

**Підходи до розробки інтегральної терапії  
для лікування, профілактики та реабілітації онкологічних хворих**

**В.С. МОСИЕНКО, Л.К. КУРТСЕИТОВ, С.А. МИСЯК,  
А.Л. ГЕПКО, А.В. ШЕВЧЕНКО**

**Резюме.** У статті проаналізовані причини невдач в медицині і, зокрема, в онкології. Стаття присвячена аналізу нових експериментальних та клінічних даних у галузі онкології. Розглянуто особливості та перспективи інтегральної протипухлинної терапії, яка підвищує ефективність профілактичних, лікувальних і реабілітаційних заходів. Запропоновано новий підхід інтегральної терапії в лікуванні пухлинної хвороби.

**Ключові слова:** гомеостаз, адаптація, інтегральна терапія, лікування, профілактика, реабілітація, пухлинна хвороба.

**Approaches to the development of the integrated therapy  
for treatment, prevention and rehabilitation of the cancer patients**

**V. MOSIENKO, L. KURTSEITOV, S. MISYAK,  
A. GERKO, A. SHEVCHENKO**

**Summary.** The reasons of failures in medicine and particularly in oncology were analyzed in the article. The article is dedicated to the analysis of the new experimental and clinical data in oncology. The features and prospects for integrated, anti-tumor therapy, which increases the effectiveness of preventive, curative and rehabilitative measures, were considered. The new approach of the integrated therapy in the treatment of tumorous disease is offered.

**Keywords:** homeostasis, adaptation, integrative therapy, treatment, preventive, rehabilitation, tumorous disease.

**УДК 616.379-008.64+616.72-002-007.24]-036-092**

**Вплив цукрового діабету 2-го типу  
на клінічні прояви остеоартрозу**

**М.О. ОЛІЙНИК**

**Мета дослідження** – Вивчення впливу цукрового діабету (ЦД) 2-го типу на розвиток та прогресування остеоартрозу (ОА).

**Матеріали та методи.** Було обстежено 49 хворих (10 чоловік та 39 жінок) середнім віком ( $56,4 \pm 0,8$ ) років з ОА та при поєднанні ОА та ЦД 2-го типу.

**Результати та обговорення.** Встановлена більша виразність больового синдрому, а також вираженіше порушення функціональної активності в суглобах при поєднаному перебігу ОА та ЦД 2-го типу. Виявлені також особливості рентгенологічної картини у хворих з коморбідністю.

**Висновки.** Отримані дані дають можливість зробити висновки про вплив ЦД 2-го типу на прояви ОА у вигляді поглиблення дегенеративних змін в суглобі та погіршення перебігу ОА, що може негативно впливати на якість життя хворих.

**Ключові слова:** остеоартроз, цукровий діабет 2-го типу, больовий синдром.

Проблема остеоартрозу (ОА) на теперішній час є дуже актуальною. ОА характеризується хронічним перебігом з періодичними загостреннями і больовим синдромом різного ступеня виразності, призводить до деформації суглобів, втрати їх функції і погіршення якості життя хворих [4, 8]. Найчастіше це захворювання виявляють у людей середнього та похилого віку. Частота ОА збільшується у 2–10 разів за період від 30 до 65 років і продовжує зростати з віком. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), понад 40% осіб похилого віку страждають на ОА, до 80% хворих ОА мають обмеження руху різного ступеня, а 25% не мають можливості виконувати звичайні домашні справи [7].

