

ФГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление «Медицина»

Кафедра факультетской терапии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой

д.м.н., проф. Шишкин А.Н.

«___» _____ 20__г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

На тему: ОСОБЕННОСТИ СУСТАВНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Выполнила студентка 609 группы

Вешнякова Елена Евгеньевна

Научный руководитель

д.м.н., проф. Шишкин Александр

Николаевич

Санкт-Петербург

2017

Оглавление:

Перечень условных обозначений и символов.....3;

Глава I. Введение

1. Актуальность.....4;
2. Цели.....6;
3. Задачи.....6;

Глава II. Обзор литературы

1. Понятие суставного синдрома.....8;
2. Сахарный диабет.....9;
- 2.1. *Эпидемиология*.....9;
- 2.2. *Патогенез сахарного диабета 2 типа*.....10;
- 2.3. *Критерии компенсации сахарного диабета 2 типа*.....13;
- 2.4. *Сахарный диабет и заболевания опорно-двигательной систем*.....15;
3. Остеоартроз.....16;
- 3.1. *Эпидемиология*.....16;
- 3.2. *Классификация*.....17;
- 3.3. *Патофизиология*.....18;
- 3.4. *Патогенез боли при остеоартрозе*.....19;
- 3.5. *Остеоартроз и сахарный диабет 2 типа*.....21;
4. Остеопороз.....29;
- 4.1. *Эпидемиология*.....29;
- 4.2. *Классификация*.....30;
- 4.3. *Патогенез при сахарном диабете 2 типа*.....31;

Глава III. Исследовательская часть

1. Материалы и методы.....39;
2. Результаты собственных исследований.....41;
3. Обсуждение результатов.....60;

Заключение.....63;

Список литературы.....65.

Перечень условных обозначений и символов

АХ- ацетилхолин

ВАШ- визуально-аналоговая шкала

ГПП- глюкагоно-подобный пептид-1

ИБС-ишемическая болезнь сердца

ИМТ-индекс массы тела

ИР-инсулинорезистентность

ИЖП- ингибитор желудочного полипептида

ИФР-1 –инсулиноподобный фактор роста-1

ЛОГ- липооксигеназа

ЛТ-лейкотриены

НАХ- нейрогуморального агониста холецистокинина

ОА-остеоартроз

ПГ-простагландины

СД-сахарный диабет

СЖК- свободные жирные кислоты

СИР- субстраты инсулинового рецептора

ЦНС- центральная нервная система

ЦОГ- циклооксигеназа

ХОБЛ-хроническая обструктивная болезнь легких

ХБП –хроническая болезнь почек

HbA1c-гликозилированный гемоглобин

IL-интерлейкины

Glc- глюкоза

Глава I. Введение

Актуальность

В настоящее время проблема заболеваний опорно-двигательной системы и сахарного диабета характеризуется возрастанием медико-социальной значимости, особенно среди стареющего населения.

International Diabetes Federation (IDF) предсказывает, что, если темпы роста так и будут увеличиваться, то к 2030 году общее количество больных сахарным диабетом превысит 435 миллионов.

Диабетом болеют уже семь процентов взрослого населения в мире. Регионы с самым высоким распространением - Северная Америка (10,2% взрослого населения), далее следуют Ближний Восток и Северная Африка с 9,3% (International Diabetes Federation, 2016).

В мире каждые 5 секунд кто-то заболевает СД, а каждые 7 секунд кто-то умирает от этого заболевания. СД уже имеет «звание» неинфекционной эпидемии XXI века. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что частота заболевания выше в странах с низким и средним уровнем дохода, и что заболевают в основном люди трудоспособного возраста.

В 1985 году диабетом в мире страдало 30 млн. человек, спустя 15 лет это число превысило 150 миллионов. На сегодняшний день, меньше чем за 15 лет, число заболевших насчитывает около 400 млн. человек (50% из которых составляют люди 20-60 лет).

В начале 2014 года в России диагноз СД был поставлен 3,96 млн. человек, но настоящие показатели выше. По неофициальным данным количество больных составляет более 11 млн.

По данным исследования Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, которое проводилось с 2013 по 2015 г. СД 2 типа был выявлен у каждого 20-го участника исследования в России. Причем по данным исследования Nation, около половины больных СД 2 типа не знают о своём заболевании.

По статистике проведенного эпидемиологического исследования Nation: более 6,5 млн россиян на сегодняшний день имеют СД 2 типа. Также в ходе этого исследования были получены данные о реальной распространённости СД 2 типа, которая составила 5,4 %.

В Москве в начале 2016 года зарегистрировано 343 тыс. случаев СД 2 типа. Из них только 21 тыс. – это СД 1 типа, остальные 322 тыс. – это СД 2 типа. Распространённость СД в Москве составляет 5,8%, из них у 3,9% он диагностированный, а не диагностированный – у 1,9% населения. Примерно 25-27% составляют группу риска по развитию диабета. У 23,1% населения имеется преддиабет. В итоге 29% населения Москвы уже имеют СД 2 типа или составляют группу высокого риска (Учреждения здравоохранения Российской Федерации, 2016).

По регистру Санкт-Петербурга число больных СД составляет более 110 тыс. человек, из них дети до 18 лет составляют 1,1% , граждане трудоспособного возраста - 34,1%; граждане старше 60 лет- 64,8% (Администрация Санкт-Петербурга, 2013).

Хронические заболевания суставов сопровождаются ограничением функциональных способностей больных.

В структуре первичной инвалидности болезни костно-мышечной системы в России последние годы занимают 3 место (Гончаров Н.Г., 2001), и наблюдается рост уровня инвалидности (Пузин С.Н., 2005, 2008; Гришина Л.П., 2006, 2010; Зверев К.В., 2008).

По этому поводу Всемирная Организация Здравоохранения объявляла первое десятилетие XXI века " Декадой заболеваний костей и суставов» (The Bone and Joint Decade 2000-2010) (Woolf A.D., Pfleger B., 2003).

Во время данного эпидемиологического исследования в России была выявлена следующая распространённость болезней костно-мышечной системы: преобладал остеоартроз (53,8%), спондилоартриты у 8,8%, ревматоидный артрит - у 6%, подагра - у 3% пациентов. Распространенность

ОА с преимущественным поражением коленных и/или тазобедренных суставов составила 13,3% (Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М., Галушко Е.А. с соавт., 2008).

Сахарный диабет характеризуется нарушением всех видов обмена веществ, что, безусловно, влияет на течение заболеваний с поражением опорно-двигательной системы. Это обусловлено тем, что основным энергетическим субстратом для хондроцитов является глюкоза. Поэтому проблема связи СД с хроническими заболеваниями суставов, такими как остеоартроз, остеопороз, ревматоидный артрит, является достаточно актуальной на сегодняшний день.

В ряде исследований была отмечена высокая частота СД 2 типа у больных с ОА от 4,3% до 12,7% человек относительно молодого среднего возраста (Denko C. W, Malemud C. J., 2005; Корочина И. Э., 2006). Было выявлено, что с увеличением возраста больных с гонартрозом в 1,3 раза, число сопутствующих заболеваний увеличивается в 1,7 раза, при этом СД 2 типа, ожирение, артериальная гипертензия встречались в 2 раза чаще (Schellevis F.G., 2006).

Таким образом, СД 2 типа в сочетании с ревматическими заболеваниями, в особенности с остеоартрозом и остеопорозом, встречается в настоящее время достаточно часто. Некоторые вопросы особенности протекания суставного синдрома недостаточно исследованы, что делает данную тему актуальной для исследования.

Цель:

Изучить особенности течения суставного синдрома у больных сахарным диабетом 2 типа и возможную связь со структурными нарушениями и компенсацией сахарного диабета.

Задачи:

1. Оценить суставной синдром и определить его характеристику у больных с сахарным диабетом 2 типа (гендерные особенности,

- распределение по возрасту, локализация поражения суставов, наличие активности воспалительного процесса в суставах);
2. Определение структурных нарушений при суставном синдроме по данным рентгеновского и ультразвукового исследований;
 3. Оценить состояние компенсации у больных сахарным диабетом 2 типа (уровень глюкозы и гликированного гемоглобина);
 4. Выявить возможную корреляционную связь между характеристиками суставного синдрома и компенсацией сахарного диабета 2 типа.

Глава II. Обзор литературы

1. Понятие суставного синдрома

Суставной синдром является основным проявлением болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани.

Суставной синдром – это симптомокомплекс, сочетающий в себе несколько (или большую часть) из перечисленных ниже субъективных и объективных признаков:

- боли в суставе (суставах), позвоночнике;
- болезненность в суставе (суставах), позвоночнике;
- скованность в суставе (суставах), позвоночнике;
- крепитация в области сустава;
- синдром «заклинивания» сустава на почве «суставной мышцы»;
- изменение температуры в области сустава;
- изменение цвета кожи в области сустава;
- узелки в области сустава;
- деформация сустава (суставов) за счет припухания (периартрита или артрита) и /или деформации;
- положение сустава;
- изменение длины конечности или ее частей;
- искривление позвоночника;
- околосуставная амиотрофия;
- нарушение функции сустава (Ёрш И. Р., 2012).

Жалобы на боли в суставах имеются у 65,9% больных СД. При этом у больных СД 1 типа артралгии встречаются на 23,6% реже ($p < 0,05$), чем у больных СД 2 типа. Значительно снижается частота болей в суставах при наличии у больных диабетической периферической сенсомоторной нейропатии и периферического ишемического синдрома.

У 60, 4% больных СД выявляется синдром ограничения подвижности суставов.

У больных с СД и у лиц без нарушений углеводного обмена остеопороз позвоночника встречается одинаково часто- 42,9% и 47,2%, соответственно. Признаки остеопороза по данным рентгенологического исследования в группе СД выявляются в 51% и 43%. У больных СД 1 типа частота остеопороза костей кистей и стоп составляет 75%, и это выше, чем в группе с СД 2 типа (42,7%, $p < 0,05$).

Остеоартроз коленных и тазобедренных суставов (49,3%) при СД 2 типа встречается достоверно чаще, чем у лиц без СД .

Рентгенологические признаки ОА кистей и стоп при обоих типах СД выявляются с частотой 45% и 30%.

Наличие у больного СД и ревматоидного артрита не влияет на выраженность суставного синдрома (Маркова Н. Г., 2007)

2. Сахарный диабет

По определению Всемирной Организации Здравоохранения, СД относится к группе метаболических заболеваний, характеризующихся наличием гипергликемии, причиной которой являются дефекты в секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов.

Основными этиологическими факторами нарушения углеводного обмена при СД 2 типа являются преимущественно резистентность к инсулину и относительная инсулиновая недостаточность или преимущественно дефект в секреции инсулина с развитием инсулинорезистентности (Дедов И. И., Шестакова М. В., 2006)

2.1.Эпидемиология

По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), в 2014 году в мире сахарный диабет был диагностирован у более 378 млн человек, для 4,9 млн человек это заболевание стало причиной смерти. Количество больных СД увеличивается с каждым годом и ожидается, что к 2035 году число

больных может достигнуть 592 млн человек, а к 2040 году-640 млн человек (IDF Diabetes Atlas).

По данным Государственного регистра в Российской Федерации на 01.01.2015 количество больных с диагнозом «сахарный диабет» составило 4,094 млн человек (Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., 2015).

Но другие эпидемические исследования свидетельствуют о превышении зарегистрированной заболеваемости в 2-3 раза (Сунцов Ю. И., Болотская Л. П., Маслова О. В., 2011).

По оценкам IDF в Российской Федерации более 6,76 млн человек с сахарным диабетом в возрасте 20-79 лет (трудоспособного возраста около 50%) (IDF Diabetes Atlas).

Осложнениями диабета являются инфаркт миокарда, инсульт, потеря зрения, почечная недостаточность и ампутация нижних конечностей. У больных СД показатели ампутации нижних конечностей в 10-20 раз выше чем в популяции (ВОЗ, 2016).

