього калібру, а також артеріолах і капілярах, що супроводжується порушенням венозного відтоку [414]. Питання участі порушення венозного відтоку у формуванні та перебігу суглобового синдрому залишається до теперішнього часу дискутабельним. Зниження саме

венозного відтоку визнаються однією з основних причин порушення кровопостачання суглоба і саме з венозним відтоком пов’язують наявність локального ситемного запалення, періартикулярних змін в колінних суглобах, інтенсивність больового синдрому. Крім того, встановлено наявність зв'язку між порушеннями в системі мікроциркуляції та венозного відтоку з прогресуванням остеоартрозу [76, 268, 478, 522].

При аналізі радіонуклідних показників остеосцинтиграфії колінних та гомілковоступневих суглобів у хворих на ЦД1 та 2 типу встановлені одно направлені зміни, а саме вірогідне збільшення показників як середньої, так і сумарної акивності в кісткових структурах колінних та гомілковоступневих суглобах та виражене підвищення відсотка асиметрії сумарної активності як колінних, так і гомілковоступневих суглобів, що підтверджує наявність запального процесу в структурах колінного та гомілковоступневого суглобів.

За даними сучасних публікацій [287, 345, 493] радіонуклідне дослідження опорно - рухового апарату в комплексі із загальноклінічними і рентгенологічними даними дозволяє розробити додаткові об'єктивні критерії для діагностики і диференціювання різних уражень опорно-рухового апарату, у тому числі суглобів при клінічно подібних варіантах їх перебігу та знизити число хибних висновків.

Таким чином, застосований метод радіонуклідної діагностики оцінки стану кровотоку та наявності ДА колінних та гомілковоступневих суглобів при одноразовому введенні РФП є одним із найінформативніших методів ранньої діагностики зазначеної патології, а порушення венозного відтоку при незмінному артеріальному кровотоку у хворих на ЦД 1-го типу, може бути диференційним критерієм ДА у хворих на ЦД 1 та 2 типу [61].

Метою лікування хворих на діабет-асоційований остеоартрит є зменшення вираженості больового синдрому та покращення функціональних можливостей суглоба. За останніми рекомендаціями [29, 30, 367, 489, 500],

сучасні принципи лікування діабетичних артропатій базуються на застосуванні 2 основних груп лікарських препаратів: нестероїдних протизапальних засобів та хондропротекторів. Рекомендується в комплексну терапію цього ускладнення включати препарати, які покращують кровообіг, антирезорбенти кісткової тканини, антиоксиданти.

Але на ранніх етапах розвитку артропатій лікування, в основному, полягає у застосуванні нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП). Механізм їх дії пов’язаний з блокуванням циклооксигенази (ЦОГ) – ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти, продукти якої – простагландіни та лейкотрієни являються медіаторами запалення [2, 3, 299].

Класс НПЗП включає велику кількість препаратів, які відрізняються один від одного по вираженості аналгетичної та протизапальної активності, спектру побічних реакцій, шляхам введення препарату в організм, областю застосування та блокуванням ЦОГ – основного механизма дії цих фармакологічних засобів. Так, по вираженості блокування двох ізоформ ЦОГ всі вони діляться на препарати з вибірковим блокуванням ЦОГ–1, ЦОГ–2 неселективні, ЦОГ–2- селективні та ЦОГ–2 специфічні. Спектр побічних реакцій при застосуванні НПЗП у більшості пов'язаний з переважним блокуванням тієї чи іншої ізоформи ЦОГ [398, 455, 487].

Одним з найбільш широко вживаних у клінічній практиці НПЗП є диклофенак натрію., Його історія почалася ще з 1974 року, і до тепер його називають «золотим стандартом» серед НПЗП. У мінародних клінічних дослідженнях, які присвячені порівняльній оцінці ефектіивності НПЗП, диклофенак все ще займає провідне місце серед аналогічних препаратів [481]. Під впливом проведеного комплексного лікування стан хворих покращився, інтенсивність больового синдрому зменшилась, збільшились функціональні можливості опорно-рухового апарату в цілому, проте у хворих різних груп вираженість цих змін була не однаковою. Ми вивчили ефективность та переносимость нестероїдного протизапального засобу диклофенаку натрію при лікуванні діабетичних артропатій. Ми

запропонували у хворих на ЦД використовувати диклофенак натрію коротким курсом та комбінувати ін'єкційні та таблетовані форми препарату. Оцінка функціональних можливостей хворого, яка визначалася за індексом Лекена у балах показала вірогідне зниження всіх показників (наявність болі, максимальну відстань пересування, труднощі при підйомі та спуску по сходах та ін.) уже через 7 днів після початку лікування у основній групі, тоді як у контрольній групі вирогідного зниження показників вдалося досягти на другому тижні лікування. Так, якщо при початковому огляді суглобів у більшості хворих мала місце виражена діабетична артропатія, яка проявлялася вираженим больовим синдромом, скутістю рухів, обмеженням рухливості суглобів, запальним процесом суглобів, важкістю рухів, то в процесі лікування ці симптоми поступово зменшувались. Так в кінці лікування показники індекса Лекена зменшилися на 66,5% у хворих основної групи та на 60,6% у хворих контрольної групи. Аналіз результатів показав вірогідне зниження больового синдрому через тиждень від початку лікування, тоді як у контрольній групі вірогідного зниження показників вдалося досягти на другому тижні лікування, крім того, в основній групі зміни були більш суттєвими. Виражений аналгетичний ефект терапії зберігався і за 15 днів від її початку. Після проведеної терапії спостерігалось зменшення числа уражених суглобів. Побічних реакцій, які потребували відміни препарату не відмічалося. Крім того, при комбінованому застосуванні ін'єкційних та таблетованих форм протизапальний ефект досягається у значно коротший термін терапії (перший тиждень), що дозволяє скоротити термін прийому таблетованих НПЗП [124, 148]. А це має неабияке значення, адже ця група препаратів при тривалому використанні може викликати низку побічних явищ (шлунок, нирки), що особливо небезпечно для хворих на цукровий діабет.

Ефективність комбінованих хондропротекторів - хондроітінсульфату та глюкозаміносульфату- симптом-модифікуючих повільно діючих препаратів – SYSADOA доведена у багатьох дослідженнях та підтверджена результатами

мета аналізів клінічних досліджень [32]. До теперішнього часу ведуться дискусії чи доцільно застосовувати комбіновані хондропротектори у хворих на цукровий діабет, адже основні їх складові - це полі- та аміносахариди, які при тривалому використанні можуть впливати на компенсацію цукрового діабету, підвищуючи рівень цукру крові [400, 467, 480]. Ми дослідили комбінований хондропротектор, який містив 375 мг глюкозаміну гідрохлориду та 265 мг хондроітін сульфату. Пацієнти приймали препарат по 2 капсули двічі на добу на протязі 6 тижнів. Оцінка функціональних можливостей хворого, яка визначалася за індексом Лекена у балах показала вірогідне зниження всіх показників (наявність болі, максимальну відстань пересування, труднощі при підйомі та спуску по сходах та ін.) на 6 тижні лікування. Так, якщо при початковому огляді суглобів у більшості хворих мала місце виражена діабетична артропатія, яка проявлялася вираженим больовим синдромом, скутістю рухів, обмеженням рухливості суглобів, запальним процесом суглобів, важкістю рухів, то в процесі лікування ці симптоми поступово зменшувались. Так в кінці лікування показники індекса Лекена зменшилися на 48,5% у хворих на ЦД1 типу та на 44% у хворих на ЦД 2 типу. Ранкова та денна (після відпочинку) скутість у суглобах поступово знижувались, досягши вірогідних відмінностей на 6 тижні лікування. Аналіз динаміки рівня глікемії протягом дня показав, що доза цукрознижуючих препараті має бути збільшена на весь термін лікування орієнтовно на 10%. Це стосується і як пероральних цукрознижуючих засобів, так і інсуліну [139].

Таким чином, при прийомі хондропротекторів необхідно контролювати цукор крові, у разі необхідності на період прийому хондропротекторів підвищувати дозу цукрознижуючих засобів. Доцільність використання SYSADOA зумовлена тим, що навіть у хворих з III–IV стадіями ОА хондроцити зберігають здатність досинтезу міжклітинного матриксу. Ефективна повільнодіюча симптоматична терапія спрямована на стимуляцію хондробластами і хондроцитами синтезу макромолекул основної речовини

гіалінового хряща, зокрема протеогліканів, зниження активності матричних металопротеїназ і прозапальних цитокінів, активацію анаболічних процесів у матриксі хряща і створення умов для підвищення його резистентності. Крім того, така терапія збільшує стійкість хондроцитів до негативного впливу як прозапальних цитокінів, так і більшості нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), що мають хондронегативний вплив [408, 497, 524].

Порушення ремоделювання субхондральної кістки- один з механізмів виникнення остеоартриту. **У** у більшості клінічних досліджень доведено зв'язок між низьким рівнем вітаміну D і вираженістю порушень при остеоартрозі, В експериментальних дослідженнях показано, що у групі тварин з дефіцитом вітаміну D виявлено зниження вмісту протеогліканів у матриксі та появу осередків розшарування, що призводило до порушення структурної організації суглобового хряща. За умов дефіциту вітаміну Д підвищується експресія хондроцитами VDR, у таких ділянках порушується біосинтез колагену, протеогліканів, має місце підвищення матриксних металопротеїназ, що супроводжується деструкцією суглобового хряща. Використання вітаміну D має анаболічний ефект [489, 500, 513]. В подальшому було встановлено, що 25-дигідроксивітамін D3 активує синтез сульфатованих глюкозаминогликан позаклітинного матриксу хряща, гальмує активність матриксних металопротеїназ, апоптоз за рахунок перенесення іонів кальцію, активації фосфоліпази D, збільшення продукції лізофосфатідіновой кислоти [18]. Є достовірні дані про позитивний вплив **х**колекальциферола на біохімію суглобового хряща, регуляцію процесів апоптозу та запалення. Слід зазначити, що додавання вітаміну D в комплексну терапію ОА має бути здійснено якомога раніше і в максимально переносимих дозах [387, 400, 489].

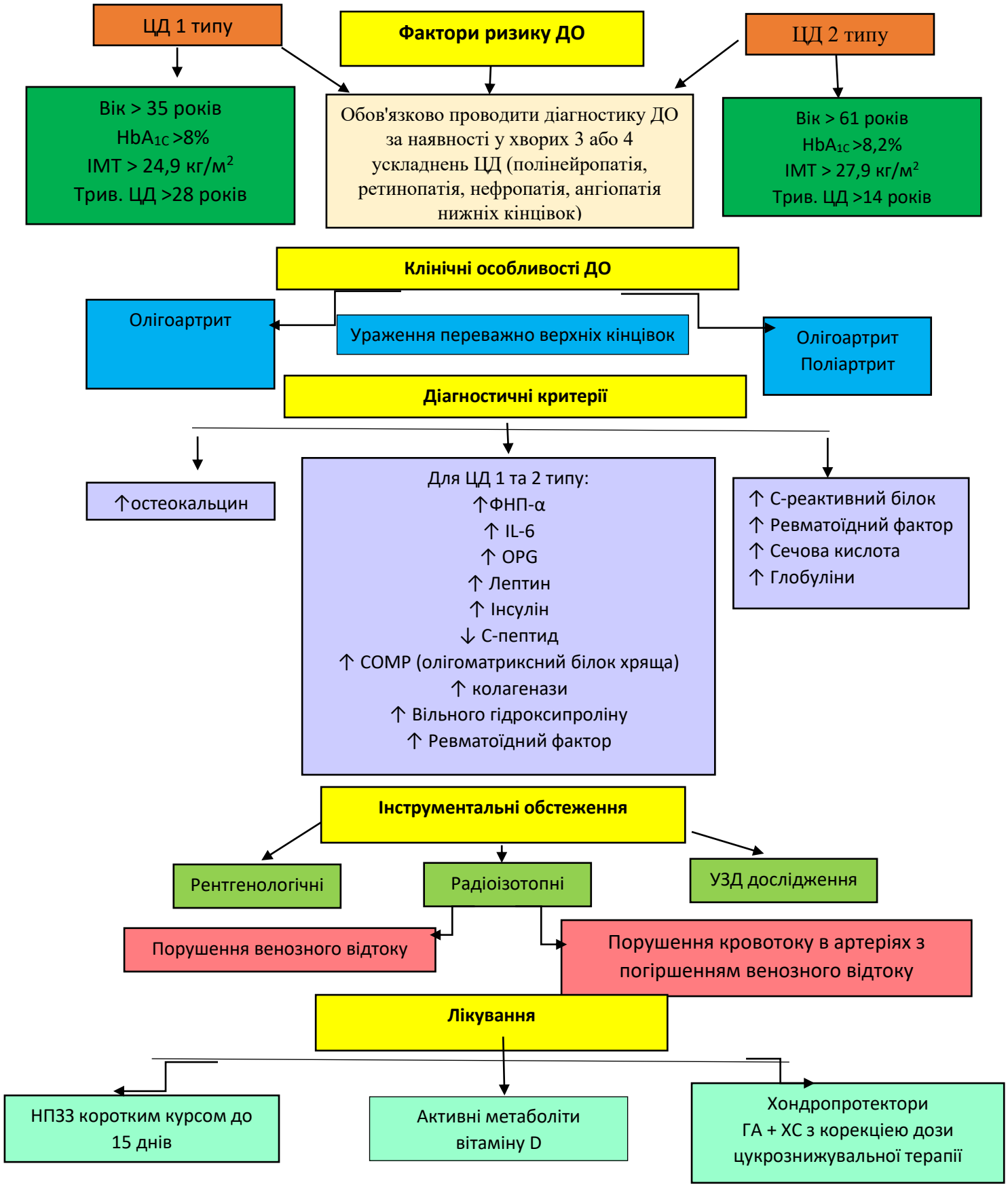
Ми вивчили терапевтичну ефективность та переносимость препарату альфакальцидолу у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу з діабетичними артропатіями. Оцінка функціональних можливостей хворого, яка визначалася за індексом Лекена у балах показала вірогідне зниження всіх показників

(наявність болі, максимальну відстань пересування, труднощі при підйомі та спуску по сходах та ін.) через 3 місяці після початку лікування у обох досліджуваних групах. Так, якщо при початковому огляді суглобів у більшості хворих мала місце виражена діабетична артропатія, яка проявлялася вираженим больовим синдромом, скутістю рухів, обмеженням рухливості суглобів, запальним процесом суглобів, важкістю рухів, то в процесі лікування ці симптоми поступово зменшувались. Так в кінці лікування показники індекса Лекена зменшилися на 48,5%. Аналіз результатів показав вірогідне зниження больового синдрому через 3 місяці прийому препарату у хворих на ЦД 1 та 2 типу з діабетичними артропатіямим, що свідчить про виражений аналгетичний ефект альфакальцидолу. Альфакальцидол можна рекомендуватися як ефективний засіб при лікування діабетичних артропатій [123, 125, 126].

Таким чином, ми розробили та довели ефективність запропонованої комплексної терапії артропатій у хворих на ЦД з урахуванням метаболічних особливостей, наявністю ускладнень ЦД та мінімізації ризиків виникнення побічних ефектів, до яких надзвичайно чутливі хворі на ЦД.

Ми виділили основні диференційно-діагностичні критерії ДА у хворих на ЦД 1 та 2 типу. Нами розроблений алгоритм діагностики (клінічної, біохімічної та інструментальної), патогенезу та лікування діабетичних артропатій в залежності від типу ЦД. (рис. 8.1)

Виконання нашого дослідження дозволило зробити зробило значний крок до розв`язання проблем етіопатогенезу, вдосконалення методів діагностики та лікування хворих ДА що є актуальним і важливим як у науковому, так і в практичному значенні.



8.1. Алгоритм діагностики та лікування ДО

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено науково-теоретичне узагальнення та вирішення медико-соціальної проблеми клінічної діабетології – підвищення ефективності медичної допомоги хворим на цукровий діабет 1 та 2 типів з артропатіями на основі визначення факторів ризику виникнення та розвитку, клінічних та патогенетичних особливостей діабетасоційованих остеоартритів. Вперше розроблено алгоритми діагностики та патогенетичного лікування артропатій з урахуванням типу цукрового діабету.

1. Установлено наявність високої коморбідності цукрового діабету з діабетасоційованим остеоартритом з домінуючою локалізацією у верхніх кінцівках : при ЦД 1 типу – у 74,5% хворих переважно у формі олігоартриту, при ЦД 2 типу – у 78,2% у вигляді поліартриту.

2. Виділено та обгрунтовано чинники ризику розвитку діабетичної артропатії: вік пацієнта, рівень HbA1c, ІМТ та тривалість основного захворювання: для ЦД 1 типу – вік пацієнтів – старше 35 років, рівень HbA1c – більше 8,0%, ІМТ – вище 25,0 кг/м^2 та тривалість цукрового діабету – більше 28 років; для ЦД 2 типу: вік хворих – старше 61 року, рівень HbA1c – більше ніж 8,2%, ІМТ – 27,9 кг/м^2 та тривалість діабету – понад 14 років. Модифікуючими факторами розвитку артропатії для хворих на цукровий діабет обох типів є рівень HbA1c та ІМТ.

3. Визначено за даними логіт-регресійної моделі, що у хворих з діабетасоційованими остеоартритами вірогідно частіше трапляються такі ускладнення цукрового діабету: полінейропатія, ангіопатія нижніх кінцівок, ретинопатія, нефропатія ($p<0,001$) незалежно від типу цукрового діабету. Одночасна наявність всіх чотирьох ускладнень підвищує ймовірність розвитку ураження суглобів в 12,1 раза (OR=12,10; ДІ 4,00-36,58) у хворих на ЦД 1 типу та в 5,1 раза (OR=5,05; ДІ 2,68-9,51) у пацієнтів з ЦД 2 типу

(p<0,001), що обумовлює необхідність розширення діагностичних алгоритмів хворих на ЦД.

4. Виявлено, що інсулін і лептин є найбільш значимими патогенетичними чинниками розвитку діабетичної артропатії, про що свідчить їх достовірне підвищення у хворих з ураженнями суглобів при обох типах цукрового діабету та зростання їхнього рівня залежно від ступеня тяжкості артропатії. У хворих на ЦД 2 типу з артропатіями виявлено зниження рівня С-пептиду на тлі інсулінорезистентності, а у хворих на ЦД 1 типу з артропатіями, за даними дисперсійного аналізу, був підвищений рівень остеокальцину, що може свідчити про порушення ремоделювання у субхондральній кістковій тканині.

5. Розвиток ураження суглобів та прогнозування стадій артропатій у хворих на ЦД обох типів предиктується за результатами двофакторного дисперсійного аналізу підвищенням рівнів прозапальних цитокінів, а саме: IL-6, ФНП-альфа, остеопротегерину.

6. У хворих з діабетичними артропатіями виявлено порушення ремоделювання хрящової тканини з превалюванням процесів деградації, про що свідчить вірогідне підвищення рівня олігоматриксного білка хряща (COMP). Установлено пряму кореляційну залежність між наявністю артропатії та рівнем COMP, індексом Лекена, шкалою ВАШ та WOMAK, що визначає діагностичну цінність COMP для визначення ступеня прогресування ураження суглобів та відображення вираженості клінічних симптомів діабетасоційованих остеоартритів.

7. Установлено за результатами дисперсного аналізу вірогідне підвищення показників, які характеризують ревматичні захворювання, а саме С-реактивного білка, ревматоїдного фактору, глобулінів, сечової кислоти у хворих на ЦД 1 та 2 типів з ураженнями суглобів. Виявлено прямий кореляційний зв’язок між стадіями артропатії та показниками «ревматоїдний фактор» і «С-реактивний білок» у хворих на ЦД обох типів з артропатіями. У пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу на тлі остеоартриту встановлено

вірогідно вищий ізольований вплив фактору «артропатія» і прямий зв'язок градацій показника «сечова кислота» зі стадіями артропатії (r=0,43; p=0,001). Доведено, що безсимптомна гіперурикемія у хворих на ЦД 2 типу може бути діагностичним критерієм ураження суглобів.