У той же час цукровий діабет (ЦД) 2-го типу було визнано ВООЗ як неінфекційну епідемію. У зв'язку з цим у 2006 р. ухвалено резолюцію Організації Об'єднаних Націй про боротьбу з ЦД [9, 13]. Число хворих на ЦД 2-го типу зростає в усіх без винятку країнах світу, найчастіше – серед людей віком від 40 до 59 років. Кількість хворих у розвинутих країнах становить у середньому 2–4% загальної популяції. З віком частота ЦД 2-го типу зростає, досягаючи в осіб старших за 65 років 7–8% [2]. У ряді досліджень було визначено, що ОА досить часто поєднується з ЦД 2-го типу [11, 15]. При наявності ЦД 2-го типу ОА відносять до вторинної форми. Крім цього, деякі автори виділяють особливу форму ОА – діабет-індукований ОА [10]. Внаслідок високої глюкозотоксичності відбувається накопичення кінцевих продуктів гліколізу, активація оксидативного потенціалу на локальному рівні, а також розвиток низькорівневого запалення на організменному рівні [12]. Ці чинники обумовлюють аномальне ремоделювання кісткової, суглобової і синовіальної тканин, що обумовлює біохімічні зміни, які згодом трансформуються в клінічні прояви ОА. Діабетична нейропатія може бути одним з пошкоджуючих механізмів, що призводить до ураження периферичної нервової системи, обумовлюючи слабкість м'язів і нестабільність суглоба [14]. Єдиним енергетичним субстратом для хондроцитів при виключно анаеробному характері метаболізму є глюкоза. Відповідно, недостатнє надходження глюкози в хондроцити, в тому числі при ЦД 2-го типу та метаболічному синдромі теоретично неминуче повинно призводити до зниження інтенсивності синтетичних процесів та первинної дегенерації хрящової тканини. Ураження м'язів і периартикулярних тканин може відбуватися внаслідок гіперглікемії, яка активує поліоловий шлях метаболізму глюкози і нефермента-

тивну глікацію білків. Таким чином, при ЦД закладається біохімічна основа для формування самостійної клінічної картини ураження суглобів [5].

Вважається, що ЦД 2-го типу вносить клінічну картину ОА більшу виразність дегенерації хрящової тканини, посилює периартикулярний запальний процес та зумовлює зниження працездатності м'язів, що пов'язано з розвитком пізніх діабетичних ускладнень. Дані щодо частоти та виразності больового синдрому у хворих з поєднаним перебігом ОА та ЦД 2-го типу досить суперечливі [3, 6].

**Мета роботи** – вивчення впливу ЦД 2-го типу на розвиток та прогресування ОА.

### **Матеріали та методи**

В умовах ревматологічного та ендокринологічного відділень Комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня-центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» було обстежено 49 хворих – середній вік ( $56,4 \pm 0,8$ ) років. Хворі були поділені на 2 групи. 1-а група включала пацієнтів з клінічно вираженим та рентгенологічно підтвердженим ОА колінних суглобів без супутньої патології ( $n=21$ ), до другої групи були включені хворі на ОА у поєднанні з ЦД 2 типу ( $n=28$ ).

Обстеження хворих включало вимірювання антропометричних показників: зріст, маса тіла, окружність талії та стегон; обчислення індексу маси тіла (ІМТ) та співвідношення окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС).

Верифікацію патологічних станів здійснювали згідно з класифікаціями МКХ-10 та даними ВООЗ.

Діагноз ОА колінного суглобу встановлювали на основі діагностичних критеріїв американської коллегії ревматологів (ACR). (1991) [1]. Дослідження суглобів включало огляд, пальпацію, об'єктивну оцінку болі у спокої та при рухах за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Симптоми ОА оцінювали також за індексами Лекена та WOMAC (Western Ontario and McMaster University). Рентгенологічне обстеження виконували за допомогою рентгенологічного обладнання КРД-50 Індіаком-02 та РУМ-20-2П2. Рентгенологічні стадії ОА оцінювали відповідно до класифікації J.H. Kellgren та J.S. Lawrens.

