

Артропатії у хворих на цукровий діабет: клінічні прояви, патогенетичні механізми (частина 1)

В.Л. Орленко

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

Резюме. Лекцію присвячено питанням остеоартропатій на тлі цукрового діабету. Обговорюються сучасні визначення остеоартропатій, їх поширеність, клінічні прояви та особливості перебігу за цукрового діабету та метаболічного синдрому. Ключовими механізмами в етіології остеоартриту вважаються деградація суглобового хряща, перебудова субхондральної кістки та запалення. До патогенетичних механізмів розвитку дегенеративно-дистрофічних змін суглобів належать метаболічні порушення, асоційовані з чинниками метаболічного синдрому та цукрового діабету: загальне й абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, глюкозотоксичність, оксидативний стрес, дисметаболізм ліпідів і пуринів. Для цукрового діабету характерним є дисбаланс прозапальних і протизапальних цитокінів, простагландинів, ростових чинників, що індукуює процеси запалення та деградації суглобового хряща, створюючи підґрунтя для клінічного прояву ознак остеоартриту.

Ключові слова: цукровий діабет, остеоартропатії.

Цукровий діабет (ЦД) залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності у зв'язку з прогресуючим ростом захворюваності та інвалідизації зі щорічним накопиченням його тяжких ускладнених форм. Сьогодні в Україні зареєстровано понад 1 млн хворих на ЦД. Причому фахівці вважають, що цей показник є лише верхівкою айсберга, оскільки реальна кількість таких хворих перевищує 3-4 млн осіб. Число хворих на ЦД кожні 10-15 років подвоюється, отже, можна говорити про глобальну епідемію цього захворювання [16].

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© В.Л. Орленко

Зі збільшенням тривалості життя хворих на ЦД на перший план виступає нова, надзвичайно важлива проблема — наростання кількості та тяжкості пізніх ускладнень захворювання з ураженням практично всіх органів і систем. Саме вони визначають якість життя, а нерідко й життєвий прогноз у таких пацієнтів [11]. Останнім часом у групу хронічних ускладнень ЦД дедалі частіше включають патологічні зміни кістково-суглобового апарату, які вимагають вчасного діагностування та застосування відповідних заходів лікування [4]. Поширеність патології кістково-суглобового апарату у хворих на ЦД, за даними різних авторів, складає від 0,1% до 77,8%, ураження суглобів

виявляли у 58% хворих на ЦД1 та у 24% хворих на ЦД2 [35, 44]. За нашими даними, діабетична артропатія зафіксована у 28% хворих на ЦД 1-го типу (ЦД1) та 62% хворих на ЦД 2-го типу (ЦД2). Натомість у літературі описано лише фрагментарні дослідження з питань розвитку, клініки та діагностики діабетичних артропатій [46, 58].

Визначення та поширеність діабетичних остеоартропатій. Діабетичні остеоартропатії (ДОАП) — це запальні або дегенеративно-дистрофічні зміни структурних елементів суглобів на тлі ЦД, які спочатку призводять до обмеження рухливості, а згодом — до розвитку контрактур. Проте наразі дискусійним залишається питання, чи є ураження суглобів у хворих на ЦД наслідком основного захворювання, чи артропатії — це супутні захворювання на тлі ЦД [3].

Згідно із сучасними уявленнями, ДОАП — це деструкція кістки та суглоба неінфекційного характеру, пов'язана з діабетичною нейропатією [8]. Міжнародна робоча група з синдрому діабетичної стопи 1999 року визначила ДОАП як деструкцію кістки та суглоба неінфекційного характеру, викликану діабетичною нейропатією, що проявляється раптовим і швидким остеолізом, множинними переломами, руйнуванням суглоба та деформуванням відповідного сегмента кінцівки [21]. І.І. Дедовим ДОАП визначається як відносно безболіва, прогресуюча та деструктивна артропатія одного або кількох суглобів, що супроводжується неврологічним дефіцитом [10]. Протягом останніх десятиріч ДОАП за частотою вийшла на перше місце серед усіх нейрогенних артропатій, що пов'язано як зі зростанням кількості хворих на ЦД, так і зі значним збільшенням тривалості їх життя.

У популяційному дослідженні, проведеному за участю 4289 респондентів із діабетом і 69 073 осіб без ЦД, встановлено, що захворюваність на артрит серед хворих із ЦД є значно вищою, ніж серед осіб без діабету (48% проти 20%). Автори підкреслюють, що артрит може бути ще одним ускладненням діабету, на яке раніше не звертали належної уваги. Розвиток патологічного процесу має важливі негативні наслідки для хворих на ЦД, оскільки артрит у багатьох випадках призводить до обмеження фізичної активності, а отже, до погіршення

якості життя [26]. В опублікованому 2015 року огляді літератури та мета-аналізі, проведеному за даними 49 досліджень (загалом 645 089 пацієнтів з остеоартрозом — ОА та 5788 пацієнтів із ЦД), автори визначили, що ризик ОА був вищим у пацієнтів із ЦД, ніж в осіб без ЦД; так само ризик ЦД був більшим у хворих на ОА порівняно з пацієнтами без ОА [36].

