

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН
і.м. В.П. КОМІСАРЕНКА НАМН УКРАЇНИ»**

ОРЛЕНКО ВАЛЕРІЯ ЛЕОНІДІВНА

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

**ДІАБЕТАСОЦІЙОВАНІ ОСТЕОАРТРИТИ: ПАТОГЕНЕЗ,
КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ**

14.01.14 – ендокринологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ-2020

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Науковий консультант

доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАН України,
академік НАМН України

Тронько Микола Дмитрович,
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України», директор Інституту

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України

Власенко Марина Володимирівна,
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова, завідувачка кафедри ендокринології

доктор медичних наук, професор

Урбанович Аліна Мечиславівна,
Львівський національний медичний університет
ім. Данила Галицького, завідувачка кафедри ендокринології

доктор медичних наук, професор

Григор'єва Наталія Вікторівна,
ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»,
провідний науковий співробітник відділу клінічної фізіології та
патології опорно-рухового апарату

Захист відбудеться « 24 » листопада 2020 року о 13:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.558.01 у ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за адресою: 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69.

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за адресою: 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69.

Автореферат розісланий « 23 » жовтня 2020 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат біологічних наук



І.В. Гончар

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. 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 (Schett G. et al., 2013; Larkin M. et al., 2014; Frey N. et al., 2016 та ін.). 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 даного 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 (Rahman M. et al., 2014; Williams M. et al., 2016; Magnusson K. et al., 2017), 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 (Masuko K. et al., 2015; Ribeiro M. et al. 2016; Majjad Y. et al., 2018). Ще й до теперішнього часу існують суперечливі дані стосовно можливого впливу ЦД на структуру суглобів (Tat S. et al., 2009; Sellam J., Berenbaum F., 2013). Лише дослідження останніх років переконливо показали вплив гіперглікемії, інших метаболічних чинників (гіперурікемії, дисліпідемії та ін.) та гормонів (інсуліну, лептину, резистину, остеокальцину, адипонектину та ін.) на розвиток суглобових уражень у хворих на ЦД (Takeda S., Eleftheriou F., Levasseur R., 2002; Hamrick M.W. et al., 2010; Kirkman S.M., Courties A., 2016, Wang J., 2016).

У загальній популяції дегенеративно-дистрофічні ураження суглобів розвиваються переважно у хворих старших за 60 років (Pietschmann P., 2012; Rautenstrauch J., Betteridge N., 2014; Kloppenburg M., Berenbaum F., 2020). Проте на тлі ЦД зміни в суглобах фіксуються значно раніше і можуть діагностуватися навіть у молодих людей (Louati K. et al., 2015; Rehling T., 2019; Ghosal S., Ghosal A., 2020). ДА являють собою дегенеративний процес, що залучає хрящ, синовіальну 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 (King K.B., Rosenthal A., 2015; Malemud C., 2015; Ribeiro M. et al., 2016) Зміни в хрящі безпосередньо пов'язані зі змінами метаболізму в хондроцитах. Адже, єдиним енергетичним субстратом для хондроцитів є виключно анаеробно метаболізована глюкоза (Berenbaum F., 2012). 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 (Rosa S. et al., 2011; Laiguillon M.C. et al., 2015). 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 ремодуючих процесів та дегенерації хрящової тканини. Гіперглікемія через активацію поліолового шляху метаболізму глюкози та неферментативного глікозування білків може спричинити ушкодження м'язів та періартикулярних тканин (Scully S. et al. 2001; King K., Rosenthal A. 2015; Wang J., Wang G., Sun G., 2016). 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 (Acharya C. et al., 2014; Hosnijeh, F. et al., 2016; Firner, S. et al., 2020). 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 (Reijman M. et al., 2004; Watt F., 2018) 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 (Ma Y. et al., 2017; Majjad A. et al., 2018). Але останніми роками опубліковано все більше праць, які доводять, що в патологічний процес залучені всі структури суглоба – хрящ, синовіальна рідина, субхондральна кістка (Eymard F. et al., 2015; Watt F.E. et al., 2018).

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» (2003-2005 рр., номер держреєстрації 0103U000806); «Вивчити патофізіологічні особливості хронічних ускладнень цукрового діабету 1 та 2 типу і розробити дифереційовані 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 ІЛ-6R), фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП-альфа), остеопротегерин (OPG).

5. Дослідити вміст оліgomатриксного 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. 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 активацією 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, ІЛ-6 та ОРГ, 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 ОРГ; 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 діабетосоційованими остеоартритами. Установлено, що у хворих на ЦД 1 та 2 типу з артропатіями підвищені показники, які віддзеркалюють виключно катаболічні процеси в сполучній тканині – колагеназа 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 діабетичними артропатіями було визначено рівень СОМР – біохімічного показника, який відображає порушення цілісності хряща. Середні показники СОМР достовірно збільшувалися з прогресуванням ураження та кількістю задіяних у запальний процес суглобів. Установлено пряму кореляційну залежність між наявністю артропатії та рівнем СОМР. Ми довели, що однією з основних мішеней при розвитку діабетичних артропатій є саме хрящ, а СОМР може бути використаний як біохімічний маркер деструкції хряща та відображення клінічної активності артропатії.

Вперше у хворих з діабетосоційованими 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 наведені 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/м² для хворих на ЦД 1 типу та 27,9 кг/м² – 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 СОМР, 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 гіперурикемія – 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 лікуванні діабетичної артропатії є ефективним, але потребує корекції цукрознижувальної терапії протягом усього курсу приймання цієї групи препаратів.

В комплексну терапію ДО слід включати активні метаболіти вітаміну 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 удосконаленню 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 Єфімов А.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 – відділу репродуктивної ендокринології (зав. відділом – д.м.н. Лучицький Е.В.); відділення функціональної діагностики та клініко-діагностичної 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 відібрала хворих і розподілила 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-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні принципи діагностики, профілактики та лікування захворювань кістково-м'язової системи в людей різного віку (Київ, 20-22 жовтня, 2004., форма участі – усна доповідь); Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі «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-практичній конференції «Сучасні методи діагностики та лікування цукрового діабету (Київ, 25 листопада 2011, форма участі – усна доповідь); Міжнародному Медичному форумі, Науково-практичній конференції «Цукровий діабет. Актуальні проблеми діабетології» (Київ, 25-27 вересня 2012, форма участі – усна доповідь); Науково-практичній 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 з'їзді ендокринологів (Харків, 2019); 55 конгресі 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.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 45 наукових праць, у тому числі 24 статті у фахових наукових виданнях, затверджених МОН України (з них – 3 статті в іноземних виданнях та 16 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.

Обсяг і структура 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 сторінку. Робота ілюстрована 111 таблицями та 53 рисунками. Список використаних джерел містить 553 найменування, з них 221 кирилицею та 332 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Клінічна характеристика обстежених та методи дослідження. У дослідження було включено 556 пацієнтів (261 чоловіка та 295 жінок), хворих на ЦД 1 та 2 типів. 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), які проходили стаціонарне та амбулаторне обстеження в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

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. У групу хворих з 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. Основна група була також поділена за стадіями артропатії.

Протягом дослідження дотримувалися принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), GCP (1996 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Усі обстежені особи власноруч і добровільно підписали інформовану згоду про участь у дослідженні згідно з протоколом, затвердженим Комісією з питань біоетики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Перед проведенням діагностичних та лікувальних процедур усі пацієнти були поінформовані про мету, технологію виконання, ефекти та можливі ускладнення, вони дали письмову згоду на участь. Усі обстеження та лікувальні призначення проводилися згідно з рекомендаціями виробників діагностичних тест-систем та фармакологічних продуктів.

Пацієнтам проводили загальноклінічні обстеження – збирання скарг та анамнезу, фізикальне обстеження з вимірюванням антропометричних показників (зріст, маса тіла, обвід талії, визначення індексу маси тіла (ІМТ), вимірювання артеріального тиску. Для оцінювання основних ускладнень ЦД виконували обов'язковий огляд офтальмологом та невропатологом. У комплекс досліджень також входили традиційні клінічні тести дослідження (біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові, сечі, визначення мікроальбумінурії та добової протеїнурії, глікемічний профіль, глікований гемоглобін (HbA1c).