Верифікацію ЦД 2-го типу проводили на основі Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги: ЦД 2 типу (2012). Стан вуглеводного обміну визначали на підставі результатів дослідження рівня глюкози в сироватці крові натще (ГКН), глікованого гемоглобіну (HbA1c), концентрації імунореактивного інсуліну твердофазовим ензимозв'язаним імуносорбентним сендвіч-методом з використанням набору реактивів «DRG» (Німеччина). Розраховували індекс НОМА-IR (Homeostasis model assessment), що є критерієм ІР, за формулою:

$$\text{НОМА-IR} = \text{інсулін (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза (ммоль/л)} / 22,5.$$

Статистична обробка результатів досліджень включала попередню обробку даних, видалення викидів (застосовувався критерій Тьюкі), перевірку нормальності розподілів досліджуваних показників (застосовували критерій Шапіро–Уїлка). Тому що більшість з кількісних показників не мала нормального розподілу, як описові статистичні характеристики використовували параметричні і непараметричні статистики: для опису центральних тенденцій обраховували вибіркові середні та медіани, для опису розкиду значень – стандартні похибки середнього і квартилі. Для перевірки значущості розбіжностей значень кількісних показників в чотирьох групах використовували непараметричний дисперсійний аналіз Краскала–Уолліса з наступними попарними порівняннями груп за допомогою дво-вибіркового критерію Манна–Уїтні з поправкою Бонферроні на множинність порівнянь. Для порівняння тривалості ОА та ЦД 2-го типу в групі із поєднаним перебігом захворювань застосовували критерій Уїлкоксона для залежних вибірок. Оцінку сили взаємозалежності між ІМТ, ОТ/ОС та показниками клінічної картини перебігу ОА проводили методами кореляційного аналізу, а саме обчислювали рангові кореляції Спірмена (r). Всі обчислення проводили за довірчої імовірності 95%.

### Результати та їх обговорення

Аналіз даних обстеження не виявив значущих відмінностей за антропометричними показниками між групами (табл. 1).

Таблиця 1

#### Антропометричні показники у обстежених хворих

	1-а група (n = 21)		2-а група (n = 28)	
	M±m	Me [LQ; UQ]	M±m	Me [LQ; UQ]
Вік (років)	54,14±1,15	53,0 [51,0; 57,0]	58,61±1,20	61,0 [52,5; 65,0]
Маса тіла (кг)	70,14±1,66	68,0 [65,0; 73,0]	70,50±1,59	69,5 [64,0; 76,0]
Зріст (м)	1,69±0,02	1,7 [1,6; 1,7]	1,65±0,01	1,6 [1,6; 1,7]
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	24,37±0,16	24,6 [24,1; 24,9]	25,90±0,31	26,5 [24,6; 27,0]
ОТ/ОС, од	0,81±0,01	0,8 [0,8; 0,8]	0,84±0,01	0,8 [0,8; 0,9]
Тривалість ОА (років)	8,52±0,53	8,0 [7,0; 9,0]	7,39±0,53	7,0 [6,0; 8,0]
Тривалість ЦД 2-го типу (років)	—	—	9,86±0,97	10,0 [5,5; 14,0]

**Позначення:** n – кількість випадків; M – вибіркове середнє; m – стандартна помилка середнього; Me – медіана; LQ – нижній квартиль; UQ – верхній квартиль.

У групі з поєднаним перебігом ОА та ЦД 2-го типу було відмічено значну різницю ОТ/ОС (K-W  $H(3,89)=14,027$ ,  $p=0,0029$ ) відносно контрольної групи (M-W  $Z=-3,642$ ,  $p=0,00027$ ). Крім цього в групі з поєднаним перебігом ОА та ЦД 2-го типу стаж ЦД 2-го типу був значно більше тривалості ОА (Wilcoxon  $Z = 2,232$ ,  $p = 0,025642$ ), що може свідчити про виникнення ОА на тлі ЦД 2-го типу.

Вивчення клінічних та функціональних характеристик дало змогу виявити, що ЦД 2-го типу вносить свій внесок у прояви ОА та обтяжує його перебіг (табл. 2). У групі хворих з поєднаним перебігом ОА та ЦД 2-го типу було визначено вираженіший рівень болю у спокої за ВАШ та вищі бали за індексом Лекена. Так, при аналізі індексу Лекена було виявлено, що хворі із супутнім ЦД 2-го типу частіше страждали на больовий синдром у нічний час, частіше відчували больовий синдром після тривалого стояння. Крім цього, було виявлено достовірно вираженіший рівень функціональної недостатності, болю, та сумарний бал за тестом WOMAC у групі хворих на ОА з супутнім ЦД 2-го типу ( $p<0,05$ ). Хворі відмічали вираженіший біль у положенні стоячи, а також труднощі при ходьбі, при вставанні з положення сидячи та лежачи.