Клінічні прояви та особливості перебігу артропатій на тлі цукрового діабету та метаболічного синдрому. Патогенез ДОАП є складним і багатогранним, проте сьогодні більшість експертів підтримують точку зору, що ключовими патогенетичними механізмами виступають деградація суглобового хряща, перебудова субхондральної кістки та запалення. У конкретного хворого можуть переважати ті або інші патогенетичні чинники, що обумовлює особливості клінічних проявів захворювання (фенотип) [39].

На тлі ЦД найчастіше трапляються артралгії в ділянці суглобів нижніх кінцівок. Найбільш актуальною вважається проблема ураження колінних і кульшових суглобів, оскільки гонартроз (ГА) та коксартроз (КА) є найбільш інвалідизуючими локалізаціями патологічного процесу [38]. Поширеність ОА збільшується з віком, жінки хворіють на ОА майже вдвічі частіше, ніж чоловіки. У жінок частіше спостерігається ГА, а КА — у чоловіків [42].

Встановлено, що за наявності ОА будь-якої локалізації частіше, ніж за її відсутності, трапляється ангіопатія нижніх кінцівок, асоційована з полінейропатією та розвитком остеохондрозу. Це пов'язують із тим, що ангіопатія нижніх кінцівок є однією з форм прояву патології всіх судин за ЦД, а це, безумовно, призводить до порушення живлення суглобів і розвитку в них дегенеративно-дистрофічних процесів, які поширюються у навколосуглобові структури, кісткові тканини [1].

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

й атрофія долонних м'язів. Серед найчастіших уражень кістково-суглобової системи за ЦД виділяють обмеження рухів у плечовому суглобі (плече-лопатковий періартеріт, «більове плече діабетика») [49]. Варіантом ОА на тлі ЦД є описаний К. Lundbaeck (1979) синдром обмеження рухливості суглобів, ознаки якого об'єднали терміном «діабетична хайропатія». Синдром характеризується ураженням насамперед проксимальних міжфалангових суглобів кистей із поступовим залученням інших суглобів. Хворий не може щільно стулити обидві руки разом (синдром «рук особи, яка молиться») [19].

Біль у суглобі за ОА викликається багатьма чинниками, зокрема підвищенням внутрішньокісткового тиску через венозний застій: поєднання ОА та венозних порушень спостерігають майже у половини пацієнтів. Обговорюється роль періартикулярних уражень (розтягнення капсули, зміни у сухожилках і зв'язках), ущемлення періоста через розвиток остефітів і стискання нервових закінчень, міалгії [45]. Важливе значення має і біль центрального генезу із розвитком тривоги та депресії, які, у свою чергу, посилюють больовий синдром [31].

Розвиток ОА починається з метаболічних змін у хрящі, що призводить до деполімеризації та втрати ним протеогліканів, зниження опору матриксу, стоншування поверхневих шарів хряща, а за тривалої дії цього чинника — до розволокнення пластинки, утворення тріщин аж до цілковитого зникнення хряща. Змінюється гідрофільність хряща, порушуються процеси дифузії, а вивільнені продукти розпаду індукують запалення. За ЦД процес неферментативного глікування білків призводить до утворення глікованого колагену, з яким пов'язують значну кількість випадків періартритів плечової ділянки, тендосиновіту згиначів, контрактури Дюпюїтрена, зап'ястного тунельного синдрому та інших періартикулярних проявів за ЦД [9, 40].

Артропатія на тлі ЦД небезпечна тим, що, розвиваючись досить повільно та поступово, тривалий час може мати безсимптомний перебіг. Тільки з часом у хворого з'являється клінічна симптоматика, нерідко у вигляді контрактур суглобів. Так, рання стадія ОА, що включає набрякання та розволокнення кола-

генового каркасу, підвищення синтезу протеогліканів і матричних протеаз, зазвичай є клінічно асимптомною [41, 52].

Якщо у працях 1960-х років ЦД не розглядався як патологія, що обтяжує перебіг ОА, то наразі встановлено, що клінічні прояви ОА у поєднанні з ЦД відрізняються від клінічної картини у хворих на ОА без ЦД і характеризуються більшою масою тіла, більш вираженим рівнем болю в суглобах, збільшенням тривалості ранкової скутості, більшим рівнем зниження функції опорних суглобів і кисті, зниженням якості життя і більшою тяжкістю хвороби. Особливостями ОА у поєднанні ЦД є виражена деградація хряща, періартикулярний запальний процес і зниження працездатності м'язів стегна [31, 47]. Декомпенсація ЦД асоціюється з посиленням больового синдрому, вираженими функціональними та запальними змінами суглобів. За рівня $HbA1c > 10,5\%$ відзначають тяжчий перебіг синовіту з періартикулярним запаленням у вигляді більшого ступеня синовіальної ексудації, проліферації синовіальної оболонки та набряку колатеральних зв'язок. Показано, що підвищення рівня $HbA1c$ на 1% провокує зростання тяжкості синовіту за даними УЗД в 1,7 раза, а поганий контроль глікемії протягом доби обтяжує больовий синдром у хворих із ГА та ЦД2 [13].