8. Для хворих з діабетасоційованими остеоартритами характерна активація катаболічної фази метаболізму основних компонентів сполучної тканини, про що свідчить вірогідне підвищення колагенази та вільного гідроксипроліну (p<0,001). Виявлено прямий кореляційний зв'язок показників остеокальцину і колагенази для жінок з ЦД 1 типу. Таким чином, для хворих на ЦД 1 типу з ураженнями суглобів характерне компенсаторне збільшення синтезу субхондральної кістки у відповідь на підвищений розпад колагену.

9. При вперше застосованій у хворих на ЦД обох типів з артропатіями радіонуклідній ангіографії колінних та гомілковоступневих суглобів установлено особливості кровоплину залежно від типу ЦД: для хворих на ЦД 1 типу характерне порушення венозного відтоку при збереженні кровотоку в судинах великого і середнього калібру, а також в артеріолах і капілярах нижніх кінцівок, а для хворих на ЦД 2 типу з артропатіями виявлено комбіновані порушення як артеріального кровоплину, так і венозного відтоку.

10. При вперше проведеному аналізі радіонуклідних показників остеосцинтиграфії колінних та гомілковоступневих суглобів у хворих на ЦД 1 та 2 типів з діабетасоційованими артропатіями встановлено односпрямовані зміни, а саме вірогідне збільшення показників як середньої, так і сумарної активності в кісткових структурах колінних та гомілковоступневих суглобах та виражене підвищення відсотка асиметрії сумарної активності як колінних, так і гомілковоступневих суглобів, що підтверджує наявність запального процесу в структурах колінного та гомілковоступневого суглобів.

11. Запропонований метод застосування нестероїдних протизапальних засобів у пацієнтів з діабетасоційованими остеоартритами є

патогенетично обгрунтованим та клінічно ефективним, що підтверджується достовірно більш швидкою інверсією запального процесу за значно коротший термін терапії (перший тиждень), що дає змогу зменшити тривалість приймання препаратів задля уникнення побічних ефектів.

12. Доведено ефективність застосування комбінованих хондропротекторів у хворих на цукровий діабет з артропатіями за необхідної умови одночасної корекції дози цукрознижувальних препаратів під час приймання хондропротекторів. Установлено позивний ефект альфакальцидолу при лікуванні артропатій: вірогідне зниження больового синдрому через 3 місяці прийому препарату у хворих на ЦД 1 та 2 типів з діабетичними артропатіями, що свідчить про виражений аналгетичний ефект альфакальцидолу у хворих з діабетасоційованими остеоартритами.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На підставі проведених досліджень було розроблено підходи щодо оптимізації діагностики та лікування діабетасоційованих остеоартритів

1. Якщо у хворого на цукровий діабет виявлено наявність одночасно трьох хронічних ускладнень, а саме – полінейропатії, ангіопатії нижніх кінцівок, нефропатії, ретинопатії необхідно проводити діагностику на наявність артропатій.

2. Підвищений рівень сечової кислоти у хворих на ЦД 2 типу може слугувати діагностичним критерієм артропатії. За наявності безсимптомної гіперурикемії необхідно проводити діагностику патології суглобів у цієї категорії хворих.

3. Загальними діагностичними критеріями ураження суглобів у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів є підвищення ФНП-α, IL-6, остеопротегерину, лептину, інсуліну, олігоматриксного білка хряща, колагенази, вільного гідроксипроліну. Для хворих на цукровий діабет 1 типу маркером діагностики артропатій є підвищення остеокальцину, а для хворих на цукровий діабет 2 типу – зниження С-пептиду та підвищення рівня сечової кислоти. За наявності безсимптомної гіперурикемії необхідно проводити діагностику патології суглобів у даної категорії хворих.

4. Лікування діабетичних артропатій за наявності больового синдрому слід починати з нестероїдних протизапальних засобів, комбінуючи ін’єкційні форми у добовій дозі 75 мг протягом 5 діб, а потім таблетовані форми препарату по 50 мг 1 раз на добу коротким курсом 7-14 діб. До комплексної терапії слід включати органомодулюючі препарати – комбіновані хондропротектори – 500 мг Д-глюкозаміну гідрохлориду та 400 мг натрію хондроїтинсульфату – по 2 капсули двічі на добу на період 6 тижнів та активні метаболіти вітаміну Д в дозі 0,25 мг два рази на добу терміном 3 місяці.

5. Розроблення заходів профілактики розвитку артропатії пацієнтам з цукровим діабетом повинні грунтуватися на підтриманні оптимального для компенсації цукрового діабету рівня глікованого гемоглобіну – менше 8% та індексу маси тіла не вище ніж 25,0 кг/м^2 для пацієнтів з ЦД 1 типу і 27,8 кг/м^2 для пацієнтів з ЦД 2 типу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Акимова Д.В. Роль витамина Д в развитии остеопороза у больных сахарным диабетом 2 типа [автореф. диссертации]. Самара: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2016. 24 стр.

2. Алексеева ЛИ. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. РМЖ. 2019;4:2–6.

3. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):157-163.

4. Ал-Нувайрах ААХ. Клинико-патогенетические взаимосвязи гиперурикемии и метаболического синдрома [автореф. диссертации]. Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 2011. 16 с.

5. Асфандиярова НС, Низов АА, Нехаева ТИ, Сакаева НА, Филатова ТЕ, Журавлева НС, Трунина ТП. Остеоартроз у больных сахарным диабетом 2-го типа. Терапевт архив. 2013;5:44–7.

6. Балаболкин МИ, Клебанова ЕМ. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2-го типа. Лечащий врач. 2010;11:27–33.

7. Башкова ИБ, Кичигин ВА, Мадянов ИВ, Мисько КВ, Семакина СМ. Связь избыточной массы тела и сопутствующих метаболических нарушений с особенностями течения первичного остеоартроза. Вестн Чуваш ун-та. 2011;3:269–76.

8. Березин А.Е., Кремзер А.А. Остеопротегерин как потенциальный маркер васкулярного ремоделирования и сердечно.сосудистого риска. Серце і судини. 2013;1:108-114.

9. Березняков ИГ, Корж ИВ. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности. Міжнар мед журнал. 2012;4:78–81.

10. Беспалова ИД, Калюжин ВВ, Медянцев ЮА. Бессимптомная гиперурикемия как компонент метаболического синдрома. Бюл сиб медицины. 2012;3:14–7.

11. Болобошко КБ, Толстик АН. Современные тенденции в диагностике и лечении дефектов суставного хряща (часть 1). Новости хирургии. 2009;2:130–5.

12. Борткевич ОП, Білявська ЮВ. Сучасні уявлення про терапію у пацієнтів з дегенеративними захворюваннями суглобів та хребта препаратами, що модулюють структуру хряща. Укр мед часопис. 2008;5:78–82.

13. Бруско АТ, Лябах АП, Міхневич РЕ, Пятковський ВМ. Патоморфологічні зміни тканин стопи при діабетичній остеоартропатії. Укр морфол альманах. 2011;2:16–9.

14. Бургенер ФА, Кормано М, Пудас Т. Лучевая диагностика заболеваний костей и суставов : руководство, атлас : более 1000 рентгенограмм; перевод с английского Тернового СК, Шехтера АИ. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014; 539 с.

15. Вартанян КФ. Клинико-диагностические аспекты остеопатии при сахарном диабете. Рос мед вести. 2003;3:39–46.

16. Вартанян КФ. Оптимизация диагностики и терапии диабетической остеопатии [автореф. диссертации]. Москва: Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ; 2004. 40 с.

17. Вартанян КФ. Патология костной ткани при сахарном диабете (обзор литературы). Остеопороз и остеопатии. 1999;4:31–3.

18. Васильева ЛВ, Лахин ДИ. Особенности суставного статуса у больных остеоартрозом с метаболическим синдромом. Науч-мед вестн Центр Черноземья. 2009;38:83–7.

19. Василькова ТН, Матаев СИ, Попова ТН, Кушнерчук ОВ. Метаболический синдром: влияние нарушений пуринового обмена на его основные компоненты. Бюл СО Рос Акад мед наук. 2009;1:38–41.

20. Винник ЮС, Кочетова ЛВ, Куликова АБ, Назарьянц ЮА, Пахомова РА, Кузнецов МН, Василеня ЕС. Ультразвуковая денситометрия в диагностике остеоартропатии у больных сахарным диабетом. Кубан науч мед вестник. 2013;4(139):28–31.

21. Власова ИС. Современные методы лучевой диагностики остеопороза. Вестн рентгенологии и радиологии. 2002;1:37–42.

22. Внуков ВВ, Панина СБ, Кролевец ИВ, Ананян АА, Милютина НП. Окислительный стресс в механизмах остеоартроза. 2013;3:45–53.

23. Волокитина ЕА, Сазонова НВ, Мальцева ЛВ. Ультразвуковая диагностика и лечение ранних стадий остеоартроза тазобедренного сустава. Травматология и ортопедия России. 2009;1:36–41.

24. Волошина ЛО, Ковалишин ІР, Марчук ЮФ. Остеоартроз і цукровий діабет: епідеміологічні особливості, клініко-патогенетичні, гендерні та вікові аспекти. Міжнар ендокринол журнал. 2013;6:93–4.

25. Головач ИЮ. Метаболический фенотип остеоартрита: двойная роль ожирения. Травма. 2017;18(5):87-94.

26. Головач ИЮ. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания. Ничего не стоит на месте. Український ревматологічний журнал. 2014;№56 (2):4-11

27. Головач ІЮ. Остеоартроз і адипокіни: патогенетичні зв'язки, вплив на суглобовий хрящ та новітні терапевтичні цілі. МЛ. 2011;8(84):34-38.

28. Головач ИЮ. Остеоартрит, индуцированный ожирением: мультифакториальные ассоциации и ведущая роль адипокинов, дислипидемии и механической нагрузки. Травма.2015; 16(4): 70-78.

29. Головач ИЮ, Егудина ЕД. Основные выводы и уроки рекомендаций Европейской противоревматической лиги (EULAR) 2018 г. по ведению пациентов с остеоартритом кисти. Практикуючий лікар. 2019; 3: 22-31.

30. Головач ИЮ, Егудина ЕД, Тер - Вартанян СХ. Тактика ведения пациентов с остеоартритом коленного сустава в соответствии с рекомендациями современных медицинских обществ: акцент на ESCEO-2019. Травма.2019;20(4):23-38

31. Головач ІЮ. Хворобомодифікуюча терапія остеоартриту в чинних рекомендаціях: уроки минулого та можливості для майбутнього Травма.2017; 18(3):11-21

32. Головкина ЕС, Ютовець ТС, Науменко НВ, Ермолаева МВ. Особенности течения, патогенеза и лечения гонартроза и коксартроза у больных с метаболическим синдромом. Укр ревматол журнал. 2013;3:114–5.

33. Головкина ЕС. Течение гонартроза и коксартроза на фоне сахарного диабета. Боль. Суставы. Позвоночник. 2012;4:34–8.

34. Гришина ЕИ, Бабинец ОМ, Менкус ЕВ. Течение остеоартроза у больных сахарным диабетом. Укр ревматол журнал. 2013;3:116–7.

35. Гришина ОІ, Бабінець ОМ. Проблеми поліморбідності у хворих на остеоартроз. Укр ревматол журнал. 2011;3:5–6.

36. Гуламов АА. Осложнения сахарного диабета и сопутствующие заболевания как факторы, определяющие потребность в консультативной помощи. Профилакт и клин медицина. 2005;1:201–3.

37. Гуменюк М.Я. Підвищення ефективності лікування хворих на остеоартроз в поєднанні з абдомінальним ожирінням на підставі вивчення їх патогенетичних ланок розвитку та обгрунтування їх фармакологічної корекції [автореф. дисертації]. Івано-Франківськ: ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»; 2017. 19 с.

38. Дедов ИИ, Шестакова МВ, редакторы. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения : руководство. Москва : МИА; 2012. 477 с.

39. Дедов ИИ, Юшков ПВ, Токмакова АЮ, Ульянова ИН. Остеопатия при синдроме диабетической стопы. Архив патологии. 2004;1:10–4.

40. Дедов ИИ, редактор. Поражение нижних конечностей при сахарном диабете : атлас для врачей. Москва : Институтт проблем управления здравоохранением; 2009. 56 с.

41. Денисов ЛН, Насонова ВА, Корешков ГГ, Кашеварова НГ. Роль ожирения в развитии остеоартроза и сопутствующих заболеваний. Терапевт архив. 2010;10:34–7.

42. Денисов ЛН, Насонова ВА. Ожирение и остеоартроз. Науч-практ ревматология. 2010;3:48–51.

43. Джанашия ПХ, Диденко ВА. Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома? Рос кардиол журнал. 2001;1:29–34.

44. Добровинская ЕВ, Тов ИВ, Синяченко ОВ. Половой диморфизм остеодефицита у больных остеоартрозом. Травма. 2010;3:250–3.

45. Дорогой АП. Динаміка і структура смертності населення України при хворобах кістково-м'язової системи та сполучної тканини. Укр ревматол журнал. 2013;3:119–20.

46. Дянков Л. Рентгенодиагностика диабетической остеоартропатии. Вестн рентгенологии. 1986;6:54–60.

47. Єфімов АС, Орленко ВЛ, Міхальчук НМ. Вітамін Д у комплексному лікуванні хворих на цукровий діабет. Доповіді НАН України.2014; 9: 157-164

48. Єфременкова Л. Н. Патогенетичне обґрунтування застосування фізичних факторів у хворих на остеоартроз при метаболічному синдромі [автореф. диссертации]. Одеса: Одеський національний медичний університет МОЗ України; 2016. 21 с.

49. Єфременкова ЛН, Кольцова ІГ, Боровик АП, Клочко ВВ, Ковалевська КС. Аутоантитіла при остеоартрозі та метаболічному синдромі. Укр ревматол журнал. 2013;3:122–3.

50. Ждан ВМ, Ткаченко МВ, Гопко ОФ, Гаєвський СО. Вплив цукрового діабету 2-го типу на якість життя та клініко-функціональний стан хворих на остеоартроз та шляхи корекції. Клініч та експерим патологія. 2011;2(2):33–5.

51. Ждан ВМ, Ткаченко МВ. Вплив розувастину і піоглітазону на показники гомеостазу у хворих на остеоартроз з метаболічним синдромом і атеросклерозом. Вісн пробл біології і медицини. 2010;3:133–6.

52. Журавлева ЛВ, Олейник МА. Влияние сахарного диабета 2 типа и ожирения на клинические проявления остеоартроза и связь их с цитокинами. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2015; 10(207):26–34.

53. Журавльова ЛВ, Олійник МО. Остеоартроз та цукровий діабет 2 типу: спільні ланки патогенезу. Ендокринологія. 2015;20(1):447–51.

54. Журавльова ЛВ, Олійник МО. Роль остеокальцину у перебігу остеоартрозу та цукрового діабету типу 2. Лікар справа. 2015;7–8:17–22.

55. Журавльова ЛВ, Олійник МО. Роль порушення субхондральної кістки у розвитку остеоартрозу. Ліки України. 2015;8(194):16–20.

56. Журавльова ЛВ, Федоров ВО, Олійник МО, Ткачук ОЮ, Щічка АІ. Застосування хондропротекторної терапії при лікуванні діабетичних остеоартропатій. Експерим і клін медицина. 2012;4:74–7.

57. Заводовский БВ, Сивордова ЛЕ, Фофанова НА, Зборовская ИА. Клинико-патогенетическое значение определения уровня резистина в сыворотке крови больных остеоартрозом. Вестн Волгогр гос мед ун-та. 2011; 2(38): 109–11.

58. Зборовский АБ, Заводовский БВ, Никитина Н.В. Лечение остеоартроза в зависимости от уровня окисленных липопротеинов и антител к ним. Доктор Ру. 2010;3:49–52.

59. Зонова ЕВ. Эффективная фармакотерапия. Выбор безопасной тактики лечения пациента с коморбидностью. Эффективная фармакотерапия. 2014; 56:18–22.

60. Зоркальцев МА, Завадовская ВД, Килина ОЮ, Куражов АП, Шульга ОС, Удодов ВД, и др. Возможности трехфазной сцинтиграфии в диагностике диабетической остеоартропатии. Бюл сиб медицины. 2012;5:5–11.

61. Зубкова ГА, Лучицький ВЄ, Лучицький ЄВ, Орленко ВЛ, Рибальченко ВМ, Славнов ВМ, Марков ВВ. винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб радіонуклідної діагностики стану нирок і запальних процесів суглобів та /або кісток у хворих на цукровий діабет. Патент України №78707. 2013 березень 25

62. Ильницкий АН, Бахмутова ЮВ, Литвинов АЕ, Алтухов АА. Клиническая эпидемиология падений в пожилом и старческом возрасте при сахарном диабете. Науч ведомости Белгород гос ун-та. Серия Медицина. Фармация. 2011;22:77–81.

63. Ильницкий АН, Бахмутова ЮВ, Литвинов АЕ, Алтухов АА. Падения при сахарном диабете 2 типа в пожилом возрасте: нейроиммуноэндокринные изменения. Науч ведомости Белгород гос ун-та. Серия Медицина. Фармация. 2011;22:82–6.

64. Илюхина ОБ, Мадянов ИВ. Анализ эффективности применения урикодепрессоров при сахарном диабете 2 типа. Практ медицина. 2010;4:122–4.

65. Кабалык МА. Биомаркеры и участники ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе. ТМЖ. 2017;1:37–41.

66. Кабалык МА., Суняйкин АБ. Клинико-молекулярные взаимосвязи дислипидемии и метаболического фенотипа остеоартрита. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017;25(3): 392-6.

67. Камышников ВС. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. Москва: МЕДпресс-информ; 2004. 911 с.

68. Каратеев АЕ, Лила АМ. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. Науч-практ ревматология. 2018;56(1):70–81.

69. Кляцкин СА, Лифщиц РИ. Методика определения гликозаминогликанов орциновым методом в крови больных. Лаб дело. 1989;10:51–3.

70. Колоденко ЕВ. Особенности обмена коллагена I типа у больных с сахарным диабетом. Укр морфол альманах. 2010;3:190.

71. Кондратьева ЛВ, Панафидина ТА, Герасимова ЕВ и др. Сахарный диабет и гипергликемия у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2014;(3):23–27.

72. Копылова ДА. Клинико-лабораторные особенности остеоартроза, ассоциированного с ожирением [автореф. дисертации]. Омск: Омская государственная медицинская академия; 2013. 18 с.

73. Корочина ИЭ, Багирова ГГ. Метаболический синдром и течение остеоартроза. Терапевт архив. 2007;10:13–20.

74. Корочина ИЭ, Багирова ГГ. Состояние основных типов коллагена при наиболее распространенных ревматических заболеваниях и современная стратегия его диагностики. Рос мед-биол вестн им акад ИП Павлова. 2008;1:118–29.

75. Корымасов ЕА, Варшавский ИМ, Тренин ВИ. Тактика лечения больных сахарным диабетом, осложненным гнойно-некротическим поражением стоп. Клин хирургия. 1991;10:44–7.

76. Красивина И.Г., Долгова Л.Н., Долгов Н.В. Стартовая терапия боли при гонартрозе у больных сахарным диабетом. Медицинский Совет. 2020;(7):72-79

77. Красивина ИГ, Долгова ЛН, Носкова АС. Влияние сахарного диабета 2 типа на проявления гонартроза. Сахарный диабет. 2007;3:24–6.