Рівень інсуліну в плазмі визначали натще імуноферментним методом з використанням наборів «Diacclone» (Франція). Для оцінювання чутливості до інсуліну розраховували індекс інсулінорезистентності HOMAIR. Рівень лептину та 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). Концентрацію різних видів цитокінів (ІЛ-1 α , ІЛ-6, ФНП-альфа, SR ІЛ-6, остеопротегерину) в периферійній крові вивчали імуноферментним методом ELISA з використанням спектрофотометра Star fax-3200, фірми «Star» (США) та набору реактивів фірми «Diacclone» (Франція). 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). Для визначення показників обміну сполучної тканини використовували біохімічні методики: активність колагенази визначали за методом Lindy S., Halme J.; ГАГ в сироватці крові – орціновим методом за Кляцкін С.А. та Ліфшиц Р.І.; фракції гідроксипроліну з сироватки крові виділяли за Frey S., а гідроксипролін у них визначали за методом Stegemann H.; активність гіалуронідази – за методом Приваленко М.Н. і Віхан І.В.

Основними клінічними проявами для встановлення діагнозу діабетасоційований остеоартрит слугували: ниючий біль у суглобах, інтенсивність якого підвищується при фізичних навантаженнях; зменшення обсягу руху

суглобів; хрускіт при рухах у суглобах; відчуття скутості під час відпочинку, ранкова скутість суглобів. Вираженість болю оцінювали за 10 сантиметровою візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Альгофункціональний індекс Лекена включав оцінювання болю у стані спокою та при ходьбі. Визначали індекс WOMAC (Western Ontario and McMAster Universities Osteoarthritis Index), який характеризує вираженість больового синдрому, скутість і функціональну активність. Наявність та ступінь вираженості діабетичної артропатії оцінювали за методикою та класифікацією A. Rosenbloom (1982), за якою виділяли три ступені: 1-ий ступінь (легкий) – характеризується порушенням обсягу рухів 1 чи 2 проксимальних міжфалангових, 1-го великого суглоба або тільки двобічним обмеженням рухливості метакарпальнофалангових суглобів; 2-ий ступінь (помірний) – проявляється порушенням обсягу рухів 3-х і більше проксимальних міжфалангових суглобів або двобічним обмеженням рухливості метакарпальнофалангових та одного з великих суглобів; 3-ій ступінь (тяжкий) – характеризується явною деформацією кисті, наявністю контрактури Дюпюїтрена, поєднанням контрактур кистей рук з ураженням шийного відділу хребта чи великих суглобів.

Залежно від кількості уражених суглобів діабетасоційований остеоартрит класифікували як локалізований (моноартрит), олігоартрит (уражалися дві групи суглобів) та поліартрит (більше трьох груп суглобів). Наявність змін у суглобах було підтверджено інструментальними методами: оглядовою рентгенографією суглобів або УЗД суглобів. Ультразвукове дослідження колінних суглобів виконували на ультразвуковому медичному сканері Toshiba Nemio, за допомогою лінійного датчика частотою 7,5-12 МГц.

За допомогою радіонуклідного методу, який включав ангіографію та сцинтиграфію, визначали стан артеріального та венозного кровотоку, наявність запальних процесів у колінних та гомілковоступневих суглобах у хворих на ЦД 1 та 2 типів. Дослідження виконували на сцинтиляційній томографічній гама-камері ГК С301ТСКТБ «Оризон» з низькоенергетичним коліматором загального призначення. після внутрішньовенного введення болюсним методом ^{370}Mg $^{99\text{mTc}}$ -пертехнетату в об'ємі 0,8-1,0 мл виробництва фірми Polatom (Польща). Дані записували за допомогою програми Antics для збирання радіодіагностичної інформації, яку потім оброблювали за допомогою програмного пакета Spect Works.

Запропоновано схему та оцінено клінічну ефективність нестероїдного протизапального засобу у хворих на ДО. Особливістю застосування стало призначення диклофенаку натрію коротким курсом, застосовуючи ін'єкційні та таблетовані форми – протягом 5 діб хворі отримували диклофенак натрію в ін'єкціях – по 2 мл (75 мг) внутрішньом'язово 1 раз на добу, потім по 50 мг (по 1 таблетці) 2 рази на добу протягом 10 діб; комбінованого хондропротектору (у складі 375 мг глюкозаміну гідрохлориду та 265 мг хондроїтин сульфату), який призначали по 2 капсули двічі на добу протягом 6 тижнів; активного метаболіту вітаміну D (альфакальцидол 0,25 мг), який призначався по 1 таблетці – 2 рази на добу 12 тижнів. Функціональні можливості хворого (Індекс Лекена), динаміку інтенсивності больового синдрому (Шкала Huskisson та ВАШ), динаміку рівня глікемії та наявність побічних ефектів визначали до та після курсу лікування.

Для статистичного оброблення результатів роботи використовували методи описового статистичного аналізу, непараметричні та параметричні методи. 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 (χ^2). Для аналізу даних також застосовували дисперсійний (ANOVA) аналіз з апостеріорним оцінюванням за критерієм Бонфероні; 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 $p < 0,05$. Дизайн дослідження представлений на рис. 1.



Рис. 1. Дизайн дослідження згідно з поставленими завданнями.

Результати дослідження та їх обговорення. За даними проведених нами клінічних та інструментальних досліджень, діабетичні артропатії виявляються з

високою частотою як при ЦД 1, так і при ЦД 2 типу. Так, ДО діагностований у 426 осіб (195 чоловіків та 231 жінка) – у 76,6% хворих обох типів. Це достатньо високий відсоток виявлення ураження суглобів у хворих на ЦД. За дослідженнями інших авторів, дані про поширення артропатії достатньо варіабельні – від 10 до 75% (Yan W., Li X., 2013; Majjad Y. et al., 2018). Можливо, це пов'язано з тим, що діабетична артропатія тривалий час протікає безсимптомно, і лише з часом, при прогресуванні виражених органічних змін у суглобах з'являються клінічні прояви захворювання. У 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. Необхідно зазначити, що у хворих на ЦД обох типів однаково високий відсоток ДА. У групі хворих на ЦД 1 типу артропатія була діагностована 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 виявлено у 30,8% хворих на ЦД 1 типу і лише у 22,8% пацієнтів з ЦД 2 типу. Тобто навіть при скрупульозному детальному обстеженні хворих ураження суглобів на етапі патологічних змін в одній групі суглобів вдається виявити вкрай рідко. Аналізуючи локалізацію задіяних у патологічний процес суглобів ми виявили, 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. У хворих на ЦД 1 типу цю особливість описано досить давно (Rosenbloom A., 1981), діабетична хайропатія – специфічне ускладнення ЦД 1 типу. А що стосується хворих на ЦД 2 типу, то вважалося, що в патологічний процес, в основному, задіяні великі опорні суглоби (Hordon L., 2017). І тільки дослідження останніх років довели (Louati K. et al., 2015; Magnusson K. et al., 2015; Frey N. et al., 2016; Alenazi A. et al., 2019; Gokcen N. et al., 2019), що ураження саме суглобів верхніх кінцівок є також патогномонічне і для хворих на ЦД 2 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 незначній 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 ($t=4,88$, $p\leq 0,001$). 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, за даними різних авторів, становить до 45-55% (Schett G. et al., 2013; Courties A., Sellam J., 2016).

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 HbA_{1c},

ІМТ та тривалість основного захворювання (табл. 1). Проведення ROC аналізу дало змогу визначити, що у групі пацієнтів з ЦД 1 типу ймовірність розвитку артропатії підвищується у віці понад 35 років, рівні HbA1c більше ніж 8,0%, ІМТ вище за 25,0 кг/м² 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). При наявності ЦД 2 типу ймовірність розвитку артропатії підвищується у віці пацієнтів старше 61 року, рівні HbA1c більше за 8,2%, ІМТ вище за 27,9 кг/м² 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). Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що модифікованими чинниками розвитку артропатії є рівень HbA1c та підвищення індексу маси тіла. Розроблення заходів профілактики розвитку артропатії пацієнтам з ЦД повинні ґрунтуватися 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/м² для пацієнтів з ЦД 1 типу і 27,8 кг/м² для пацієнтів з ЦД 2 типу.

Таблиця 1

Критерії підвищення ймовірності розвитку артропатії у хворих на ЦД 1 (n= 145) та ЦД 2 (n= 241) типу

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, кг/м ²	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, роки	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.

Оскільки, достеменно відомо, що ДА є пізнім ускладненням ЦД, і переважна більшість дослідників схиляється до того, що остеоартропатії розвиваються на тлі інших ускладнень ЦД, ми проаналізували зв'язок артропатії з іншими ускладненнями ЦД – полінейропатіями, ангіопатіями нижніх кінцівок, ретинопатіями, нефропатіями. При цьому ми встановили, що з підвищенням стадії артропатії підвищується стадія інших ускладнень (p<0,001). Найбільші коефіцієнти кореляції виявлено 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 типів).