Наразі ОА розглядають не лише як локальний суглобовий процес із переважним ураженням хряща, а й як клінічно очевидну маніфестацію більш загального, системного патологічного процесу, пов'язаного з порушенням морфо-функціонального стану суглобів, що розвивається на тлі глибоких метаболічних розладів [22, 34]. Із введенням у практику поняття «**метаболічний синдром**» (МС) стала зрозумілою асоціація МС із розвитком ОА. Основними чинниками для формування МС як поліметаболічного порушення визнано абдомінальне ожиріння та дисліпідемію, а також інсулінорезистентність і, як вищий її прояв, ЦД2 [55]. Сучасними дослідженнями встановлено негативний вплив кожного компонента МС на перебіг ОА. Так, показано взаємозв'язок між ожирінням і частотою розвитку супутніх станів, порушенням ліпідного обміну та прогресуванням ОА різної локалізації у пацієнтів із маніфестним ОА колінних і кульшових суглобів [5, 37].

У клінічному дослідженні, проведеному серед 1350 осіб з ОА, МС було виявлено у 82,3% випадків [7]. Перебіг ОА у хворих на ОА з МС характеризувався найбільш ранніми клінічними проявами ОА й більшою його тривалістю, переважанням генералізованої форми хвороби, частішим розвитком синовітів колінних суглобів і періартритів, значною інтенсивністю болю в суглобах, а також у 2,5 рази частішим виявленням хвороб серця та судин, органів травлення, нирок, щитоподібної залози, ЦД2. Зв'язок клінічних особливостей ОА з метаболічними чинниками свідчить про їх імовірну участь у розвитку та прогресуванні ОА. Відомо, що поява артропатії у хворих на ЦД залежить від тривалості та ступеня компенсації захворювання. ОА маніфестує через 4-6 років, якщо рівень глікованого гемоглобіну складає 8,1-12,2%, і корелює з іншими ускладненнями ЦД – ретинопатією, нефропатією [15].

Останніми роками з'явилися дані, що підтверджують взаємозв'язок розвитку ОА з **метаболічними порушеннями**. Продемонстровано, що інсулінорезистентність, що складає підґрунтя ЦД2 і МС, здатна збільшувати продукцію глікованих сполук і вільних радикалів, які провокують прогресування захворювань суглобів [53]. Доведено роль глюкозотоксичності в ураженні нервової, сполучної тканини та шкіри [43]. Тривала **гіперглікемія** спричиняє накопичення кінцевих продуктів гліколізу, що веде до активації оксидативного потенціалу та розвитку низькорівневого запалення на рівні як організму, так і на локальному, оскільки вона стимулює хондроцити та синовіоцити виробляти продегенеративні (деструктивні) та прозапальні медіатори. Хронічна гіперглікемія за ЦД2 неминуче веде до підвищення концентрації глюкози в синовіальній рідині, зв'язках і капсулі суглоба, що обумовлює прояви ОА через активацію поліолового шляху метаболізму глюкози та неферментативного глікування колагену й інших білків [34]. Також гіперглікемія внаслідок підвищення осмотичного тиску крові й осмотичного діурезу призводить до зневоднення тканин і зменшення об'єму рідини в синовіальних порожнинах, включаючи порожнини суглобів. Ці чинники обумовлюють аномальне ремоделювання кісткової, суглобової та синовіальної тканин і біохімічні зміни, що згодом трансформуються в клінічні прояви ОА [6, 24, 28].

Сьогодні встановлено значення ЦД як незалежного чинника розвитку дегенеративно-дистрофічних змін суглобів, не пов'язаного зі ступенем **ожиріння** [47]. Водночас наявність патології опорно-рухового апарату обумовлює обмеження рухової активності та, як наслідок, збільшення маси тіла, що, у свою чергу, є чинником розвитку МС [20]. Отримано дані, що наявність ознак МС, зокрема ожиріння, у хворих на ОА асоціюється з тяжчим ураженням хряща та рецидивуючими синовітами [27, 56]. Роль ожиріння в розвитку ОА раніше пов'язували лише з підвищенням навантаження на несучі суглоби, зокрема колінні. Але той факт, що у хворих на ЦД віком понад 60 років відзначався розвиток ОА міжфалангових суглобів кисті, які не несуть великого навантаження внаслідок надміру маси тіла, вказує на участь й інших механізмів розвитку ураження суглобів [12]. За ІМТ 30-35 кг/м² частота розвитку ОА зростає в чотири рази порівняно з показниками хворих із нормальною масою тіла. Виявлено, що надмірна маса тіла (ІМТ>25 кг/м²) асоціюється з підвищеною частотою ОА колінних і кульшових суглобів, за ІМТ>27,5 кг/м² відзначено помірне прогресування ОА лише колінних суглобів [23, 30].

У хворих на ОА у поєднанні з МС на тлі зростання активності оксидативного стресу встановлено значні порушення **ліпідного обміну**. Показано, що рівні загального холестерину й тригліцеридів були вищими у хворих на ЦД2 з ОА, а рівень ліпопротеїнів низької щільності – нижчим від показників у пацієнтів з ОА без ЦД. Виявлено також асоціацію між розвитком загального ожиріння (ІМТ>30 кг/м²), абдомінального ожиріння та частотою розвитку ОА. У хворих на ОА наявність МС і гіперглікемії асоціювалася з тяжчим ерозивним ураженням хряща колінного суглоба, що супроводжувалося більшими рівнями тригліцеридів на тлі збільшення вмісту маркерів утворення нейтрофілами кисневих радикалів і погіршення стану антиоксидантного захисту [1].