2.2. Патогенез сахарного диабета 2 типа

Патогенез инсулинонезависимого сахарного диабета и в настоящее время остается предметом многочисленных исследований. Считается, что в основе лежит несколько механизмов, это и изменение функции β -клеток, и нарушение захвата глюкозы тканями-мишенями, и инсулинорезистентность. Но главный вопрос в том, что же играет главную роль в патогенезе, а что является следствием.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что способность β -клеток продуцировать инсулин может нарушаться (чаще повышаться) задолго до клинической манифестации диабета. Установлено, что стимулирующее действие на островковые клетки поджелудочной железы оказывает не только глюкоза, но и ряд нейротрансмиттеров, таких как ацетилхолин (АХ), нейрогуморального агониста холецистокинина (НАХ) и другие гормоны желудочно-кишечного тракта (ингибитор желудочного

полипептида (ИЖП), глюкагоно-подобный пептид-1 (ГПП)). Причем так как β -клетка имеет комплекс сигнальных систем для быстрого снабжения инсулином периферических тканей, то при повышении уровня глюкозы в крови (даже в физиологических пределах) их действие может быть увеличено. Данный синергизм может способствовать развитию хронической гиперинсулинемии, которая с течением времени снижает чувствительность тканей-мишеней к инсулину и ведет к инсулинорезистентности (Демидова Т. Ю., Аметов А. С., 1998).

Генетическая предрасположенность при диабете 2 типа более значима, чем при инсулинзависимом диабете.

На сегодняшний день считается, что ИР является очень важным патофизиологическим нарушением при СД 2 типа. Инсулинорезистентность-это нарушение биологического ответа клеток инсулинчувствительных тканей на действие инсулина при его достаточной концентрации в крови. Инсулин связывается на клетках с инсулиновыми рецепторами, состоящими из двух α - и двух β -субъединиц. α - субъединица находится на наружной поверхности клеточной мембраны, обеспечивая связь с инсулином, β -субъединица расположена трансмембранно и обладает тирозинкиназной активностью. При присоединении инсулина к α - субъединицы рецептора активируется β -субъединица, что приводит к способности тирозинкиназы фосфорилировать внутриклеточные субстраты инсулинового рецептора- СИР (insulin-receptor substrate - IRS). Хорошо изучены IRS-1, IRS-2 и белки семейства STAT (signal transducer and activator of transcription). Посредством IRS-1 инсулин способен активировать один из основных ферментов, участвующий в передаче сигнала-фосфатидилинозитол-3-киназу. Это приводит к стимуляции транслокации транспортеров глюкозы, главным образом GLUT-4. GLUT-4 обеспечивает перенос глюкозы в клетки мышечной и жировой тканей. При ингибировании фермента данный процесс нарушается и не происходит транслокации GLUT-4 (Reaven Gerald M., 1999).

В формировании ИР имеют значение различные мутации генов IRS-1, гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, β 3-адренорецепторов, фактора некроза опухоли (ФНО)- α .

На сегодняшний день точные механизмы ИР не определены, но существуют исследования, позволяющие выделить 3 группы механизмов: дорецепторный, рецепторный и пострецепторный.

ИР, которая развивается на дорецепторном уровне определяется мутациями кодирующего гена; которая развивается на рецепторном уровне вследствие уменьшения количества рецепторов на клеточной мембране или снижения их сродства к инсулину. Это возможно как вследствие генетических нарушений, так и из-за влияния внешних факторов. Но чаще всего ИР обусловлена изменениями на пострецепторном уровне вследствие нарушения структуры и функции белков, обеспечивающих сигнальный процесс (Демидова Т. Ю., 2010).

Также есть данные, что одной из причин развития ИР является глюкозотоксичность (состояние длительной гипергликемии). К тому же она способствует десенситизации β -клеток, ведущей к снижению их секреторной активности.

Десенситизация β -клеток к глюкозе связана с нарушением активности фосфолипазы С, гидролиза мембранных фосфоинозитидов и уменьшением образования инозитолтрифосфата и диацилглицерина. Но феномен десенситизации также может быть связан с избыточным образованием простагландина E2 в островках поджелудочной железы, ингибирующего секрецию инсулина.

В ряде исследований было показано, что производные ЦОГ (преимущественно простагландин E2), снижают ответ инсулина на стимуляцию глюкозой, а производные ЛОГ, главным образом 15-НРЕТЕ, наоборот, стимулируют секрецию инсулина.

Известно, что СЖК ингибируют окисление глюкозы и участвуют в поддержании и усилении ИР. Жировая ткань - это место образования фактора, ингибирующего действие инсулина. S. Notamisliligil и B. Spiegelman (1994) выявили, что данным веществом является ФНО - α . ИР ведет к повышению экспрессии в жировой ткани мРНК ФНО - α . В. А. Maddux и соавт. (1995) описали ещё один механизм инсулиновой резистентности при СД 2 типа. Они идентифицировали белок, названный гликопротеин 1 плазматической мембраны (РС 1), который способен снижать активность киназы рецептора к инсулину.

Дисфункция β -клеток развивается вследствие влияния нескольких факторов. Это глюкозотоксичность, снижающая секреторный ответ β -клеток на стимуляцию высоким уровнем глюкозы в крови. Это проявляется снижением или полным отсутствием первой фазы секреции инсулина и нарушением его пульсирующей секреции. Также известно, что при СД 2 типа снижена масса β -клеток; обнаруживается нарушение трансформации проинсулина в инсулин. Показано, что при диабете 2 типа снижается количество глюкозного транспортера II типа (GLUT-2), являющегося единственным транспортером глюкозы в β -клетках (Балаболкин М. И., 1998).

2.3. Критерии компенсации сахарного диабета 2 типа

Для оценки компенсации сахарного диабета существуют определенные критерии (табл. 1).

Таблица 1

Критерии компенсации сахарного диабета 2 типа (Европейская диабетическая ассоциация (EASD), 1998)

Показатель	Компенсация		
	хорошая (компенсация)	удовлетворительная (субкомпенсация)	неудовлетворительная (декомпенсация)
Уровень глюкозы в	4,4—6,1	6,2—7,8	>7,8

крови (ммоль/л) — натощак			
— после еды	5,5—8	до 10	>10
HbA1c (N < 6 %)	<6,5	6,5—7,5	>7,5
HbA1 (N < 7,5 %)	<8,0	8,0—9,5	>9,5
Уровень глюкозы в моче (%)	0	<0,5	>0,5
Содержание общего холестерина (ммоль/л)	<5,2	5,2—6,5	>6,5
Содержание триглицеридов (ммоль/л)	<1,7	1,7—2,2	>2,2
Индекс массы тела, кг/(м) ² — мужчины	<25	25—27	>27
— женщины	<24	24—26	>26

Артериальное давление (мм. рт. ст.)	<140/85	<160/95	>160/95
---	---------	---------	---------

2.4. Сахарный диабет и заболевания опорно-двигательной системы

Больные с СД имеют большую распространённость ревматических заболеваний по сравнению с общей популяцией. Это метаболическое заболевание влияет на все компоненты скелетно-мышечной системы. Например, диабетический мионекроз это явление, встречающееся только у больных сахарным диабетом. К поражениям при СД также относят амиотрофию, остеопороз, повышенный риск переломов, запястный туннельный синдром, адгезивный капсулит плечевого сустава, синдром щелкающего пальца и ограничение подвижности в суставах (Singla R., Gupta Y., Kalra S., 2015).

В одном из исследований для выявления наиболее частых суставных и внесуставных проявлений СД 2 типа было обследовано 116 пациентов, подходящих под данные критерии. По завершению исследования было сделано четыре основных заключения. Первое: у больных СД выявляется большое разнообразие суставных и внесуставных проявлений. Второе: остеоартроз коленного сустава является наиболее частым суставным проявлением. Третье: самым типичным проявлениям был синдром запястного канала (29%), адгезивный капсулит плечевого сустава (23%) и диабетическая артропатия кисти (16%). Четвертое: была выявлена существенная взаимосвязь между сосудистыми осложнениями и развитием суставных и внесуставных проявлений (Abourazzak F. E., Nessrine AkasbP, Houssaini G. S., Bazouti Sabah, Bensbaa Salma, Nicham HachimP, Farida Ajdi, Taoufik Harzy, 2014).

Похожее исследование, целью которого помимо оценки распространенности костно-мышечных поражений верхних конечностей, было установить их связь с длительностью, гликемическим контролем и микрососудистыми осложнениями, было проведено в Иордании. В исследование были включены 1000 пациентов с СД 2 типа (средний возраст $57,8 \pm 9,5$ лет, 52,2% женщины и 47,7% мужчины). Поражения верхних конечностей выявились у 69,5% пациентов. Ограничение суставной подвижности было самым распространенным (63,1%), причиной которого в 18,6 % была контрактура Дюпюитрена. Синдром щелкающего пальца, утолщение кожи и синдром запястного канала присутствовали у 7,2%, 6,2% и 5,5% пациентов соответственно. В результате было установлено, что женский пол, возраст старше 60 лет, длительность СД 2 типа, ретинопатия и гипертензия ассоциированы с костно-мышечными поражениями верхних конечностей при СД 2 типа (Mustafa K. N., Khader Y. S., Bsoul A. K., Ajlouni K., 2016).

3.Остеоартроз

Остеоартроз - это хроническое заболевание суставов, поражающее преимущественно поясничный отдел позвоночника, коленные, тазобедренные суставы и суставы верхних конечностей. Оно характеризуется потерей хрящевой ткани, ассоциированной с гипертрофией и склерозированием костной ткани и воспалением синовиальной оболочки (Bijlsma J. W. J., Berenbaum F., Lefeber, 2011).

3.1 Эпидемиология

Остеоартроз является распространенным заболеванием костно-мышечной системы. В западных странах остеоартроз является одной из наиболее частых причин боли, потери функции и инвалидности у взрослого населения. Риск потери трудоспособности в связи с ОА одних только коленных суставов можно сравнить с риском нетрудоспособности при сердечно-сосудистых заболеваниях и он выше, чем из-за любого другого

заболевания у лиц пожилого возраста (Jordan K. M., Arden N. K., Doherty M., 2003).

Во всем мире клинические проявления данного заболевания диагностируются у 9,6 % мужчин и 18 % женщин в возрасте 60 лет и старше. Ожидается, что к 2020 году ОА станет четвертой причиной нетрудоспособности (Woolf A. D., Pfleger B., 2003).

Рентгенологические признаки ОА выявляются у большинства людей в возрасте 65 лет и у 80% лиц в возрасте старше 75 лет. В США данное заболевание уступает только ИБС по причине нетрудоспособности у мужчин старше 50 лет (Arden N., Nevitt M. C., 2006).

3.2. Классификация ОА

Основными факторами риска развития ОА являются возраст, травматизация\повреждения суставов, генетическая предрасположенность, ожирение и метаболический синдром. В соответствии с этим были выделены разные фенотипы ОА: ОА связанный с возрастом, посттравматический ОА, наследственный (генетически обусловленный) ОА и метаболический ОА (Bijlsma J. W. J, Berenbaum F., Lafeber, 2011).

В отечественной литературе выделяют 2 формы остеоартроза: первичный (идиопатический) и вторичный, на фоне заболеваний (Шостак Н. А., 2012).

Первичный:

- Локализованный (менее 3 суставов);
- Генерализованный (3 группы суставов и больше).

Вторичный:

- Посттравматический;
- Приобретенные, врожденные, эндемические заболевания (болезнь Пертеса, синдром гипермобильности);
- Метаболические заболевания (болезнь Вильсона-Коновалова, болезнь Гоше, гемохроматоз);

- Эндокринопатии (сахарный диабет, гипотиреоз, акромегалия, гиперпаратиреоз);
- Нарушение обмена кальция (пирофосфат кальция, гидроксипатит);
- Нарушение статики сустава (плоскостопие, искривление позвоночника);
- Другая патология костей и суставов (болезнь Педжета, ревматоидный артрит).

3.3. Патофизиология остеоартроза

При ОА поражаются все ткани сустава: это суставной хрящ, субхондральная кость и синовиальная оболочка. В течение долгого времени считалось, что это дегенеративное заболевание, но на сегодняшний день признано, что ОА ассоциирован с местным и системным слабо выраженным воспалением (low-grade inflammation). В суставном хряще имеется межклеточный матрикс, содержащий 1 тип клеток- хондроциты, которые отвечают за синтез этого матрикса (анаболизм). Данный матрикс состоит, главным образом, из воды, протеогликанов и коллагена 2 типа. При ОА, биологический или механический стресс сопровождается увеличением провоспалительных медиаторов, синтезируемых хондроцитами, но также синовиоцитами и хондробластами. Среди всех провоспалительных факторов основную роль играют следующие: цитокины (IL-1 β , IL-6, IL-17, ФНО- α), радикалы кислорода, конечные продукты усиленного гликозилирования (advanced glycation end products (AGE)), биоактивные липиды (ПГ E2).