78. Красивина ІГ, Ершова ОБ, Носкова АС, Лаврухина АА. Остеоартоз и остеопороз при сахарном диабете типа 2. Клин геронтология. 2007;2:11–3.

79. Кратнов АЕ, Курылева КВ, Кратнов АА. Связь первичного остеоартроза и метаболического синдрома. Клин медицина. 2006;6:42–6.

80. Крочак С.П., Григор`єва Н.В. Вікові особливості частоти первинного гоноартрозу та системного остеопорозу в жінок різного віку. Пробл. старения и долголетия. 2014; 23(4): 358—366.

81. Куликова А. Поражение костно-суставного аппарата нижних конечностей у больных сахарным диабетом. Врач. 2007;10: 71–4.

82. Куликова АН, Неснова ЕС. Патология стопы при атеросклеротическом поражении сосудов нижних конечностей у больных сахарным диабетом 2-го типа. Клин медицина. 2008;7:52–5.

83. Кундин ВЮ, Сатир МВ, Новерко ИВ. Современные аспекты применения трехфазной остеосцинтиграфии в диагностике поражений опорно-двигательного аппарата. Укр радіол журнал. 2012;3:310–2.

84. Курникова ИА, Чернышова ТЕ, Климентьева ГИ, Маслова ИС. Метаболизм коллагена в оценке риска развития синдрома диабетической стопы. Сиб мед журнал. 2011;3:106–8.

85. Курылева КВ. Остеоартроз и метаболический синдром: клинико-иммунологические взаимосвязи [автореф. диссертации]. Ярославль: Ярославская государственная медицинская академия; 2005. 18 с.

86. Лаврухина АА. Особенности поражения коленных суставов при сахарном диабете [автореф. диссертации]. Ярославль: Ярославская государственная медицинская академия; 2004. 25 с.

87. Леонтьева ФС, Морозенко ДВ, Маколинец КВ. Биохимические маркеры в диагностике остеоартроза. Междунар мед журнал. 2013;2:76–8.

88. Лесняк О. М., Зубарева Е. В., Гончарова М. Г., Максимов Д. М. Патология вен нижних конечностей при первичном остеоартрозе коленных суставов. Терапевт. архив. 2017; 89(5): 53–9.

89. Лябах АП, Михневич ОЭ, Пятковский ВМ. Диабетическая остеоартропатия стопы (обзор литературы). Міжнар ендокринол журнал. 2009;3:100–3.

90. Магомедов С, Зазирный ИМ, Евсеенко ВГ, Кузуб ТА. Биохимическая характеристика суставной среды коленного сустава в норме. Вісн ортопедії, травматології та протезування. 2008;1:58–60.

91. Магомедов АМ, Івченко АВ, Орленко ВЛ, Козуб ТА. Метаболические нарушения соединительной ткани у больных сахарным диабетом при переломе длинных костей конечностей. Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва. 2012;13(1):67-71

92. Магомедов АМ, Івченко АК, Орленко ВЛ, Козуб ТА. Метаболические нарушения соединительной ткани экспериментальных животных с моделью сахарного диабета в сочетании с травмой длинных костей. Українській журнал клінічної та лабораторної медицини. 2012;7(1):110-114

93. Магомедов С, Лябах АП, Орленко ВЛ, Ивченко АК., Выдыш И, Полищук ЛВ. Биохимические изменения органической основы костной ткани и минерального обмена у больных с диабетической остеоартропатией стопы. Літопис травматології і ортопедії. 2013;1-2:29-31

94. Мадянов ИВ, Балаболкин МИ, Саперов ВН. Экспериментальная оценка диабетогенных эффектов мочевой кислоты. Пробл эндокринологии. 1997;1:36–7.

95. Мадянов ИВ, Илюхина ОБ. Особенности мочекислого обмена при сахарном диабете 2 типа. Терапевт. 2014;1:11–4.

96. Мадянов ИВ. Особенности пуринового обмена на этапах развития и прогрессирования сахарного диабета (Диагностические, патогенетические и лечебные аспекты) [автореф. диссертации]. Москва: Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова; 1999. 45 с.

97. Макарова МВ, Агапитов АВ, Юницына АВ, Якоби АЯ, Вальков МЮ. Ультразвуковая сонография и магнитно-резонансная томография в выявлении дегенеративных изменений при рентгенологически нулевой стадии остеоартроза коленных суставов. Вестн новых мед технологий. 2014;1:100–6.

98. Мануленко ВВ, Шишкин АН, Мазуренко СО. Клинические особенности развития остеопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Вестн Санкт-Петербург ун-та. Серия 11. Медицина. 2009;2:7–13.

99. Мешков АП. Заболевания суставов: диагностика и лечение. Н. Новгород: Издательство НГМИ; 1994. 180 с.

100. Миронов СП, Еськин НА, Андреева ТМ. Болезни костно-мышечной системы как социально-экономическая проблема. Вестн травматологии и ортопедии им НН Приорова. 2012;2:3–7.

101. Митрофанов ВА, Жаденов ИИ, Пучиньян ДМ. Остеоартроз: факторы риска, патогенез и современная терапия. Саратов науч-мед журнал. 2008;2:23–31.

102. Мицукова СА, Северин НА, Синяченко ОВ, Якубенко ЕД. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных остеоартрозом на фоне сахарного диабета. Укр мед альманах. 2006;4:84–6.

103. Мицукова СА. Лечение остеоартроза у больных сахарным диабетом. Питання експериментальної та клінічної медицини : збірник статей. Донецьк, 2005;9(1):138–42.

104. Міцукова СА. Особливості перебігу, патогенезу і лікування остеоартрозу на фоні цукрового діабету [автореф. дисертації]. Донецьк: Донецький державний медичний університетт ім. М. Горького; 2007. 20 с.

105. Муц ВЯ. Дефіцит та недостатність вітаміну D у людей старших вікових груп, хворих на первинний остеопороз та остеоартроз колінних суглобів [автореф. дисертації]. Харків: Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України»; Київ; 2015. 24с.

106. Мягкова ТВ. Нарушения липидного обмена у больных подагрой с метаболическим синдромом. Вестн неотлож и восстановит медицины. 2006; 4:615–8.

107. Насонова ВА. Остеоартроз – проблема полиморбидности. Укр мед часопис. 2009;6:81–3.

108. Наумова ЛО, Приступюк ЛО. Зміни шкірних покривів суглобів внаслідок діабетичної артропатії. Східноєвроп журн громад здоров'я. 2012;1:215–6.

109. Никитин ЮП, Казека ГР, Симонова ГИ. Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции: (Эпидемиологическое исследование). Кардиология. 2001;9:37–40.

110. Никула ТД, Синиця ЮП, Кармазіна ОМ. Оцінка рівня сечової кислоти у хворих на цукровий діабет I та II типу та її вплив у розвитку діабетичної артропатії. Укр ревматол журнал. 2013;3:141.

111. Новоселецький В.О. Дисфункція мязів у жінок з остеоартрозом колінних суглобів: зв'язок з лептинемією, поліморфізмом Q223R(rs1137101) гена LEPR та можливості корекції [автореф. диссертации]. Вінниця: Вінницький НМУ ім М.І.Пирогова, Київ: ДУ «Національний науковий центр» «Інститут кардіології ім. М.Д.Стражеска» НАМН України; 2018. 20 с.

112. Новоселецький В.О., Станіславчук М.А Лептин – роль у запаленні, метаболізмі та патогенезі остеоартрозу. Вісник морфології. 2017;23(2):358-362.

113. Носков СМ, Лаврухина АА, Широкова КЮ, Пряничникова АА. Стратегия применения хондропротекторов при остеоартрозе. Терапевт архив. 2013;5:92–4.

114. Носков СМ. Консервативное лечение остеоартроза. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 232 с.

115. Нуллера ЮЛ, Циркина СЮ, редакторы. Международная классификация болезней (10-пересмотр): Клинические описания и указания по диагностике / ВОЗ (перевод); 2-е издание. Київ : Сфера; 2005. 306 с.

116. Опімах О. Вивчення активності системного запалення у хворих на остеоартроз, асоційований з ожирінням. Патологія. 2010;3:110–2.

117. Орленко ВЛ. Хондропротектори у лікуванні діабетичних артропатій. Лікувальна справа. 2015;(1):24 – 28

118. Орленко ВЛ. Артропатії у хворих на цукровий діабет: клінічні прояви, патогенетичні механізми (частина 1). Ендокринологія. 2016;21(3):239 – 247

119. Орленко ВЛ, Павлюк СБ. Застосування активного метаболіту вітаміну Д- форкалу у лікуванні хворих на цукровий діабет з артропатіями. Вісник проблем біології та медицини.2012;1(91):156-161

120. Орленко ВЛ. Артропатії у хворих на цукровий діабет: сучасні принципи лікування (частина 2). Ендокринологія. 2016;21(4):359-366

121. Орленко ВЛ. Рівень прозапальних цитокінів у сироватці хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів з діабетичними артропатіями. Ендокринологія. 2019;24(1):9-16

122. Орленко ВЛ, Тронько МД, Єлізарова ОТ. Рівень інсуліну та лептину у хворих на ЦД 1 та 2 типу з діабетасоційованим остеоартритом. Міжнародний ендокринологічний журнал.2019;15(2):80-87

123. Орленко ВЛ. Застосування альфафоркалу у лікуванні хворих на цукровий діабет з артропратіями. Ендокринологія. 2008;13(1):76-82

124. Орленко ВЛ. Застосування нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні діабетичних артропатій. Світ медицини та біології. 2010;1:114-118

125. Орленко ВЛ. Застосування активних метаболітів вітаміну Д при лікуванні діабетичних артропатій. Світ медицини та біології. 2011;3:112-116

126. Орленко ВЛ, Павлюк СБ. Застосування активного метаболіту вітаміну Д - форкалу у лікуванні хворих на цукровий діабет з артропатіями. Вісник проблем біології та медицини. 2012;1(91):156-161

127. Орленко ВЛ, Тронько МД. Клінічні та біохімічні маркери ураження суглобів у хворих на цукровий діабет. Запоріжський медичний журнал. 2020;22(3):309-315

128. Орленко ВЛ, Тронько НД, Болгарская СВ, Елизарова ЕТ. Гормонально-метаболические аспекты диабет-ассоциированных остеоартритов. Медицинские новости Грузии.2020;4(301):98-105

129. Орленко ВЛ. Гормональні характеристики діабетасоційованих остеоартритів. Вісник проблем біології та медицини. 2020;2(156):138-143

130. Орленко ВЛ, Тронько МД, Елизарова ОТ. Деякі ревматологічні показники у хворих з діабет-асоційованими остеоартритами.2020;25(1):42-48

131. Орленко ВЛ. Цитокінові ланки імунорегуляції діабетасоційованих остеоартритів. Клінічна та профілактична медицина.2020;2(12):126-135

132. Орленко ВЛ, Іваськіва КЮ. Остеопротегерин як можливий маркер діабетасоційованого остеоартриту. «ScienceRice: Medical Science» 2020; 3(36):25-132

133. Орленко ВЛ, Тронько МД, Елизарова ОТ. Клінічні особливості та фактори ризику діабетасоційованих остеоартритів. Міжнародний ендокринологічний журнал.2020;16(2):130-137

134. Орленко ВЛ, Іваськіва КЮ, Добровинська ОВ. Маркери сполучної тканини у хворих з діабетичними артропатіями. World Science. 2020;6(58):45-54

135. Орленко ВЛ, Синиця ЮП, Іваськіва К Ю. Рівень сечової кислоти у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу з артропатіями. Ендокринологія. 2014;19(4):330-331

136. Орленко ВЛ. Принципи лікування діабетичних артропатій та остеопатій. В: Матеріали Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу “Ліки та життя”. Київ; 2004, с.44-45

137. Орленко ВЛ. Магомедов АМ, Ефімов АС. Рівень глікозаміногліканів у сироватці крові та сечі хворих на цукровий діабет. Проблеми остеології. 2002;5(1-2):24-26

138. Орленко ВЛ, Магомедов АС. Рівень глікозаміногліканів у сироватці крові та сечі хворих на цукровий діабет В: Матеріали VII з’їзду ендокринологів України. Київ; 2007, с.167

139. Орленко ВЛ, Єфімов ДА. Принципи лікування діабетичних артропатій В: Матеріали VII з’їзду ендокринологів України. Київ; 2007, с.201

140. Орленко ВЛ, Павлюк СБ. Застосування нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні діабетичних артропатій. В:Матеріали І конгресу Асоціації ендокринологів України. Київ; 2007, с.50

141. Орленко ВЛ. Застосування нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні діабетичних артропатій Ендокринологія. Матеріали II конгресу асоціації ендокринологів України. Київ; 2012.с.79

142. Орленко В.Л. винахідник; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб лікування діабетичної артропатії у хворих з підвищеною масою тіла. Патент України №78708. 2013 березень

143. Орленко В.Л. винахідник; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб лікування діабетичних артропатій у хворих з підвищеною масою тіла. Патент України№124665.2018 квітень 25

144. Орленко В.Л. винахідник; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб діагностики діабетичних артропатій у осіб з підвищеною масою тіла Патент України №118603.2017 серпень10

145. Орленко ВЛ. Патогенетическое обоснование применения бисфосфонатов при постменопаузальном остеопорозе. Травма. – 2014;15(1): 27-35

146. Орленко В.Л. Вплив комбінованих хондропротекторів на перебіг діабетичних артропатій. ДОМС. 2014; 1:114-118

147. Орленко ВЛ, Ефимов ДА. Применение ЭМИ КВЧ в лечении диабетических артропатий. Физика живого. 2005;13(1):113-117

148. Орленко ВЛ. Застосування нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні діабетичних артропатій. Дайджест професійної медичної інформації, спецвипуск. 2010;11(12):31-33

149. Орленко ВЛ. Діабетичні артропатії: клінічні прояви та патогенетичні аспекти (огляд літератури та власні дослідження). Журнал НАМН України.2019;25(2):178-187

150. Ощепкова ЕВ, Дмитриев ВА, Гущина ОВ, Ширяева ЮК, Яшин АЯ. Гиперурикемия – показатель нарушения биологических функций эндоэкологии и адаптации, биологических реакций экскреции, воспаления и артериального давления. Клин лаб диагностика. 2012;4:3–14.

151. Перепелкина НЮ, Абдрахманов АР, Калинина ЕА. Исследование медико-социальных особенностей и качества жизни пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата. Обществ здоровье и здравоохранение. 2012;3:59–61.

152. Петрова ЕГ. Болезни суставов: профилактика, диагностика, лечение. Ростов-на-Дону : Феникс; 2013. 254 с.

153. Пішак ОВ. Вплив лікувальних програм на клінічну ефективність у хворих на остеоартроз. Буковин мед вісник. 2002;1:97–102.

154. Поворознюк В.В., Муц В.Я. Деякі особливості діагностики та лікування хворих з остеоартрозом великих суглобів за наявності вітамін D-дефіцитних станів. Проблеми остеології. 2012;15(1): 50-53.

155. Поворознюк ВВ, Дедух НВ, Яковенчук НМ. Витамин D и остеоартроз. БСП. 2018;8(1):7–16№1.

156. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті): У 4-х томах. Т. 4 Київ; 2014. 672 с.

157. Поворознюк ВВ, Дубецька ГС. Гіперурикемія: сучасний погляд інтерніста. Пробл. остеології. 2014;17 (2):14 – 22.

158. Приступа Л.Н., Опімах О.І. Роль лептину в патогенезі остеоартрозу при ожирінні. Український ревматологічний журнал. 2010;3(41):64-67.

159. Прохорова ЕГ, Жиляев ЕВ. Количественная сцинтиграфия суставов как метод оценки выраженности воспаления. Мед вестн МВД. 2008;6:39–45.

160. Прохорова ИЕ, Артеменко НА, Чвамания МО, Николаева ВА. Метаболические нарушения и сердечно-сосудистая патология у больных остеоартрозом. Науч-практ ревматология. 2006;2:107–9.

161. Прудиус ПГ, Власенко МВ, Гуріна НІ, Майструк СБ. Проблема обліку хронічних ускладнень у хворих на цукровий діабет. Міжнар ендокринол журнал. 2010;8:49–52.

162. Рабочая группа: академик РАН, профессор Р.Г. Оганов (Председатель) (Москва), академик РАН, профессор И.Н. Денисов (Председатель) (Москва), профессор В.И. Симаненков* (Научный координатор) (Санкт-Петербург) и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические

рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(6): 5-56.

163. Редькин ЮА, Бахарев ИВ. Синдром диабетической стопы: диагностика, лечение, профилактика. Качество жизни. Медицина. 2003;1:33–41.

164. Риндіна Н. Г. Маркери системної запальної відповіді, оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з ревматоїдним артритом з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка. ScienceRise: Medical Science. 2019;5(32):4-10.

165. Салихов И.Г., Лапшина С.А., Мясоутова Л.И. и др. Остеоартроз и заболевания периферических вен нижних конечностей. Особенности сочетанной патологии. 2010. Тер. Арх; 82(5):58-60

166. Свиридов НВ. Диабетическая остеоартропатия (стопа Шарко). Пробл ендокрин патології. 2013;2:79–86.

167. Свінціцький АС, Яременко ОБ, Пузанова ОГ, Хомченкова НІ. Ревматичні хвороби та синдроми : довідник. Київ : Книга плюс; 2006. 679 с.

168. Синяченко ОВ, Мицукова СА. Лечение остеоартроза у больных сахарным диабетом. Врачеб практика. 2006;4:81–3.

169. Синяченко ОВ. Диагностика и лечение болезней суставов. Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб; Донецк : Изд. Заславский АЮ; 2012. 559 с.

170. Славнов В.М., Марков В.В, Болгарська С.В. Остеосцинтіграфія в діагностиці запальних процесів кісток стопи в хворих на цукровий діабет. Український радіологічний журнал. 2003;11:278-281.

171. Славнов В.М., Марков В.В, Зубкова Г.А., Савицький С.Ю., Орленко В.Л. Радіонуклідна діагностика порушень кровотоку та остеоартропатій колінних суглобів у хворих на цукровий діабет. Український радіологічний журнал. 2005;3:483-485

172. Славнов ВМ, Савицький СЮ, Марков ВВ, Зубкова ГА. Досягнення радіонуклідної діагностики ускладнень цукрового діабету. Укр радіол журнал. 2010;3:323–6.

173. Славнов ВМ, Савицький СЮ. Радіонуклідні методи в оцінці ефективності медикаментозного лікування діабетичних остеоартропатій і ангіопатій нижніх кінцівок. Укр радіолог журнал. 2011;3:320–1.

174. Смирнова ВА. Цифровая микрофокусная рентгенография в диагностике диабетической остеоартропатии: клинико-экспериментальное исследование [автореф. диссертации]. Москва: Московский государственный мед-стоматологический университет; 2007. 22 с.

175. Сміян СІ, Гусак СР, Грималюк НВ, Маховська ОС. Особливості лікування первинного остеоартрозу у пацієнтів з метаболічним Х синдромом. Вісн наук досліджень. 2008;1:25–7.

176. Соловьева АВ, Ракита ДР. Гиперурикемия как компонент метаболического синдрома. Рос мед-биол вестн им акад ИП Павлова. 2009; 4:87–91.

177. Стародубцева А.И. Васильева Л.В. Сравнительный анализ уровня олигомерного матриксного протеина хряща в сыворотке крови пациентов с заболеваниями костно-мышечной ситемы. Клиническая лабораторная диагностика. 2016;6(2):83-86.

178. Степанова ОВ, Гопцій ОВ. Вплив використання піоглітазону на метаболічні порушення при стані інсулінорезистентності. Медицина третього тисячоліття : збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів (15-16 січня 2013 р.). Харків; 2013. 111–2.