Є підстави вважати, що **дисметаболізм пуринів** причетний до патогенезу ЦД як 1-го, так і 2-го типів. Вважають, що захворювання, обумовлені пуриновим дисметаболізмом (подагра, уратний літіаз тощо), є схожими на ускладнення ЦД2. Сьогодні гіперурикемію визнано одним із найважливіших компонентів

МС, її розглядають як імовірний предиктор ЦД2, а також як один із чинників патогенезу ендотеліальної дисфункції та гіперактивації симпато-адреналової системи. Мікрокристали сечової кислоти (СК) ініціюють синдром системної запальної відповіді, діючи як ендогенний флогоген — ініціатор запалення. СК у формі іонів, що захоплюють активні форми кисню, задіяно у формуванні синдрому компенсаторного протизапального захисту, що провокує гіперпродукцію СК у пацієнтів із ЦД [14, 25, 32].

Роль біологічно активних молекул у патогенезі ДООП. Інсулін, соматотропний гормон, андрогени, інсуліноподібний чинник росту тощо є біологічно активними речовинами, що стимулюють репарацію та пригнічують деградацію суглобового хряща. Ці субстанції з анаболічною дією стимулюють синтез протеогліканів хондроцитами та значно гальмують катаболічні процеси в хрящі. За ЦД дефіцит інсуліну теоретично може виступати синергістом у первинному процесі дегенерації хрящової тканини та обумовлювати тяжчий перебіг ОА [47].

ОА не вважається класичною запальною артропатією, оскільки у хворих на ОА немає класичних системних проявів запалення (*tumor, color, dolor, functiolaesa*). Проте доведено, що **прозапальні цитокіни** беруть участь у резорбції хряща за ОА [29]. Ми також досліджували це питання. Так, за результатами обстеження 60 хворих на ЦД з артропатіями виявлено, що рівень ІЛ-6 у хворих із ДООП був у межах від 6,01 пг/мл до 12,53 пг/мл, середній показник склав $9,94 \pm 1,02$ пг/мл, тоді як у хворих на ЦД без патології суглобів цей показник складав $4,32 \pm 1,21$ пг/мл ($p < 0,05$) з індивідуальними коливаннями від 2,85 пг/мл до 6,25 пг/мл. Вміст TNF- α у крові хворих з артропатіями був у межах 16,7-24 пг/мл, а у пацієнтів без патології суглобів — 13,8-16,3 пг/мл, у середньому $19,7 \pm 1,21$ пг/мл і $14,04 \pm 0,98$ пг/мл ($p < 0,05$) відповідно. Отже, встановлено вірогідне підвищення рівня у крові прозапальних цитокінів у хворих із ДООП.

За ОА відбувається гіперпродукція хондроцитами циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), ферменту, що індукує синтез прозапальних **простагландинів**, та індукцибельної форми оксиду азоту, що токсично впливає на хрящ та індукує апоптоз хондроцитів. Про істотну роль за-

палення в розвитку ОА свідчать гіперплазія та мононуклеарна інфільтрація синовіальної оболонки, подібні до процесів за ревматоїдного артриту. Прозапальні цитокіни можуть продукуватися хондроцитами або клітинами навколишніх тканин навіть за відсутності явного запалення, причому саме ЦД провокує підвищення активності цих цитокінів [54].

У сироватці крові хворих на ОА у поєднанні з ЦД, на відміну від хворих з ОА без ЦД, виявлено підвищення рівня прозапальних цитокінів (інтерлейкінів ІЛ-6, ІЛ-1) і зниження вмісту протизапальних цитокінів (ІЛ-10, адипонектину). Цей дисбаланс свідчить про системне запалення [17].

Діабет і ОА мають загальний чинник ризику — ожиріння [23]. Згідно із сучасними уявленнями, жирова тканина (ЖТ) — це активний ендокринний орган, який продукує низку прозапальних цитокінів, зокрема адипоцитокіни та лептин. Одночасно зі зростанням маси жирової тканини в ній підвищується вміст не лише адипоцитів, але й макрофагів, які продукують цитокіни (TNF- α , прозапальні інтерлейкіни, інсуліноподібний чинник росту, інгібітор активатора плазміногену, ангіотензин, простагландини). Це дозволяє розглядати ожиріння як стан хронічного запалення низької градації [50].

Показано, що ожиріння провокує гіперекспресію прозапального цитокіну **ІЛ-1 β** . Механізм його дії полягає в активації остеокластів, підвищенні екскреції кальцію, модуляції медіаторів болю, що призводить до деструкції хрящової пластини та субхондральної кістки [2].

За ожиріння та гіпертрофії адипоцитів підвищується секреція **ІЛ-6**, джерелом якого є не лише адипоцити, але й макрофаги, що інфільтрують вісцеральну жирову тканину. ІЛ-6 впливає на резорбцію кісткової тканини, вивільнення матриксних металопротеаз, гальмує синтез протеогліканів і колагену хондроцитами. Вміст ІЛ-6 у сироватці крові корелює з вираженістю функціональних показників ступеня ОА [33].

Чинник некрозу пухлин альфа (**TNF- α**) має рецептори на хондроцитах, є активатором запалення та тканинного пошкодження за ОА, стимулює синтез простагландинів, чинника активації тромбоцитів, супероксидних радикалів, металопротеїназ, індукує синтез інших прозапальних цитокінів (ІЛ-1, -6, -8 тощо),

стимулює проліферацію фібробластів і гальмує синтез колагену та протеогліканів. Описані механізми можуть підтримувати дегенеративні й запальні процеси в суглобах [29].