Местное воспаление индуцирует увеличение протеолитических ферментов (металлопротеиназы, аггреканызы), разрушающих матрикс хряща. К тому же хондроциты начинают дедифференцироваться и гибнут путем апоптоза. Это приводит к повреждению синтетической функции матрикса (синтез коллагена 10 типа вместо 2). В то время как неповрежденный хрящ не имеет кровоснабжения, в измененном начинаются процессы неоангиогенеза в

глубоких слоях, что способствует проникновению растворимых медиаторов из субхондральной кости в хрящевую ткань.

Вместе с изменениями хряща реконструкции подвергается и субхондральная кость путем уплотнения и образования костных разрастаний (остеофитов) под влиянием ростовых факторов, таких как ИФР-1 и трансформирующий фактор роста. На прилежащих к хрящу областях начинается воспаление синовиальной оболочки вследствие действия продуктов распада хрящевой ткани. Также происходит инфильтрация ткани клетками воспаления - лимфоцитами и макрофагами, ответственными за гиперпродукцию цитокинов, продуктов оксидативного стресса и протеолитических ферментов, что усиливает разрушение хряща (Sellam J., Berenbaum F., 2010).

3.4. Патогенез боли при остеоартрозе

Основным симптомом при ОА является боль. В настоящее время выделяется 3 вида боли: ноцицептивная, нейропатическая и дисфункциональная. Ноцицептивная боль обусловлена повреждением и\или воспалением тканей. Нейропатическая боль возникает вследствие дисфункции нервной системы, в том числе при ее прямом повреждении. Дисфункциональная - при нейробиологических изменениях в ЦНС без тканевых и неврологических дефектов. Из исследований последних лет принято считать, что больные ОА испытывают 2 вида боли - ноцицептивную и дисфункциональную (Altaian R. D., Abramson S., Caplan A. I., 2006).

При ОА источником боли являются нехрящевые структуры - это субхондральная кость, синовиальная оболочка и периартикулярные ткани так как хрящ не имеет иннервации. Но при прорастании сосудов в пораженные участки хрящевой ткани могут появляться чувствительные нервные волокна. (Ashraf S., Walsh D. A., 2008).

В основном воспалительная боль связана с поражением кости: образование остеофитов, микропереломов, остеосклероза, отек костного мозга и повышение давление в костномозговом канале.

Основная роль отводится провоспалительным цитокинам- IL-1,6,17, медиаторам воспаления – ЛТ, ПГ. При заболевании ОА хондроциты начинают активно синтезировать рецепторы для IL-1, следовательно, повышается их чувствительность к нему, что ведет к синтезу ими протеолитических ферментов- матриксных протеаз (МП). МП приводят к разрушению коллагена и протеогликанов хрящевой ткани, к тому же, они снижают синтез тканевого ингибитора данных протеаз. Еще одной особенностью хондроцитов при ОА является гиперпродукция ими ЦОГ 2, что приводит к повышению количества важного медиатора воспаления- простагландина (Van de Loo F., Joosten L. A., van Lent P. L., 1995).

IL-1 способен стимулировать хондроциты и синовиоциты на продукцию оксида азота (NO), который повреждает матрикс. Более того, NO снижает концентрацию антагониста рецептора IL-1 (IL-1ap) тем самым активируя IL-1.

Также известно, что оксид азота влияет на апоптоз хондроцитов (у больных ОА он в 2-4 раза выше). IL-1 β способствует повышению экскреции кальция, активируя остеобласты. Это приводит к снижению интенсивности формирования костной ткани. Под влиянием IL-1 β снижается содержание остеокальцина, что способствует разрушению субхондральной кости (Pelletier J. P., Mineau F., Voileau C., 2003).

В исследовании D.T. Felson и соавт. было показано, что достоверно чаще у пациентов с манифестацией ОА с болевым синдромом обнаруживаются изменения костного мозга на МРТ по сравнению с пациентами без болей в коленных суставах (77,5% и 30% соответственно) (Felson D. T., Chaisson C. E., Hill C. L., 2001).

Было проведено исследование касательно связи боли и синовита. У пациентов К. Baker и соавт. был инструментально (МРТ) подтвержден синовит, который больше чем в 9 раз повышал риск развития болевого синдрома (Baker K., Grainger A., Niu J., 2010).

Также, многими учеными проводились исследования, в которых подтверждалась роль остеофитов в формировании боли (Zhai G., Cicuttini F., Ding C., 2007; Davis M. A., Ettinger W. H., 1992; Spector T. D., Hart D. J., 1993), в повреждении менисков и связочного аппарата (Torres L., Dunlop D. D., Peterfy C., 2006), в развитии синдрома болезненного мышечного спазма. Мышечный спазм может быть связан не только с наличием плоскостопия, деформации нижних конечностей, но и сенситизацией ноцицепторов, которая приводит к усиленной афферентной импульсации. Это ведет к повышению возбудимости ноцицептивных нейронов головного и спинного мозга (Кукушкин М. Л., Хитров Н. К., 2004). Повышение возбудимости ноцицепторов в структурах ЦНС приводит к рефлекторной активации мотонейронов спинного мозга (Алексеев В. В., 2012).

3.5. Остеоартроз и сахарный диабет 2 типа

В настоящее время отмечается высокая частота сочетания ОА и СД 2 типа. Отечественные ученые (Насонова В. А., Мазуров В. И., Алексеева Л. И.) считают, что ОА при наличии сопутствующего сахарного диабета, относится к вторичному по этиологии. Некоторые зарубежные авторы придерживаются гипотезы о том, что СД может быть независимым фактором риска развития ОА, и что даже возможно выделить диабет-индуцированный фенотип ОА («diabetes-induced OA phenotype») (Berenbaum F., 2011).

Долгое время считалось, что возраст и механические нагрузки на сустав являются единственными факторами риска развития ОА. Однако с помощью недавних исследований стало известно, что в группу факторов риска также входит СД 2 типа и дислипидемия, входящие в состав метаболического синдрома. Таким образом, определен новый фенотип ОА-

метаболический остеоартроз (Bijlsma J. W. J., Berenbaum F., Lafeber, 2011). Некоторые считают, что ожирение и метаболический синдром увеличивают риск развития ОА коленных и тазобедренных суставов из-за наличия избыточного веса (Puenpatom R. A., Victor T. W., 2009; Yoshimura N., 2012; Monira Hussain S., Wang Y., 2013). Удивительно, но было показано, что они также увеличивают риск ОА верхних конечностей (Dahaghin S., 2007; Visser A. W., 2013; Tomi A. L., 2016). Таким образом, возникновение метаболических нарушений при ожирении усиливает связь между ожирением и ОА.

При СД, помимо системного воспаления, которое повреждает ткани суставов и способствует развитию ОА, гипергликемия оказывает и прямое повреждающее действие на клетки, что приводит к индукции воспаления с помощью различных механизмов.

Высокая концентрация глюкозы оказывает местное токсическое действие на ткани сустава, усиливая локально оксидативный стресс, действие цитокинов, протеолитических ферментов и вызывает накопление конечных продуктов усиленного гликозилирования (advanced glycation end products (AGEs)) (Laiguillon M. C., 2015; Oren T. W., 2011; Rosa S. C., 2011). Более того, синовиальная ткань больных диабетом обладает инсулинорезистентностью и поэтому ее ответ на противовоспалительные и противодеградационные эффекты инсулина снижен (Hamada D., Maynard R., Schott E., Drinkwater C. J., Ketz J. P., Kates S. L., 2015).

Непрямое действие гипергликемии проявляется в результате повышенного образования конечных продуктов усиленного гликозилирования, которые накапливаются в хрящевой ткани сустава и выступают в роли провоспалительных и прокатаболических агентов, воздействуя на специфические рецепторы - RAGE (Receptor For Advanced Glycation End -рецепторы к конечным продуктам гликозилирования) на хондроцитах и синовиальных клетках. При прямом действии высокого

уровня глюкозы происходит индукция ИФР-1 и ингибирование дегидроаскорбатного транспорта, что может привести к снижению синтеза коллагена. Полученные результаты показали, что высокие или низкие концентрации глюкозы влияют на доступность транспортеров глюкозы (GLUT) и на их функциональную активность. Высокие концентрации глюкозы снижают транспортную активность, в связи с чем не передается сигнал на иРНК, но эта способность регулировать объем глюкозного транспорта в хондроцитах стареющего организма повреждена, что приводит к внутриклеточному накоплению глюкозы (Mendes Alexandrina F., Rosa Susana C., Rufino Ana T., Ribeiro Madalena, Judas Fernando, 2015).

Несмотря на то, что суставной хрящ является некровоснабжаемой и неиннервируемой тканью, получающей питание из субхондральной кости и синовиальной жидкости, хондроциты имеют глюкозные транспортеры (преимущественно GLUT-1, GLUT-3 и GLUT-9) и могут «ощущать» концентрацию глюкозы и адаптироваться к ней, изменяя экспрессию транспортеров (Mobasher A., Neama G., Bell S., Richardson S., Carter S. D., 2002). При снижении уровня глюкозы хондроциты начинают экспрессировать GLUT-1, и, наоборот, при повышении уровня глюкозы экспрессия его снижается. Эта способность нормальных хондроцитов регулировать местный уровень глюкозы «теряется» при ОА (Rosa S. C., Gonçalves J., Judas F., Mobasher A., Lopes C., Mendes A. F., 2009). Более того, экспрессия GLUT находится под контролем ряда факторов. Экспрессия повышается при действии провоспалительных факторов, таких как IL-1 β , ФНО- α , через фосфокиназу C, а также под действием метаболических и гипоксических (Shikhman A. R., Brinson D. C., Valbracht J., Lotz M. K., 2001) факторов, которые увеличиваются при ОА.

Один из самых негативных эффектов, оказываемых высокой концентрацией глюкозы, является снижение хондрогенной дифференцировки мезенхимальной ткани (Tsai T. L., Manner P. A., Li W. J., 2013), мышечной

ткани (Aguirre P., Leo S., Zavan B., Vindigni V., Rimessi A., Bianchi K., 2008) и жировой ткани (Cramer C., Freisinger E., Jones R. K., Slakey D. P., Dupin C. L., Newsome E. R., 2010). В дальнейшем данное нарушение дифференцировки ведет к снижению регенераторного потенциала хряща. Более того, хроническая гипергликемия оказывает негативное воздействие на метаболизм хондроцитов. Хрящевая ткань больных СД продуцирует больше ИЛ-6 и ИЛ-1 β под стимуляцией ИЛ-1 β , к тому же нарушена аутофагия, антиоксидантные пути, снижена экспрессия гемоксигеназы (Laiguillon M.C., 2015; Ribeiro M., 2015).

Очень мало что известно о связи гипергликемии с реакцией синовиальной оболочки. Высокая концентрация глюкозы повышает уровень проангиогенных факторов, таких как эндотелиальный фактор роста сосудов (ЭФРС), экспрессирующийся в фибробластах синовии (Tsai C. H., Chiang Y. C., Chen H. T., Huang P. H., Hsu H. C., Tang C. H., 2012).

Некоторые исследовательские модели *in vivo* показали, что диабет способствует большему развитию воспаления синовиальной оболочки, чем модели без диабета (Ribeiro M, López de Figueroa P., Nogueira-Recalde U., Centeno A., Mendes A. F., Blanco F. J., 2016). Были проведены клинические наблюдения, где у людей с диабетом чаще выявлялся синовит коленных суставов, чем у людей без диабета (Schett G., Kleyer A., Perricone C., Sahinbegovic E., Iagnocco A., Zwerina J., 2013). Эти данные были недавно подтверждены Hamada и др., они сообщили, что у мышей с ОА, СД 2 типа и ожирением с диетой с высоким содержанием жира определялась гиперпродукция ФНО- α синовиоцитами. Также они показали, что фибробласты экспрессируют рецепторы инсулина и способны «отвечать» на действие инсулина, который может частично противодействовать провоспалительному и продегенеративному действию ФНО- α . Но как только у больных диабетом ответ на инсулин «притупляется» из-за развития резистентности к инсулину и возрастает продукция ФНО- α , клетки синовии

становятся более чувствительными к локальной гиперпродукции ФНО- α (Hamada D., Maynard R., Schott E., Drinkwater C. J., Ketz J. P., Kates S. L., 2015).