179. Стогов М.В., Овчинников Е.Н. Лабораторные тесты в доклинической диагностике остеоартроза. Аналитический обзор. Гений ортопедии. 2016;1:96-103.

180. Столярова ВА, Шульга ОС. Диагностика изменений костно-суставной системы при сахарном диабете : сборник трудов, посвященный 110-летию кафедры общей хирургии СГМУ: 1890-2000. Томск; 2001. 195–7.

181. Стронгин ЛГ, Климова КД, Грунина ЕА, Корнева КГ, Трифонова ЕС. Влияние сахарного диабета 2-го типа на выраженность суставного синдрома у больных гонартрозом. Пробл эндокринологии. 2011;4:17–20.

182. Ткаченко ВІ. Диференційна діагностика артропатій у загальнолікарській практиці: ендокринні артропатії. Мистецтво лікування. 2013;1:18–24.

183. Ткаченко МВ. Патогенетичні механізми розвитку деформівного остеоартрозу у поєднанні з метаболічним синдромом. Укр ревматол журнал. 2009;4:86–8.

184. Трифонова ЕС, Корнева КГ, Ракова ГН, Юрченко ВИ, Грунина ЕА. Особенности течения остеоартроза у больных с нарушениями периферической иннервации нижних конечностей на фоне сахарного диабета 2 типа. Мед альманах. 2012;4:92–4.

185. Трифонова ЕС, Корнева КГ, Погодина АА, Колясникова ЮВ. Факторы, влияющие на прогрессирование остеоартроза коленных суставов, у больных сахарным диабетом 2 типа. Уральск мед журнал. 2013;3(106):49–52.

186. Трифонова ЕС. Влияние факторов, ассоциированных с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, на тяжесть и прогрессирование суставного синдрома при остеоартрозе у женщин [автореф. диссертации]. Нижний Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия; 2013. 23 с.

187. Тронько МД, Долженко ММ, Кушніренко СВ, Орленко ВЛ, Поташов СВ, Шевчук ОО. Гіперурікемія – незалежний фактор прогресування хронічної хвороби нирок. Почки.2017;6(2):27-31

188. Тронько МД, редактор. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань. Київ: Бібліотека «Здоров'я України»; 2005. 312 с. Орленко В.Л.. Діабетична артропатія. с. 106-111

189. Удовиченко ОВ, Анциферов МБ. Диабетическая остеоартропатия. Лечащий врач. 2002;5:18–23.

190. Федів О.І., Сердулець Ю.І., Гавриш Л.О. Патогенетичні особливості розвитку та прогресування остеоартрозу, поєднаного з цукровим діабетом типу 2, у хворих з ожирінням та артеріальною гіпертензією. Клінічна та експериментальна патологія. 2017;16(2):103-109.

191. Федоров ВО, Сокруто ОВ, Єрахторіна НВ. Ефективність застосування оригінального глюкозоаміносульфату (ДОНА) у хворих на цукровий діабет з діабетичною остеоартропатією. Експерим і клініч медицина. 2007;3:96–9.

192. Федьков Д.Л., Труш І.Ф., Олефіренко О.І. Дисметаболізм хрящової тканини у хворих на остеоартроз: лабораторно-інструментальна діагностика та шляхи їх корекці. Клінічна медицина. 2013;1:80-85.

193. Филиппова И. Физические нагрузки при диабете – терапия, требующая самоконтроля. Ремедиум. Журн о рос рынке лекарств и мед технике. 2015;3:50–5.

194. Філіпенко ВА, Леонтьєва ФС, Морозенко ДВ, Корж ІВ. Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на остеоартроз. Ортопедия, травматология и протезирование. 2012;3:52–5.

195. Філіпенко ВА, Леонтьєва ФС, Туляков ВО, Маколінець КВ. Алгоритмізована система для оптимізації діагностики пацієнтів з остеоартрозом великих суглобів. Ортопедия, травматология и протезирование. 2013;2:19–24.

196. Фуштей І. М., Подсевахіна С. Л., Паламарчук О. І., Ткаченко О. В. Вплив імунологічних маркерів кардіоваскулярного ризику на ранній розвиток атеросклерозу у хворих на ревматоїдний артрит. ScienceRise: Medical Science. 2019;2(29):4-9.

197. Халангот МД. Епідеміологічна характеристика цукрового діабету першого та другого типів за даними загальнонаціонального популяційного реєстру хворих [автореф. дисертації]. Київ: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України; 2009. 41 с.

198. Хворостінка ВМ, Сокруто ОВ, Александрова НК, Летік ІВ. Можливості лікування патології опорно-рухового апарату у хворих на цукровий діабет. Вісн наук досліджень. 2007;2:17–8.

199. Хворостінка ВМ, Федоров ВО, Сокруто ОВ. Ефективність застосування препаратів кальцію при патології опорно-рухового апарату у хворих на цукровий діабет. Експерим і клін медицина. 2006;4:80–3.

200. Хиппислей-Кокс Ю, Коуплэнд К, Логан Р. Риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при приеме селективных и

неселективных нестероидных противовоспалительных средств. Рос семейн врач. 2006;3:46–8.

201. Хіміч СД, Поліщук ІВ, Гормаш ПП. Морфологічні особливості будови жирової тканини фасцій та м'язів у людей з різними ступенями ожиріння. Вісн морфології. 2009;2:283–8.

202. Цанава И.А. Содержание адипокинов и гормональнометаболические показатели у больных сахарным диабетом2 типа и подагрой [автореф. диссертации]. Самара: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2018. 23 с.

203. Четина ЕВ, Маркова ГА, Шарапова ЕП. Сахарный диабет 2 типа при остеоартрите: существует ли связь метаболических нарушений с деструкцией суставов и болевым синдромом? Биомедицинская химия. 2019;65(6):441-456.

204. Чичасова НВ, Имаметдинова ГР, Иголкина ЕВ, Насонов ЕЛ. Хронические заболевания суставов. Лечащий врач. 2013;5:84–91.

205. Чичасова НВ, Мендель ОИ, Насонов ЕЛ. Остеоартроз как общетерапевтическая проблема. Рус мед журнал. 2010;11:729–34.

206. Шепелькевич, А. П. Содержание остеопротегерина и RANKL у пациентов с СД 2-го типа. Медицинский журнал. 2013;3:33-38.

207. Ширинский И.В., Калиновская Н.Ю., Ширинский В.С., Клинико-иммунологическая характеристика диабетассоциированного остеоартрита. Медицинская иммунология. 2015;17(1):87-92.

208. Ширинский И.В., Сазонова О.В., Калиновская Н.Ю., Ширинский В.С. Коморбидность, метилирование ДНК и аутоиммунитет при диабет-ассоциированном остеоартрите: поисковое исследование». Медицинская иммунология. 2015:17(4):327-334.

209. Ширинский В.С., Казыгашева Е.В., Ширинский И.В. Воспаление и иммунитет: роль в патогенезе остеоартрита. Медицинская иммунология. 2019;21(1):39-48.

210. Шишкин АН, Мануленко ВВ. Диабетическая остеопатия. Вестн Санкт-Петербург ун-та. Сер. 11. Медицина. 2008;3:70–9.

211. Шишкова Ю, Суркова Е, Майоров А, Мотовилин О. Качество жизни при сахарном диабете. 2010;12:22–5.

212. Шманько ВВ, Формазюк ВО, Лазарчук ЮВ, Мерецький ВМ, Лисак СВ. Сучасні погляди на етіологію, патогенез і лікування остеоартрозу. Вісн наук досліджень. 2008;4(53):4–6.

213. Шостак Н. Остеоартроз: клиника, диагностика, лечение. Врач. 2003;4:17–21.

214. Шуба НМ, Воронова ТД, Тарасенко ТМ, Крилова АС. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи його корекції. Укр мед часопис. 2012;2(88):113–9.

215. Шуба Н.М., Цимбалюк Т.С., Воронова Т.Д., Крилова А.С. Особливості перебігу, клінічні прояви суглобового синдрому та лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів та хребта Український ревматологічний журнал. 2020; 80(2).

216. Щеглов ЭА, Везикова НН, Дуданов ИП, Алонцева НН, Балашов АТ. Роль нарушений венозного оттока в развитии остеоартроза коленных суставов (обзор литературы). Ученые записки Петрозаводского государственного университета. 2013; 4: 44–9.

217. Щеглов ЭА, Везикова НН. Особенности клинической картины у пациентов остеоартрозом коленных суставов и сочетанным поражением вен нижних конечностей. Современные проблемы науки и образования. 2012; 1:65-71.

218. Щёкотова А.П., Невзорова М.С., Боталов Н.С., Чепкасова Н.И. Молекулярный дисбаланс при остеоартрите. Современные проблемы науки и образования. 2019;1.

219. Якименко ЕА, Ефременкова ЛН. Ожирение, остеоартроз и сопутствующие заболевания. Актуальн пробл транспорт медицины. 2012;2:51–4.

220. Яременко ОБ. Сучасна медикаментозна терапія остеоартрозу. Укр ревматол журнал. 2003;3:24–32.

221. Яцишин Р.Я., Сухорембська М.Я. Роль біомаркерів пошкодження суглобового хряща в діагностиці і оцінці лікування хворих на остеоартроз. Український ревматологічний журнал. 2015;2(60):37-41.

222. Abate M, Schiavone C, Pelotti P, Salini V. Limited joint mobility in diabetes and ageing: recent advances in pathogenesis and therapy. Int J Immunopathol Pharmacol. 2010;23(4):997–1003.

223. Abourazzak FE, Talbi S, Lazrak F, Azzouzi H, Aradoini N, Keita S, et al. Does metabolic syndrome or its individual components affect pain and function in knee osteoarthritis women? CurrRheumatol Rev. 2015;11(1):8–14.

224. Abramson SB. Inflammation in osteoarthritis. J Rheumatol Suppl. 2004;70:70–6.

225. Achar S, Merrill S, Kennedy SL. An integrated approach to osteoarthritis pain. J Fam Pract. 2014;63(3 Suppl):S9–S16.

226. Acharya C., Yik J.H.N., Kishore A., Dinh V.V., Di Cesare P.E., Haudenschild D.R. Cartilage oligomeric matrix protein and its binding partners in the cartilage extracellular matrix: Interaction, regulation and role in chondrogenesis. Matrix Biol. 2014;37:102–111.

227. Adatia A, Rainsford KD, Kean WF. Osteoarthritis of the knee and hip. Part II: therapy with ibuprofen and a review of clinical trials. J Pharm Pharmacol. 2012; 64(5):626–36.

228. Addimanda O, Mancarella L, Dolzani P, Ramonda R, Fioravanti A, Brusi V, et al. Clinical associations in patients with hand osteoarthritis. Scand J Rheumatol. 2012;41(4):310–3.

229. Aguiari P, Leo S, Zavan B, Vindigni V, Rimessi A, Bianchi K, et al. High glucose induces adipogenic differentiation of muscle-derived stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008;105(4):1226–31.

230. Al-Arfaj AS. Radiographic osteoarthritis and obesity. Saudi Med J. 2002;23(8):938–42.

231. Albert SG, Oiknine RF, Parseghian S, Mooradian AD, Haas MJ, McPherson T. The effect of glucosamine on Serum HDL cholesterol and apolipoprotein AI levels in people with diabetes. Diabetes Care. 2007 Nov;30(11):2800–3.

232. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. Lancet. 2005;366(9491):1059–62.

233. Al-Jarallah K, Shehab D, Abdella N, Al Mohamedy H, Abraham M. Knee osteoarthritis in type 2 diabetes mellitus: does insulintherapy retard osteophyte formation? Med Princ Pract. 2016;25(1):12–7.

234. Al-Matubsi HY, Hamdan F, Alhanbali OA, Oriquat GA, Salim M. Diabetic hand syndromes as a clinical and diagnostic tool for diabetes mellitus patients. Diabetes Res Clin Pract. 2011;94(2):225–9.

235. Amanda J Cox, Nicholas P West, Allan W Cripps. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. Lancet Diabetes Endocrinol 2015;3:207–15.

236. Anagnostoulis S, Karayiannakis AJ, Lambropoulou M, Efthimiadou A, Polychronidis A, Simopoulos C. Human leptin induces angiogenesis in vivo. Cytokine. 2008;42(3):353–7.

237. Anandacoomarasamy A, Fransen M, March L. Obesity and the musculoskeletal system. Curr Opin Rheumatol. 2009;21(1):71–7.

238. Anandacoomarasamy A, Caterson I, Sambrook P, Fransen M, March L. The impact of obesity on the musculoskeletal system. Int J Obes (Lond). 2008;32(2): 211–22.

239. Anderson JW, Nicolosi RJ, Borzelleca JF. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy. Food Chem Toxicol. 2005;43(2):187–201.

240. Anjum Q. Diabesity – a future pandemic. J Pak Med Assoc. 2011;61(4):321.

241. Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, Nabuurs-Franssen MH, Schaper NC. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot. Diabetes Metab Res Rev. 2000;16(Suppl 1):S84–92.

242. Aqeel M. Alenazi, Shaima Alothman, Mohammed M. Alshehri, Jason Rucker, Lemuel R. Waitman, Jo Wick, Neena K. Sharma, Patricia M. Kluding. The prevalence of type 2 diabetes and associated risk factors with generalized osteoarthritis: a retrospective study using ICD codes for clinical data repository system. Clinical Rheumatology. 2019;38(12):3539-3547.

243. Armstrong DG, Lavery LA, editors. Clinical care of the diabetic foot. Alexandria : ADA; 2005. 116 p.

244. Arokoski J. Pain in hip and knee osteoarthritis. Pain Manag. 2014;4(3):177–80.

245. Arokoski JP, Lammi MJ, Hyttinen MM, Kiviranta I, Parkkinen JJ, Jurvelin JS, et al. Etiopathogenesis of osteoarthritis. Duodecim. 2001;117(16):1617–26; quiz 1626, 1679.

246. Aspden RM. Osteoarthritis: a problem of growth not decay? Rheumatology. 2008;47(10):1452–60.

247. Atayde SA, Yoshinari NH, Nascimento DP, Catanozi S, Andrade PC, Velosa APP, et al. Experimental diabetes modulates collagen remodelling of joints in rats. Histol Histopathol. 2012;27(11):1471–9.

248. Balmaceda CM. Clinical trial data in support of changing guidelines in osteoarthritis treatment. J Pain Res. 2014;7:211–8.

249. Bay-Jensen A.C., Slagboom E., Chen-An P., Alexandersen P., Qvist P., Christiansen C. et all. Role of hormones in cartilage and joint metabolism: understanding an unhealthy metabolic phenotype in osteoarthritis. Menopause. 2013;20(5):578-86.

250. Berenbaum F, Eymard F, Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity. Curr Opin Rheumatol. 2013;25(1):114–8.

251. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. Ann. Rheum, Dis. 2011;70(8):1354-1356.

252. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. Postgrad. Med. J. 2012;88:240-242.

253. Beverly EA, Wray KA, Chiu CJ, Weinger K. Perceived challenges and priorities in co-morbidity management of older patients with type 2 diabetes. Diabet Med. 2011;28(7):781–4.

254. Biggee BA, Blinn CM, Nuite M, Silbert JE, McAlindon TE. Effects of oral glucosamine sulphate on serum glucose and insulin during an oral glucose tolerance test of subjects with osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2007; 66(2): 260–2.

255. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet. 2011;377(9783):2115–26.

256. Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. ISRN Rheumatol. 2014;2014:852954.

257. Bloomgarden Z. Upper extremity arthropathy in diabetes. J Diabetes. 2017;9(6):542-543.

258. Bolon1 B., Grisanti M., Villasenor K., Morony S., Feige U., and Simonet W. S. Generalized Degenerative Joint Disease in Osteoprotegerin (Opg) Null Mutant Mice. Veterinary Pathology 2015;52(5):873-882.

259. Botek G, Anderson MA, Taylor R. Charcot neuroarthropathy: An often overlooked complication of diabetes. Cleve Clin J Med. 2010;77(9):593–99.

260. Boulton AJ. The diabetic foot – an update. Foot Ankle Surg. 2008;14(3):120–4.

261. Brownlee M. Glycosylation of proteins and microangiopathy. Hosp Pract. 1992;27(Suppl 1):46–50.

262. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes. 2005;54(6):1615–25.

263. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2014;44(3):253–63.

264. Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ. Articular cartilage and osteoarthritis. Instr Course Lect. 2005;54:465–80.

265. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. Endocrinol Metab Clin North Am. 2004;33(2):351–75.

266. Carlesso LC, Sturgeon J.A, Zautra AJ. Exploring the relationship between disease-related pain and cortisol levels in women with osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2016;24(12):2048–2054.

267. Chang J, Wang W, Zhang H, Hu Y, Wang M, Yin Z. The dual role of autophagy in chondrocyte responses in the pathogenesis of articular cartilage degeneration in osteoarthritis. Int J Mol Med. 2013;32(6):1311–8.

268. Chantelau E, Poll L W. Evaluation of the diabetic charcot foot by MR imaging or plain radiography – an observational study. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2006;114(8):428–31.

269. Chauhan HK. Diabesity: the 'Achilles Heel' of our modernized society. Rev Assoc Med Bras. 2012;58(4):399.

270. Chen HS. Clinical implications of the metabolic syndrome and hyperuricemia. J Chin Med Assoc. 2011;74(12):527–8.

271. Chen YJ, Chan DC, Lan KC, Wang CC, Chen CM, Chao SC, et al. PPARγ is involved in the hyperglycemia-induced inflammatory responses and collagen degradation in human chondrocytes and diabetic mouse cartilages. J Orthop Res. 2015;33(3):373–81.

272. Chen YJ, Sheu ML, Tsai KS, Yang RS, Liu SH. Advanced glycation end products induce peroxisome proliferator-activated receptor γ down-regulation-related inflammatory signals in human chondrocytes via Toll-like receptor-4 and receptor for advanced glycation end products. PLoS One. 2013;8(6):e66611.

273. Cheng YJ, Imperatore G, Caspersen CJ, Gregg EW, Albright AL, Helmick CG. Prevalence of diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation among adults with and without diagnosed diabetes: United States, 2008-2010. Diabetes Care. 2012;35(8):1686–91.

274. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum. 2007;57(1):109–15.

275. Choksi P, Thomas R, Simmons DL. Charcot arthropathy. An often overlooked complication of diabetes mellitus. J Ark Med Soc. 2007;103(9):229–31.

276. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoarthritis Cartilage. 2008;16(4):399–408.

277. Christensen TM, Yderstraede K, Ejskjaer N, Jakobsen PE, Kjaer IL, Levin S, et al. Charcot's arthropathy. Ugeskr Laeger. 2008;170(33):2440–5.

278. Chun ZhangI , Qi LiaoII, Jiang-Hua MingIII, Ge-Liang HuIII, Qing ChenIII, Shi-Qing LiuIV, Ya-Ming Li. The effects of chitosan oligosaccharides on OPG and RANKL expression in a rat osteoarthritis model. Acta Cir. Bras. 2017;32(6):418-428.

279. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. J Rheumatol. 1996;23(7):1221–6.

280. Cimmino MA, Cutolo M. Plasma glucose concentration in symptomatic osteoarthritis: a clinical and epidemiological survey. Clin Exp Rheumatol. 1990;8(3):251–7.

281. Cohen E, Krause I, Fraser A, Goldberg E, Garty M. Hyperuricemia and metabolic syndrome: lessons from a large cohort from Israel. Isr Med Assoc J. 2012;14(11):676–80.