Адипоцитокін **лептин** розглядається як один із чинників патогенезу ЦД2: надлишок лептину веде до пригнічення секреції інсуліну, провокує розвиток інсулінорезистентності інсулінозалежних тканин. Лептин впливає на процеси ангиогенезу, ріст і метаболізм кістки, контролює ліпідний гомеостаз, секрецію інсуліну. Рівень лептину прямо корелює з масою жирової тканини. Сучасні дані свідчать про виражений вплив лептину на хондроцити, які експресують рецептори до лептину та самі здатні виробляти лептин і прозапальні медіатори. Отримано дані, що лептин безпосередньо впливає на метаболізм хряща як прозапальний цитокін із подальшим катаболічним впливом на хрящ [51].

Прямий вплив лептину на хондроцити реалізується синергічно з ІФН- γ , ІЛ-1 β і NF-kB шляхом сприяння синтезу оксиду азоту, який індукує широкий спектр прозапальних цитокінів, є прозапальним медіатором у хрящах суглобів і активує металопротеїнази та апоптоз хондроцитів [29]. Ці дані підтверджують думку, що лептин виступає у ролі прозапального цитокіну з прямим впливом на імунзапальні реакції, та свідчать, що він може бути єдиною ланкою між ожирінням і запаленням, що пов'язано зі змінами хрящового гомеостазу та дисбалансом продукції хондроцитами анаболічних і катаболічних медіаторів. За надмірної продукції лептину сповільнюється синтез продуктів хрящового матриксу, розвивається деструкція хряща [48]. Роль лептину у патогенезі ОА підтверджується його гіперекспресією в хрящі та кореляцією зі ступенем руйнування хряща. Синтез лептину остеофітами також пояснює високий рівень лептину в суглобах за ОА. Отже, лептин може справляти подвійний вплив на суглоб: регулювати проліферацію хондроцитів та їх анаболічні функції й сприяти формуванню остеофітів за ОА.

Висновки

Актуальною проблемою сучасної діабетології є дедалі зростаюча поширеність патології кістково-суглобового апарату у вигляді

ДОАП — запальних або дегенеративно-дистрофічних змін структурних елементів суглобів, які призводять до обмеження рухливості, больового синдрому, знижують якість життя пацієнтів. Дані літератури свідчать, що ЦД є безперечним чинником ризику розвитку захворювань суглобів, причому розвиток дегенеративно-дистрофічних змін суглобів визначає поєднання кількох чинників: порушення кровообігу, полінейропатія, імунопатія, надмір маси тіла, генетична схильність. Ключовими патогенетичними механізмами ОА виступають деградація суглобового хряща, перебудова субхондральної кістки та запалення. Важливими патогенетичними чинниками ОА, асоційованими з метаболічним синдромом і ЦД, є хронічна гіперглікемія, що спричиняє неферментативне глікування білків, та посилена продукція кисневих радикалів, яка зумовлює оксидативний стрес. Доведено, що для ЦД характерним є дисбаланс прозапальних і проти-запальних цитокінів, який порушує гомеостаз позаклітинного матриксу суглобового хряща, провокує активацію металопротеїназ, що врешті-решт призводить до дегенерації хряща та розвитку клінічних проявів ОА. У свою чергу, наявність вісцерального ожиріння, для якого також характерною є гіперпродукція адипоцитами медіаторів запалення, теж може впливати на патогенез ОА й особливості його перебігу.

Список використаної літератури

1. Асфандиярова Н.С., Низов А.А., Нехаева Т.И., Сакаева Н.А., Филатова Т.Е. Остеоартроз у больных сахарным диабетом 2-го типа // Терапевтический архив. — 2013. — Т.85, №5. — С.44-47. (Asfandiyarova N.S., Nizov A.A., Nehaeva T.I., Sakaeva N.A., Filatova T.E. Osteoarthritis in type 2 diabetic patients // Terapevticheskiy arhiv. — 2013. — Vol. 85, № 5. — P. 44-47).
2. Балабанова Р.М. Роль интерлейкина 1 при остеоартрозе и возможности его блокирования // Соврем. ревматология. — 2011. — № 1. — С. 58-62. (Balabanova R.M. The role of interleukine 1 in osteoarthritis and possibilities of its blocking // Sovrem. revmatologiya. — 2011. — № 1. — P. 58-62).
3. Березняков И.Г., Корж И.В. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности // Міжнар. мед. журнал. — 2012. — Т. 18, № 4. — С. 78-81. (Bereznyakov I.G., Korzh I.V. Osteoarthritis, hypertension and obesity: problem of comorbidity // Mizhnar. med. zhurnal. — 2012. — Vol. 18, № 4. — P. 78-81).
4. Быковская Т.Ю. Распространенность сахарного диабета 2 типа и эффективность дополнительной диспансеризации по диабету среди трудоспособного населения в Ростовской области // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 9. — С. 25-28. (Byikovskaya T. Yu. The prevalence of type 2 diabetes and the effectiveness of additional medical examination for diabetes among the working population in the Rostov region // Fundament. issledovaniya. — 2011. — № 9. — P. 25-28).