Пациенты с СД 2 типа и метаболическим синдромом входят в группу повышенного риска развития ОА, так как наибольшая частота и тяжесть метаболических нарушений выявлены именно у данных больных (Корочина И. Э., 2006; Курылева К. В. 2005).

По результатам исследования, в котором оценивалась частота сочетания СД 2 типа и ОА в зависимости от возраста пациентов, было получено, что у больных СД 2 типа определяется более высокая частота развития ОА, при этом возраст манифестации заболевания меньше, чем в общей популяции.

Обследовали 160 больных СД 2 типа (23 мужчин и 137 женщины) в возрасте от 44 до 82 лет (индекс массы тела 33 ± 5 кг/м²). Контрольную группу составили 112 человек, сопоставимых по полу и возрасту, не имеющих СД 2 типа. Дегенеративно-дистрофические изменения суставов выявлены у 60% больных СД 2-го типа, что превышает аналогичные показатели у лиц контрольной группы (42,9%; $p < 0,05$). При этом ОА у больных СД развивался раньше, чем в общей популяции, но после 60 лет различие нивелировалось (Асфандиярова Н. С., Низов А. А., Нехаева Т. И., Сакаева Н. А., Филатова Т. Е., Журавлева Н. С., Трунина Т. П., 2013).

Существуют результаты работы, основанной на выборке 50 женщин с гонартрозом, страдающих СД 2 (основная группа) и без нарушения гликемического контроля (группа эугликемии). Рандомизация осуществлялась по возрасту ($61,7 \pm 8,5$ лет) и индексу массы тела ($33,6 \pm 6,7$ кг/м²). Было показано, что поражение коленных суставов при СД в возрастные периоды от 40 до 59 лет и от 60 до 79 лет в отличие от ОА характеризуется большей деградацией хряща. Также при СД был отмечен

меньший уровень боли и болезненности, больший объем движений и меньшая степень проявления реактивных синовитов.

СД 2 типа усугубляет дегенеративные изменения в суставном хряще и субхондральной кости у больных гонартрозом, но уменьшает проявления болевого синдрома из-за меньшей экссудации в полость сустава, что приводит к менее тяжелому течению ОА (Красивина И. Г., Долгова Л. Н., Носкова А. С., Лаврухина А. А., Заводчикова А. П., 2007).

Недавно было проведено исследование для оценки клинических и структурно-функциональных особенностей поражения коленных суставов при СД 2 типа, где было выявлено, что СД 2 типа усиливает дегенеративные изменения суставов и выраженность болевого синдрома. Было обследовано 65 пациентов в возрасте $54,2 \pm 3,4$ лет. 1 группа (n=40)-пациенты с ОА и СД 2 типа, 2 группа (n=25)-больные с ОА. Для оценки использовались данные рентгенографического исследования коленных суставов, оценка боли в покое и при ходьбе по ВАШ и степень тяжести по индексу Лекена. Также всем пациентам было проведено определение С-реактивного белка. Для больных 1-й группы было характерно усиление боли после стояния на протяжении 30 минут (у 65 % по сравнению с 31% у 2-й группы), интенсивность ночных болей была на 25% ($p < 0,05$) выше, чем во 2-й. Для 1-й группы была определена большая тяжесть гонартроза (индекс Лекена) по сумме баллов.

Рентгенологически отмечались более выраженные изменения суставных структур и субхондральной кости в 1-й группе (II(67%), III(33%) стадии по Kellgren), чем во 2-й (I 9%), II(73%), III(18%) стадии по Kellgren). Уровень С-реактивного белка был достоверно выше в первой группе чем во второй ($p < 0,05$) (Олейник М. А., 2014).

СД способствует развитию значительной выраженности дегенерации хрящевой ткани, периартикулярного воспалительного процесса, и снижению работоспособности мышц бедра, преимущественно связанному с развитием

поздних макро- и микрососудистых осложнений (Лаврухина А. А., Красивина И. Г., Долгова Л. Н., 2004).

Глюкоза является единственным энергетическим субстратом для хондроцитов при анаэробном характере метаболизма (Hatori M., Teixeira C. S., Debolt K., 1995). Соответственно, недостаточное поступление глюкозы в хондроциты, в том числе при СД, должно теоретически приводить к уменьшению интенсивности синтетических процессов и первичной дегенерации хрящевой ткани. Повышенный уровень глюкозы активирует полиоловые пути метаболизма глюкозы и неферментативного гликозилирования белков и тем самым определяет поражение мышц и периартикулярных тканей. Таким образом, при СД существует биохимическая основа для формирования клиники поражения суставов.

Впервые было продемонстрировано, что нейропатический синдром при СД характеризуется более интенсивным воспалительным процессом в периартикулярных тканях, а также снижением объема движений и работоспособности мышц коленного сустава. При контролируемой гликемии (гликемия натощак меньше 6,0 ммоль/л) по сравнению с неконтролируемой обнаруживается выраженный болевой синдром и большая термографическая активность синовита, а также значительное снижение работоспособности четырехглавой мышцы бедра.

При неконтролируемой гипергликемии не происходит развития вторичных воспалительных реакций в полости сустава и снижения работоспособности мышц бедра, следовательно, картина поражения коленных суставов при СД получается стертая. Она проявляется меньшей выраженностью боли и болезненности и большим объемом движений (Лаврухина А. А., 2004).

Изучено влияние сахарного диабета 2 типа на течение суставного синдрома у больных с сочетанной патологией. Обследованы 45 больных СД 2 типа и гонартрозом и 45 больных гонартрозом без сопутствующего СД,

сопоставимых по возрасту, полу, длительности и стадии гонартроза, индексу массы тела. Выявлено, что СД 2 типа способствует прогрессированию суставного синдрома, а также, что декомпенсация СД связана с усилением болевого синдрома, выраженными функциональными и воспалительными изменениями в суставах (Стронгин Л. Г., Климова К. Д., Грунина Е. А., Корнева К. Г., 2011).

При проведении исследования, в котором участвовали 120 человек, среди которых пациенты с ОА с обязательным поражением коленных суставов составили 90 человек (45 пациентов с СД 2 типа), было уставлено прямое влияние СД 2 типа на выраженность болевого синдрома у больных ОА. Наличие СД 2 типа у больного гонартрозом способствует усилению болевого синдрома, ухудшению функции суставов, увеличению частоты вторичного синовита. Декомпенсация СД ($HbA1c > 10\%$), как и длительность СД 2 типа более 10 лет коррелируют с усилением болевого синдрома (более 80 мм по ВАШ), более выраженными воспалительными изменениями и функциональными нарушениями суставов у больных ОА в сочетании с СД 2 типа. Выявлена тесная связь нарушений иннервации нижних конечностей с болевым синдромом и воспалительными изменениями в суставах у больных ОА при наличии или отсутствии СД 2 типа.

Также в настоящее время установлено, что нарушение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) связано с усилением болевого синдрома и ухудшением функции суставов у больных ОА в сочетании с СД 2 типа. Нарушение ЭЗВД приводит к увеличению риска развития микро- и макрососудистых нарушений, а также приводит к усилению болевого синдрома и нарушению функции суставов у больных ОА в сочетании с СД 2 и без него (Климова К. Д., 2007).

Еще одно исследование, свидетельствующее о более тяжелом течении ОА при декомпенсированном СД 2 типа было сделано М.А. Олейник. Был проведен ретроспективный анализ 100 историй болезни больных с СД 2 типа

и ОА. Пациенты были разделены на 2 группы (45 человек с компенсированным течением СД 2 типа и 55 человек с декомпенсированным течением), не различающиеся по возрасту, полу, ИМТ, длительности суставного синдрома. Были получены следующие результаты: у больных ОА с декомпенсированным СД 2 типа значительно чаще (в 82% случаев) отмечалось нарастание болевого синдрома по ВАШ, наличие утренней скованности и вторичного синовита, жалобы на ночные и стартовые боли. Степень выраженности рентгенологических изменений в 1 группе составила: пациенты со II стадией по Kellgren-Lawrence-71,7%, III стадией -26,6%, IV стадией-2,2%. Во 2 группе со II стадией -54,5%, III-41,8, IV-3,6%.

Из полученных данных следует вывод, что для пациентов, больных ОА с декомпенсированным течением СД 2 типа, характерно усиление болевого синдрома, ухудшение функции суставов и более выраженные рентгенологические изменения суставов (Олейник М. А., 2013).

4. Остеопороз

Остеопороз - это системное заболевание скелета, характеризующееся низкой костной массой и повреждением микроархитектоники кости с последующим увеличением ломкости костей и подверженности переломам (Hejazi Z. A., Namjooyan F., Khanifar M., 2016).

4.1. Эпидемиология

На сегодняшний день в России остеопорозом страдает 14 млн. человек (10 % населения страны), а клинически выраженные переломы диагностируются у 9 млн. чел. (6% населения) (Лесняк О.М., 2009). Среди лиц старше 50 лет остеопороз имеется у 30,5-33,1% женщин и у 22,8-24,1% мужчин (Насонов Е. Л, Насонова В. А., 2008). В РФ ежеминутно происходит 17 малотравматичных переломов скелета из-за остеопороза и каждые 5 минут – перелом проксимального отдела бедра (Лесняк О.М., 2009).

Наиболее характерные переломы для остеопороза - это перелом проксимального отдела бедренной кости, дистального отдела костей

предплечья и позвоночника. Распространённость данных переломов у лиц старше 50 лет:

-переломы костей предплечья 426, 2 на 100 000 населения (201,1 у мужчин и 563, 8 у женщин);

- переломы бедренной кости-105,9 на 100 000 населения (78,8 у мужчин и 122,5 у женщин) (Насонов Е. Л, Насонова В. А., 2008).

Переломы бедра и позвоночника являются основными причинами заболеваемости и смертности, как для женщин, так и для мужчин. В первый год после перелома бедренной кости риск смертности увеличивается на 20%, а 50% женщин не могут вернуться к прежнему уровню функционирования (Chrischilles E. A., Butler C. D., Davis C. S.,Wallace R. B., 1991).

4.2. Классификация остеопороза:

Классификация остеопороза предложена Российской ассоциации по остеопорозу (Беневоленская Л. И., Макарова Е. И., Рожинская Л. Я., 1997):

А. Первичный остеопороз:

1. Постменопаузальный ОП (1 типа);
2. Сенильный ОП (2 типа);
3. Ювенильный ОП;
4. Идиопатический.

Б. Вторичный остеопороз (табл.2):

Таблица 2

Классификация вторичного остеопороза

Заболевания эндокринной системы:	Ревматические заболевания	Заболевания органов пищеварения	Заболевания почек	Заболевания крови	Другие заболевания и состояния	Генетические нарушения	Медикаменты
Эндогенный гиперкортицизм (болезнь и синдром Иценко-Кушинга)	Ревматоидный артрит	Резецированный желудок	ХБП	Миеломная болезнь	Имобилизация	Несовершенный остеогенез	Кортикостероиды
Тиреотоксикоз	Системная красная волчанка	Мальабсорбция	Почечный канальцевый ацидоз	Талласемия	Овариоэктомия	Синдром Морфана	Антиконвульсанты
Гипогонадизм		Хронические заболевания печени	Синдром Фанкони	Системный мастоцитоз	ХОБЛ	Синдром Эндерса-Данлоса	Иммунодепрессанты
Сахарный диабет				Лейкозы и лимфомы	Алкоголизм	Гомоцистинурия и лизинурия	Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона
Гипопитуитаризм, полигландулярная эндокринная недостаточность					Нервная анорексия		Алюминий-содержащие антациды
					Нарушения питания		
					Трансплантация органов		

4.3. Патогенез при сахарном диабете

Кость - это динамическая структура, в которой постоянно происходит процесс ремоделирования, то есть взаимодействие остеобластов и остеокластов (Картамышева Н. Н., Чумакова О. В., 2004).