У результаті проведеного 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 збільшуються вдвічі та при наявності ретинопатії в 2,5 раза. Зв'язок саме полінейропатії та ретинопатії із захворюваннями суглобів у хворих на ЦД був відмічений і в інших дослідженнях (Bloomgarden Z., 2017). Також ми встановили, що чим більшу кількість діабетичних ускладнень діагностовано у пацієнта, тим вища ймовірність розвитку артропатії. У пацієнтів з ЦД 1 типу ймовірність розвитку ураження суглобів вища в 37,0 разів за наявності таких ускладнень, як ангіопатія, полінейропатія, ретинопатія та ураження нирок, ніж за наявності будь-яких трьох ускладнень з них, та в 22,0 рази вища за наявності 3-4 ускладнень, ніж при наявності 0-2 ускладнень. У пацієнтів з ЦД 2 типу ймовірність розвитку ураження суглобів вища в 27,8 раза при наявності таких ускладнень, як ангіопатія, полінейропатія, ретинопатія та ураження нирок, ніж за кількості ускладнень 0-2 (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів з цукровим діабетом за наявністю/відсутністю ураження суглобів та кількістю таких ускладнень як нефропатія, полінейропатія, ретинопатія, ангіопатія нижніх кінцівок

Тип ЦД	Кількість ускладнень	Артропатія		
		Дані	Відсутня	Наявна
1 тип ($\chi^2=78,0$; $p<0,001$)	0-2	Абс.	33	9
		%	78,6±6,3	21,4±6,3
	3	Абс.	19	66
		%	22,3±4,5	77,7±4,5
	4	Абс.	7	90
		%	7,2±2,6	92,8±2,6
	Усього	Абс.	59	165
		%	26,3±2,9	73,7±2,9
2 тип ($\chi^2=104,8$; $p<0,001$)	0-2	Абс.	38	11
		%	77,5±6,0	22,5±6,0
	3	Абс.	11	104
		%	9,6±2,7	90,4±2,7
	4	Абс.	16	113
		%	12,4±2,9	87,6±2,9
	Усього	Абс.	65	228
		%	22,2±2,4	77,8±2,4
Уся вибірка	Абс.	124	393	
	%	24,0±1,9	76,0±1,9	

Таким чином, якщо пацієнт з ЦД має 3-4 ускладнення діабету, то необхідно проводити діагностику ураження суглобів у цих хворих, і з високою вірогідністю у пацієнта буде виявлено артропатію, навіть за умови відсутності клінічних ознак ураження суглобів.

На основі синтезу проведених досліджень впливу гормонального статусу пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів на розвиток артропатії можна зробити висновок, що найбільший вплив на розвиток патології суглобів у хворих на ЦД обох типів мали 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, так і у пацієнтів з ЦД 2 типу (табл. 3). Середній рівень С-пептиду вірогідно нижчий лише у групі пацієнтів з ЦД 2 типу ($p < 0,05$). Середній рівень остеокальцину за наявності артропатії був достовірно вищий тільки у пацієнтів з ЦД 1 типу ($p < 0,001$). Середній рівень кортизолу в усіх пацієнтів не залежно від типу діабету та наявності артропатії, статистично не відрізнявся.

Таблиця 3

Середній рівень гормонів у пацієнтів з цукровим діабетом за наявності/відсутності артропатії

Гормон	ЦД 1 типу, n=40				ЦД 2 типу, n=37			
	Відсутня ДА, n=10	Наявна ДА, n=30	t	p	Відсутня ДА, n=12	Наявна ДА, n=25	t	p
Інсулін, мкЕд/мл	5,5±0,7	8,9±0,3	5,1	0,001	6,4±0,3	14,3±1,4	5,4	0,001
С-пепетид нг/л	2,6±0,5	2,2±0,5	0,5	0,591	6,4±1,2	3,8±0,6	2,2	0,031
Лептин, нг/мл	18,2±4,4	32,3±3,8	2,4	0,020	18,4±6,2	39,8±3,9	2,6	0,014
Остеокальцин нг/мл	11,7±1,8	25,5±3,2	3,8	0,001	19,4±1,3	19,4±1,4	0,01	0,998
Кортизол нмоль/л	427,6±45,7	461,5±41,5	0,5	0,632	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.

За допомогою логіт-регресійного аналізу окремо для пацієнтів з ЦД 1 і 2 типів встановлено, 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 (рис. 2). 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 хворих з артропатією при обох типах ЦД вірогідно підвищений рівень лептину. 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 (рис. 2). Ми виявили, що 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. Роль лептину в розвитку патології суглобів описано в багатьох дослідженнях, у тому числі останніми роками з'являлося все більше даних про роль цього гормону в розвитку діабетасоційованих остеоартритів.

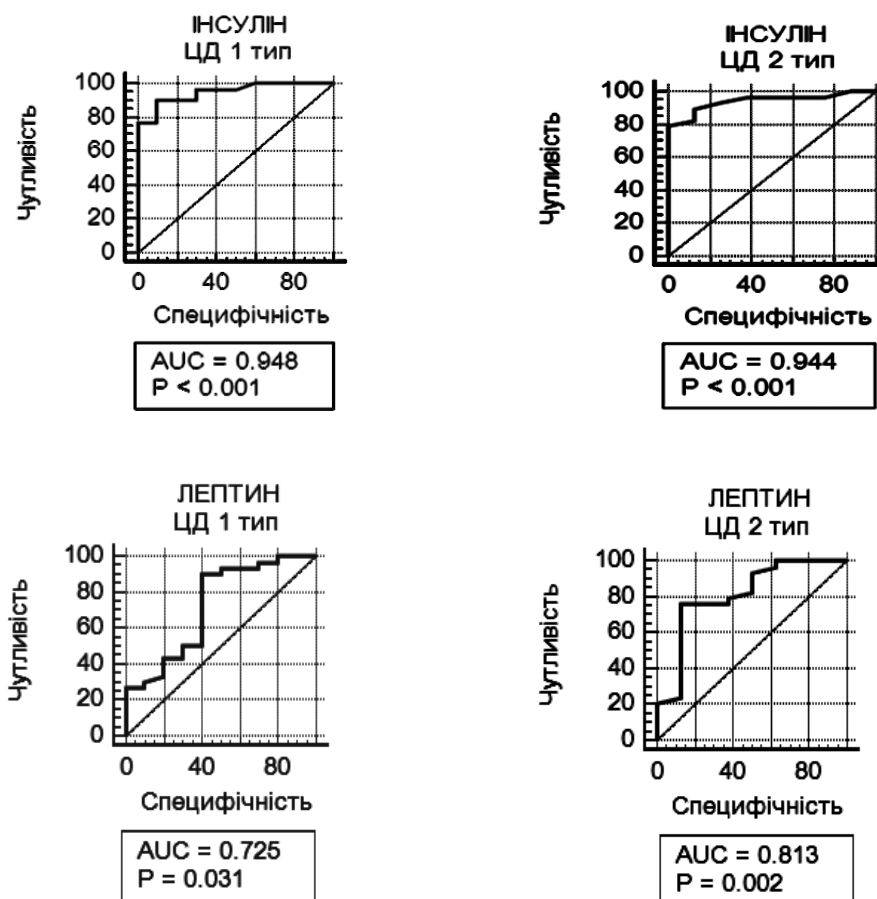


Рис. 2. Характеристики бінарної класифікації факторів (інсуліну та лептину) підвищення ймовірності розвитку артропатії за результатами проведення ROC аналізу.

Примітки: AUC – площа під ROC-кривою; p – статистична значимість різниці показників між групами.

Хондроцити мають рецептори не тільки до інсуліну, а й до лептину, які під його дією синтезують прозапальні медіатори, а ті, в свою чергу, активують металопртеази, в тому числі колагенази, які призводить до ураження

структурних елементів суглоба (Каратеев А.Е., Лиля А.М., 2018; Veronese N. et al., 2019). Було доведено, що прямий вплив лептину на хондроцити реалізується синергічно разом з ІФН- γ і ІЛ-1 β шляхом активації синтезу оксиду азоту, який індукує широкий спектр цитокінів, сприяючи активації металопротеаз та апоптозу хондроцитів (Shikhman A.R. et al., 2011; Scanzello C.R., 2017; Sabah A. et al., 2018). Установлено, що здатність підвищувати продукцію прозапальних цитокінів лептином реалізується через активізацію NF- κ B (Simopoulou T. et al., 2007; Yan M. et al., 2018). Ці дані підтверджують думку, що лептин виступає сам у 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 (Uradhuay J., Farr O., Mantzoros C., 2015; Mainard D et al., 2018). 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 (Gómez R. et al., 2011; Ribeiro M. et al., 2016).