5. Насонова В.А., Денисов Л.Н., Корешков Г.Г., Кашеварова Н.Г. Роль ожирения в развитии остеоартроза и сопутствующих заболеваний // *Терапевтический архив*. – 2010. – № 10. – С. 34-37. (Nasonova V.A., Denisov L.N., Koreshkov G.G., Kashevarova N.G. Obesity and osteoarthritis // *Terapevticheskiy arhiv*. – 2010. – № 10. – P. 34-37).
6. Журавльова Л.В., Олійник М.О. Застосування хондропротекторної терапії при лікуванні діабетичних остеоартропатій // *Ендокринологія*. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 447-451. (Zhuravlova L.V., Oliynik M.O. Use of chondroprotecting therapy in treatment of diabetic osteoarthropathy // *Endokrinolohiya*. – 2015. – Vol. 20, № 1. – P. 447-451).
7. Корочина И.Э., Багирова Г.Г. Состояние основных типов коллагена при наиболее распространенных ревматических заболеваниях и современная стратегия его диагностики // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. – 2008. – № 1. – С. 118-129. (Korochina I.E., Bagirova G.G. Status of the main types of collagen in the most common rheumatic diseases and its modern diagnostic strategy // *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. – 2008. – № 1. – P. 118-129).
8. Кравчун Н.А., Казаков А.В., Хижняк О.О., Чернявская И.В. Терапия невропатического болевого синдрома в современных условиях // *Міжнар. ендокринолог. журн.* – 2008. – № 3. – С. 60-63. (Kravchun N.A., Kazakov A.V., Hizhnyak O.O., Chernyavskaya I.V. Modern therapy of neuropathic pain syndrome // *Mizhnar. Endokr. zhurn.* – 2008. – № 3. – P. 60-63).
9. Курникова И.А., Чернышова Т.Е., Климентьева Г.И., Маслова И.С. Метаболизм коллагена в оценке риска развития синдрома диабетической стопы // *Сибирский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 26, № 3-2. – С. 106-108. (Kurnikova I.A., Chernyishova, T.E., Klimentyeva G.I., Maslova I.S. Metabolism of collagen in assessment of risk of diabetic foot syndrome // *Sib. med. zhurnal*. – 2011. – Vol. 26, № 3-2. – P. 106-108).
10. Поражение нижних конечностей при сахарном диабете: атлас для врачей / Под ред. И.И. Дедова. – М.: Ин-т проблем упр. здравоохранением. – 2009. – 56 с. (The diseases of the lower extremities in patients with diabetes mellitus: an atlas for doctors / pod red. I.I. Dedov. M: In-t problem upr. zdravoohranenim. – 2009. – 56 p.).
11. Прудюс П.Г., Власенко М.В., Гуріна Н.І., Майструк С.Б. Проблема обліку хронічних ускладнень у хворих на цукровий діабет // *Міжнар. ендокринолог. журн.* – 2010. – № 8. – С. 49-52. (Prudius P.G., Vlasenko M.V., Gurina N.I., Maystruk S.B. The problem of registration of chronic complications in diabetic patients // *Mizhnar. endokrinol. zhurn.* – 2010. – № 8. – P. 49-52).
12. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения: руководство / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – М.: МИА. – 2012. – 477 с. (Diabetes mellitus: acute and chronic complications: a guide / I.I. Dedov, M.V. Shestakova (eds.). – M.: MIA. – 2012. – 477 p.).
13. Стронгин Л.Г., Климова К.Д., Грунина Е.А., Корнева К.Г., Трифонова Е.С. Влияние сахарного диабета 2-го типа на выраженность суставного синдрома у больных гонартрозом // *Пробл. эндокринологии*. – 2011. – Т. 57, № 4. – С. 17-20. (Strongin L.G., Klimova K.D., Grunina E.A., Korneva K.G., Trifonova Ye.S. Influence of type 2 diabetes on the expression of joint syndrome in patients with gonarthrosis // *Probl. endokrinologii*. – 2011. – Vol. 57, № 4. – P. 17-20).
14. Титов В.Н., Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Гущина О.В. Гиперурикемия – показатель нарушения биологических функций эндозоологии и адаптации, биологических реакций экскреции, воспаления и артериального давления // *Клин. лаб. диагностика*. – 2012. – № 4. – С. 3-14. (Titov V.N., Oschepkova E.V., Dmitriev V.A., Gushchina O.V. Hyperuricemia – an indicator of impaired biological functions of endoecology and adaptation and biological reactions of excretion, inflammation and blood pressure // *Klin. lab. diagnostika*. – 2012. – № 4. – P. 3-14).
15. Ткаченко В.І. Патогенетичні механізми розвитку деформівного остеоартрозу у поєднанні з метаболічним синдромом // *Мистецтво лікування*. – 2013. – № 1. – С. 18-24. (Tkachenko V.I. Pathogenetic mechanisms of development of deforming osteoarthritis connected with metabolic syndrome // *Mistetstvo likuvannya*. – 2013. – № 1. – P. 18-24).
16. Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Власенко М.В., Костюкевич А.А. Достижение целей лечения пациентами с сахарным диабетом в Украине. Результаты Международного исследования по изучению практики ведения сахарного диабета (IDMPS) // *Ендокринологія*. – 2015. – Т. 20, № 4. – С. 659-669. (Tron'ko N.D., Sokolova L.K., Vlasenko M.V., Kostyukevych A.A. Achieving the goals in treatment of patients with diabetes mellitus in Ukraine. Results of the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS) // *Endocrinolohia*. – 2015. – Vol. 20, № 4. – P. 659-669).
17. Ширинский И.В., Калиновская Н.Ю., Ширинский В.С. Клинико-иммунологическая характеристика диабет-ассоциированного остеоартрита // *Мед. иммунология*. – 2015. – № 1. – С. 87-92. (Shirinskiy I.V., Kalinovskaya N.Yu., Shirinskiy V.S. Clinical and immunological characteristics of osteoarthritis associated with diabetes // *Med. immunologiya*. – 2015. – № 1. – P. 87-92).
18. Шишкин А.Н., Мануленко В.В. Диабетическая остеоопатия // *Вестн. Санкт-Петербург. ун-та. – Сер. 11. – Медицина*. – 2008. – № 3. – С. 70-79. (Shishkin A.N., Manulenko V.V. Diabetic osteopathy // *Vestn. Sankt-Peterburg. un-ta. Ser. 11. Meditsina*. – 2008. – № 3. – P. 70-79).
19. Al-Matubsi H.Y., Hamdan F., Alhanbali O.A., Oriquat G.A., Salim M. Diabetic hand syndromes as a clinical and diagnostic tool for diabetes mellitus patients // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 94, № 2. – P. 225-229.
20. Anandacoomarasamy A., Fransen M., March L. Obesity and the musculoskeletal system // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 21, № 1. – P. 71-77.
21. Apelqvist J.K., Bakker W., VanHoutum H., Nabuurs-Franssen M.H., Schaper N.C. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot. International Working Group on the Diabetic Foot // *Diab. Metab. Res. Rev.* – 2000. – Vol. 6, № 1. – P. 84-92.
22. Aspden R.M. Osteoarthritis: a problem of growth not decay? // *Rheumatology*. – 2008. – Vol. 47, № 10. – P. 1452-1460.
23. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype // *Postgrad. Med. J.* – 2012. – Vol. 88, № 1038. – P. 240-242.
24. Berenbaum F., Eymard F., Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 25, № 1. – P. 114-118.
25. Billiet L., Doaty S., Katz J.D., Velasquez M.T. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome // *ISRN Rheumatol.* – 2014. – Feb 16. – P. 852-954.
26. Cheng Y.J., Imperatore G., Caspersen C.J., Gregg E.W., Albright A.L., Helmick C.G. Prevalence of diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation among adults with and without diagnosed diabetes: US, 2008-2010 // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, № 8. – P. 1686-1691.
27. Christensen T.M., Yderstraede K., Ejksjaer N., Jakobsen P.E., Kjaer I.L., Levin S., Nielsen A.L., Svendsen O.L., Holstein P. Charcot's arthropathy // *Ugeskr. Laeger*. – 2008. – Vol. 170, № 33. – P. 2440-2445.
28. Esposito K., Nappo F., Marfella R., Giugliano G., Giugliano F., Ciotola M., Quagliari L., Ceriello A., Giugliano D. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106, № 16. – P. 2067-2072.
29. Goldring M., Otero B.M. Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 23, № 5. – P. 471-478.
30. Grazio S., Balen D. Obesity: risk factor and predictor of osteoarthritis // *Lijec. Vjesn.* – 2009. – Vol. 131. – P. 22-26.
31. Hawker G.A., Gignac M.A., Badley E., Davis A.M., French M.R., Li Y., Perruccio A.V., Power J.D., Sale J., Lou W. A longitudinal study to explain the pain-depression link in older adults with osteoarthritis // *Arthritis Care Res.* – 2011. – Vol. 63, № 10. – P. 1382-1390.
32. Jiao Z., Gao H.L., Li H., Jia Z.P., Li D.P., Sun D.Y., Wang B.Y. Pre-diabetes mellitus influenced by hyperuricemia // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. – 2013. – Vol. 34, № 7. – P. 725-727.
33. Kapoor M., Martel-Pelletier J., Lajeunesse D., Pelletier J.P., Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 33-42.