Ремоделирование костной ткани осуществляется посредством множества факторов (Рожинская Л. Я., 2001): паратириоидный гормон (ПТГ), кальцитонин, кальцитриол, половые гормоны, тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды, соматотропный гормон, ростовые факторы, такие как RANK/RANKL/OPG (Hofbauer L., Racher T., 2010; Sagalovsky S., Schönert M., 2011), цитокиновая система; а также непосредственно местными факторами, продуцируемыми костной тканью - ПГ, ЛТ и т.д. Так как инсулин является гормоном, взаимодействующим с разными регуляторами системы ремоделирования, то можно полагать, что существуют сложные механизмы развития остеопении и остеопороза при сахарном диабете (Руюткина Л. А., Ломова А. В., Руюткин Д. С., 2013).

Последние 10 лет существует новая теория эндокринной функции костной ткани: продукция остеокальцина для регулирования гомеостаза глюкозы. В данной модели остеокальцин регулирует активность трех гормонов: инсулина, секретируемого β - клетками поджелудочной железы (Lee N. K., Sowa H., Hinoi E., Ferron M., Ahn J. D., 2007); адипонектина, секретируемого адипоцитами, который снижает инсулинорезистентность (Otani T., 2015; Wei J., 2014); тестостерона, секретируемого клетками Лейдига (Oury F., Sumara G., Sumara O., Ferron M., Chang H., Smith C.E., 2011).

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе хрупкости костей при СД являются сложными и включают в себя гипергликемию, оксидативный стресс и накопление конечных продуктов метаболизма глюкозы. Это приводит к снижению качества коллагена, увеличивает содержание адипоцитов в костном мозге, способствует высвобождению медиаторов воспаления и адипокинов из висцерального жира, и, возможно, приводит к снижению функции остеоцитов (Napoli N., Chandran M., Pierroz D. D. , Abrahamsen B., Schwartz A. V., Ferrari S. L., 2016).

In vitro было показано прямое негативное влияние гипергликемии на остеобласты (Cunha, J. S., Ferreira, V. M., Maquigussa, E., Naves, M. A. & Voim, M. A., 2014). Острая гипергликемия и гиперосмолярность подавляют экспрессию остеокальцина и другие гены, участвующие в созревании остеобластов; хроническая гипергликемия подавляет экспрессию гена остеокальцина (BGLAP) и поглощение кальция остеобластами. (Zayzafoon, M., Stell, C., Irwin, R. & McCabe, L. R., 2000; Botolin, S. & McCabe, L. R., 2006; Balint, E., Szabo, P., Marshall, C. F. & Spragu, 2001).

Гипергликемический ацидоз также может увеличивать резорбцию костной ткани. Гипергликемия и оксидативный стресс могут влиять на дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток со сдвигом в сторону преобладания адипогенеза (Oei, L., 2013).

Гликозилирование белков приводит к появлению конечных продуктов гликоксидации белково-липидных комплексов - AGEs. Данные вещества взаимодействуют со специальными рецепторами - RAGE, запуская реакцию образования провоспалительных медиаторов (Талаева Т. В., Крячок Т. А., Вавилова Л. Л., Амброскина В. В., Братусь В. В., 2009).

Продукция провоспалительных цитокинов и хемокинов приводит к развитию хронического воспаления и резорбции кости (Hein, G. E., 2006). Накопление AGEs в костной ткани также негативно влияет на свойства кости, нарушает биомеханические показатели коркового и губчатого вещества костей (Leslie, W. D., Rubin, M. R., Schwartz, A. V. & Kanis, J. A., 2012). В отличие от нормальной ферментативной сшивки в коллагене, сшивание AGEs приводит к образованию более хрупкой костной ткани, которая в меньшей степени способна к деформации перед повреждением (Vashishth D., Gibson G. J., Khoury J. I., Schaffler M. B., Kimura J., Fyhrie D. P., 2001).

Дополнительные факторы, в том числе индуцированная лекарственными средствами гипогликемия; прямое повреждающее

воздействие на костную ткань и минеральный обмен некоторых противодиабетических препаратов (например, тиазолидиндионы), а также повышенная склонность к падениям, все это способствует увеличению риска переломов у пациентов с СД (Napoli N., Chandran M., Pierroz D. D., Abrahamsen B., Schwartz A. V., Ferrari S. L., 2016).

Повреждения костной ткани, имеющиеся у больных СД 2 типа могут быть вторичными по отношению к регуляции уровня адипокинов. У данных больных было обнаружено снижение уровня адипонектина (Weyer C., Funahashi T., Tanaka S., Hotta; Matsuzawa K. Y., Pratley R. E., Tataranni P. A., 2001).

Было показано, что уровень лептина-адипокина, продуцируемого белой жировой тканью, адипоцитами костного мозга и остеобластами ниже у пациентов с сахарным диабетом, чем у людей контрольной группы (Tomoko Tamura, Masayasu Yoneda, Kiminori Yamane, Shuhei Nakanishi, Reiko Nakashima, Masamichi Okubo, Nobuoki Kohno, 2007).

Существует большое количество исследований о взаимосвязи СД и минеральной плотности кости (МПК). В двух проспективных исследованиях было показано, что СД 1 типа ассоциирован с низкой плотностью кости и повышенным риском перелома бедренной кости и других переломов (Ivers R. Q., Cumming R. G., Mitchell P., Peduto A. J., 2001; Strotmeyer E. S., Cauley J. A., Orchard T. J., Steenkiste A. R., Dorman J. S., 2006).

В другом исследовании были получены результаты, в которых пациенты с СД 2 типа имели высокую МПК (возможно из-за повышенной массы тела), но также была найдена противоречивая ассоциация между СД 2 типа и риском переломов (Christensen J. O., Svendsen O. L., 1999; van Daele P. L., Stolk R. P., Burger H., Algra D., Grobbee D. E., Hofman A., Birkenhager J. C., Pols H. A., 1995; Weinstock R. S., Golland R. S., Shane E., Clemens T. L., Lindsay R., Bilezikian J. P., 1989).

А в некоторых исследованиях даже не было выявлено никакой ассоциации (Melchior T. M., Sorensen H., Torp-Pedersen C., 1994) или наоборот, выявлялся пониженный риск переломов (Heath H., Melton L. J., Chu C.P., 1980; van Daele P. L., Stolk R. P., Burger H., Algra D., Grobbee D. E., Hofman A., Birkenhager J. C., Pols H. A., 1995). Однако, все же многие проспективные исследования демонстрируют повышенный риск остеопоретических переломов у больных СД 2 типа (особенно переломы бедра), несмотря на наличие достаточно высокой МПК (Ahmed L. A., 2006; Forsen L., 1999; Nicodemus K. K., 2001; de Liefde, 2005; Ottenbacher K. J., 2002; Schwartz A. V., 2001; Strotmeyer E. S., 2005).

При проведении ретроспективного исследования (пациенты старше 66 лет из реестра 1994-1995 гг. (n=197,412)), в котором сравнивался риск переломов бедренной кости у мужчин и женщин, имеющих сахарный диабет с пациентами без сахарного диабета, было показано, что наличие диабета увеличивает риск переломов как у мужчин (относительный риск [1,12-1,24]), так и у женщин (относительный риск [1,08-1,15]) (Lorraine I. Lipscombe, Jamal Sophie A., Booth Gillian L., Hawker Gilliana, 2007).

Подробно были исследованы пациенты с СД 2 типа в исследовании Мануленко В.В., Шишкина А.Н., Мазуренко С.О. «Клинические особенности развития остеопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа». Были обследованы 40 пациентов — 35 женщин и 5 мужчин с СД 2 типа без тяжелой сопутствующей патологии (ХПН, выраженная анемия, дыхательная недостаточность). Длительность СД составляла $14,10 \pm 1,64$ года, средний возраст — $52,89 \pm 3,63$ года. Методом двухэнергетической рентгенологической абсорбциометрии была определена минеральная плотность кости в проксимальном отделе бедра, в дистальном отделе костей предплечья и в поясничном отделе позвоночника (L1-L4).

Из всех пациентов остеопения ($-2,5 < T < -1,0$) и остеопороз ($T < -2,5$) отмечались у 26 больных (65 %), причем доля остеопороза составила 25% -

16 человек. По локализации снижения МПК: в поясничном отделе позвоночника — 24 пациента (89 %); проксимальный отдел бедра — 18 (66,7 %), в дистальном отделе предплечья — 9 пациентов (33,3 %). У 15 больных (55,5%) было снижение МПК во всех исследуемых отделах или в двух- в проксимальном отделе бедренной кости или в поясничном отделе позвоночника. Из этого следует, что частота встречаемости изменений МПК находится в промежутке от 20 до 68% случаев.

Считается, что наиболее информативный показатель костеобразования это остеокальцин. В данном исследовании у пациентов не выявилось превышение нормальных значений остеокальцина. К тому же, его содержание не различалось у пациентов разной степени компенсации сахарного диабета и не отличалось от нормы. Измеренный уровень ПТГ также был не изменен. Следовательно, можно полагать, что функция костеобразования у данных пациентов сохранена. В конце исследования были сделаны следующие выводы: остеопороз является нередким осложнением при СД 2 типа; одними из самых важных факторов, определяющих показатели МПК, явились продолжительность и компенсация СД (Мануленко В. В., Шишкина А. Н., Мазуренко С. О., 2010).

В исследовании «Сравнение трабекулярного костного индекса - Trabecular Bone Score (TBS) и анализа программы автоматизированного анализа бедра- Hip Structural Analysis(HSA) методом FRAX больным в постменопаузальном периоде с сахарным диабетом 2 типа» оценивались показатели 80 женщин с диабетом и 88 женщин из контрольной группы. Исследовали 10-летний риск переломов по шкале FRAX; минеральную плотность кости (Bone Mineral Density-BMD) оценивали с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии позвоночного столба, шейки бедра и всей бедренной кости; TBS оценивали в тех же областях, что и BMD, но с помощью двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии; HSA был измерен в проксимальной части бедренной кости с помощью

программного обеспечения HSA. Были получены следующие результаты: одно из важных различий между женщина с диабетом и контрольной группой было значение TBS (среднее значение: 1.215; вероятное отклонение 1.138-1.285 в контрольной группе по сравнению с 1.173; вероятное отклонение 1.082-1.217 в группе с диабетом; $p = 0.002$). Было выявлено, что распространенность переломов у женщин с диабетом в 3 раза больше (13.8% и 3.4% соответственно; $p = 0.02$). Также был сделан вывод, что изолированное исследование TBS не дает значительно меньше информации о риске переломов, чем шкала FRAX, следовательно, может применяться самостоятельно (Bonaccorsi G., Fila E., Messina C., Maietti E., Ulivieri F.M., Caudarella R., Greco P., Guglielmi G., 2016).

При проведении ретроспективного исследования риска переломов у 2 групп больных: с наличием (7580 пациентов) и отсутствием (7979 пациентов) СД 2 типа в Японии, был применен препарат Ралоксифен (668 пациентов с СД2 типа и 699 пациентов без СД2 типа). В исследовании участвовали женщины 50 лет и старше с диагностированным остеопорозом, которым было проведено лечение в течение 12 месяцев и больше. Время до первого перелома исследовали с помощью анализа Каплана-Мейера. Время от начала исследования и проведения терапии Ралоксифеном до оценки результатов-30 месяцев. На момент начала исследования первая группа (с СД2 типа) имела значимо более высокий уровень коморбидности. В течение 30 месяцев в данной группе наблюдалась большая частота переломов. В subgroup Ралоксифена не было обнаружено значимой разницы в частоте переломов между двумя группами. Был сделан вывод о том, что СД 2 типа увеличивает риск переломов по сравнению с группой пациентов без СД 2 типа (Sato M., Ye W., Sugihara T., Isaka Y., 2016).

В исследовании Zhang Y.X. и Min S.X. было показано, что остеопороз у больных СД 2 типа тесно связан с минеральной плотностью костей (МПК), течением болезни и плохо контролируемой гликемией. Сравнивали 2 группы

пациентов: 40 пациентов с СД 2 типа и остеопорозом и 40 здоровых пациентов. Была определена МПК поясничных позвонков (L1-L4) и левой бедренной кости. Также сравнивались концентрации кальция, фосфатов в сыворотки и моче; уровень глюкозы в сыворотке. Результаты показали, что у пациентов с диабетом МПК различна у мужчин и женщин, и имеет отрицательную корреляцию с течением болезни, но положительную с индексом массы тела, уровнем глюкозы в сыворотке натощак, концентрацией кальция и фосфатов в моче. МПК не имела корреляции с возрастом, концентрацией кальция и фосфатов в крови у данных пациентов (Zhang Y.X. и Min S.X., 2016).