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, що у хворих на ЦД 1 типу спостерігається значне підвищення його рівня вже на початковій – 1-й стадії артропатії. Збільшення середнього рівня остеокальцину у хворих на ЦД 1 типу 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 саме зміни в субхондральній кістці, а як наслідок цього, вже вторинно вражається хрящ (Shimizu S. et al., 2007; Enikő C. et al., 2014; Кабалык М.А., 2017).

При аналізі рівня С-пептиду в сироватці крові було встановлено, що у хворих на ЦД 2 типу з артропатіями він був вірогідно знижений. 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 (Vasic D. Walcher D., 2012; Alenazi A. et al., 2020).

Ключову роль у процесі деградації хряща відіграють прозапальні цитокіни, які синтезуються і впливають на більшість клітин-мішеней, що знаходяться в суглобі, вже на самій ранній стадії запалення (Кароор М., 2011; Wojdasiewicz P., Poniatowski L., Szukiewicz D., 2014; Mabey T., Honsawek S., 2015). Було встановлено вірогідне підвищення ІЛ-6, ФНП-альфа та OPG у хворих на ЦД 1 та 2 типів з артропатіями (табл. 4). У пацієнтів з ЦД 1 типу середній рівень показника ІЛ-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 ІЛ-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.

Таблиця 4

Середній рівень цитокінів(пг/мл) у пацієнтів з цукровим діабетом при наявності/відсутності артропатії

Цитокін	ЦД 1 типу, n=61				ЦД 2 типу, n=57			
	Відсутня ДА, n=15	Наявна ДА, n=46	t	p	Відсутня ДА, n=13	Наявна ДА, n=44	t	p
ФНП-альфа, пг/мл	12,1±1,3	22,0±1,4	5,2	0,001	13,6±0,5	24,8±1,5	7,3	0,001
IL-1, пг/мл	13,6±2,3	11,5±0,6	0,9	0,433	10,5±0,4	12,1±1,0	1,6	0,127
IL-6, пг/мл	17,4±3,3	36,4±0,7	5,6	0,001	13,5±2,7	38,1±2,0	7,3	0,001
S IL-6R, пг/мл	294,6±31,3	333,4±17,6	1,1	0,317	365,0±54,2	354,1±25,2	1,3	0,252
Остеопротегерин, пг/мл	8,7±0,8	23,9±2,2	6,6	0,001	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.

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 остеопротегерину вірогідно зростає 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 S IL-6R у якості незалежних змінних та наявності/відсутності артропатії у якості незалежної змінної отримати не вдалося.

Ми дослідили один із сучасних біохімічних маркерів деградації хряща СОМР у хворих з діабетасоційованими остеоартритами, оскільки чітко встановлено, що його рівень є одним із ранніх методів діагностики хрящової деструкції, і саме він є одним із найбільш чутливих, оскільки вже чітко показано, що підвищення його концентрації в сироватці крові передуює рентгенологічним змінам суглобів (Hoch J. et al., 2011; Нао Н. et al., 2019). За нашими даними, підвищення вмісту в сироватці крові СОМР виявлено у хворих з артропатіями при ЦД обох типів (t=7,1, p=0,001; t=5,7, p=0,001 відповідно). Підвищення рівня СОМР у цієї категорії хворих свідчить про порушення ремоделювання хрящової

тканини з превалюванням процесів деградації. Установлено, що процес руйнування підвищується зі збільшенням стадії артропатії (рис. 3) та збільшенням кількості суглобів, задіяних у патологічний процес. Збільшення рівня маркера 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 WOMAC ($r=0,88$, $p=0,001$). Таким чином, підвищення рівня СОМР у хворих з артропатіями при ЦД обох типів свідчить про руйнування хряща, а його рівень відображає вираженість клінічних симптомів діабетасоційованих остеоартритів. СОМР може бути використаний як біохімічний маркер деструкції хряща у хворих на ЦД, а його рівень є відображенням клінічної активності артропатії.

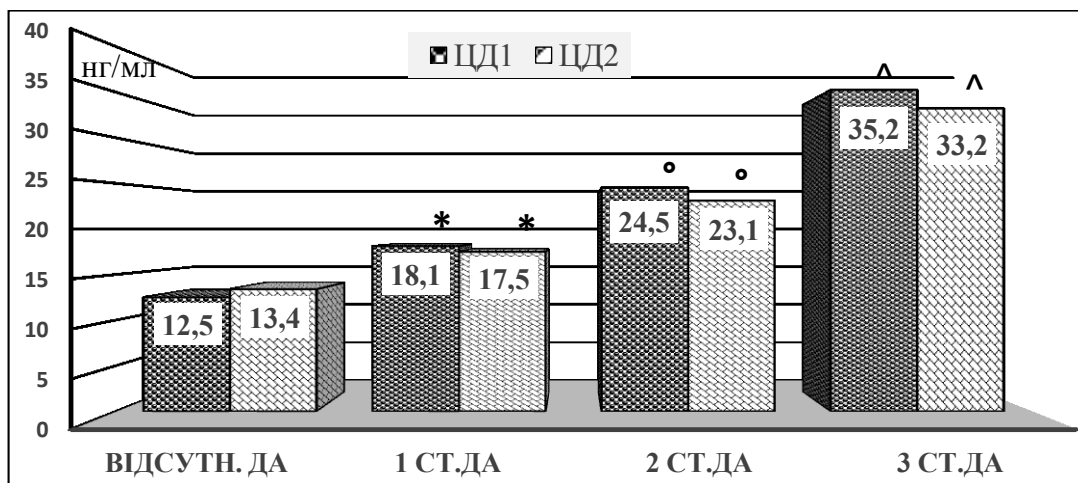


Рис. 3. Рівень СОМР у хворих на ЦД 1 (n=42) та ЦД 2 (n=45) типів з різними стадіями артропатії, нг/мл.

Примітки: * – $p < 0,05$, 01 – порівняння між показниками груп з відсутністю артропатії та груп з артропатією 1 стадії; ° – $p < 0,05$ – 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.

Ми також вивчили показники, що відображають синтетичну й катаболічну фази метаболізму основних компонентів сполучної тканини – колагену і ГАГ. Достовірні зміни у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів на тлі артропатій були виявлені стосовно таких показників: колагенази та вільного гідроксипроліну (табл. 5). Особливістю обміну колагену є те, що в процес його біосинтезу включається пролін, гідроксилювання якого відбувається всередині фібробласта (Scully S. et al., 2001; Sabah A. et al., 2018). Тому поява гідроксипроліну в сироватці крові є результатом катаболічних процесів у сполучній тканині і може відобразити ступінь активності цього процесу. Ремоделювання (тобто деградація або протеоліз) колагенових волокон внутрішньоклітинного матриксу хрящової і

кісткової тканини відбувається за допомогою матриксних металопротеїназ (ММП-колагеназ) (Яцишин Р., Сухоробська М., 2015; Berenbaum F., 2012; Watt F. et al., 2018). Саме підвищена активність ММП лежить в основі патогенезу остеоартриту, що підтверджують і отримані нами дані. При ЦД 1 типу за наявності артропатії рівень колагенази вищий на 16,6%, ніж за її відсутності. Аналогічне значення показника при ЦД 2 типу – 17,1%. Виявлено прямий кореляційний зв'язок показників остеокальцину і колагенази для жінок з ЦД 1 типу ($r=0,48$; $p=0,026$). 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 (Поворознюк В.В., 2014; Журавльова Л., Олійник М., 2015; Головач І.Ю., 2017; Man GS, Mologhianu G., 2015; Sozen T. et al., 2018).