34. Kirkman S.M. Osteoarthritis progression: is diabetes a culprit? // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2015. — Vol. 23, № 6. — P. 839-840.
35. Leone S., Pascale R., Vitale M., Esposito S. Epidemiology of diabetic foot // *Infez. Med.* — 2012. — Vol. 20, Suppl. 1. — P. 8-13.
36. Louati K., Vidal C., Berenbaum F., Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis // *RMD Open*. — 2015. — Vol. 2, № 1 (1) — P. e000077.
37. Masuko K., Murata M., Suematsu N., Okamoto K., Yudoh K., Nakamura H., Kato T. A metabolic aspect of osteoarthritis: lipid as a possible contributor to the pathogenesis of cartilage degradation // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 2009. — Vol. 27, № 2. — P. 347-353.
38. Michon F. Osteoarthritis. A public health problem // *Soins*. — 2012. — Vol. 768. — P. 27.
39. Mollenhauer J.A. Perspectives on articular cartilage biology and osteoarthritis // *Injury*. — 2008. — Vol. 39, Suppl. 1. — P. S5-S12.
40. Musumeci G., Aiello F.C., Szychlinska M.A., Di Rosa M., Castrogiovanni P., Mobasheri A. Osteoarthritis in the XXIst Century: Risk factors and behaviours that influence disease onset and progression // *Int. J. Mol. Sci.* — 2015. — Vol. 16, № 3. — P. 6093-6112.
41. Otto-Buczowska E., Jarosz-Chobot P. Limited joint mobility syndrome in patients with diabetes // *Int. J. Clin. Pract.* — 2012. — Vol. 66, № 4. — P. 332-333.
42. Pollard B., Dixon D., Johnston M. Does the impact of osteoarthritis vary by age, gender and social deprivation? A community study using the International Classification of Functioning, Disability and Health // *Disabil. Rehabil.* — 2014. — Vol. 36, № 17. — P. 1445-1451.
43. Porte D., Schwartz M.W. Diabetes complications: why is glucose potentially toxic? // *Science*. — 1996. — Vol. 272, № 5262. — P. 699-700.
44. Richard J.L., Schuldiner S. Epidemiology of diabetic foot problems // *Rev. Med. Interne*. — 2008. — Vol. 29, Suppl. 2. — P. S222.
45. Salaffi F., Ciapetti A., Carotti M. The sources of pain in osteoarthritis: a pathophysiological review // *Reumatismo*. — 2014. — Vol. 66, № 1. — P. 57-71.
46. Sarkar P., Pain S., R. Sarkar N., Banerjee L.R. Rheumatological manifestations in diabetes mellitus // *J. Indian Med. Assoc.* — 2008. — Vol. 106, № 9. — P. 593-594.
47. Schett G., Kleyer A., Perricone C., Sahinbegovic E., Iagnocco A., Zverina J., Lorenzini R., Aschenbrenner F., Berenbaum F., D'Agostino M.A., Willeit J., Kiechl S. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort // *Diabetes Care*. — 2013. — Vol. 36, № 2. — P. 403-409.
48. Scotece M., Mobasheri A. Leptin in osteoarthritis: Focus on articular cartilage and chondrocytes // *Life Sci.* — 2015. — Vol. 140. — P. 75-78.
49. Shah M.K., Huggins S.Y. Charcot's joint: an overlooked diagnosis // *J. La State Med. Soc.* — 2002. — Vol. 154, № 5. — P. 246-250.
50. Tilg H., Moschen A.R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity // *Nat. Rev. Immunol.* — 2006. — Vol. 6, № 10. — P. 772-783.
51. Upadhyay J., Farr O.M., Mantzoros C.S. The role of leptin in regulating bone metabolism // *Metabolism*. — 2015. — Vol. 64, № 1. — P. 105-113.
52. Vestergaard P. Diabetes and osteoporosis — cause for concern? // *Front. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 5. — P. 53.
53. Wang X., Hunter D., Xu J., Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2015. — Vol. 23, № 1. — P. 22-30.
54. Xia B., Di Chen, Zhang J., Hu S., Jin H., Tong P. Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms // *Calcif. Tissue Int.* — 2014. — Vol. 95, № 6. — P. 495-505.
55. Yoshimura N., Muraki S., Oka H., Tanaka S., Kawaguchi H., Nakamura K., Akune T. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2012. — Vol. 20, № 11. — P. 1217-1226.
56. Zhuo Q., Yang W., Chen J., Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 8, № 12. — P. 729-737.