282. Collantes-Estevez E, Fernandez-Perez C. Improved control of osteoarthritis pain and self-reported health status in non-responders to celecoxib switched to rofecoxib: results of PAVIA, an open-label post-marketing survey in Spain. Curr Med Res Opin. 2003;19(5):402–10.

283. Cottini EP. Collagen glycosylation, restriction of articular mobility, ageing and diabetes. Medicina. 1990;50(2):179–81.

284. Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. Osteoarthr Cartil. 2015;23(11):1955–65.

285. Courties A, Sellam J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? Diabetes Res Clin Pract. 2016;122:198–206.

286. Cramer C, Freisinger E, Jones RK, Slakey DP, Dupin CL, Newsome ER, et al. Persistent high glucose concentrations alter the regenerative potential of mesenchymal stem cells. Stem Cells Dev. 2010;19(12):1875–84.

287. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. Ann Rheum Dis. 2014;73(7):1323–30.

288. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SMA, Koes BW, Hazes JMW, Pols HAP. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam Study. Ann Rheum Dis. 2007;66(7):916–20.

289. Das SK, Farooqi A. Osteoarthritis. Best Pract. Res Clin Rheumatol. 2008;22(4):657–75.

290. Davies-Tuck ML, Wang Y, Wluka AE, Berry PA, Giles GG, English DR, et al. Increased fasting serum glucose concentration is associated with adverse knee structural changes in adults with no knee symptoms and diabetes. Maturitas. 2012;72(4):373–8.

291. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM. Obesity and osteoarthritis of the knee: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). Semin Arthritis Rheum. 1990;20(3 Suppl 1):34–41.

292. Day RO, Graham GG. Paracetamol should be first-line therapy in osteoarthritis. Med J Aust. 2005;182(4):198–9.

293. Defraigne JO. A central pathological mechanism explaining diabetic complications? Rev Med Liege. 2005;60(5/6):472–8.

294. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE, Christian BF, Veller M. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. J. Rheumatol. 2004;31:867–874.

295. Dieppe PA. Recommended methodology for assessing the progression of osteoarthritis of the hip and knee joints. Osteoarthritis Cartilage. 1995;3(2):73–7.

296. Dimitroulas T, Duarte RV, Behura A, Kitas GD, Raphael JH. Neuropathic pain in osteoarthritis: a review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment. Semin Arthritis Rheum. 2014;44(2):145–54.

297. Dong Q, Liu H, Yang D, Zhang Y. Diabetes mellitus and arthritis: is it a risk factor or comorbidity?: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(18):e6627. doi:10.1097/MD.0000000000006627

298. Dostrovsky NR, Towheed TE, Hudson RW, Anastassiades TP. The effect of glucosamine on glucose metabolism in humans: a systematic review of the literature. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(4):375–80.

299. Driban JB, Lo GH, Eaton CB, Lapane KL, Nevitt M, Harvey WF, et al. Exploratory analysis of osteoarthritis progression among medication users: data from the Osteoarthritis Initiative. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2016;8(6):207–19.

300. Dumond H, Presle N, Terlain B, Mainard D, Loeuille D, Netter P, Pottie P. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2003;48(11):3118–29.

301. Eitner A, Pester J, Marintschev I, Vogel F, Lehmann T, Hofmann GO, Schaible H-G. Pain sensation in human osteoarthritic knee joints is strongly enhanced by diabetes mellitus. Pain. 2017;158(9):1743–53.

302. El Karib AO, Al-Ani B, Al-Hashem F, Dallak M, Bin-Jaliah I, El-Gamal B, et al. Insulin and vanadium protect against osteoarthritis development secondary to diabetes mellitus in rats. Arch Physiol Biochem. 2016;122(3):148–54.

303. Engström G, Gerhardsson de Verdier M, Rollof J, Nilsson PM, Lohmander LS. C-reactive protein, metabolic syndrome and incidence of severe hip and knee osteoarthritis. A population-based cohort study. Osteoarthritis Cartilage. 2009 Feb;17(2):168–73.

304. Enikő C., Tímea K., Juliánna A., Nagy E., Gergely 3., Nagy O. Correlation of serum and synovial Osteocalcin, Osteoprotegerin and Tumor Necrosis Factor-Alpha with the disease severity score in knee osteoarthritis. Acta Medica Marisiensis. 2014;60(3):102-105

305. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. Circulation. 2002;106(16):2067–72.

306. Eymard F, Parsons C, Edwards M, Petit-Dop F, Reginster J-Y, Bruyère O, et al. Diabetes is a risk factor for knee osteoarthritis progression. Osteoarthr Cartil. 2015;23(6):851–9.

307. Eymard F, Parsons C, Edwards MH, Petit-Dop F, Reginster J-Y. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215–22.

308. Fan Z, Chubinskaya S, Rueger DC, Bau B, Haag J, Aigner T. Regulation of anabolic and catabolic gene expression in normal and osteoarthritic adult human articular chondrocytes by osteogenic protein-1. Clin Exp Rheumatol. 2004;22(1):103–6.

309. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, LaValley MP, Gale ME, Totterman S, et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. Ann Intern Med. 2003;139(5 Pt 1):330–6.

310. Felson DT, Goggins J, Niu J, Zhang Y, Hunter DJ. The effect of body weight on progression of knee osteoarthritis is dependent on alignment. Arthritis Rheum. 2004;50(12):3904–9.

311. Fernández-Liz E, López-Pareja N, Rifà-Ros A, Maudos-Pérez M. Deprescribing symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis. Aten Primaria. 2014;46(9):522–3.

312. Figenschau Y, Knutsen G, Shahazeydi S, Johansen O, Sveinbjörnsson B. Human articular chondrocytes express functional leptin receptors. Biochem Biophys Res Commun. 2001;287(1):190–7.

Findlay DM, Atkins GJ. Osteoblast-chondrocyte interactions in osteoarthritis. Curr Osteoporos Rep. 2014;12(1):127–34.

313. Firner S., Zaucke F., Heilig J., de Marées M., Willwacher S., Brüggemann G.P., Niehoff A. Impact of knee joint loading on fragmentation of serum cartilage oligomeric matrix protein. J. Orthop Res. 2020;1-9.

314. Forestier R, Francon A, Briole V, Genty C, Chevalier X, Richette P. Prevalence of generalized osteoarthritis in a population withknee osteoarthritis. Joint Bone Spine. 2011;78(3):275–8.

315. Forgács S. Clinical picture of diabetic osteoarthropathy. Acta Diabetol Lat. 1976;13(¾):111–29.

316. Fraenkel L, Suter L, Cunningham CE, Hawker G. Understanding preferences for disease-modifying drugs in osteoarthritis. Arthritis Care Res. 2014;66(8): 1186–92.

317. Franke S, Rüster C, Pester J, Hofmann G, Oelzner P, Wolf G. Advanced glycation end products affect growth and function of osteoblasts. Clin Exp Rheumatol. 2011;29(4):650–60.

318. Frey N, Hugle T, Jick SS, Meier CR, Spoendlin J. Type II diabetes mellitus and incident osteoarthritis of the hand: apopulation-based case-control analysis. Osteoarthr Cartil. 2016;24(9):1535–40.

319. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Comorbidity in arthritis. J Rheumatol. 1999;26:2475–9.

320. Garcia-Galiano D, Allen SJ, Elias CF. Role of the adipocyte-derived hormone leptin in reproductive control. Horm Mol Biol Clin Investig. 2014;19(3):141–9.

321. Garessus ED, de Mutsert R, Visser AW, Rosendaal FR, Kloppenburg M. No association between impaired glucosemetabolism and osteoarthritis. Osteoarthr Cartil. 2016;24(9):1541–7.

322. Garnero P, Delmas PD. Biomarkers in osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2003;15(5):641–6.

323. Gelber AC. Osteoarthritis research: current state of the evidence. Curr Opin Rheumatol. 2015;27(3):273–5.

324. Ghosal S., Ghosal A. Diabetes and musculoskeletal disorders-a review. J Diab Metab Disorder Control. 2020;7(2):63–71

325. Goldring MB, Berenbaum F. The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: prostaglandins and nitric oxide. Clin Orthop Relat Res. 2004;427(Suppl):S37–46.

326. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2011;23(5):471–8.

327. Gómez R, Scotece M, Conde J, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. Adiponectin and leptin increase IL-8 production in human chondrocytes. Ann Rheum Dis. 2011;70(11):2052–4.

328. Grazio S, Balen D. Obesity: risk factor and predictor of osteoarthritis. Lijec Vjesn. 2009;131(1/2):22–6.

329. Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB, Guilak F. Extreme obesity due to impaired leptin signaling in mice does not cause knee osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2009;60(10):2935–44.

330. Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB, Yan Z, Guilak F. Induction of osteoarthritis and metabolic inflammation by a very high-fat diet in mice: effects of short-term exercise. Arthritis Rheum. 2012;64(2):443–53.

331. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. BMC Musculoskelet Disord. 2008;9:132.

332. Hagberg M, Vingård E. Epidemic of musculoskeletal diseases in Sweden. Lakartidningen. 2007;104(48):3664–7.

333. Hamada D, Maynard R, Schott E, Drinkwater CJ, Ketz JP, Kates SL, et al. Insulin suppresses TNF-dependent early osteoarthritic changes associated with obesity and type 2 diabetes. Arthritis &Rheumatol. 2015;68(6):1392–401.

334. Hamrick MW, Herberg S, Arounleut P, He H-Z, Shiver A, Qi R-Q, et al. The adipokine leptin increases skeletal muscle mass and significantly alters skeletal muscle miRNA expression profile in aged mice. Biochem Biophys Res Commun. 2010;400(3):379–83.

335. Hao H.Q., Zhang J.F., He Q.Q., Wang Z. Cartilage oligomeric matrix protein, C-terminal cross-linking telopeptide of type II collagen, and matrix metalloproteinase-3 as biomarkers for knee and hip osteoarthritis (OA) diagnosis: A systematic review and meta-analysis. Osteoarthr. Cartil. 2019;27:726–736.

336. Härle P, Fleck M. Treatment of osteoarthritis with drugs and other modalities. Internist. 2008;49(12):1458–62.

337. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Ching ford study. J Rheumatol. 1995; 22(6):1118–23.

338. Hartz AJ, Fischer ME, Bril G, Kelber S, Rupley D Jr, Oken B, Rimm AA. The association of obesity with joint pain and osteoarthritis in the HANES data. J Chronic Dis. 1986;39(4):311–9.

339. Haudenschild DR, McPherson JM, Tubo R, Binette F. Differential expression of multiple genes during articular chondrocyte redifferentiation. Anat Rec. 2001; 263(1):91–8.

340. Hawker GA, Gignac MA, Badley E, Davis AM, French MR, Li Y, et al. A longitudinal study to explain the pain-depression link in older adults with osteoarthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(10):1382–90.

341. Herbst SA, Jones KB, Saltzman CL. Pattern of diabetic neuropathic arthropathy associated with the peripheral bone mineral density. J Bone Joint Surg Br. 2004;86(3):378–83.

342. Heybeli N. Effect of prayer on osteoarthritis and osteoporosis: any difference between men and women? Rheumatol Int. 2008;28(12):1291–2.

343. Hinz B, Brune K. Pain and osteoarthritis: new drugs and mechanisms. Curr Opin Rheumatol. 2004;16(5):628–33.

344. Hirai A, Saito Y. Management of hyperuricemia in diabetes. Nihon Rinsho. 1997;55(Suppl):781–5.

345. Hoch J.M., Mattacola C.G., Medina McKeon J.M. , Howard J.S., Lattermann C. Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis and Cartilage.2011;19(12):1396–1404.

346. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(4):465–74.

347. Hooper MM. Tending to the musculoskeletal problems of obesity. Cleve Clin J Med. 2006;73(9):839–45.

348. Hordon L. Limited joint mobility and other musculoskeletal problems in diabetes. Diabetes Primary Care. 2017;19:29–34.

349. Hosnijeh F.S., Siebuhr A.S., Uitterlinden A.G., Oei E.H.G., Hofman A., Karsdal M.A., Bierma-Zeinstra S.M., Bay-Jensen A.C., van Meurs J.B.J. Association between biomarkers of tissue inflammation and progression of osteoarthritis: Evidence from the Rotterdam study cohort. Arthritis Res. Ther. 2016;18:81.

350. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science. 1993;259(5091):87–91.

351. Huang ZM, Du SH, Huang LG, Li JH, Xiao L, Tong P. Leptin promotes apoptosis and inhibits autophagy of chondrocytes through upregulating lysyl oxidase-like 3 during osteoarthritis pathogenesis. Osteoarthritis Cartilage. 2016 Jul;24(7):1246–53.

352. Hui W, Litherland GJ, Elias MS, Kitson GI, Cawston TE, Rowan AD, Young DA. Leptin produced by joint white adipose tissue induces cartilage degradation via upregulation and activation of matrix metalloproteinases. Ann Rheum Dis. 2012;71(3):455–62.

353. Inoue R, Ishibashi Y, Tsuda E, Yamamoto Y, Matsuzaka M, Takahashi I, et al. Medical problems and risk factors of metabolic syndrome among radiographic knee osteoarthritis patients in the Japanese general population. J Orthop Sci. 2011;16(6):704–9.

354. 328. Jain RK, McCormick JC. Can glucosamine supplements be applied for all patients with type 2 diabetes with osteoarthritis? Arch Intern Med. 2004;164(7): 807.

355. Jarallah K., Shehab D., Abdella N. Al Mohamedy H., Abraham M. Knee Osteoarthritis in Type 2 Diabetes Mellitus Does Insulin Therapy Retard Osteophyte: Formation Med. Princ. Pract. 2016;25:12-17.

356. Jensen BM, Bjerring P, Christiansen JS, Orskov H. Glucose content in human skin: relationship with blood glucose levels. Scand J Clin Lab Invest. 1995;55(5): 427–32.

357. Jerosch J. Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on cartilage metabolism in OA: outlook on other nutrient partners especially omega-3 fatty acids. Int J Rheumatol. 2011;2011:969012.

358. Jiao Z, Gao HL, Li H, Jia ZP, Li DP, Sun DY, Wang BY. Pre-diabetes mellitus influenced by hyperuricemia. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2013;34(7):725–7.

359. International diabetes federation Diabetes Atlas – 8th edition. URL: http://www. diabetesatlas.org

360. Kadri A., Ea H. K., Bazille C., Hannouche D., Liote F., Cohen-Solal M. E. Osteoprotegerin Inhibits Cartilage Degradation Through an Effect on Trabecular Bone in Murine Experimental Osteoarthritis. Arthritis & Rheumatism. 2008;58 8):2379–2386.

361. Kalra S. Diabesity. J Pak Med Assoc. 2013;63(4):532–4.

362. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritisNat Rev Rheumatol. 2011 Jan;7(1):33–42.

363. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001;280(5):E745–51.

364. King KB, Rosenthal AK. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: update on clinical evidence and molecular mechanisms. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(6):841–50.

365. Kirkman MS. Osteoarthritis progression: is diabetes a culprit? Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(6):839–40.

366. Kloppenburg M, Berenbaum F. Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy.Osteoarthritis and Cartilage, Elsevier. 2020; 28 (3): 242-48.

367. Koller A, Fühner J, Wetz HH. Radiological and clinical aspects of diabetic-neuropathic osteoarthropathy. Orthopade. 2004;33(9):972–82.

368. Kraus VB, Stabler TV, Luta G, Renner JB, Dragomir AD, Jordan JM. Interpretation of serum C-reactive protein (CRP) levels for cardiovascular disease risk is complicated by race, pulmonary disease, body mass index, gender, and osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2007; 15(8): 966–71.

369. Kume K, Satomura K, Nishisho S, Kitaoka E, Yamanouchi K, Tobiume S, Nagayama M. Potential role of leptin in endochondral ossification. J Histochem Cytochem. 2002;50(2):159–69.

370. Kwan Tat S., Amiable N., Pelletier J.P., Boileau C., Lajeunesse D., Duval N., Martel-Pelletier J. Modulation of OPG, RANK and RANKL by human

chondrocytes and their implication during osteoarthritis. Rheumatology (Oxford). 2009;48(12):1482-1490.

371. Laiguillon MC, Courties A, Houard X, Auclair M, Sautet A, Capeau J. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(9):1513–22.

372. Laiguillon MC, Houard X, Bougault C, Gosset M, Nourissat G, Sautet A, et al. Expression and function of visfatin (Nampt), an adipokine-enzyme involved in inflammatory pathways of osteoarthritis. Arthritis Res Ther. 2014;16(1):R38.

373. Lameira D, Lejeune S, Mourad JJ. Metabolic syndrome: epidemiology and its risks. Ann Dermatol Venereol. 2008;135(Suppl 4):S249–53.

374. Larkin ME, Barnie A, Braffett BH, Cleary P, Diminick L, Harth J, et al. Musculoskeletal complications in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2014; 37(7):1863–9.

375. Lebiedz-Odrobina D, Kay J. Rheumatic manifestations of diabetes mellitus. Rheum. Diseases Clinics of North America. 2010;36 (4):681–699.

376. Leite AA, Costa AJ, Lima Bde A, Padilha AV, Albuquerque EC, Marques CD. Comorbidities in patients with osteoarthritis: frequency and impact on pain and physical function. Rev Bras Reumatol. 2011;51(2):118–23.

377. Leone S, Pascale R, Vitale M, Esposito S. Epidemiology of diabetic foot. Infez Med. 2012;20(Suppl 1):8–13.

378. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. Curr Opin Rheumatol. 2013;25(2):210–6.

379. Lindy S, Halme J. Collagenolytic activity in rheumatoid synovial tissue. Clin. Chim. Acta.1973;47(2):153-157.

380. Lis K. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and growth hormone (hGH) as the markers of osteoarthritis. Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol. 2008;73(1):49–52.

381. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. Br Med Bull. 2013;105:185–99.

382. Lorenzen HP, Schunkert H. The diabetic foot syndrome – diagnosis. Dtsch Med Wochenschr. 2004;129(14):748–50.

383. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. RMD Open. 2015;1(1):e000077.

384. Lu M, Yan S, Yin W. Risk of rheumatoid arthritis in patients with type 2 Diabetes: a Nationwide population-based case-control study PLoS One. 2014; 9(7):e101528.

385. Lundbaeck K. Late manifestations of diabetes. Nord Med. 1979;94(11):274–5.

386. Mabey T, Honsawek S. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. World J Orthop. 2015;6(1):95–105.

387. Magliano M. Obesity and arthritis. Menopause Int. 2008;14(4):149–54.

388. Magnusson K, Hagen KB, Osteras N, Nordsletten L, Natvig B, Haugen IK. Diabetes is associated with increased hand painin erosive hand osteoarthritis: data from a population-based study. Arthritis Care Res. 2015;67(2):187–95.

389. Magnusson K, Bech Holte K, Juel NG, Brox JI, Hagen KB, Haugen IK, Berg TJ. Long term type 1 diabetes is associated with hand pain, disability and stiffness but not with structural hand osteoarthritis features - The Dialong hand study. PLoS One. 2017;12(5):e0177118.

390. Majjad A, Errahali Y, Toufik H, Djossou JH, Ghassem MA, Kasouati J, Maghraoui A. Musculoskeletal Disorders in Patients with Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. Int Journal of Rheum. 2018, Article ID 3839872, 6 pages.

391. Maheu E, Cadet C, Marty M, Moyse D, Kerloch I, Coste P, et al. Randomised, controlled trial of avocado-soybean unsaponifiable (Piascledine) effect on structure modification in hip osteoarthritis: the ERADIAS. Ann Rheum Dis. 2014;73(2):376–84.

392. Malemud CJ. Anticytokine therapy for osteoarthritis: evidence to date. Drugs Aging. 2010;27(2):95–115.

393. Malemud CJ. Biologic basis of osteoarthritis: state of the evidence. Curr Opin Rheumatol. 2015;27(3):289–94.

394. Man GS, Mologhianu G. Osteoarthritis pathogenesis - a complex process that involves the entire joint. J Med Life. 2014;7(1):37–41.