Таблиця 5

Середній рівень показників метаболізму сполучної тканини у пацієнтів з цукровим діабетом за наявності/відсутності артропатії

Показник	ЦД 1 типу, n=40				ЦД 2 типу, n=37			
	Відсутня ДА, n=16	Наявна ДА, n=24	t	p	Відсутня ДА, n=12	Наявна ДА, n=25	t	p
Колагеназа, мкмоль/л.год	3,9±0,1	4,9±0,2	3,7	0,001	3,9±0,2	4,5±0,2	2,1	0,046
Гідроксипролін вільний, мкмоль/л	7,2±0,2	7,8±0,2	2,7	0,010	7,0±0,3	7,8±0,2	2,6	0,014
Гідроксипролін зв'язаний, мкмоль/л	12,5±0,2	12,8±0,1	1,3	0,203	12,4±0,3	12,7±0,2	1,1	0,269
ГАГ, г/л	0,056±0,003	0,061±0,003	1,4	0,166	0,055±0,003	0,057±0,003	0,5	0,597
Гіалуронідаза мкмоль/л.год	226,8±2,1	228,8±1,3	0,9	0,397	223,8±2,8	226,0±1,4	0,8	0,441

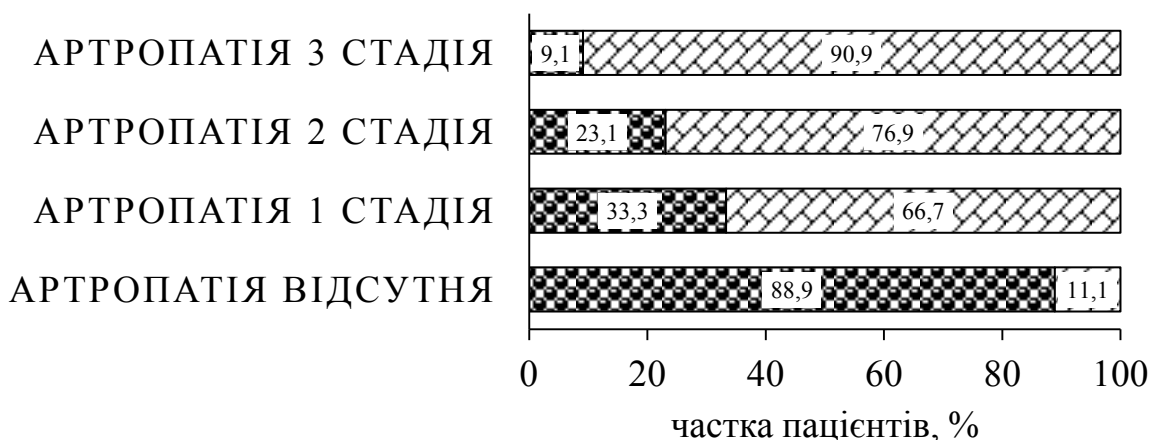
Примітка. p – статистична значимість різниці показників між групами з наявною та відсутньою артропатіями

На теперішній час відомо, що ревматологічні захворювання можуть часто супроводжувати ЦД як 1, так і 2 типу (Su C.C. et al., 2013; Rehling T. et al., 2019). Аутоімунна природа ревматичних захворювань та ЦД 1 типу обумовлює їх патогенетичну спільність та часту коморбідність (Su C.C. et al., 2013). 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 умовах підвищеного рівня глюкози (Radwan R. et al., 2017; Williams M. al., 2016; Pozzobon D. et al., 2019). 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 артрити:

PTPN22, TNFAIP3, CTLA4 (Su C. et al., 2013; Lu M., Yan S., Yin W., 2014; Rehling T. et al., 2019).

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 $88,9\pm 10,5\%$ хворих без артропатії тест на СРБ дав негативний результат, в той час як у $80,0\pm 6,3\%$ хворих з артропатіями тест був позитивний. Детальнішим аналізом визначено, що частка хворих з позитивним тестом на СРБ зростає з прогресуванням артропатії ($r=0,51$; $p<0,001$). 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 (рис. 4). 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.

ЦД 2 ТИПУ (N=49)



- ▣ Негативний тест на С-реактивний білок
- ▨ Позитивний тест на С-реактивний білок

Рис. 4. Розподіл хворих на ЦД 2 типу за результатами тесту на СРБ та стадіями артропатії, %.

Хоча зв'язок гіперурикемії з розвитком патології суглобів відомий давно, результати епідеміологічних досліджень у хворих на ЦД 1 та 2 типів стосовно ролі сечової кислоти в розвитку артропатій до теперішнього часу неоднозначні (Kodama S. et al., 2009; Kim S. et al., 2015; 2016; Kumar R. et al., 2019).

Ми детально порівняли наявність ураження суглобів у хворих на ЦД 1 та 2 типів з безсимптомною гіперурикемією. Порушення пуринового обміну у вигляді гіперурикемії спостерігалось у 27% обстежених хворих на ЦД 1 типу та 59% хворих на ЦД 2 типу. 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 на ЦД 1 типу сечова кислота не відіграє суттєвої ролі. У хворих на ЦД 1 типу з діабетичними артропатіями вірогідно вищими виявилися показники глюкози крові та HbA1c ($p < 0,01$). Це свідчить, про першочергову роль компенсації основного захворювання як протекторного фактору у розвитку ускладнень ЦД 1 типу, у тому числі і діабетичних артропатій. Рівень СК у осіб з артропатіями, хворими на ЦД 2 типу значно перевищував такий у осіб на ЦД 1 типу. При ЦД 2 типу 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 ($t=11,1$; $p=0,023$). Це свідчить про можливу роль сечової кислоти у розвитку патології суглобів у хворих на ЦД 2 типу. 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 інсулінорезистентності. У хворих на ЦД 2 типу з артропатією спостерігали більш глибокі зміни в ліпідному обміні, що виявлялося достовірно вищими рівнями загального холестерину, тригліцеридів на тлі безсимптомної гіперурикемії.

Таким чином, підвищений рівень сечової кислоти у хворих на ЦД 2 типу може слугувати діагностичним критерієм артропатії. При наявності безсимптомної гіперурикемії необхідно проводити діагностику патології суглобів у цієї категорії хворих.

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 в групі пацієнтів з ЦД 2 типу ($Q=8,3$; $p=0,139$) (рис. 5). При вивченні ефекту моделі фіксованого ефекту, визначено, що застосування оцінки показників метаболізму сполучної тканини згідно розрахованими критичними рівнями підвищує ймовірність прогнозування розвитку артропатії в 5,7 раза ($OR=5,66$; ДІ 2,53-12,09) у групі пацієнтів з ЦД 1 типу та у групі пацієнтів з ЦД 2 типу також в 5,7 раза ($OR=5,66$; ДІ 2,87-11,16). Таким чином, ми рекомендуємо застосовувати біохімічні маркери обміну сполучної тканини в комплексній діагностиці артропатій.

Переконливих ефективних способів ранньої діагностики уражень суглобів на тлі ЦД на сьогодні вкрай мало. Рентгенологічні зміни на ранніх стадіях хвороби відсутні, інші лабораторні тести неспецифічні і не завжди корелюють з активністю запального процесу (Шуба В., 2016; Rafaelani L. et al., 2013; Martel-Pelletier J. et al., 2019).

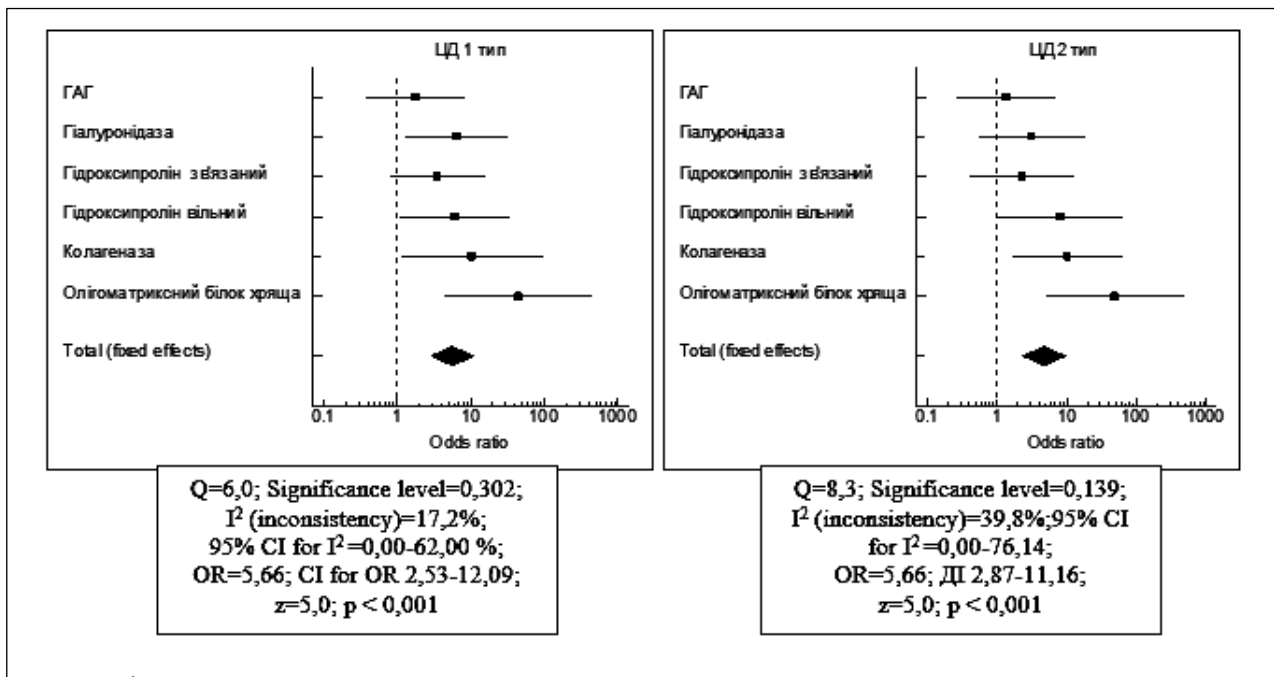


Рис. 5. Результати мета-аналізу ймовірності впливу показників метаболізму сполучної тканини на розвиток артропатії у пацієнтів з ЦД 1 та 2 типів у моделі з фіксованим ефектом впливу.