(Надійшла до редакції 25.04.2016 р.)

Остеоартропатии у больных сахарным диабетом: клинические проявления, патогенетические механизмы (часть 1)

В.Л. Орленко

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Лекция посвящена вопросам остеоартропатий при сахарном диабете. Обсуждаются современные определения остеоартропатий, их распространенность, клинические проявления и особенности течения при сахарном диабете и метаболическом синдроме. Ключевыми механизмами в этиологии остеоартрита считаются дегградация суставного хряща, перестройка субхондральной кости и воспаление. К патогенетическим механизмам развития дегенеративно-дистрофических изменений суставов относятся метаболические нарушения, ассоциированные с факторами метаболического синдрома и сахарного диабета: общее и абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, глюкозотоксичность, оксидативный стресс, дисметаболизм липидов и пуринов. Для сахарного диабета характерен дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, простагландинов, ростовых факторов, который индуцирует процессы воспаления и дегградации суставного хряща, создавая основу для клинического проявления признаков остеоартрита.

Ключевые слова: сахарный диабет, остеоартропатии.

Osteoarthropathy in patients with diabetes mellitus: clinical manifestations, pathogenetic mechanisms (part 1)

V.L. Orlenko

SI «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism NAMS Ukraine»

Abstract. The lecture is devoted to questions of osteoarthropathy in diabetes mellitus. The authors discuss the current definitions of osteoarthropathies, their prevalence, clinical manifestations and peculiarities of diabetes mellitus and metabolic syndrome. The degradation of articular cartilage, subchondral bone restructuring and inflammation are considered the key mechanisms in the etiology of osteoarthritis. Metabolic disorders associated with the factors of the metabolic syndrome and diabetes mellitus: total and abdominal obesity, insulin resistance, glucose toxicity, oxidative stress, dismetabolism of lipids and purines attributed to the pathogenetic mechanisms of the development of degenerative dystrophic changes in the joints. For diabetes mellitus is typical imbalance of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines, prostaglandins, growth factors that induces the processes of inflammation and degradation of articular cartilage, creating the basis for clinical manifestations of osteoarthritis signs.

Keywords: diabetes mellitus, osteoarthropaty.