395. Mascarenhas JV, Jude EB. The Charcot foot as a complication of diabetic neuropathy. Curr Diab Rep. 2014;14(12):561.

396. Masuko K, Murata M, Suematsu N, Okamoto K, Yudoh K, Nakamura H, Kato T. A metabolic aspect of osteoarthritis: lipid as a possible contributor to the pathogenesis of cartilage degradation. Clin Exp Rheumatol. 2009;27(2):347–53.

397. Messier SP, Gutekunst DJ, Davis C, DeVita P. Weight loss reduces knee-joint loads in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2005;52(7):2026–32.

398. Michon F. Osteoarthritis. A public health problem. Soins. 2012;768(9):27–8.

399. Miller GD, Nicklas BJ, Loeser RF. Inflammatory biomarkers and physical function in older, obese adults with knee pain and self-reported osteoarthritis after intensive weight-loss therapy. J Am Geriatr Soc. 2008;56(4):644–51.

400. Mobasheri A, Neama G, Bell S, Richardson S, Carter SD. Human articular chondrocytes express three facilitative glucose transporter isoforms: GLUT1, GLUT3 and GLUT9. Cell Biol Int. 2002;26(3):297–300.

401. Mobasheri A, Richardson S, Mobasheri R, Shakibaei M, Hoyland JA. Hypoxia inducible factor-1 and facilitative glucose transporters GLUT1 and GLUT3: putative molecular components of the oxygen and glucose sensing apparatus in articular chondrocytes. Histol Histopathol. 2005;20(4):1327–38.

402. Mollenhauer JA. Perspectives on articular cartilage biology and osteoarthritis. Injury. 2008;39(Suppl 1):S5–S12.

403. Monira Hussain S, Wang Y, Cicuttini FM, Simpson JA, Giles GG, Graves S, Wluka AE. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to the metabolic syndrome and its components: a prospective cohort study. Semin Arthritis Rheum. 2014;43(4):429–36.

404. Mooney RA, Sampson ER, Lerea J, Rosier RN, Zuscik MJ. High-fat diet accelerates progression of osteoarthritis after meniscal/ligamentous injury. Arthritis Res Ther. 2011;13(6):R198.

405. Morrison WB, Ledermann HP. Work-up of the diabetic foot. Radiol Clin North Am. 2002;40(5):1171–92.

406. Mota M, Panuş C, Mota E, Sfredel V, Patraşcu A, Vanghelie L, Toma E. Hand abnormalities of the patients with diabetes mellitus. Rom J Intern Med. 2000-2001;38–39:89–95.

407. Murata M, Yudoh K, Masuko K. The potential role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in cartilage: How the angiogenic factor could be involved in the pathogenesis of osteoarthritis? Osteoarthritis and Cartilage. 2008;16(3):279–286

408. Musumeci G, Aiello FC, Szychlinska MA, Di Rosa M, Castrogiovanni P, Mobasheri A. Osteoarthritis in the XXIst century: risk factors and behaviours that influence disease onset and progression. Int J Mol Sci. 2015;16(3):6093–112.

409. Newman JH. Non-infective disease of the diabetic foot. J Bone Joint Surg Br. 1981;63B(4):593–6.

410. Nielen JT, Emans PJ, Dagnelie PC, Boonen A, Lalmohamed A, de Boer A, et al. Severity of diabetes mellitus and total hip or knee replacement: a population-based case-control study. Medicine (Baltimore). 2016;95(20):e3739.

411. Nieves-Plaza M, Castro-Santana LE, Font YM, Mayor AM, Vila LM. Association of hand or knee osteoarthritis with diabetesmellitus in a population of Hispanics from Puerto Rico. J ClinRheumatol. 2013;19(1):1–6.

412. Onur T, Wu R, Metz L, Dang A.Characterisation of osteoarthritis in a small animal model of type 2 diabetes mellitus. Bone Joint Res. 2014;3(6):203–11.

413. Oren TW, Botolin S, Williams A, Bucknell A, King KB. Arthroplasty in veterans: Analysis of cartilage, bone, serum, and synovial fluid reveals differences and similarities in osteoarthritis with and without comorbid diabetes. J Rehabil Res Dev. 2011; 48(10):1195–210.

414. Orlenko V, Ivaskiva K, Zubkova G. Radionuclide diagnostics of joint injury in patients with diabetes Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2020;4(37):34-40.

415. Orlenko V, Synytsa Y. Influence of asymptomatic hyperuricemia on the development of artropathy in patients with diabetes. The progressive researches "Science &Genesis" 2015;1:37-42.

416. Orlenko V, Tronko M, Magomedov O. Metabolic indicators of diabetes-associated osteoarthritis. Diabetologia. 2019; 62(1):1094

417. Osterhouse MD, Kettner NW. Neuropathic osteoarthropathy in the diabetic foot. J Manipulative Physiol Ther. 2002;25(6):416–22.

418. Ota Norikazu, Takaishi Hironari, Kosaki Naoto, Takito Jiro, Yoda Masaki, Tohmonda Takahide, Kimura Tokuhiro, Okada Yasunori, Yasuda Hisataka, Kawaguchi Hiroshi, Matsumoto Morio, Chiba Kazuhiro, Ikegami Hiroyasu, and Toyama Yoshiaki. Accelerated Cartilage Resorption by Chondroclasts during Bone Fracture Healing in Osteoprotegerin-Deficient Mice. Endocrinology. 2009;150(11):4823– 4834.

419. Otero M, Lago R, Lago F, Reino JJ, Gualillo O. Signalling pathway involved in nitric oxide synthase type II activation in chondrocytes: synergistic effect of leptin with interleukin-1. Arthritis Res Ther. 2005;7(3):R581–91.

420. Otto-Buczkowska E, Jarosz-Chobot P. Limited joint mobility syndrome in patients with diabetes. Int J Clin Pract. 2012;66(4):332–3.

421. Pantsulaia I., Kalichman L, Kobyliansky E. Association between radiographic hand osteoarthritis and RANKL, OPG and inflammatory markers. Osteoarthritis and Cartilage. 2010;18:1448-1453.

422. Pereira D, Ramos E, Branco J. Osteoarthritis. Acta Med Port. 2014;28(1):99–106.

423. Petrulewicz-Salamon I. The influence of diabetes mellitus on joint mobility. Ortop Traumatol Rehabil. 2006;8(5):555–65.

424. Pham T, Cornea A, Blick KE, Jenkins A, Scofield RH. Oral glucosamine in doses used to treat osteoarthritis worsens insulin resistance. Am J Med Sci. 2007;333(6):333–9.

425. Pietschmann P. Musculoskeletal diseases. Wien Med Wochenschr. 2012; 162(5/6):91.

426. Piva SR, Susko AM, Khoja SS, Josbeno DA, Fitzgerald GK, Toledo FG. Links between osteoarthritis and diabetes: implications for management from a physical activity perspective. Clin Geriatr Med. 2015;31(1):67-87.

427. Pollard B, Dixon D, Johnston M. Does the impact of osteoarthritis vary by age, gender and social deprivation? A community study using the International Classification of Functioning, Disability and Health. Disabil Rehabil. 2014;36(17): 1445–51.

428. Porte D Jr, Schwartz MW. Diabetes complications: why is glucose potentially toxic? Science. 1996;272(5262):699–700.

429. Posey K.L., Coustry F., Hecht J.T. Cartilage oligomeric matrix protein: COMPopathies and beyond. Matrix Biol. 2018;71–72:161–173.

430. Posey K.L., Hecht J.T. The role of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in skeletal disease. Curr. Drug Targets. 2008. Vol.9. P.869–877

431. Pottie P, Presle N, Terlain B, Netter P, Mainard D, Berenbaum F. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! Ann Rheum Dis. 2006;65(11):1403–5.

432. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, genderand osteoarthritis affecting other joints. Ann Rheum Dis. 2014;73(9):1659–64.

433. Puenpatom RA, Victor TW. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. Postgrad Med. 2009;121(6):9–20.

434. Pullig O., Weseloh G., Ronneberger D., Käkönen S., Swoboda B. Chondrocyte differentiation in human osteoarthritis: expression of osteocalcin in normal and osteoarthritic cartilage and bone. Calcif Tissue Int. 2000;67(3):230-40.

435. Racaza GZ, Salido EO, Penserga EG. Clinical profile of Filipino patients with osteoarthritis seen at two arthritis clinics. Int J Rheum Dis. 2012;15(4):399–406.

436. Rahman MM, Cibere J, Anis AH, Goldsmith CH, Kopec JA Risk of type 2 diabetes among osteoarthritis patients in a prospective longitudinal study. Int J Rheumatol. 2014;2014:620920.

437. Rajbhandari SM, Jenkins RC, Davies C, Tesfaye S. Charcot neuroarthropathy in diabetes mellitus. Diabetologia. 2002;45(8):1085–96.

438. Rajmuev K.V., Ishenko A.M., Malyshev M.E. Provospalitelnye i protivovospalitelnye citokiny v patogeneze osteoartrita [Pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis] Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2018;10(3):19-27.

439. Rasheed Z, Akhtar N, Haqqi TM. Advanced glycation end products induce the expression of interleukin-6 and interleukin-8 by receptor for advanced glycation end product-mediated activation of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor-κB in human osteoarthritis chondrocytes. Rheumatology (Oxford). 2011;50(5):838–51.

440. Rasheed Z, Haqqi TM. Endoplasmic reticulum stress induces the expression of COX-2 through activation of eIF2α, p38-MAPK and NF-κB in advanced glycation end products stimulated human chondrocytes. Biochim Biophys Acta. 2012;1823(12):2179–89.

441. Rautenstrauch J, Betteridge N. Rheumatic and musculoskeletal diseases: Now finally arrived in the EU. Z Rheumatol. 2014;73(1):6–7.

442. Rawles Z. Assessing the foot in patients with diabetes. Nurs Times. 2014; 110(31):20–2.

443. Ray S, Datta AK, Sinhamahapatra P, Ray I, Mukhopadhyay P, Dasgupta S. Prevalence of rheumatic conditions in patients with diabetes mellitus in a tertiary care hospital. J Indian Med Assoc. 2011;109(2):74–8.

444. Rehling T, Bjorkman A, Andersen M, Ekholm O, Molsted S. Diabetes is associated with musculoskeletal pain, osteoarthritis, osteoporosis, and rheumatoid arthritis journal of Diabetes research. 2019;Article ID 6324348

445. Reid JL, Morton DJ, Wingard DL, Garrett MD, von Muhlen D, Slymen D. Obesity and other cardiovascular disease risk factors and their association with osteoarthritis in Southern California American Indians, 2002-2006. Ethn Dis. 2010;20(4):416–22.

446. Reijman M, Hazes JMW, Bierma-Zeinstra SMA, Koes BW, Christgau S, Christiansen C, et al. A new marker for osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach. Arthritis Rheum. 2004;50(8):2471–8.

447. Reijman M, Pols HA, Bergink AP, Hazes JM, Belo JN, Lievense AM, Bierma-Zeinstra SM. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. Ann Rheum Dis. 2007;66(2):158–62.

448. Ribeiro M, López de Figueroa P, Blanco FJ, Mendes AF, Caramés B. Insulin decreases autophagy and leads o cartilage degradation. Osteoarthritis Cartilage. 2016;24(4):731–39.

449. Ribeiro M, López de Figueroa P, Nogueira-Recalde U, Centeno A, Mendes AF, Blanco FJ, Caramés B. Diabetes-accelerated experimental osteoarthritis is prevented by autophagy activation. Osteoarthritis Cartilage. 2016;24(12):2116–25.

450. Richard JL, Schuldiner S. Epidemiology of diabetic foot problems. Rev Med Interne. 2008;29(Suppl 2):S222.

451. Robertson F., Geddes J., Ridley D., McLeod G., Cheng K. Patients with type 2 diabetes mellitus have a worse functional outcome post knee arthroplasty: a matched cohort study. Knee. 2012;19:286-289.

452. Rosa SC, Rufino A, Judas F, Tenreiro C, Lopes MC, Mendes AF. Expression and function of the insulin receptor in normal and osteoarthritic human chondrocytes: modulation of anabolic gene expression, glucose transport and GLUT-1 content by insulin. Osteoarthritis and Cartilage. 2011;19:719–27.

453. Rosa SC, Gonçalves J, Judas F, Mobasheri A, Lopes C, Mendes AF. Impaired glucose transporter-1 degradation and increased glucose transport and oxidative stress in response to high glucose in chondrocytes from osteoarthritic versus normal human cartilage. Arthritis Res Ther. 2009;11(3):R80.

454. Rosa SC, Rufino AT, Judas FM, Tenreiro CM, Lopes MC, Mendes AF. Role of glucose as a modulator of anabolic and catabolic gene expression in normal and osteoarthritic human chondrocytes. J Cell Biochem. 2011;112(10):2813–24.

455. Rousseau JC, Delmas PD. Biological markers in osteoarthritis. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007;3(6):346–56.

456. Ruscitti P, Ursini F, Cipriani P, Ciccia F, Liakouli V, Carubbi F. Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in patients affected by rheumatoid arthritis. Results from a cross-sectional study Medicine (Baltimore). 2017; 96(34):e7896.

457. Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M. The sources of pain in osteoarthritis: a pathophysiological review. Reumatismo. 2014;66(1):57–71.

458. Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A, Grassi W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured ona numerical rating scale. Eur J Pain. 2004;8(4):283–91.

459. Sarkar P, Pain S, Sarkar RN, Ghosal R, Mandal SK, Banerjee R. Rheumatological manifestations in diabetes mellitus. J Indian Med Assoc. 2008;106(9):593–4.

460. Scanzello C.R. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. Curr. Opin. Rheumatol. 2017;29(1):79-85.

461. Scheen AJ, Luyckx FH. Metabolic syndrome: definitions and epidemiological data. Rev Med Liege. 2003;58(7/8):479–84.

462. Schett G, Kleyer A, Perricone C, Sahinbegovic E, Iagnocco A, Zwerina J, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinalcohort study. Diabetes Care. 2013;36(2):403–9.

463. Schett Georg, Redlich Kurt and Smolen Josef S. The role of osteoprotegerin in arthritis. Arthritis Res Ther 2003;5:239-245.

464. Scholze J, Alegria E, Ferri C, Langham S, Stevens W, Jeffries D, Uhl-Hochgraeber K. Epidemiological and economic burden of metabolic syndrome and its consequences in patients with hypertension in Germany, Spain and Italy; a prevalence-based model. BMC Public Health. 2010;10:529.

465. Schoonbeek A, Ottens RL, Lutterman JA. Charcot-arthropathy in diabetes mellitus. Ned Tijdschr Geneeskd. 2002;146(2):60–3.

466. Scollan-Koliopoulos M, Bleich D, Rapp KJ, Wong P, Hofmann CJ, Raghuwanshi M. Health-related quality of life, disease severity, and anticipated trajectory of diabetes. Diabetes Educ. 2013;39(1):83–91.

467. Scroggie DA, Albright A, Harris MD. The effect of glucosamine-chondroitin supplementation on glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial. Arch Intern Med. 2003;163(13):1587–90.

468. Scully SP, Lee JW, Ghert PMA, Qi W. The role of the extracellular matrix in articular chondrocyte regulation. Clin Orthop Relat Res. 2001;391(Suppl):S72–89.

469. Séguin CA, Bernier SM. TNFalpha suppresses link protein and type II collagen expression in chondrocytes: Role of MEK1/2 and NF-kappaB signaling pathways. J Cell Physiol. 2003 Dec;197(3):356-69.

470. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2010;6(11):625–35.

471. Sellam J., Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? Joint Bone Spine. 2013;80:568-573.

472. Sellam J., Berenbaum F. Osteoarthritis and obesity. Rev Prat. 2012;62(5):621-4.

473. Senol O, Gundogdu G, Gundogdu K, Miloglu F. Investigation of the relationships between knee osteoarthritis and obesity via untargeted metabolomics analysis. Clin Rheumatol. 2019; 38: 1351-1360

474. Senolt L., Braun M., Olejarova M., Forejtova S., Gatterova J., Pavelka K. Increased pentosidine, an advanced glycation end product, in serum and synovial fluid from patients with knee osteoarthritis and its relation with cartilage oligomeric matrix protein. Ann Rheum Dis. 2005;64:886–890.

475. Shah KM, Clark BR, McGill JB, Lang CE, Mueller MJ. Shoulder limited joint mobility in people with diabetes mellitus. Clin Biomech (Bristol, Avon). 2015;30(3):308–13.

476. Shah MK, Hugghins SY. Charcot's joint: an overlooked diagnosis. J La State Med Soc. 2002;154(5):246–50.

477. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract. 2010;87(1):4–14.

478. Shikhman A.R., Brinson D.C., Valbracht J., Lotz M.K. Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. J. Immunol. 2011;167:7001–08.

479. Shimizu S., Asou Y., Itoh S., Chung U.I, Kawaguchi H., Shinomiya K., Muneta T. Prevention of cartilage destruction with intraarticular osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin in a murine model of osteoarthritis. Arthritis and Rheumatism. 2007;56(10):3358-65.

480. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of kneepain: Results of a national survey. J Clin Endocrinol Metabol. 2014;99(9):3177–83.

481. Shrestha S, Dave AJ, Losina E, Katz JN. Diagnostic accuracy of administrative data algorithms in the diagnosis of osteoarthritis: a systematic review. BMC Med Inform Decis Mak. 2016;16(1):82.

482. Simon RR, Marks V, Leeds AR, Anderson JW. A comprehensive review of oral glucosamine use and effects on glucose metabolism in normal and diabetic individuals. Diabetes Metab Res Rev. 2011;27(1):14–27.

483. Simopoulou T, Malizos KN, Iliopoulos D, Stefanou N, Papatheodorou L, Ioannou M, Tsezou A. Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism. Osteoarthritis Cartilage. 2007;15(8):872–83.

484. Smith GM, Strunz C. Growth factor and cytokine regulation of chondroitin sulfate proteoglycans by astrocytes. Glia. 2005;52(3):209–18.

485. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. Ann Rheum Dis. 2010;69:2114–2117.

486. Sonne-Holm S, Jacobsen S. Osteoarthritis and obesity. Ugeskr Laeger. 2006;168(2):187–90.

487. Sowers JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon LS, Winer N, et al. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy

on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2005 Jan 24;165(2):161–8.

488. Steenvoorden MM, Huizinga TW, Verzijl N, Bank RA, Ronday HK, Luning HA, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products in osteoarthritis leads to increased stimulation of chondrocytes and synoviocytes. Arthritis Rheum. 2006;54(1):253–63.

489. Stegemann H.J. A simple procedure for the determination of hydroxyproline in urine and bone. Biochem. Med.1952;3(1):23–30.

490. Stolina M., Schett G., Dwyer D., Vonderfecht S., Middleton S., Duryea D., Pacheco E., Van G., Bolon B, Feige U., Zack D. and Kostenuik P. RANKL inhibition by osteoprotegerin prevents bone loss without affecting local or systemic inflammation parameters in two rat arthritis models: comparison with anti-TNFα or anti-IL-1 therapies. Arthritis Research & Therapy. 2009;11(6):R187.

491. Stolina M, Bolon B, Middleton, S. et al. The evolving systemic and local biomarker milieu at different stages of disease progression in rat adjuvant-induced arthritis. J Clin Immunol. 2009;29:158.

492. Stumpf JL, Lin SW. Effect of glucosamine on glucose control. Ann Pharmacother. 2006;40(4):694–8.

493. Stürmer T, Brenner H, Brenner RE, Günther KR. Non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) and patterns of osteoarthritis. The Ulm osteoarthritis study. Scand J Rheumatol. 2001;30(3):169–71.