Таблиця 2

**Показники клінічних особливостей остеоартрозу  
у обстежених хворих**

Показник	ОА	ОА+ЦД 2-го типу	M-W Z, p
ВАШ, спокій, мм	40,0 [40,0; 45,0]	45,0 [40,0; 50,0] *	$Z = -2,606$ , $p = 0,009158 < 0,05$
ВАШ, рухи, мм	60,0 [55,0; 65,0]	65,0 [60,0; 65,0]	$Z = -1,607$ , $p = 0,107949 > 0,05$
Тест Лекена, бал	4,0 [4,0; 4,0]	5,0 [4,0; 5,5] *	$Z = -2,348$ , $p = 0,018878 < 0,05$
Функціональна недостатність за WOMAC, бал	55,0 [47,0; 58,0]	66,5 [59,0; 70,5] *	$Z = -4,015$ , $p = 0,000060 < 0,05$
Скутість за WOMAC, бал	5,0 [4,0; 5,0]	5,0 [4,0; 6,0]	$Z = -1,181$ , $p = 0,237771 > 0,05$
Біль за WOMAC, бал	23,0 [20,0; 25,0]	25,5 [24,0; 27,0] *	$Z = -2,257$ , $p = 0,024021 < 0,05$
Сумарний бал за WOMAC	82,0 [74,0; 86,0]	96,0 [89,0; 103,0] *	$Z = -3,952$ , $p = 0,000077 < 0,05$

\* – значущі відмінності порівняно з 1-ою групою

Усі ці зміни також достовірно підтвержені більш виразним порушенням функції суглобів у групі з поєднаним перебігом ОА та ЦД 2-го типу ( $p < 0,05$ ). При порівнянні рентгенологічних даних обох групи ознаки I рентгенологічної стадії згідно з класифікацією J.H. Kellgren та J.S. Lawrens ураження суглобів, достовірно частіше спостерігали у 1 групі (в 23,8% випадків) ніж у 2-й групі (в 10,7% випадків), а другу та третю стадію частіше виявляли у групі з поєднаним перебігом ОА та ЦД 2-го типу (відповідно в 64,3 та 25% випадків) ніж у групі з ізольованим ОА (у 57,1 та 19% випадків).

У групі з ізольованим перебігом ОА були відмічені кореляційні зв'язки між ІМТ та показником болю за WOMAC ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ), між співвідношенням ОТ/ОС та рентгенологічними змінами за J.H. Kellgren та J.S. Lawrens ( $r = 0,52$ ;  $p < 0,05$ ), тестом Лекена ( $r = 0,60$ ;  $p < 0,05$ ), скутістю за WOMAC ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,05$ ), функціональною недостатністю за WOMAC ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,05$ ) та сумарним балом за WOMAC ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,05$ ). Також була визначена залежність рентгенологічної стадії за J.H. Kellgren та J.S. Lawrens та ІМТ (рис. 1).