Недавно были получены интересные данные о распространённости лактозной непереносимости у больных СД 2 типа. Участники исследования были 150 пациентов с СД 2 типа и 150 здоровых людей. Непереносимость лактозы определялась неинвазивным путем (лактозный дыхательный тест). Также измерялись уровни 25-ОН витамина D, паратиреоидного гормона (ПТГ) и сывороточного кальция. В результате были получены следующие результаты: непереносимость лактозы выявлялась чаще (59,3%) у больных СД 2 типа, чем в контрольной группе (42%). Уровни 25-ОН витамина D, ПТГ и сывороточного кальция были значительно ниже в первой группе. Более того, уровни перечисленных показателей были ниже у больных СД 2 типа с непереносимостью лактозы, чем у больных СД 2 типа без нее. У 67 % пациентов из первой группы был диагностирован остеопороз, из них у 80% есть лактозная недостаточность; в контрольной группе - 20 % и 16% соответственно (Rana S., Morya R. K., Malik A., Bhadada S. K., Sachdeva N., Sharma G., 2016).

Глава III. Исследовательская часть

1. Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе СПб ГБУЗ «Александровская больница» на эндокринологическом отделении.

В исследовании принимали участие 10 мужчин и 41 женщина, проходившие обследование и получающие лечение в данной больнице.

Средний возраст мужчин составил $60 \pm 8,6$ лет, а женщин- 67 ± 10 лет. Средний уровень глюкозы плазмы составил $14 \pm 5,5$ ммоль/л, а средний уровень HbA1c- $7,2 \pm 0,6\%$.

Исследовательская часть включала непосредственный опрос пациентов, а также анализ историй болезни.

Критериями отбора являлись:

- наличие диагностированного СД 2 типа;
- наличие проявлений суставного синдрома (боль, скованность в суставах, крепитация, воспаление, ограничение подвижности в суставах).

В ходе исследования изучались данные анамнеза и определялась субъективная оценка выраженности боли по 5-балльной шкале Франка и соавторов (табл.3).

Таблица 3

5-балльная вербальная шкала оценки боли (Frank A. J. M., Moll J. M. H., Hort J. F., 1982)

Нет боли	0
Слабая боль	1
Боль средней интенсивности	2
Сильная боль	3
Очень сильная боль	4

Пациентам было проведено общеклиническое исследование – клинические анализы крови, биохимическое исследование крови. Также 20 пациентам было проведено инструментальное исследование – рентгенограмма пораженных суставов или ультразвуковое исследование пораженных суставов, а также двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия 3 областей (поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедренной кости и дистальный отдел костей предплечья).

Основными биохимическими показателями, определяемыми у данной группы пациентов, являлись: глюкоза в крови натощак и гликозилированный гемоглобин.

Степень компенсации СД 2 типа по уровню HbA1c и глюкозе оценивалась по критериям Европейской диабетической ассоциации (табл. 4).

Таблица 4

Критерии компенсации сахарного диабета 2 типа (Европейская диабетическая ассоциация (EASD), 1998)

Показатель	Компенсация		
	хорошая (компенсация)	удовлетворительная (субкомпенсация)	неудовлетворительная (декомпенсация)
Уровень глюкозы в крови (ммоль/л) — натощак	4,4—6,1	6,2—7,8	>7,8
HbA1c (%)	<6,5	6,5-7,5	>7,5

Диагноз СД 2-го типа выставляли по классификации болезней ВОЗ (2006/2011 гг.).

Полученные данные обрабатывались на персональном компьютере с помощью программного обеспечения MS Excel 2010.

Для оценки результатов использовалось среднее арифметическое со стандартным отклонением ($M \pm m$).

При сравнении частот качественного признака, характеризующих его распределение в группах исследования, применяли критерий соответствия (χ^2).

Сравнение двух независимых выборок проводилось с помощью непараметрического критерия Стьюдента. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали общепринятую в медицине величину $p < 0,05$.

2. Результаты исследования

В исследование были включены 10 мужчин и 41 женщина.

Распределение по возрасту представлено в таблице 5.

Таблица 5

Распределение больных по возрасту

Пол	Возраст		
	< 60 лет	> 61 года	всего
мужчины	5	5	10(19,6%)
женщины	10	31	41(80,4%)
всего	15 (29,4%)	36 (70,6%)	51 (100%)

Из таблицы 5 следует, что наибольшее число больных наблюдалось в возрасте старше 60 лет (70,6%). Средний возраст мужчин $60 \pm 8,6$ лет, а женщин 67 ± 10 лет.

Средняя длительность СД 2 типа составила $12 \pm 8,3$ лет, а средняя длительность суставного синдрома- $8 \pm 7,4$ лет.

Суставной синдром оценивался по следующим жалобам:

- боли в суставе (суставах), позвоночнике;
- скованность в суставе (суставах), позвоночнике – при движениях утром или после периода покоя;
- крепитация в области сустава;
- ограничение подвижности в суставах;
- признаки воспаления сустава (в том числе в анамнезе).

Частота выявления этих симптомов у пациентов представлена на рис.1

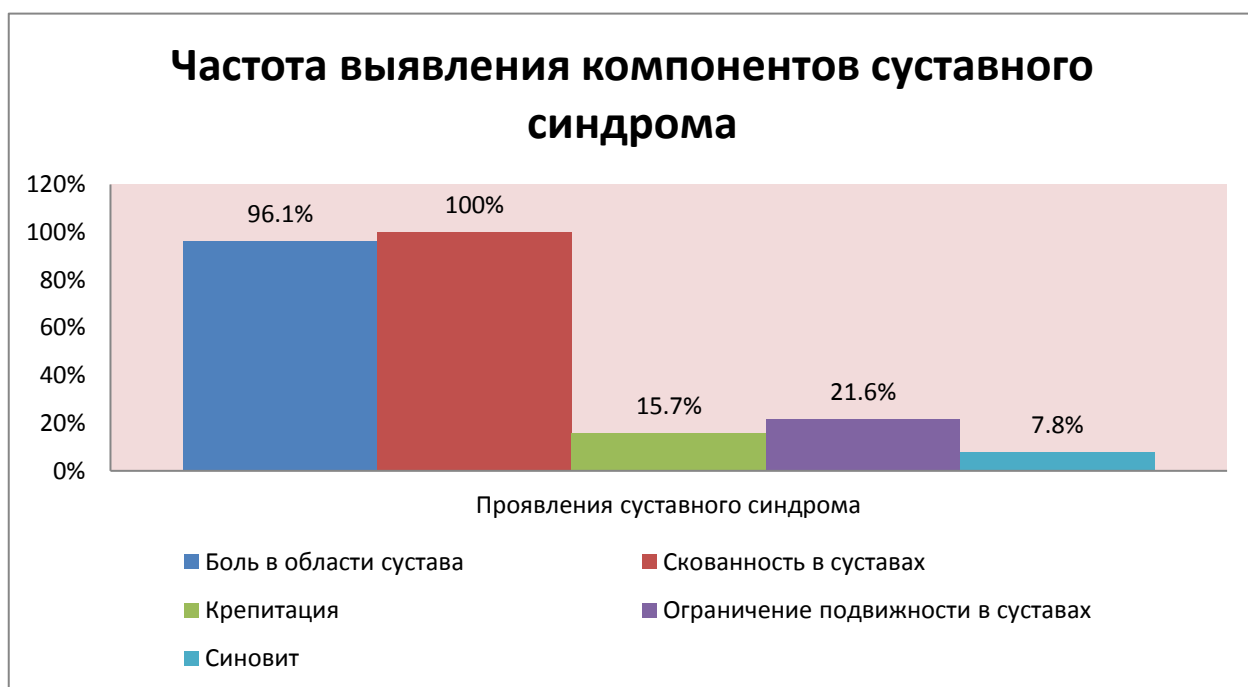


Рис.1 Частота выявления компонентов суставного синдрома

У всех больных наблюдалась скованность в суставах. Частота выявления болевого синдрома составила 96,1%. У 11 пациентов (21,6%) наблюдалось ограничение подвижности в суставах, четверо из них были

мужчины (у троих из которых процесс был локализован в плечевых суставах), из 7 женщин - у 6 было отмечено ограничение подвижности в коленном суставе. Крепитация в области пораженного сустава была выявлена у 15,7% больных. Эпизоды синовита за время течения суставного синдрома наблюдались только у 4 пациентов (7,8%) .

Дистальная диабетическая полинейропатия выявлена у 35 пациентов- 68,6% .

У 71,4% больных с болевым синдромом имелась диабетическая полинейропатия.

У исследованных больных суставной синдром проявлялся в виде моноартрита и полиартрита с поражением как крупных, так и мелких суставов. Частота поражения суставов представлена в таблице 6.

Таблица 6

Частота поражения суставов при СД 2 типа у мужчин и женщин

Локализация	Количество пациентов (чел)		
	Мужчины (n=10) Абс.(%)	Женщины (n=41) Абс.(%)	Всего (n=51) Абс.(%)
Коленные суставы	7 (70)	35 (85)	42 (82)
Тазобедренные суставы	2 (20)	9 (22)	11(21,5)
Голеностопные суставы	-	5 (12,2)	5 (9,8)
Плечевые суставы	4 (40)	2 (4,9)*	6 (11,8)

Суставы кистей	-	3 (7,3)	3 (5,9)
Суставы стоп	-	1 (2,4)	1 (2)
Позвоночник	-	4 (9,7)	4 (7,8)

Примечание: * - $p < 0,01$ - достоверность различий между мужчинами и женщинами по критерию χ^2

Из таблицы 6 следует, что большинство пациентов (82%) имели поражение коленных суставов. У мужчин второй по локализации оказались плечевые суставы (40%), причем их поражение достоверно чаще встречалось, чем у женщин ($p < 0,01$). У женщин второй по частоте локализацией оказались тазобедренные суставы (21,5%). У мужчин не встречалось поражение голеностопных суставов, суставов кистей, стоп и позвоночника. У женщин самыми распространенными локализациями помимо коленных и тазобедренных суставов оказались плечевые (11,8%) и голеностопные суставы (9,8%).

Изолированная боль преимущественно в одной группе суставов была выявлена у 64,7% ($n=33$), причем в 82% ($n=27$) она локализовалась в коленных суставах, на втором месте по частоте - тазобедренные и плечевые суставы (по 6% каждые, $n=2$) и по 2% ($n=1$) - голеностопные суставы и поясничный отдел позвоночника. У 35,3% ($n=18$) пациентов наблюдалось сочетанное поражение суставов, чаще отмечалась комбинация поражения коленных и тазобедренных суставов - 50% ($n=9$).

По выраженности болевого синдрома пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от их субъективной оценки боли (рис.2).

Степени выраженности болевого синдрома

■ 0 баллов ■ 1 балл ■ 2 балла ■ 3 балла ■ 4 балла

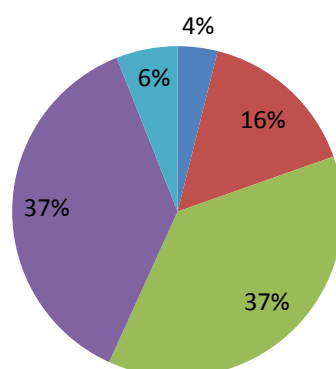


Рис.2 Степени выраженности болевого синдрома

Данные на рис.2 свидетельствуют о преобладании среди пациентов боли средней интенсивности (2 балла) и сильной боли (3 балла) – по 37%. 16% предъявляли жалобы на слабую боль, а 6% на очень сильную боль. У 4% не наблюдался болевой синдром.

Выраженность болевого синдрома в зависимости от пола представлена в таблице 7.

Таблица 7

Гендерная оценка болевого синдрома

Шкала боли, баллы	Пол	
	Мужчины (n=10)	Женщины (n=41)
	Абс (%)	Абс (%)
0	1 (10)	1 (2,4)
1	1 (10)	7 (17)
2	5 (50)	14 (34)
3	3 (30)	16 (39)
4	-	3 (7,3)

Примечание: 0 баллов-нет боли; 1 балл-слабая боль; 2 балла-боль средней интенсивности; 3 балла-сильная боль; 4 балла-очень сильная боль. Различия между показателями статистически недостоверны.