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 $I^2 < 25-75\%$ 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 відрізняються від одиниці; CI – довірчий інтервал.

Вперше хворим на ЦД з ураженнями суглобів нами була проведена радіонуклідна ангіосцинтиграфія. 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. Аналізом проведених досліджень встановлено, що у хворих на ЦД 1 типу з наявністю ДА в порівнянні з хворими на ЦД 1 типу без ураження суглобів відсутні зміни кровотоку в судинах великого і середнього калібру (середні показники часу повного кровотоку (ЧПК) та часу швидкого кровотоку (ЧШК) вірогідно не відрізнялись, $p > 0,05$), а також в артеріолах та капілярах нижніх кінцівок (вірогідної різниці середнього показника часу уповільненого кровотоку (ЧУК) не виявлено, $p > 0,05$), при наявності виражених порушень венозного відтоку (встановлено вірогідну різницю середніх величин показника ефективності венозного відтоку (ПЕВВ), $p < 0,001$). 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 (рис. 6, 7). Питання участі порушення венозного відтоку у формуванні та перебігу суглобового синдрому все ще залишається

дискутабельним. Але все більше з'являється робіт, які доводять, що саме зниження венного відтоку є однією з основних причин порушення кровопостачання суглоба, і саме з венним відтоком пов'язують наявність локального системного запалення та наявність периартикулярних змін в колінних суглобах (Щеглов Є. и др., 2013; Лесняк О. и др., 2017; Seah S. et al., 2012; Gunes S. et al., 2020). Крім того, встановлено наявність зв'язку між порушеннями в системі мікроциркуляції та венним відтоком з прогресуванням остеоартрозу (Findlay D., 2007; Arden N. et al., 2018).

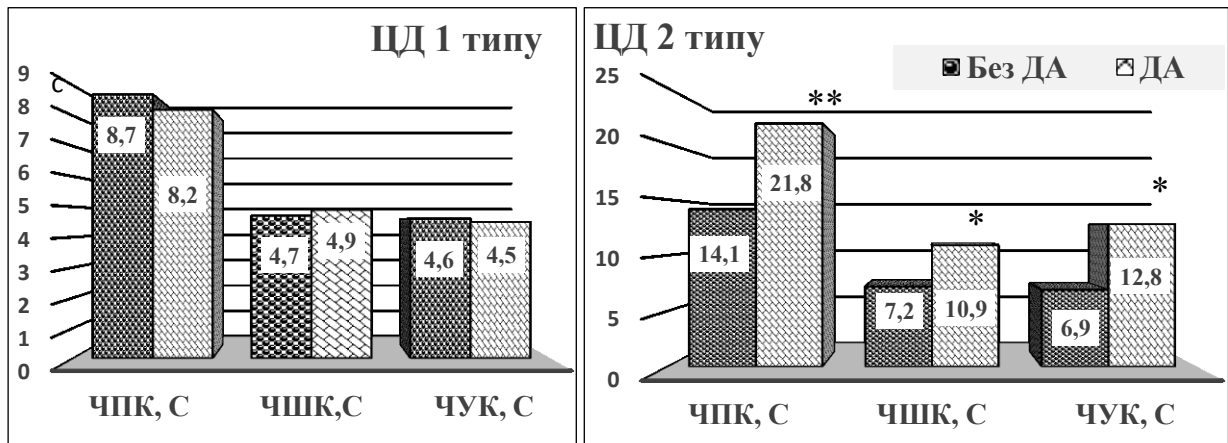


Рис. 6. Показники гемодинаміки колінних суглобів (артеріальний кровотік) у хворих на ЦД 1 (n=39) та 2 типу (n=51) з артропатіями.

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – порівняння між показниками груп з відсутністю артропатії та з артропатією.

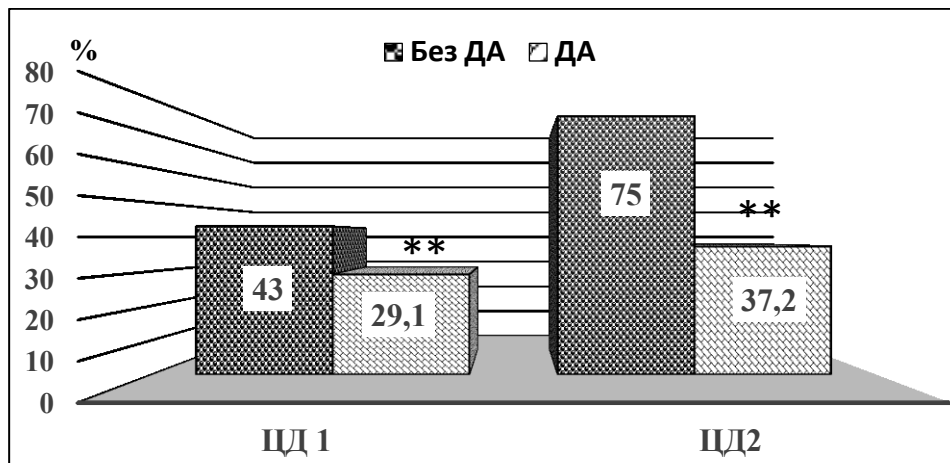


Рис. 7. Показники гемодинаміки колінних суглобів (венний відтік) у хворих на ЦД 1 (n=39) та 2 типу (n=51) з артропатіями, ПЕВВ, %.

Примітка. ** – $p < 0,001$ – порівняння між показниками груп з відсутністю артропатії та з артропатією.

При аналізі радіонуклідних показників остеосцинтиграфії колінних та гомілковоступневих суглобів у хворих на ЦД 1 та 2 типів встановлені односпрямовані зміни, а саме – вірогідне збільшення показників як середньої, так

і сумарної активності в кісткових структурах колінних та гомілковоступневих суглобах і 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 (Masaoka S., 2001; Kim J. et al., 2012; Shur N. et al., 2015) радіонуклідне дослідження опорно-рухового апарату в комплексі з загальноклінічними і рентгенологічними даними дає змогу розробити додаткові об'єктивні критерії для діагностики та диференціювання різних уражень опорно-рухового апарату, у тому числі суглобів при клінічно подібних варіантах їх перебігу та знизити кількість 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 типу може бути диференційним критерієм ДА у хворих на ЦД 1 та 2 типів.

Метою лікування хворих на діабетасоційований остеоартрит є зменшення вираженості больового синдрому та поліпшення функціональних можливостей суглоба. За останніми рекомендаціями (American College of Rheumatology, 2019), сучасні принципи лікування діабетичних артропатій ґрунтуються на застосуванні 2 основних груп лікарських препаратів: нестероїдних протизапальних засобів (НПЗП), та хондропротекторів. Ми вивчили ефективність 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, яке визначалося за індексом Лекена у балах показало 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 індексу Лекена зменшилися на 66,5%. Аналіз результатів показав вірогідне зниження больового синдрому через тиждень від початку лікування, виражений анагетичний ефект терапії зберігався і за 15 днів від її початку. Побічних реакцій, які потребували відміни препарату не відмічалось. 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 підніманні та спусканні по сходах та ін.) на 6 тижні лікування ($p < 0,005$). Так, у кінці лікування показники індексу 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 підвищення показників глюкози натще ($p < 0,05$) та після їжі ($p < 0,05$) вже на першому тижні лікування, що змусило підвищити дозу цукрознижувальних препаратів у хворих на ЦД на тлі прийому комбінованих хондропротекторів. Установлено, що доза як пероральних цукрознижувальних засобів, так і інсуліну має бути збільшена на весь термін лікування орієнтовно на 10%. Таким чином, при прийманні хондропротекторів необхідно контролювати цукор крові, у разі необхідності на період застосування хондропротекторів підвищувати дозу цукрознижувальних засобів. Доцільність використання хондропротекторів у хворих на ЦД, навіть за умов впливу на рівень глікемії, зумовлена тим, що навіть у хворих з вираженими стадіями ОА хондроцити зберігають здатність до синтезу 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 (Rovati L. et al., 2016; Roman-Blas J. et al., 2017; Gregori D. et al., 2018). Крім того, така терапія збільшує стійкість хондроцитів до негативного впливу як прозапальних цитокінів, так і більшості НПЗП, що мають хондронегативний вплив (Reginster J. et al., 2017; Sukhikh S., et al., 2020).