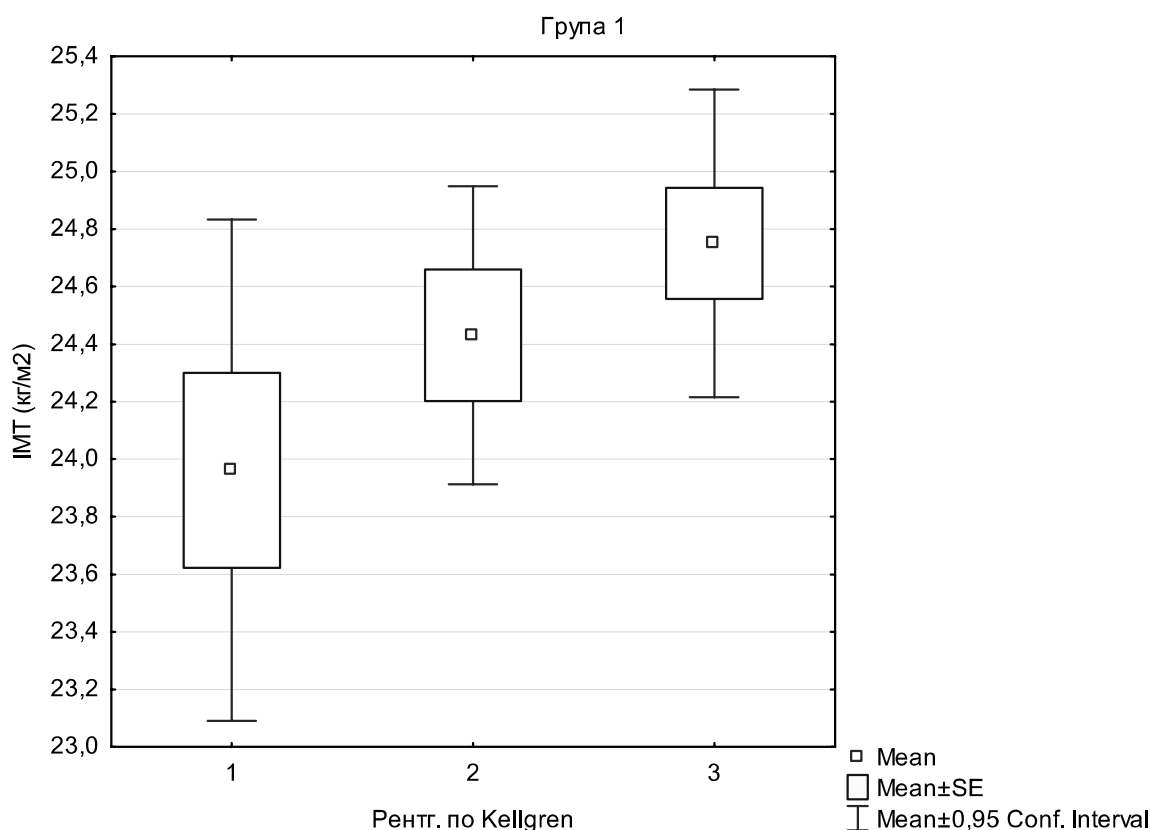


Рис. 1. Взаємозв'язок між ІМТ та рентгенологічними змінами у групі з остеоартрозом

У групі з поєднаним перебігом ОА та ЦД 2-го типу було визначено виразний кореляційний зв'язок між ІМТ та рентгенологічними змінами за J.H. Kellgren та J.S. Lawrens ( $r=0,57$ ;  $p<0,05$ ) (рис. 2), з «ВАШ, рухи» ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ), тестом Лекена ( $r=0,60$ ;  $p<0,05$ ), болем за WOMAC ( $r=0,55$ ;  $p<0,05$ ) та сумарним балом за WOMAC ( $r=0,65$ ;  $p<0,05$ ). Також було відмічені зв'язки між співвідношенням ОТ/ОС та болем за WOMAC ( $r=0,65$ ;  $p<0,05$ ).