Большинство женщин оценили боль в 3 балла (39%), а большинство мужчин в 2 балла (50%). Различия в выраженности болевого синдрома у мужчин и женщин были недостоверны.

В зависимости от степени компенсации СД 2 типа по HbA1c (рис.3) и по уровню глюкозы плазмы натощак (рис.4) пациенты были разделены на 3 группы: с компенсированным, с субкомпенсированным и с декомпенсированным СД.



Рис.3 Степени компенсации СД 2 типа по уровню HbA1c

Данные рис.3 свидетельствуют о преобладании пациентов с субкомпенсированным СД 2 типа (76%). 14% больных имели декомпенсированный СД 2 типа, а 10%- компенсированный СД 2 типа.



Рис.4 Частота компенсации СД 2 типа в зависимости от уровня глюкозы плазмы

Из данных рис.4 по уровню глюкозы большинство пациентов имели декомпенсированный СД 2 типа (82%), 12%- субкомпенсированный и 6%-компенсированный СД 2 типа.

На рис.5 представлено соотношение боли в разных группах компенсации СД.

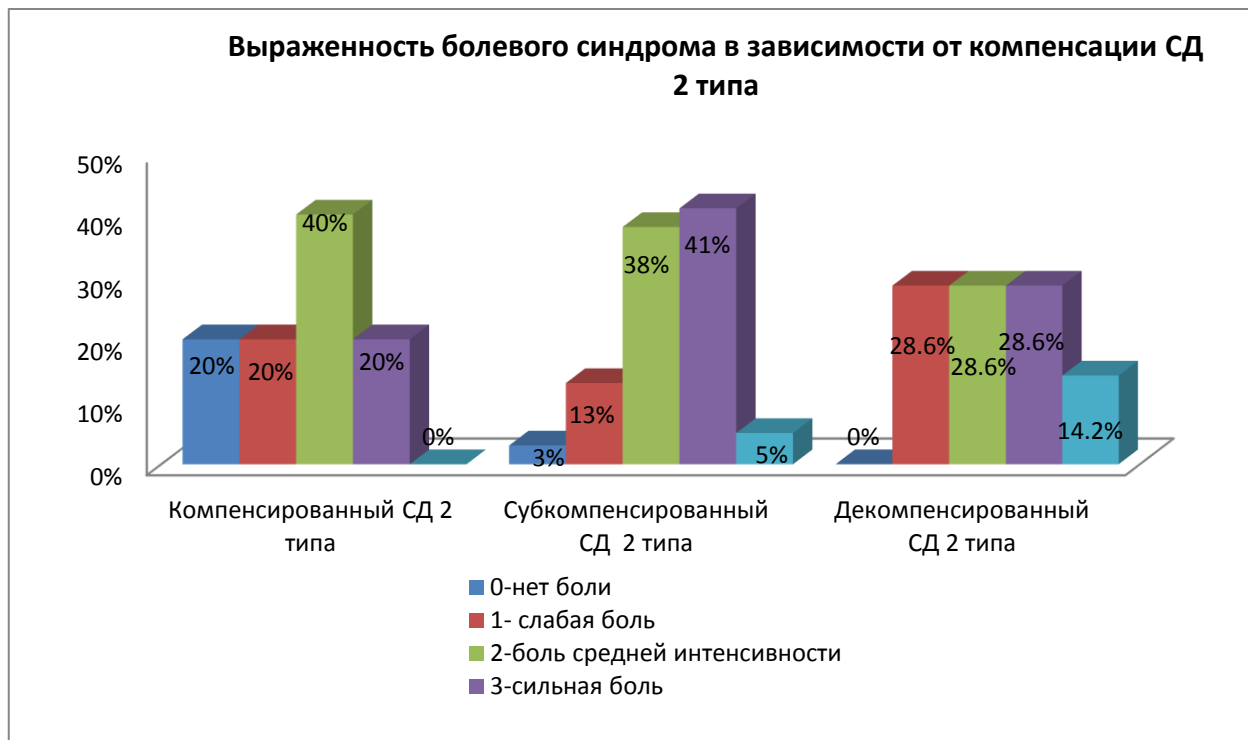


Рис. 5 Выраженность болевого синдрома в зависимости от компенсации СД 2 типа

Из рис.5 следует, что у больных с компенсированным диабетом преобладали жалобы на боль средней интенсивности (40%) и не было жалоб на очень сильную боль. В группе с субкомпенсированным СД 2 типа преобладали больные с оценкой боли в 3 балла (41%) и немного меньше больных с оценкой в 2 балла (38%). 13% имели жалобы на слабую боль и 3% больных вообще не предъявляли жалобы на боль в области пораженного сустава. При декомпенсированном диабете с одинаковой частотой (28,6%) были выявлены слабая боль, боль средней интенсивности и сильная боль; 14,2 % имели очень сильную боль. К тому же в данной группе не было пациентов без болевого синдрома в отличие от других двух групп.

У 80% (n=4) пациентов с компенсированным СД 2 типа отмечалась дистальная полинейропатия. Ночные боли отмечались у 20% (n=1).

В группе с субкомпенсированным СД ночные боли отмечались у 100% (n=2) больных с 4 баллами, у 44%(n=7) больных с 3 баллами, у 7% (n=1) с 2 баллами и у 20%(n=5) с 1 баллом. Также у 67% (n=26) наблюдалась дистальная полинейропатия конечностей.

В группе с декомпенсированным СД 2 типа ночные боли выявлялись у 14,3% (n=1), у 75% (n=5) наблюдалась дистальная полинейропатия.

Достоверно чаще ($p<0,05$) ночные боли отмечались у больных с некомпенсированным СД.

Была выявлена частота различных компонентов суставного синдрома в зависимости от компенсации СД 2 типа (табл. 8)

Таблица 8

Частота выявления компонентов суставного синдрома при разной степени компенсации СД

	Компенсация (n=5) абс (%)	Субкомпенсация (n=39) абс (%)	Декомпенсация (n=7) абс (%)
Боль	4 (80)	38 (97,4)	7 (100)
Скованность	5 (100)	39 (100)	7 (100)
Ограничение подвижности	1 (20)	7 (18)	3 (42,8)
Крепитация	1 (20)	5 (12,8)	2 (28,6)
Синовит	-	4 (10,2)	-

Из таблицы 8 следует, что при любой степени компенсации диабета преобладают жалобы на скованность и боль в суставах. При компенсированном СД у 20% наблюдалась крепитация и у 20% ограничение подвижности в пораженных суставах.

13% пациентов с субкомпенсированным СД отмечали крепитацию в области пораженных суставов и у 18% было ограничение подвижности сустава. При декомпенсированном СД 28,5% пациентов предъявляли жалобы на крепитацию в области пораженных суставов и 43% – на ограничение движений в них. Синовит был выявлен только в группе с субкомпенсированным диабетом.

Из 41 женщины компенсированный СД 2 типа по значениям HbA1c выявлен у 3 больных (7,3%), субкомпенсированный у 33 больных (80,5%) и декомпенсированный у 5 больных (12,2%).

У мужчин компенсированный СД 2 типа был у 20% (n=2), субкомпенсированный – у 60% (n=6) и декомпенсированный – у 20% (n=2).

Распределение степеней поражения суставов по данным инструментального исследования приведено на рис.6.



Рис.6 Степени поражения суставов

Данные рис.6 свидетельствуют о том, что у большинства (65%) пациентов была выявлена 2 степень поражения суставов по данным рентгенологического и ультразвукового исследований. У 25% была

диагностирована 3 степень и у 10% -1 степень поражения суставов. 4 степень поражения не выявлялась у исследованной группы пациентов.

По длительности течения СД 2 типа исследуемые были разделены на 3 группы:

1 группа-до 5 лет.

2 группа-5-10 лет.

3 группа - больше 11 лет.

В таблице 9 представлены данные по 3-м группам.

Таблица 9

Характеристика больных в зависимости от длительности СД 2 типа

Длительность СД 2 типа	Число пациентов	Возраст (лет)
до 5 лет	10(19,6%)	65±12,0
5-10 лет	15(29,4%)	65±7,3
>11 лет	26 (51%)	65±11,2
Всего	51 (100%)	66±11,1

Было показано, что большую часть составили пациенты с длительностью СД 2 типа более 11 лет (51%). Средний возраст почти не отличался в 3-х группах. Также не было выявлено выраженных отличий уровней гликозилированного гемоглобин и глюкозы.

По длительности течения суставного синдрома исследуемые были также разделены на идентичные 3 группы.

Характеристики групп приведены в таблице 10.

Таблица 10

Характеристика больных в зависимости от длительности суставного синдрома

Длительность суставного синдрома	Число пациентов	Возраст (лет)
до 5 лет	20(39,2%)	62±11,0
5-10 лет	18(35,4%)	66±1,0
>11 лет	13(25,4%)	67±10,4
Всего	51 (100%)	66±11,1

Из табл.10 следует, что в исследовании преобладали пациенты с проявлениями суставного синдрома длительностью до 5 лет (39,2%). Средний возраст данных пациентов имеет тенденцию к повышению с увеличением длительности суставного синдрома. Показатели гликозилированного гемоглобина и глюкозы не имеют выраженных отличий у данных групп пациентов.

Проведен анализ частоты выявления компонентов суставного синдрома в зависимости от длительности течения СД 2 типа (табл.11)

Таблица 11

Частота выявления компонентов суставного синдрома в зависимости от длительности СД 2 типа

Признак	Длительность СД 2 типа		
	до 5 лет (n=10) абс (%)	5-10 лет (n=15) абс (%)	>11 лет (n=26) абс (%)
Боль	10 (100)	15 (100)	24 (92,3)
Скованность	10 (100)	15 (100)	23 (100)
Ограничение подвижности	3 (30)	1 (6,7)	7 (27)
Крепитация	2 (20)	-	6 (26)
Синовит	2 (20)	1 (6,7)	1 (4,3)

Из данных табл. 11 следует, что при любой длительности СД 2 типа боль и скованность в суставах присутствует у всех пациентов. При длительности СД 2 типа до 5 лет у 30% отмечалась скованность в суставах, у 20%-крепитация и у 20% -синовит. При длительности от 5 до 10 лет отмечались ограничения в суставе и синовит- по 6,7 %, соответственно, и отсутствовали жалобы на крепитацию в области сустава. В группе с длительностью больше 11 лет у 27% наблюдалось ограничение подвижности в суставе, у 26%-крепитация и у 4,3% -синовит.

У всех 20 больных с выполненной рентгеновской двухэнергетической абсорбционной денситометрией была выявлена остеопения или остеопороз. В качестве клинического примера можно привести данные из истории болезни пациентки А., 68 лет и пациентки Р., 57 лет.

Описание клинического случая первого пациента.

Пациентка А., 68 лет, поступила в Александровскую больницу по скорой помощи 29.03.2017. Предъявляла жалобы на сухость во рту, жажду, недомогание. Из анамнеза заболевания: СД 2 типа с 2013 года (4 года). Получала Диабетон 60 мг/сут. Диету не соблюдает.

Жалобы на боль в коленных суставах, правом плечевом суставе. Беспокоят также ночные боли. Частый прием обезболивающих. Оценка боли пациентом в 4 балла по 5-балльной шкале боли. В течение 4 лет отмечает скованность в области тазобедренных и голеностопных суставов, преимущественно по утрам в течение 15 минут.

Из общего осмотра: ИМТ=22,8 (норма). Ослаблена пульсация на a.dorsalis pedis справа и слева.

Из лабораторных данных (от 30.03.2017):

Анализ крови

Glc, mmol/l	HbA1c, %	Crea, mkmol/l	Chol, mmol/l
7,34(↑)	7 (↑)	75(N)	6,2 (↑)

Анализ мочи:

Удельный вес	Белок	Глюкоза	Ацетон
1030	нет	нет	нет

Инструментальные исследования (от 31.03.2017)

Рентгенография правого и левого коленных суставов:

Признаки двустороннего гонартроза в виде сужения суставной щели. Заострение межмышцелковых возвышений с обеих сторон (косвенный признак обызвествления крестообразных связок), краевые остеофиты правого надколенника.