Порушення ремоделювання субхондральної кістки – один з механізмів виникнення остеоартриту. У більшості клінічних досліджень доведено зв'язок між низьким рівнем вітаміну D і вираженістю порушень при остеоартрозі (Garfinkel R. et al., 2017; Vaishya R. et al., 2017; Marks R. et al., 2018; Park S., 2019). Ми запропонували в комплексну терапію артропатій включити препарати вітаміну D та вивчили терапевтичну ефективність 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 лікуванні діабетичних артропатій.

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 розробили алгоритм діагностики (клінічної, біохімічної та інструментальної), патогенезу та лікування діабетичних артропатій залежно від типу ЦД, виділили основні диференційно-діагностичні критерії ДА у хворих на ЦД 1 та 2 типів (рис. 8).

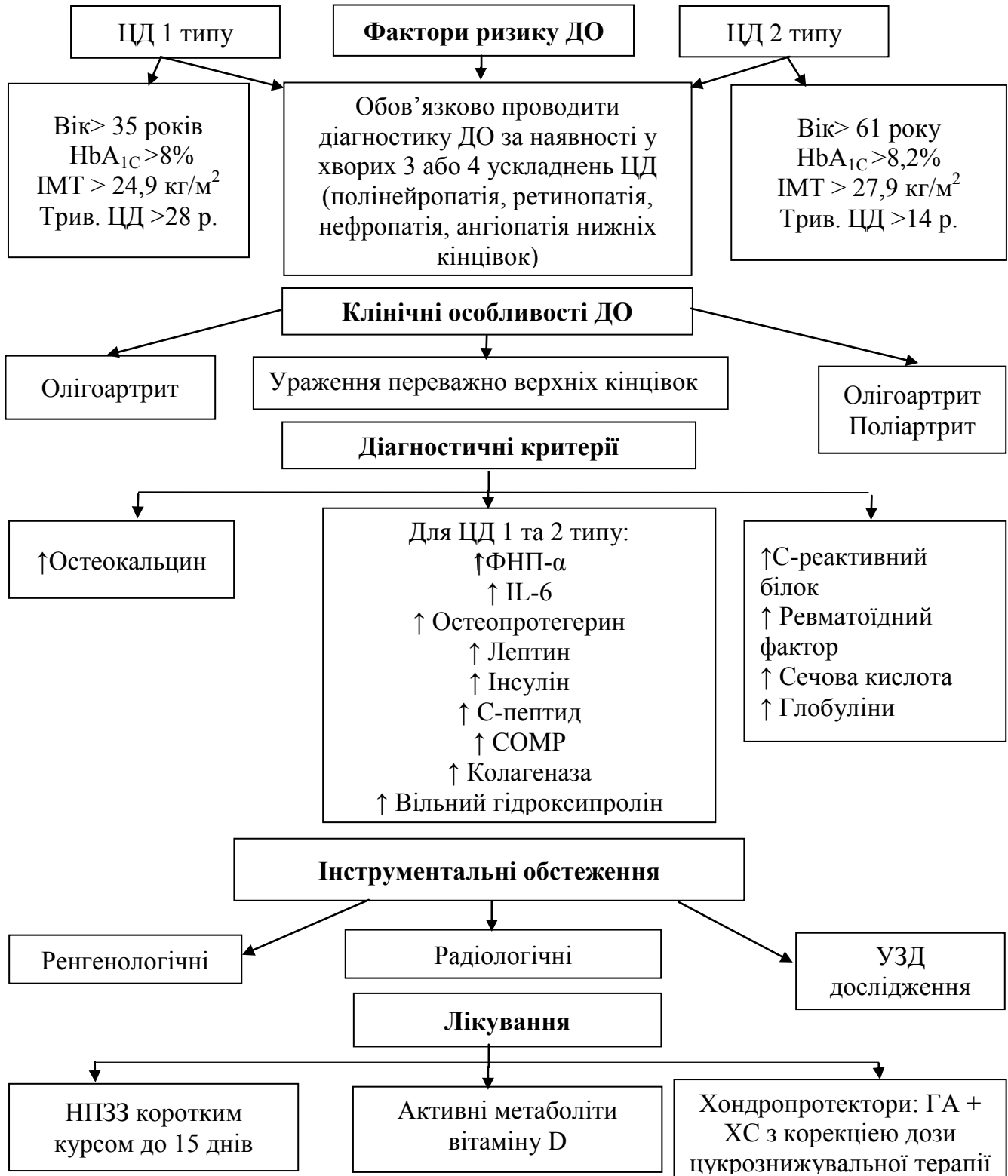


Рис. 8. Алгоритм діагностики та лікування ДО.

Завдяки нашому дослідженню зроблено 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.

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 HbA_{1c}, ІМТ та тривалість основного захворювання: для ЦД 1 типу – вік пацієнтів – старше 35 років, рівень HbA_{1c} – більше 8,0%, ІМТ – вище 25,0 кг/м² та тривалість цукрового діабету – більше 28 років; для ЦД 2 типу: вік хворих – старше 61 року, рівень HbA_{1c} – більше ніж 8,2%, ІМТ – 27,9 кг/м² та тривалість діабету – понад 14 років. Модифікуючими факторами розвитку артропатії для хворих на цукровий діабет обох типів є рівень HbA_{1c} 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: ІЛ-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 оліgomатриксного білка хряща (СОМР). Установлено пряму кореляційну залежність між наявністю артропатії та рівнем СОМР, індексом Лекена, шкалою ВАШ та WOMАК, що визначає діагностичну цінність СОМР 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 обґрунтованим 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 позитивний 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 , ІЛ-6, остеопротегерину, лептину, інсуліну, оліgomатриксного 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 ґрунтуватися на підтриманні оптимального для

компенсації цукрового діабету рівня глікованого гемоглобіну – менше 8% та індексу маси тіла не вище ніж 25,0 кг/м² для пацієнтів з ЦД 1 типу і 27,8 кг/м² для пацієнтів з ЦД 2 типу.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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.
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 arthropathy 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. Гіперурикемія – незалежний фактор прогресування хронічної хвороби нирок. Почка. 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 артропатіями. 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.

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

13. 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. Можаяєва. 2012;13(1):67-71 (*Особистий внесок – вивчення літератури за темою, участь в обстеженні хворих, узагальненні результатів обстеження та підготовці статті до друку*).

14. 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*).

15. Магомедов С., Лябах А.П., Орленко В.Л., Івченко 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*).

16. Орленко В.Л., Тронько М.Д. Клінічні та біохімічні маркери ураження суглобів у хворих на цукровий діабет. Запорізький 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*).

17. 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*).

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

19. Орленко В.Л., Тронько М.Д., Єлізарова 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*).

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

21. Орленко В.Л., Іваськіва К.Ю. Остеопротегерин як можливий маркер діабетасоційованого остеоартриту. «ScienceRise: 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*).

22. Орленко В.Л. Тронько М.Д., Єлізарова 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*).

23. 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*).

24. 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:

25. 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 тез до друку*).

26. 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*).

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

28. Орленко В.Л. Магомедов А.М., Єфімов 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*).

29. 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*).

30. 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*).

31. 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*).

32. Орленко В.Л., Павлюк С.Б. Застосування нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні діабетичних артропатій. В: Матеріали I 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*).

33. Орленко В.Л. Застосування нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні діабетичних артропатій Ендокринологія. Матеріали II 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*).

34. 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*).

35. 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.

36. 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.

37. 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 серпень 10.

Опубліковані праці, які додатково відображають наукові результати:

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

39. 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*).

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

41. 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*).

42. 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 (*Особистий внесок – вивчення літератури, участь в обстеженні хворих, аналізі результатів, проведенні статистичної обробки матеріалу, підготовка тез до друку*).