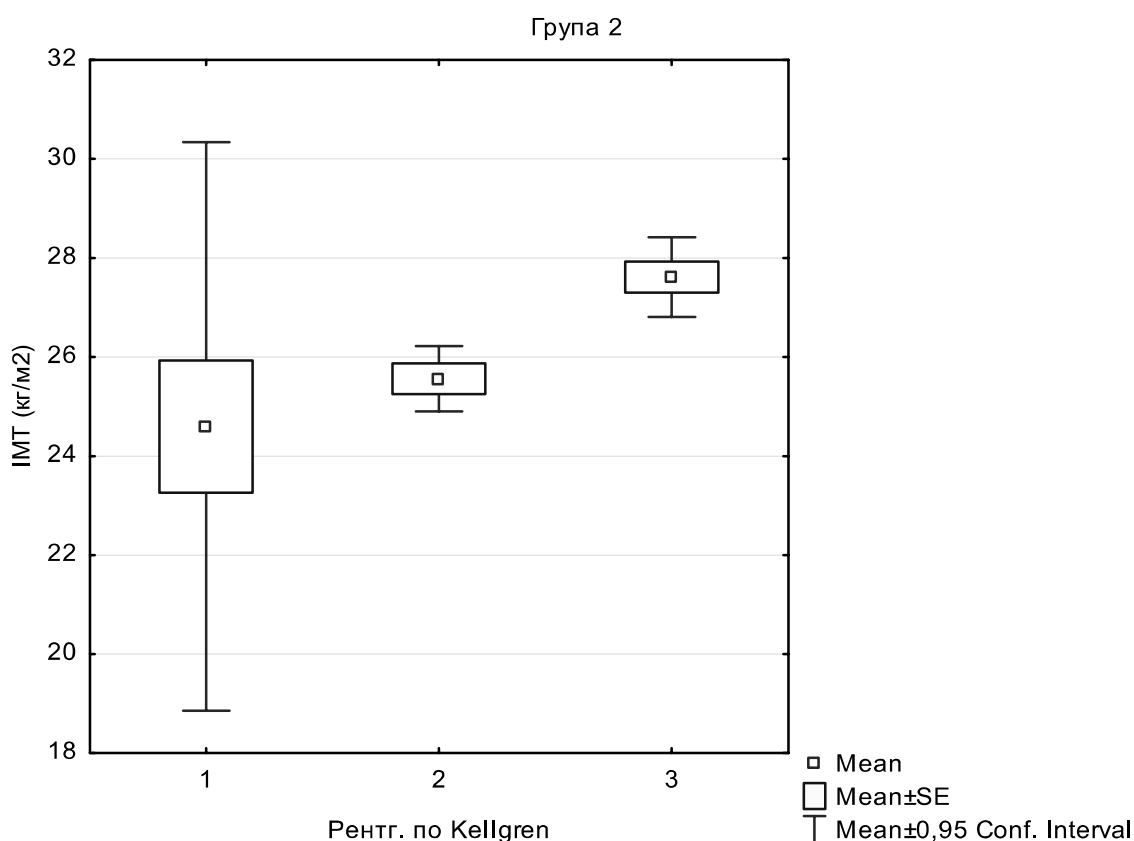


Рис. 2. Взаємозв'язок між індексом маси тіла та рентгенологічними змінами у групі з поєднаним перебігом остеоартрозу та цукрового діабету 2-го типу

### Висновки

1. В групі з поєднаним перебігом ОА та ЦД 2-го типу були відмічені найвиразніші зміни рентгенологічної картини, а також вираженіша функціональна недостатність функції суглобів.

2. Наявність ЦД 2-го типу призводить до посилення больового синдрому, погіршення функції суглобів, а також до виразніших рентгенологічних змін.

3. Аналіз отриманих даних показує, що ЦД 2-го типу обтяжує перебіг ОА у хворих з поєднаним перебігом цих захворювань.

Перспективами подальших досліджень є вивчення патогенетичних механізмів впливу ЦД 2-го типу на перебіг ОА для раннього виявлення цих змін, своєчасного ефективного лікування та запобігання ускладненням.