494. Su CC, Chen I, Young FN, Lian I. Risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis: a 12-year retrospective cohort study. J Rheumatol. 2013. 40:1513–1518.

495. Sulzbacher I. Osteoarthritis: histology and pathogenesis. Wien Med Wochenschr. 2013;163(9/10):212–9.

496. Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. Cell. 2002;111(3):305–17.

497. Tammi M, Helminen H. Proteoglycans and osteoarthritis. Duodecim. 1989; 105(15):1294–6.

498. Tanamas SK, Wijethilake P, Wluka AE, Davies-Tuck ML, Urquhart DM, Wang Y, Cicuttini FM. Sex hormones and structural changes in osteoarthritis: a systematic review. Maturitas. 2011;69(2):141–56.

499. Tang CH, Chiu YC, Tan TW, Yang RS, Fu WM. Adiponectin enhances IL-6 production in human synovial fibroblast via an AdipoR1 receptor, AMPK, p38, and NF-kappa B pathway. J Immunol. 2007;179(8):5483–92.

500. Tat S.K., Pelletier J.P., Velasco C.R., Padrines M., Martel-Pelletier J. New perspective in osteoarthritis: the OPG and RANKL system as a potential therapeutic target? Keio J Med. 2009;58(1):29-40.

501. Tat SK, Pelletier JP, Mineau F, Duval N., Martel-Pelletier J. Variable effects of 3 different chondroitin sulfate compounds on human osteoarthritic cartilage/chondrocytes: relevance of purity and production process. J Rheumatol.2010; 37: 656–664.

502. Terlain B, Presle N, Pottie P et al. Leptin: a link between obesity and osteoarthritis? Bull. Acad. Natl. Med. 2006;190(7):1421–1435.

503. Thompson P, Hanson D, Langemo DK, Hunter S, Andreson J. Diabetic foot: Charcot neuropathic osteoarthropathy. Adv Skin Wound Care. 2009;22(2):72–3.

504. Thornalley PJ. Glyoxalase I – structure, function and a critical role in the enzymatic defence against glycation. Biochem Soc Trans. 2003;31(6):1343–8.

505. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. Nat Rev Immunol. 2006;6(10):772–83.

506. Tomi AL, Sellam J, Lacombe K, Fellahi S, Sebire M, Rey-Jouvin C, et al. Increased prevalence and severity of radiographic hand osteoarthritis in patients with HIV-1 infection associated with metabolic syndrome: data from the cross-sectional METAFIB-OA study. Ann Rheum Dis. 2016;75(12):2101–7.

507. Tong KM, Shieh DC, Chen CP, Tzeng CY, Wang SP, Huang KC, et al. Leptin induces IL-8 expression via leptin receptor, IRS-1, PI3K, Akt cascade and

promotion of NF-kappaB/p300 binding in human synovial fibroblasts. Cell Signal. 2008;20(8):1478–88.

508. Tsai CH, Chiang YC, Chen HT, Huang PH, Hsu HC, Tang CH. High glucose induces vascular endothelial growth factor production in human synovial fibroblasts through reactive oxygen species generation. Biochim Biophys Acta. 2013;1830(3):2649–58

509. Tsai T-L, Manner PA, Li W-J. Regulation of mesenchymal stem cell chondrogenesis by glucose through protein kinase C/transforming growth factor signaling. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(2):368–76.

510. Tu M, Yao Y, Qiao FH, Wang L. The pathogenic role of connective tissue growth factor in osteoarthritis. Biosci Rep. 2019;39(7):BSR20191374. Published 2019 Jul 18.

511. Upadhyay J, Farr O, Mantzoros C. The role of leptin in regulating bone metabolism. Metabolism. 2015;64(1):105–13.

512. Vaamonde-Garcia C, Courties A, Pigenet A, Laiguillon M, Sautet A, Houard X, et al. Critical role of Nrf-2/HO-1 axis in the inflammatory feature of type 2 diabetes-associated osteoarthritis. Arthritis Rheumatol. 2015; Suppl 10.

513. Van Spil WE, Jansen NW, Bijlsma JW, Reijman M, DeGroot J, Welsing PM, Lafeber FP. Clusters within a wide spectrum of biochemical markers for osteoarthritis: data from CHECK, a large cohort of individuals with very early symptomatic osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2012;20(7):745–54.

514. Vasic D. WalcherD. C-Peptide: a new mediator of atherosclerosis in Diabetes. Mediators Inflamm. 2012;2012:858692.

515. Vean Sabah Ali, Zainab A Aldaher, Sahar H Abdul-Kareem, Heba F Hassan, Rasha M Shaker, Rasha A Azee. Estimation of serum matrix metalloproteinases-1 levels in Iraqi female patients with osteoarthritis. Int J Med Res Health Sci. 2018;7(5):18–22.

516. Vestergaard P. Diabetes and osteoporosis – cause for concern? Front Endocrinol. 2014;5:53.

517. Veves A, Giurini JM, LoGerfo FW, editors. The diabetic foot. 2nd edition. Totowa : Humana Press; 2006. 562 p.

518. Villafañe JH, Pedersini P, Bertozzi L, Drago L, Fernandez-Carnero J, Bishop M.D., Berjano P. Exploring the relationship between chronic pain and cortisol levels in subjects with osteoarthritis: results from a systematic review of the literature. Osteoarthritis Cartilage. 2020;28(5):572-580.

519. Visser AW, de Mutsert R, le Cessie S, den Heijer M, Rosendaal FR, Kloppenburg M; NEO Study Group. The relative contribution of mechanical stress and systemic processes in different types of osteoarthritis: the NEO study. Ann Rheum Dis. 2015;74(10):1842–7.

520. Vlassara H, Striker GE. Advanced glycation endproducts in diabetes and diabetic complications. Endocrinol Metab Clin North Am. 2013;42(4):697–719.

521. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. Obes Res. 2001;9(7):414–7.

522. Wabitsch M, Funcke JB, Lennerz B, Kuhnle-Krahl U, Lahr G, Debatin K-M, et al. Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity. N Engl J Med. 2015;372(1):48–54.

523. Waine H, Nevinny D, Rosenthal J, Joffe IB. Association of osteoarthritis and diabetes mellitus. Tufts Folia Med. 1961; 7:13–9.

524. Waitman LR, Warren JJ, Manos E, Connolly DW. Expressing observations from electronic medical record flowsheets in an i2b2 based clinical data repository to support research and quality improvement. AMIA Annu Symp Proc 2011;2011:1454–63.

525. Wang J, Wang G, Sun GW. Role of PPARα in down-regulating AGE-induced TGF-β and MMP-9 expressions in chondrocytes. Genet Mol Res. 2016;9:15(2).

526. Wang PS, Avorn J, Brookhart MA, Mogun H, Schneeweiss S, Fischer MA, Glynn RJ. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives. Hypertension. 2005;46(2):273–9.

527. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(1):22–30.

528. Watt F.E. Osteoarthritis biomarkers: Year in review. Osteoarthr. Cartil. 2018;1(26):312–318.

529. Wearing SC, Hennig EM, Byrne NM, Steele JR, Hills AP. Musculoskeletal disorders associated with obesity: a biomechanical perspective. Obes Rev. 2006;7(3):239–50.

530. Wen CY, Chen Y, Tang HL, Yan CH, Lu WW, Chiu KY. Bone loss at subchondral plate in knee osteoarthritis patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(11):1716–23.

531. Wen CY, Wu CB, Tang B, Wang T, Yan CH, Lu WW, et al. Collagen fibril stiffening in osteoarthritic cartilage of human beings revealed by atomic force microscopy. Osteoarthritis Cartilage. 2012;20(8):916–22.

532. Whitfield JF. Leptin: brains and bones. Expert Opin Investig Drugs. 2001;10(9):1617–22.

533. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 2004;27(5):1047–53.

534. Williams MF, London DA, Husni EM, Navaneethan S, Kashyap SR. Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Journal of Diabetes and its Complications. 2016;30(5):944–950.

535. Wiwanitkit V. Screening of diabetic foot. Int J Angiol. 2014;23(4):283–4.

536. Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. Mediators Inflamm. 2014;2014:561459.

537. Won Gyung Gho, Yuri Choi, Kwang-Ho Park, and Jong-Ki Huh. Expression of collagenases (matrix metalloproteinase-1, 8, 13) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 of retrodiscal tissue in temporomandibular joint disorder patients. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2018;44(3):120–6.

538. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bull World Health Organ. 2003;81(9):646–56.

539. Wu D, Liu Y, Li S H. Association of elevated uric acid with metabolic disorders and analysis of the risk factors of hyperuricemia in type 2 diabetes mellitus. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2011;31(3):544–7.

540. Xia B, Di Chen, Zhang J, Hu S, Jin H, Tong P. Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms. Calcif Tissue Int. 2014;95(6):495–505.

541. Xiao L, Lin S, Zhan F. The association between serum uric acid level and changes of MRI findings in knee osteoarthritis: A retrospective study. Medicine (Baltimore). 2019; 98(21): e15819 ID: mdl-31124983

542. Yamamoto S. Osteoarthritis. Nihon Rinsho. 2014;72(10):1740–4.

543. Yan M, Zhang J, Yang H, Sun Ye. The role of leptin in osteoarthritis. Medicine (Baltimore). 2018;9(14):e0257.

544. Yan W, Li X. Impact of diabetes and its treatments on skeletal diseases. Front Med. 2013;7:81-90.

545. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. Osteoarthr Cartil. 2012;20(11):1217–26.

546. Yoshimura N. Epidemiology of musculoskeletal diseases in Japan. Nihon Rinsho. 2014;72(10):1721–6.

547. You T, Yang R, Lyles MF, Gong D, Nicklas BJ. Abdominal adipose tissue cytokine gene expression: relationship to obesity and metabolic risk factors. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2005;288(4):E741–7.

548. Yu GV, Hudson JR. Evaluation and treatment of stage 0 Charcot's neuroarthropathy of the foot and ankle. J Am Podiatr Med Assoc. 2002;92(4): 210–20.

549. Yuan GN, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K. Immunologic intervention in the pathogenesis of osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2003;48(3): 602–11.

550. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. Ann Rheum Dis. 2010;69(4):761–5.

551. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2012;8(12):729–37.

552. Zonova E. V., Lykov A. P, Trifonova E. P. Sazonova O. V. Characterization of osteoarthritis in patients with diabetes mellitus type 2. Integ.r Mol. Med, 2016;3(3):649-653.

553. Zullig LL, Bosworth HB, Jeffreys AS, Corsino L, Coffman CJ, Oddone EZ, et al. The association of comorbid conditions with patient-reported outcomes in Veterans with hip and knee osteoarthritis. Clin Rheumatol. 2015;34(8):1435–41.

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці (фахові видання), в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Орленко В.Л. Хондропротектори у лікуванні діабетичних артропатій. Лікувальна справа. 2015;(1):24 – 28 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку)*.

2.Орленко В.Л. Артропатії у хворих на цукровий діабет: клінічні прояви, патогенетичні механізми (частина 1). Ендокринологія. 2016;21(3):239 – 247 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку)*.

3.Орленко В.Л., Павлюк С.Б. Застосування активного метаболіту вітаміну Д-форкалу у лікуванні хворих на цукровий діабет з артропатіями. Вісник проблем біології та медицини.2012;1(91):156-161 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

4 Orlenko V. Synytsa Y. Influence of asymptomatic hyperuricemia on the development of artropathy in patients with diabetes. The progressive researches "Science &Genesis". 2015;(1):37-42 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку*).

5.Орленко В.Л. Артропатії у хворих на цукровий діабет: сучасні принципи лікування (частина 2). Ендокринологія. 2016;21(4):359-366 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих, узагальнення*

результатів обстеження, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку).

6.Тронько М.Д., Долженко М.М., Кушніренко С.В., Орленко В.Л., Поташов С.В., Шевчук О.О. Гіперурікемія – незалежний фактор прогресування хронічної хвороби нирок. Почки.2017;6(2):27-31*(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку).*

7.Орленко В.Л. Рівень прозапальних цитокінів у сироватці хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів з діабетичними артропатіями. Ендокринологія. 2019;.24(1):9-16 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку).*

8.Орленко В.Л. Тронько М.Д., Єлізарова О.Т. Рівень інсуліну та лептину у хворих на ЦД 1 та 2 типу з діабетасоційованим остеоартритом. Міжнародний ендокринологічний журнал.2019;15(2):80-87 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*

9.Єфімов А.С., Магомедов А..М, Орленко В.Л. Рівень глікозаміногліканів у сироватці крові та сечі хворих на цукровий діабет. Ендокринологія. 2002;7(1): 35-42 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*

10.Орленко В.Л. Застосування альфафоркалу у лікуванні хворих на цукровий діабет з артропратіями. Ендокринологія. 2008;13(1):76-82 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку)*

11.Орленко В.Л. Застосування нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні діабетичних артропатій. Світ медицини та біології. 2010;1:114-118 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих,*

узагальнення результатів обстеження, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку)

12.Орленко В.Л. Застосування активних метаболітів вітаміну Д при лікуванні діабетичних артропатій. Світ медицини та біології. 2011;3:112-116 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку)*

13. Орленко В.Л., Іваськіва К.Ю., Добровинська О.В., Гончар І.В. Дослідження особливостей функціонального стану ендотелію, структурного ураження магістральних артерій голови у хворих на цукровий діабет 2 типу з надлишковою масою тіла. Проблеми ендокринної патології. 2020; 1: 41-48 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*

14. Магомедов А.М., Івченко А.В., Орленко В.Л., Козуб Т.А. Метаболические нарушения соединительной ткани у больных сахарным диабетом при переломе длинных костей конечностей. Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можаєва. 2012;13(1):67-71 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження та підготовці статті до друку)*

15.Магомедов А.М., Івченко А.К., Орленко В.Л., Козуб Т.А.Метаболические нарушения соединительной ткани экспериментальных животных с моделью сахарного диабета в сочетании с травмой длинных костей. Українській журнал клінічної та лабораторної медицини. 2012;7(1):110-114 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів та підготовці статті до друку)*

16.Магомедов С., Лябах А.П., Орленко В.Л., Ивченко А.К., Выдыш И.А.,.Полищук Л.В. Биохимические изменения органической основы костной ткани и минерального обмена у больных с диабетической остеоартропатией стопы /Літопис травматології і ортопедії. 2013;1-2:29-31 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні*

результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)

17.Орленко В.Л., Тронько М.Д. Клінічні та біохімічні маркери ураження суглобів у хворих на цукровий діабет. Запоріжський медичний журнал. 2020;22(3):309-315 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих, участь узагальненні результатів обстеження, статистична обробка матеріалу та підготовка статті до друку)*

18.Орленко В.Л., Тронько Н.Д., Болгарская С.В., Елизарова Е.Т. Гормонально-метаболические аспекты диабет-ассоциированных остеоартритов. Медицинские новости Грузии.2020;4(301):98-105 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*

19.Орленко В.Л Гормональні характеристики діабетасоційованих остеоартритів. Вісник проблем біології та медицини. 2020;2(156):138-143 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку)*

20.Орленко В.Л., Тронько М.Д., Елизарова О.Т. Деякі ревматологічні показники у хворих з діабет-асоційованими остеоартритами.2020;25(1):42-48 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*

21.Орленко В.Л. Цитокінові ланки імунорегуляції діабетасоційованих остеоартритів. Клінічна та профілактична медицина.-2020;2(12):126-135 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, статистична обробка отриманих даних та підготовка статті до друку)*

22.Орленко В.Л., Іваськіва К.Ю Остеопротегерин як можливий маркер діабетасоційованого остеоартриту. «ScienceRice: Medical Science» 2020; 3(36):25-132 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в*

обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)

23.Орленко В.Л. Тронько М.Д., Елизарова О.Т. Клінічні особливості та фактори ризику діабетасоційованих остеоартритів. Міжнародний ендокринологічний журнал.2020;16(2):130-137 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*

24.Орленко В.Л., Іваськіва К.Ю., Добровинська О.В. Маркери сполучної тканини у хворих з діабетичними артропатіями. World Science. 2020;6(58):45-54 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*

25. V. Orlenko, K. Ivaskiva, G. Zubkova Radionuclide diagnostics of joint injury in patients with diabetes Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2020;4(37):34-40 *(Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження, статистичній обробці матеріалу та підготовці статті до друку)*

Опубліковані праці апробаційного характеру:

26.Орленко В.Л., Синиця Ю. П., Іваськіва К. Ю. Рівень сечової кислоти у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типу з артропатіями. Ендокринологія. - 2014. - Т. 19, № 4. - с. 330-331 *(Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналізі результатів, проведенні статистичної обробки матеріалу, підготовка тезі до друку)*.

27.V. Orlenko, M. Tronko, O. Magomedov. Metabolic indicators of diabetes-associated osteoarthritis. Diabetologia. 2019; 62(1):1094 *(Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналізі результатів, проведенні статистичної обробки матеріалу, підготовка тез до друку).*

28.Орленко В.Л. Принципи лікування діабетичних артропатій та остеопатій. В: Матеріали Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу “Ліки та життя”. Київ; 2004, с.44-45 *(Особистий внесок – вивчення літератури за*

темою, обстеження хворих, проведення аналізу і статистичної обробки матеріалу, підготовка тез до друку).