43. Орленко В.Л., Єфімов 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*).

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

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

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». – ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, 2020.

Робота присвячена вивченню механізмів розвитку та прогресування, особливостей клінічних проявів та факторів ризику ураження суглобів у хворих на цукровий діабет, розробці науково-обґрунтованих критеріїв діагностики та оптимізації лікування цієї категорії пацієнтів на підставі вивчення клінічних, біохімічних, імунологічних, гормональних показників та інструментальних

методів дослідження. Обстежено 556 пацієнтів на цукровий діабет 1 та 2 типів, серед яких 426 хворих мали діабетичну артропатію.

Визначено і обґрунтовано фактори ризику діабетасоційованих остеоартритів, наведені особливості фенотипічних проявів артропатій в залежності від типу цукрового діабету. Проведено комплексне вивчення гормонального статусу, цитокинових ланок імунорегуляції, біохімічних маркерів обміну сполучної тканини, ревматологічних показників у хворих з діабетасоційованими остеоартритами в залежності від ступеня тяжкості артропатії.

Розроблена та доведена ефективність комплексної терапії артропатій у хворих на ЦД з урахуванням метаболічних особливостей, наявності ускладнень ЦД та мінімізації ризиків виникнення побічних ефектів. Розроблений алгоритм діагностики, патогенезу та лікування діабетичних артропатій в залежності від типу ЦД.

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

АННОТАЦІЯ

Орленко В.Л. Диабетассоциированный остеоартрит: патогенез, клиника, диагностика, лечение. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.14 «Эндокринология». – ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев, 2020.

Работа посвящена изучению механизмов развития и прогрессирования, особенностей клинических проявлений и факторов риска поражений суставов у больных сахарным диабетом, разработке научно-обоснованных критериев диагностики и оптимизации лечения этой категории пациентов на основании изучения клинических, биохимических, иммунологических, гормональных показателей и инструментальных методов исследования. Обследовано 556 пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов, среди которых 426 больных имели диабетическую атропатию.

Определены и обоснованы факторы риска диабетассоциированных остеоартритов, приведены особенности фенотипических проявлений артропатии в зависимости от типа сахарного диабета. Проведено комплексное изучение гормонального статуса, цитокиновых звеньев иммунорегуляции, биохимических маркеров обмена соединительной ткани, ревматологических показателей у больных с диабетассоциированными остеоартритами в зависимости от степени тяжести артропатии.

Разработана и доказана эффективность комплексной терапии артропатии у больных СД с учетом метаболических особенностей, наличия осложнений СД и минимизации рисков возникновения побочных эффектов. Разработанный

алгоритм диагностики, патогенеза и лечения диабетических артропатий в зависимости от типа СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетассоциированный остеоартрит, суставы, артропатии, остеопротегерин, коллагеназа, хондропротекторы.

SUMMARY

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

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in the specialty 14.01.14 "Endocrinology". – State Institute "Institute of Endocrinology and Metabolism named after V.P. Komisarenko NAMS of Ukraine", Kyiv, 2020.

This work is devoted to the study of mechanisms of development and progression, features of clinical manifestations and risk factors of articular damage in patients with diabetes, development of scientifically-based criteria for diagnostics and optimization of treatment for this patients category, based on clinical, biochemical, immunological, hormonal indicators and instrumental methods. 556 patients with type 1 and 2 diabetes mellitus were examined, among which 426 patients had diabetic atropathy.

Both type 1 and type 2 diabetes are characterized by high comorbidity with joint diseases. Diabetic arthropathy was diagnosed in 74.5% of patients with type 1 diabetes and in 78.2% of patients with type 2 diabetes. Patients with diabetes mellitus of both types are characterized by symmetrical changes in the joints with lesions localized in the joints of the upper extremities. In patients with type 1 diabetes oligoarthritis is more common, while in patients with type 2 diabetes polyarthritis is more typical.

The most significant risk factors of the joint damage development have been identified. In patients with type 1 diabetes mellitus, the probability of developing arthropathy increases in patients older than 35 years, HbA1c levels greater than 8.0%, BMI higher than 25.0 kg/m² and duration of diabetes mellitus greater than 28 years. In the presence of type 2 diabetes, the risk of developing arthropathy increases in patients aged 61 years and older, HbA1c levels greater than 8.2%, BMI 27.9 kg/m² and above and the duration of diabetes more than 14 years. Modified factors of the development of arthropathy for patients with both types of diabetes are the level of HbA1c and BMI.

It was found that diabetic arthropathy is more likely to develop against the background of the following complications of diabetes: polyneuropathy, angiopathy of the lower extremities, retinopathy, nephropathy ($p < 0.001$), regardless of the type of diabetes. With increasing stage of atropathy, the severity of other complications increase ($p < 0.001$). The presence of all four studied complications among patients with type 1 diabetes mellitus increases the probability of developing joint damage by 12.1 times (OR=12.10; CI 4.00-36.58), and among patients with type 2 diabetes mellitus by 5.1 times (OR=5.05; CI 2.68-9.51) ($p < 0.001$).

The most important hormones that affect the development of diabetic arthropathy are insulin and leptin. Their probable level of hormones increase in patients with joint

lesions in both types of diabetes mellitus and the increase of their level depending on the severity of joint lesions was established. In patients with type 2 diabetes mellitus with arthropathies, a decrease of the level of C-peptide on the background of insulin resistance, and in patients with type 1 diabetes mellitus with arthropathies, osteocalcin was elevated, indicating impaired remodeling of subchondral bone tissue.

The development of joint damage in patients with diabetes of both types is accompanied by increasing levels of pro-inflammatory cytokines. The most sensitive for patients with diabetes and with joint damage are IL-6, TNF alpha, OPG

In patients with diabetic-associated osteoarthritis, a violation of cartilage remodeling with a predominance of degradation processes was detected, evidenced by a probable increase of oligomatrix cartilage protein (COMP) levels. Mean COMP rates are likely to increase with the progression of the lesion and the number of joints involved in the inflammatory process, reflecting the severity of the clinical symptoms of diabetes-associated osteoarthritis.

Patients with diabetes mellitus type 2 with arthropathy had a significantly higher isolated effect of the factor "arthropathy" and a direct relationship between the gradations of the indicator "uric acid" with the stages of arthropathy ($r=0.43$; $p=0.001$). It has been proven that asymptomatic hyperuricemia in patients with type 2 diabetes can be a diagnostic criterion for joint damage.

Patients with diabetes-associated osteoarthritis are characterized by catabolic phase activation of metabolism of the connective tissue main components, evidenced by a probable increase of collagenase and free hydroxyproline ($p<0,001$).

Carrying out radionuclide researches of hemodynamics at patients with a diabetes mellitus type 1 with arthropathies, compared with patients without joints damage - it was revealed, that there are no changes in a blood flow in big and average vessels caliber and also in arterioles and capillaries of lower extremities, impairing the expressed disturbances of venous outflow. For patients with diabetes mellitus type 2 with arthropathies, a significant slowing of the blood flow velocity in large and medium-sized vessels, as well as arterioles and capillaries was found, which is accompanied by impaired venous outflow.

The effectiveness of arthropathies complex therapy in patients with diabetes has been developed and proven, in the light of metabolic features, the presence of complications of diabetes and minimizing the risk of side effects. An algorithm for diagnosing the pathogenesis and treatment of diabetic arthropathy depending on the type of diabetes has been developed.

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

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВАШ	– візуальна аналогова шкала
ГАГ	– глікозаміноглікани
ДА	– діабетична артропатія
ДО	– діабетасоційований остеоартрит
ГАГ	– глікозаміноглікани
ІЛ-1	– інтерлейкін-1
ІЛ-6	– інтерлейкін-6
ІМТ	– індекс маси тіла
НПЗП	– нестероїдні протизапальні засоби
ОА	– остеоартрит
ПЕВВ	– показник ефективності венозного відтоку
РФ	– ревматоїдний фактор
СК	– сечова кислота
СРБ	– с-реактивний білок
СХК	– субхондральна кістка
УЗД	– ультразвукове дослідження
ХС	– хондроїтинсульфат
СОМР	– оліgomатриксний білок хряща
HbA1c	– глікований гемоглобін
НОМАІR	– гомеостатичний індекс інсулінорезистентності
S IL-6R	– рецептори до інтерлейкіну 6
ОРG	– оліgomатриксний білок хряща
ЧПК	– час повного кровотоку
ЧШК	– час швидкого кровотоку
ОР	– відношення шансів
χ^2	– Хі-квадрат