### Література

1. Коваленко В.М. Остеоартроз. Практична настанова – 3-тє вид., доп., зі змінами / В.М. Коваленко, О.П. Борткевич. – К. : МОРІОН, 2010. – 608 с.
2. Сахарный диабет 2 типа : скрининг и факторы риска / Н.А. Кравчун, А.В. Казаков, Ю.И. Караченцев [и др.]. – Х. : Новое слово, 2010. – 256 с
3. Красивина И.Г. Влияние сахарного диабета 2 типа на проявления гонартроза / И.Г. Красивина, Л.Н. Долгова, А.С. Носкова // Сахарный диабет, 2007. – № 3. – С. 24–26.
4. Національний підручник з ревматології / За ред. В.М. Коваленка, Н.М. Шуби. – К. : МОРІОН, 2013. – 672 с. : іл., табл., бібліогр.
5. Свінціцький А.С. Ураження опорно-рухового апарату у хворих на цукровий діабет / А.С. Свінціцький // Здоров'я України. – 2012. – № 4. – С. 84–88
6. Влияние сахарного диабета 2 типа на выраженность суставного синдрома у больных гонартрозом / Л.Г. Стронгин, К.Д. Климова, Е.А. Грунина, К.Г. Коренева // Проблемы эндокринологии. – 2011. – № 4. – С. 17–20
7. Фоломеева О.М. Распространенность ревматических заболеваний в России и США / О.М. Фоломеева, Е.А. Галушко. Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2008. – № 4. – С. 4–9.
8. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи корекції / Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова, Т.М. Тарасенко, А.С. Крилова // Український ревматологічний журнал. – 2012. – № 1(47). – С. 51–58.
9. Эндокринология : руководство для врачей / Под ред. проф. В.В. Потемкина. – М. : ООО Изд-во «Медицинское информационное агенство», 2013. – 776 с. : ил.+вкл 10 с.
10. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype / F. Berenbaum // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – Vol.70. – P. 1354–1356.
11. Comorbid Conditions in the AMICA Study Patients: Effects on the Quality of Life and Drug Prescriptions by General Practitioners and Specialists / R. Caporali, M.A. Cimmino, P. Sarzi-Puttini [et al.] // Sem. Arthr. Rheum. – 2005. – 35 : Issue 1:Suppl 1. – P. 31–37.
12. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress / K. Esposito, F. Nappo, R. Marfella [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2067–2072.
13. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. – 5<sup>th</sup> ed. – Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2011. – 137 p.
14. Peripheral neuropathy, decreased muscle strength and obesity are strongly associated with walking in persons with type 2 diabetes without manifest mobility limitations / T.T. van Sloten, H.H Savelberg., I.G. Duimel-Peeters [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2011. – Vol. 91. – P. 32–39.
15. Metabolic syndrome meets osteoarthritis / Q. Zhuo, W. Yang, J. Chen [et al.] // Nat. Rev. Rheumatol. – 2012. – № 8. – P. 729–737.



## Влияние сахарного диабета 2-го типа на клинические проявления остеоартроза

М.А. ОЛЕЙНИК

**Цель исследования** – изучение влияния сахарного диабета (СД) 2-го типа на развитие и прогрессирование остеоартроза (ОА).

**Материалы и методы.** Было обследовано 49 больных (10 мужчин и 39 женщин, средний возраст –  $(56,4 \pm 0,8)$  лет) с ОА и при сочетании ОА и СД 2 типа.

**Результаты и обсуждение.** У пациентов с сочетанным течением ОА и с СД 2-го типа была установлена бóльшая выраженность болевого синдрома, а также более выраженное нарушение функциональной активности в суставах по сравнению с группой с изолированным течением ОА. Обнаружены более выраженные рентгенологические изменения у больных с коморбидной патологией.

**Выводы.** Полученные данные позволяют сделать выводы о влиянии СД 2-го типа на проявления ОА в виде усугубления дегенеративных изменений в суставе и ухудшения течения ОА, что может негативно влиять на качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** остеоартроз, сахарный диабет 2-го типа, болевой синдром

## Influence of type 2 diabetes on clinical manifestations of osteoarthritis

М.А. ОЛИЙНИК

**Objectives** – to study the impact of type 2 diabetes mellitus on the development and progression of osteoarthritis.

**Materials and methods.** 49 patients (10 male and 39 female, mean age  $(56.4 \pm 0.8)$  years) with OA and combination of OA and type 2 diabetes mellitus were examined.

**Results.** We established more severe pain and more severe impaired joint function in patients with OA and type 2 diabetes mellitus compared to the group with isolated OA. More severe radiographic changes were found in patients with comorbid pathology.

**Conclusions.** The data obtained allow drawing conclusions about the impact of type 2 diabetes mellitus on manifestations of OA in the form of worsening of degenerative changes in the joint as well as worsening of OA natural course, which may adversely affect quality of life of patients.

**Keywords:** osteoarthritis, type 2 diabetes, pain syndrome.