29.Орленко В.Л. Магомедов А.М., Ефімов А.С. Рівень глікозаміногліканів у сироватці крові та сечі хворих на цукровий діабет. Проблеми остеології. 2002;5(1-2):24-26 *(Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналізі результатів, проведенні статистичної обробки матеріалу, підготовка тез до друку).*

30.Орленко В.Л., Магомедов А.С. Рівень глікозаміногліканів у сироватці крові та сечі хворих на цукровий діабет В: Матеріали VII з'їзду ендокринологів України. Київ; 2007, с.167*(Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналізі результатів, проведенні статистичної обробки матеріалу, підготовка тез до друку).*

31.Орленко В.Л., Єфімов Д.А. Принципи лікування діабетичних артропатій В: Матеріали VII з'їзду ендокринологів України. Київ; 2007, с.201*(Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналізі результатів, проведенні статистичної обробки матеріалу, підготовка тез до друку).*

32.Славнов В.М., Болгарська С.В., Орленко В.Л. Радіонуклідна діагностика діабетичних остеоартропатій В: Матеріали VII з'їзду ендокринологів України. Київ; 2007, с.268*(Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналізі результатів, проведенні статистичної обробки матеріалу, підготовка тез до друку).*

33.Орленко В.Л., Павлюк С.Б. Застосування нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні діабетичних артропатій. В:Матеріали І конгресу Асоціації ендокринологів України. Київ; 2007, с.50 *(Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналізі результатів, проведенні статистичної обробки матеріалу, підготовка тез до друку)*

34.Орленко В.Л. Застосування нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні діабетичних артропатій Ендокринологія. Матеріали ІІ конгресу асоціації ендокринологів України. Київ; 2012.с.79 *(Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналізі результатів, проведенні статистичної обробки матеріалу, підготовка тез до друку)*

35.Зубкова Г.А., Лучицький В.Є., Лучицький Є.В., Орленко В.Л.. Рибальченко В.М., Славнов В.М., Марков В.В. винахідники; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб радіонуклідної діагностики стану нирок і запальних процесів суглобів та /або кісток у хворих на цукровий діабет. Патент України №78707. 2013 березень 25 *(Особистий внесок – автор основної ідеї розробки способу, обстеження хворих і проведення статистичної обробки матеріалу, підготовка формули патенту, оформлення патенту).*

36.Орленко В.Л. винахідник; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб лікування діабетичної артропатії у хворих з підвищеною масою тіла. Патент України №78708. 2013 березень 25 *(Особистий внесок – автор основної ідеї розробки способу, обстеження хворих і проведення статистичної обробки матеріалу, підготовка формули патенту, оформлення патенту).*

37.Орленко В.Л. винахідник; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб лікування діабетичних артропатій у хворих з підвищеною масою тіла. Патент України№124665.2018 квітень 25*(Особистий внесок – автор основної ідеї розробки способу, обстеження хворих і проведення статистичної обробки матеріалу, підготовка формули патенту, оформлення патенту).*

38.Орленко В.Л. винахідник; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», патентовласник. Спосіб діагностики діабетичних артропатій у осіб з підвищеною масою тіла Патент України №118603.2017 серпень10 *(Особистий внесок – автор основної ідеї розробки способу, обстеження хворих і проведення статистичної обробки матеріалу, підготовка формули патенту, оформлення патенту).*

Опубліковані праці, які додатково відображають наукові результати

39.Орленко В.Л. Патогенетическое обоснование применения бисфосфонатов при постменопаузальном остеопорозе. Травма. – 2014;15(1): 27-35*(Особистий внесок – вивчення літератури, аналіз даних літератури, підготовка статті до друку).*

40.Єфімов А.С., Орленко В.Л., Міхальчук Н. М. Вітамін Д у комплексному лікуванні хворих на цукровий діабет. Доповіді НАН України.2014; 9: 157-164*(Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналізі результатів, проведенні статистичної обробки матеріалу, підготовка тез до друку).*

41.Орленко В.Л. Вплив комбінованих хондропротекторів на перебіг діабетичних артропатій. ДОМС. 2014; 1:114-118. *(Особистий внесок – вивчення літератури, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, аналіз і статистична обробка матеріалу, підготовка статті до друку).*

42.Тронько МД, редактор. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань. Київ: Бібліотека «Здоров'я України»; 2005. 312 с. Орленко В.Л.. Діабетична артропатія. с. 106-111. *(Особистий внесок – вивчення літератури, узагальнення результатів, написання розділу).*

43.Славнов В.М., Марков В.В., Зубкова Г.А., Савицький С.Ю., Орленко В.Л. Радіонуклідна діагностика порушень кровотоку та остеоартропатій колінних суглобів у хвориїх на цукровий діабет. Український радіологічний журнал.2005;3:483-485*(Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналізі результатів, проведенні статистичної обробки матеріалу, підготовка тез до друку).*

44.Орленко В.Л., Ефимов Д.А. Применение ЭМИ КВЧ в лечении диабетических артропатий. Физика живого. 2005;13(1):113-117*(Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналіз результатів обстеження,статистична обробка результатів, підготовка статті до друку).*

45.Орленко В.Л. Застосування нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні діабетичних артропатій. Дайджест професійної медичної інформації, спецвипуск. 2010;11(12):31-33 *(Особистий внесок – вивчення літератури, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, аналіз і статистична обробка матеріалу, підготовка статті до друку)*

46.Орленко В.Л. Діабетичні артропатії: клінічні прояви та патогенетичні аспекти (огляд літератури та власні дослідження). Журнал НАМН

України.2019;25(2):178-187 *(Особистий внесок – вивчення літератури, обстеження хворих, узагальнення результатів обстеження, аналіз і статистична обробка матеріалу, підготовка статті до друку)*

Додаток Б1

Шкала WOMAK (функціональні можливості)

ПІБ пацієнта _____

№ історії _____

Інструкція: оцініть свою активність в кожній категорії за шкалою тяжкості: 0 = немає; 1 = слабо; 2 = середньо; 3 = дуже; 4 = критично.

Виберіть одну із запропонованих відповідей

Біль	1	При ходінні	1	2	3	4
	2	При підйомі на сходи	1	2	3	4
	3	Вночі	1	2	3	4
	4	У спокої	1	2	3	4
	5	При навантаженні	1	2	3	4
Скутість	1	Вранішня	1	2	3	4
	2	Протягом дня	1	2	3	4
Фізичні функції (чи є утруднення при виконанні)	1	Спускатись по сходам	1	2	3	4
	2	Підніматися по сходам	1	2	3	4
	3	Вставати зі стільця	1	2	3	4
	4	Стояти	1	2	3	4
	5	Нахилятися до полу	1	2	3	4
	6	Ходити по рівній поверхні	1	2	3	4
	7	Сідати (вставати із) в машину	1	2	3	4
	8	Ходити до магазину	1	2	3	4
	9	Одягати шкарпетки	1	2	3	4
	10	Лягати в ліжко	1	2	3	4
	11	Взяти шкарпетки	1	2	3	4
	12	Піднятися з ліжка	1	2	3	4
	13	Прийняти ванну	1	2	3	4
	14	Сидіти	1	2	3	4
	15	Сходити до туалету	1	2	3	4
	16	Тяжка домашня робота	1	2	3	4
	17	Легка домашня робота	1	2	3	4

Всего балів_____з 96/_____%

(Bellamy N. et al., 1988)

Додаток Б2

Шкала WOMAC для визначення ранкової скутості

Наскільки виражена скутість в хворих суглобах, і в який час:

	немає	слабо	середньо	сильно	дуже сильно
	0	1	2	3	4
1. Вранці при підйомі	□	□	□	□	□
2. Вдень, після того, як деякий час перебували без рухів	□	□	□	□	□

Відзначайте знаком «Х» квадратики, відповідні Вашому стану.

(Bellamy N. Col, *J. Rheumatol.* 1995, 15: 1883-1840)

Додаток Б3

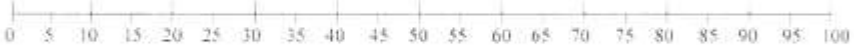
Аналогово-візуальна шкала Huskisson

Зверніть увагу на цю лінію, яка проградуювана до 100.

Просимо Вас позначити знаком «Х» ступінь больового відчуття, враховуючи, що:

- число 100 позитивно позначиться на болі, який Ви тільки можете собі уявити
- число 0 означає повну відсутність болю.

Примітка: При повторному дослідженні хворому нагадують його попередню оцінку.



(Huskisson E.S., 1982)

Додаток Б4

Альго-функціональний індекс Leqesne

	Відчуття болю або дискомфорту	Ступінь оцінки
A	Вночі	
	• немає	0 /____/
	• тільки при рухах або в певному положенні	1 /____/
	• навіть у спокої	2 /____/
B	Ранкова скутість або біль після сну	
	• немає	0 /____/
	• <15 хв	1 /____/
	• ≥15 хв	2 /____/
C	Посилення болю після стояння протягом 30 хв	
	• ні	1 /____/
	• так	2 /____/
D	Біль виникає при ходьбі	
	• немає	0 /____/
	• тільки після проходження певної дистанції	1 /____/
	• відразу, а потім посилюється	2 /____/
E	При вставанні зі стільця без допомоги рук	
	• немає	0 /____/
	• є	1 /____/
	Максимальна відстань, яку проходять без болю	
	• необмежену	0 /____/
	• >1 км, але з відпочинком	1 /____/
	• близько 1 км	2 /____/
	• від 500 до 900 м	3 /____/
	• від 300 до 500 м	4 /____/
	• від 100 до 300 м	5 /____/
	• <100 м	6 /____/
	• з однією тростиною або милицею	+1 /____/
	• з двома тростинами або милицями	+2 /____/
	Наявність труднощів у повсякденному житті	
	• підйом по сходах	0-2* /____/
	• спуск по сходах	0-2 /____/
	• присідання	0-2 /____/
	• ходьба по нерівній поверхні	0-2 /____/

*- 0 — легко; 0,5-1.5 –із зусиллям; 2 — неможливо виконати

(Leqesne M.G. et al. Scand. J.Rheumatol. 1987, suppl.69:85-89)

Додаток В1

Затверджую

____

(керівник закладу, в якому

____

проведено впровадження)

__ 12 201_ р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, методичні рекомендації) Спосіб діагностики діабетичної артропатії у осіб з підвищеною масою т.

2. Ким запропоновано, адреса, виконавець: ДУ Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, Київ 04114, вул. Вишгородська 69

3. Джерело інформації патент № 118 661 Спосіб діагностики діабетичної артропатії у осіб з підвищеною масою

4. Де і коли впроваджено Обласний ендокринологічний диспансер м. Львів

(назва лікувального закладу, дата впровадження)

Загальна кількість спостережень 23

5. Результати впровадження за період з 01.11 до 22.12.17

позитивні (кількість спостережень) 23

невизначені (кількість спостережень) —

негативні (кількість спостережень) —

6. Ефективність впровадження: Раннє виявлення артропатії у хворих з надмірною вагою дозволяє розробити адекватну схему лікування та профілактики прогресування артропатії у даної категорії хворих

Зауваження, пропозиції _______________

Дата 25.12.2017 Підпис _______________

Додаток В2

Затверджую
Головний лікар [illegible]
ДУ Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН
(керівник закладу, в якому проведено впровадження)
27.12 2017 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, методичні рекомендації) Спосіб діагностики діабетичних артропатій у осіб з підвищеною масою тіла

2. Ким запропонована, адреса, виконавець: ДУ Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України

3. Джерело інформації: патент №118653 Спосіб діагностики діабетичних артропатій у осіб з підвищеною масою

4. Де і коли впроваджено клініка ДУ Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України
(назва лікувального закладу, дата впровадження)

Загальна кількість спостережень 28

5. Результати впровадження за період з 02.10 до 27.12.2017

позитивні (кількість спостережень) 28

невизначені (кількість спостережень) —

негативні (кількість спостережень) —

6. Ефективність впровадження: Раннє виявлення артропатії у хворих з підвищеною масою тіла дозволяє розробити ефективну схему терапії і профілактики [illegible] [illegible] [illegible] у хворих

Зауваження, пропозиції

Дата 27.12.2017 Підпис

Додаток В3

«Затверджую»

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

«18» «03» 2019 р

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, Методичні рекомендації, тощо)

   Спосіб лікування діабетичних артропатій у хворих з підвищеною масою тіла

2. Ким запропонована, адреса, виконавець:

   ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», Київ 04114, вул. Вишгородська, 69. Виконавець Орленко В.Л.

3. Джерело інформації: «Спосіб лікування діабетичних артропатій у хворих з підвищеною масою тіла» - Патент на корисну модель № 124665 від 25.04.2018

4. Де і коли впроваджено: клініка ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», травень 2018 – грудень 2018

   (назва лікувального закладу, дата впровадження)

   Загальна кількість спостережень: 27

5. Результати впровадження за період з травня 2018 до грудень 2018

   Позитивні: (кількість спостережень): 24

   Невизначені(кількість спостережень): 3

   Негативні (кількість спостережень)

6. Ефективність впровадження: Призначення Артрон-комплексу на протязі 6 тижнів хворим з діабетичними артропатіями та підвищеною масою тіла показало вірогідне зниження больового синдрому та зменшення ранкової скутості рухів в суглобах.

Зауваження, пропозиції: На тлі лікування необхідно контролювати рівень глікемії та, за необхідності, коригувати цукрознижуючу терапію.

Дата 18.03.19 Підпис

Додаток В4

475

0110U001188

Затверджую:

(керівник закладу, в якому

проведено впровадження)

20 12 2002 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, методичні рекомендації) : Спосіб лікування діабетичної артропатії

2. Ким запропонована, адреса, виконавець : ДУ"Інститут ендокринології та обміну речовин ім..В.П.Комісаренка АМН України " м. Київ, вул. Вишгородська, 69

3. Джерело інформації патент

4. Де і коли впроваджено Рівненський обласний ендокр. центр
(назва лікувального закладу, дата впровадження)

Загальна кількість спостережень 50

5. Результати впровадження за період з 1.02 до 10.12.13

позитивні (кількість спостережень) 44

невизначені (кількість спостережень) 6

від'ємні (кількість спостережень)

6. Ефективність впровадження : Запропонований спосіб лікування дозволяє підвищити ефективність лікування артропатії та дозволяє забезпечити хворим захворюванням на діабет реабілітацію

Зауваження пропозиції 1-02 до

Дата 20.12.13

Підпис

Додаток В5

475

0110U001188

Затверджую

Керівник закладу, в якому

проведено впровадження)

2013 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, методичні рекомендації) Спосіб [illegible] артерій

2. Кім запропонована, адреса, виконавець: [illegible]

3. Джерело інформації [illegible]

4. Де і коли впроваджено [illegible] центр, м. Київ

(назва лікувального закладу, дата впровадження)

Загальна кількість спостережень 48

5. Результати впровадження за період з 1401 до 10.11.12

позитивні (кількість спостережень) 44

невизначені (кількість спостережень) 4

негативні (кількість спостережень) —

6. Ефективність впровадження: [illegible]

Зауваження, пропозиції

Дата 30.11.13

Підпис

Додаток В6

УКРАЇНА
КОМУНАЛЬНИЙ ЗАКЛАД ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
«ДОБРОПІЛЬСЬКА ЛІКАРНЯ
ІНТЕНСИВНОГО ЛІКУВАННЯ»
ПОЛІКЛІНІЧНЕ ВІДДІЛЕННЯ №1
Ідентифікаційний код 39017488
85000, Донецька обл., м. Добропілля,
вх.№ _____ від "___"_____ 20___ р.
вих.№ _____ від "___"_____ 20___ р.

«Затверджую»

Головний лікар КЗОЗ «Добропільська ЛІЛ»
Бабков В.Д.

«18» «12» 2018р

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, Методичні рекомендації, тощо)
   Спосіб лікування діабетичних артропатій у хворих з підвищеною масою тіла

2. Ким запропонована, адреса, виконавець:
   ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України», Київ 04114, вул. Вишгородська, 69. Виконавець Орленко В.Л.

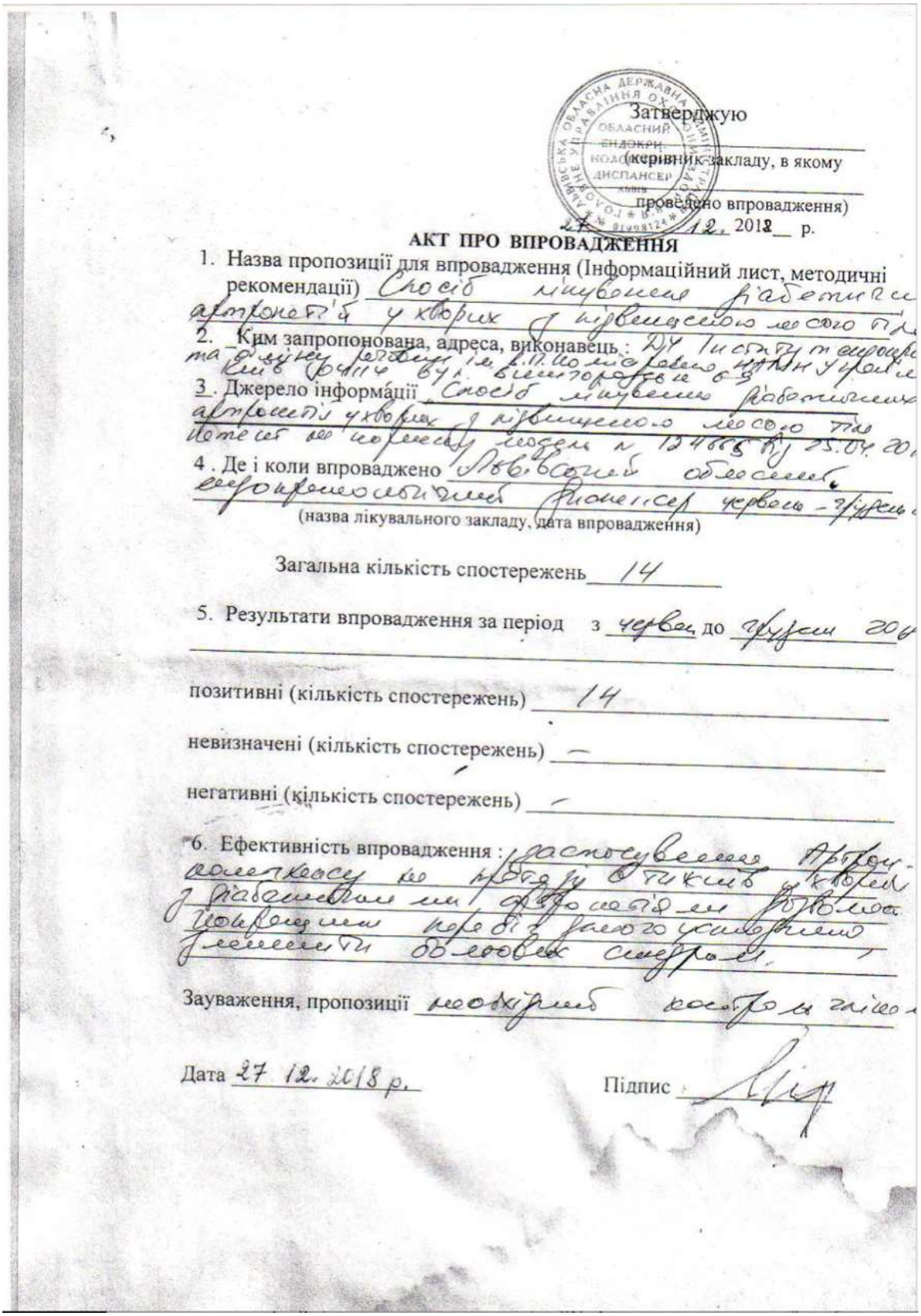
3. Джерело інформації: «Спосіб лікування діабетичних артропатій у хворих з підвищеною масою тіла» - Патент на корисну модель № 124665 від 25.04.2018
4. Де і коли впроваджено: КЗОЗ «Добропільська ЛІЛ» травень 2018 – грудень 2018
   Загальна кількість спостережень: 22
5. Результати впровадження за період з травня 2018 до грудень 2018
   Позитивні: (кількість спостережень): 20
   Невизначені(кількість спостережень): 2
   Негативні (кількість спостережень) 0
6. Ефективність впровадження: Призначення Артрон-комплексу на протязі 6 тижнів хворим з діабетичними артропатіями та підвищеною масою тіла показало вірогідне зниження больового синдрому та зменшення ранкової скутості рухів в суглобах.

Зауваження, пропозиції: На тлі лікування необхідно контролювати рівень глікемії та, за необхідності, коригувати цукрознижуючу терапію.

Дата 18.12.2018

Україна Донецька обл. КОМУНАЛЬНИЙ ЗАКЛАД ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я «ДОБРОПІЛЬСЬКА ЛІКАРНЯ ІНТЕНСИВНОГО ЛІКУВАННЯ» ПОЛІКЛІНІЧНЕ ВІДДІЛЕННЯ №1 Ідент. код 39017488

Додаток В7



Затверджую

(керівник закладу, в якому проведено впровадження)

27 12. 2018 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, методичні рекомендації) Спосіб лікування діабетичних артропатій у хворих з підвищеною масою тіла

2. Ким запропонована, адреса, виконавець: ДУ Інститут ендокрин та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України Київ 04114 вул. Вишгородська 69

3. Джерело інформації Спосіб лікування діабетичних артропатій у хворих з підвищеною масою тіла патент на корисну модель № 124665 від 25.04.20

4. Де і коли впроваджено Львівський обласний ендокринологічний диспансер червень - грудень

(назва лікувального закладу, дата впровадження)

Загальна кількість спостережень 14

5. Результати впровадження за період з червень до грудень 20

позитивні (кількість спостережень) 14

невизначені (кількість спостережень) –

негативні (кількість спостережень) –

6. Ефективність впровадження: застосування Артрокомплексу на протязі 6 тижнів у хворих з діабетичними артропатіями дозволяє покращити перебіг даного ускладнення зменшити болтових синдром.

Зауваження, пропозиції необхідний контроль глікем

Дата 27.12.2018 р.

Підпис