Консультация офтальмолога (от 2.04.2017)

Отек сетчатки, расширение микроаневризмы посткапилляров, извитость вен, геморрагии в сетчатку, очаги помутнения вокруг диска зрительного нерва и желтого пятна, твердые и мягкие экссудаты.

Заключение: Диабетическая ретинопатия 2 стадии.

Диагноз:

Основное: Сахарный диабет 2 типа, субкомпенсация

Осложнения: Синдром диабетической стопы, нейроишемическая форма. Трофическая язва левой пяточной области. ХАН 2а-б ст слева. ХБП 3А. Диабетическая ретинопатия 2 стадии.

В клиническом случае описаны данные пациентки с небольшой продолжительностью СД (4 года), но уже с тяжелыми осложнениями СД (синдром диабетической стопы, трофическая язва, хроническая артериальная недостаточность, диабетическая ретинопатия). Вероятно такое тяжелое течение диабета связано с низким комплаенсом пациентки (не соблюдение диеты, нерегулярный прием сахароснижающей терапии) или с латентным его течением. Тем самым можно предположить, что и выраженность суставного синдрома у пациентки связана с неконтролируемой гипергликемией (сильный болевой синдром, частый прием обезболивающих средств, ночные боли, выраженные дегенеративные изменения коленных суставов по данным рентгенограммы). На примере данной пациентки было замечено, что суставной синдром начинает проявляться клинически у больных СД тогда, когда уже у них возникают осложнения метаболического заболевания (диабетическая полинейропатия, нефропатия, ретинопатия, и т.д).

Описание клинического случая второго пациента

Пациентка Р., 57 лет, страдает СД 2 типа в течение 12 лет. Первые 3 года была на диетотерапии, затем в связи с повышенными значениями глюкозы в крови были назначены пероральные сахароснижающие средства. В настоящее время принимает: Глибомет 2 таблетки * 2 раза в день, Сиофор 500 мг; 1 таблетка на ночь. СД 2 типа в субкомпенсации, гликемия натощак от 5,4 до 6,5 ммоль/л, HbA1c=7,4%. Примерно 1 раз в 2-3 года госпитализируется на эндокринологическое отделение в связи с декомпенсацией СД. Последняя госпитализация была 2 года назад. При неврологическом обследовании выявлена дистальная полинейропатия нижних конечностей. Патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем не выявлено.

Наследственность отягощена – СД 2 типа у бабушки. Рост – 158 см; вес – 72 кг, ИМТ = 28,8 (уменьшилась в росте на 2 см). Переломы в анамнезе отрицает. Менструации нет с 50 лет, была регулярная через 29 дней, по 4 дня, не обильная, безболезненная.

Больная предъявляла жалобы на онемение пальцев ног, общую слабость, постоянные боли в поясничном отделе позвоночника, онемение внутренней поверхности бедра справа. Общий осмотр и осмотр по системам органов без особенностей. Периферическая пульсация на нижних конечностях ослаблена.

Из лабораторных данных (от 14.02.2017):

Анализ крови

Glc, mmol/l	HbA1c, %	Ca, ммоль	Фосфор , ммоль	ЩФ,Ед/ мл	Паратгорт мон, пг/мл	Остеокал ьцин, нг/мл	ХС, ммоль/л
7,4 (↑)	7 (↑)	2,3(N)	1,4 (N)	146 (N)	56,3 (N)	19,70 (N)	7,2 (↑)

Анализ мочи

Удельный вес	Белок	Глюкоза	Ацетон	Лейкоциты
1017	нет	нет	нет	0-1 в поле зрения

Инструментальные исследования (от 14.02.2017)

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбционная денситометрия:

Дефицит костной массы L1-L4 составляет 15%, предплечья -23%. Значение минеральной плотности проксимального отдела правого бедра соответствуют возрастной норме.

Поясничный отдел позвоночника (L1 – L4) – Т-критерий = - 1,42;

Проксимальный отдел бедра – Т-критерий = - 0,86

Предплечье – Т-критерий = - 2,54

Заключение: Остеопения L1-L4. Остеопороз дистального отдела предплечий.

Диагноз:

Основное: Сахарный диабет 2 типа, субкомпенсация

Осложнения: Диабетическая дистальная нейропатия нижних конечностей, сенсорная форма. Диабетическая ретинопатия.

Сопутствующие: ИБС: СН II ФК. ГБ II ст., 2 ст., риск- очень высокий.

Фоновые: Ожирение 1 степени.

У данной пациентки выявлены тяжелые изменения костной ткани, субкомпенсированный СД и значительная длительность СД, следовательно, можно предположить, что есть связь остеопенических изменений и течения сахарного диабета.

В ходе исследования был проведен корреляционный анализ (коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r)) с оценкой достоверности по непараметрическому критерию Стьюдента (t).

Была выявлена слабая прямая связь между уровнем гликозилированного гемоглобина и выраженностью болевого синдрома ($r=0,2$; $t=5,3$; $p < 0,001$).

Прямая корреляционная связь установлена ($r=0,17$; $t=1,8$; $p > 0,05$) между значением гликозилированного гемоглобина и степенью поражения суставов по данным рентгенологического исследования (рис.7), а также между возрастом и степенью структурных изменений суставов ($r=0,36$; $t=3,8$; $p > 0,05$).

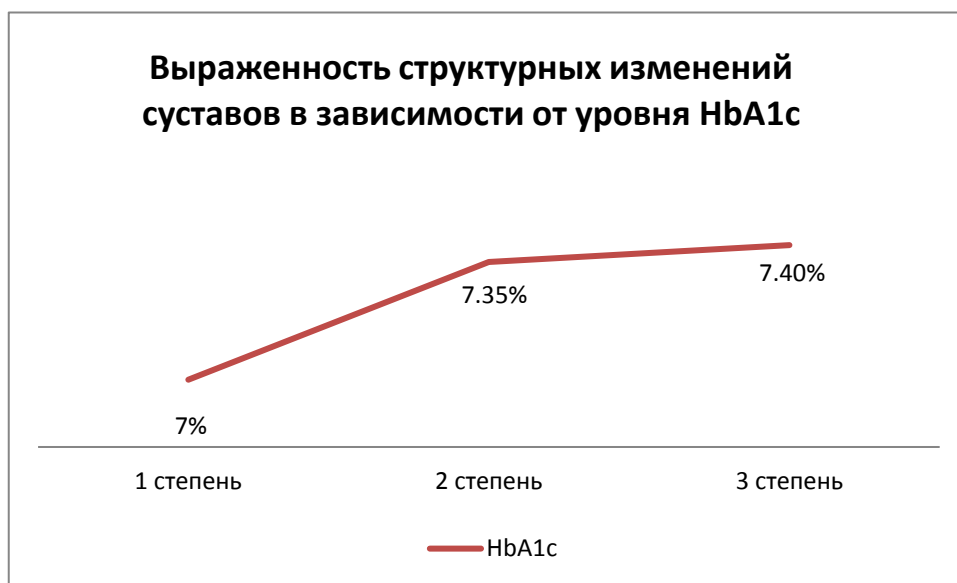


Рис.7 Выраженность структурных изменений суставов в зависимости от уровня HbA1c

Используя средние значения показателей было установлено, что с повышением длительности суставного синдрома увеличивается степень структурных изменений сустава ($r=0,1$; различия между показателями недостоверны) (рис.8), что нельзя сказать о зависимости длительности СД 2 типа и структурных изменений.

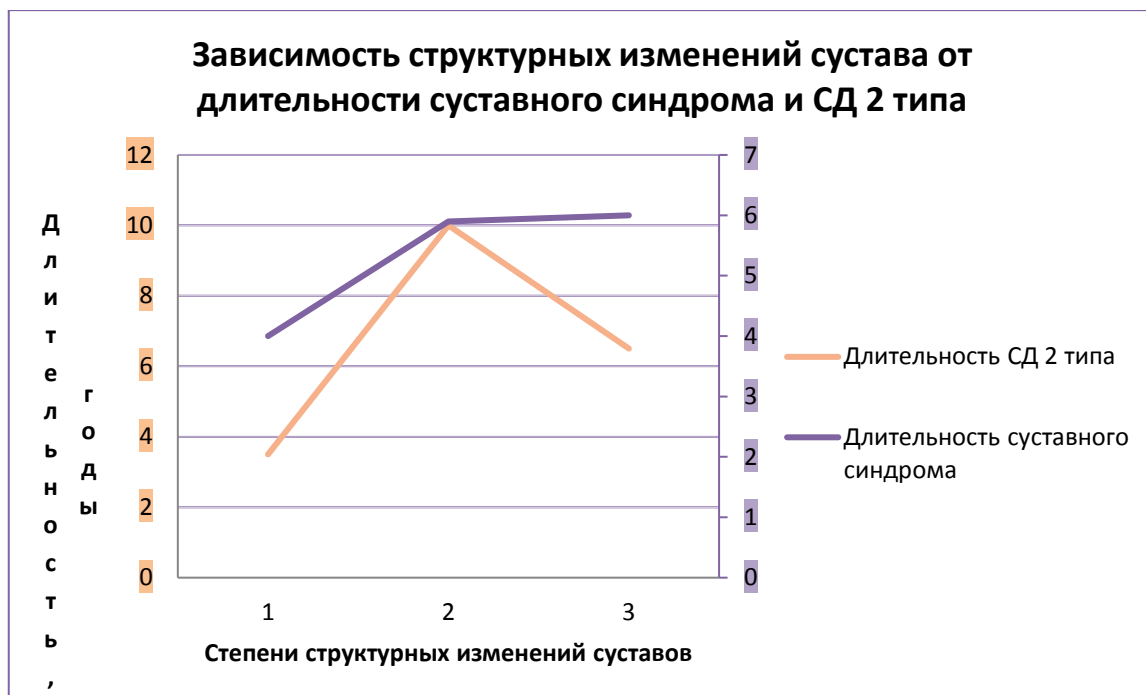


Рис.8 Зависимость структурных изменений суставов от длительности суставного синдрома и СД 2 типа

Также было выявлено, что с увеличением степени поражения суставов увеличивается и выраженность болевого синдрома ($r=0,19$, различия между показателями недостоверны) (рис.9).



Рис.9 Выраженность болевого синдрома в зависимости от структурных изменений суставов

3. Обсуждение результатов

В данной работе был проведен анализ структуры суставного синдрома и особенностей его протекания у больных с СД 2 типа. Нами были рассмотрены такие составляющие суставного синдрома как боль, скованность в суставах, крепитация, воспаление, ограничение подвижности в суставах. Значительная часть полученных нами данных совпадает или близка к исследовательским работам по смежным темам.

В ходе исследования были изучены истории болезни 51 пациента (10 мужчин и 41 женщина). Средний возраст мужчин составил $60 \pm 8,6$ лет, а женщин- 67 ± 10 лет. Средний уровень глюкозы плазмы был равен $14 \pm 5,5$ ммоль/л, а средний уровень HbA1c- $7,2 \pm 0,6\%$. Большую часть составили пациенты с субкомпенсированным диабетом по HbA1c (76%).

Одной из задач нашего исследования являлось определение характеристики суставного синдрома. Наши данные совпали с результатами работы F.E. Abourazzak и соавт. (2014), в которых был сделан вывод о том, что у больных СД 2 типа выявляется большое разнообразие суставных проявлений и, что остеоартроз коленных суставов является наиболее частым поражением по локализации. В нашей работе поражение коленных суставов выявлялось в 82% случаев, у мужчин второй по частоте локализацией были плечевые суставы, а у женщин - тазобедренные суставы. У всех исследованных нами пациентов отмечалась скованность в суставах, у 26,1% наблюдалось ограничение подвижности суставов. Похожие данные были отмечены в работе K.N. Mustafa и соавт. (2016), где ограничение суставной подвижности было самым распространенным (63,1%) из суставных повреждений. Также в нашей работе наиболее частым (96,1%) проявлением суставного синдрома оказался болевой синдром разной степени интенсивности. В 68,6% случаев у больных была выявлена дистальная полинейропатия, а это значит, что у 71,4% больных с болевым синдромом имелась диабетическая полинейропатия.

Средняя длительность СД 2 типа в нашей выборке составила $12 \pm 8,3$ лет, а средняя длительность суставного синдрома- $8 \pm 7,4$ лет.

Было показано, что при любой длительности СД 2 типа боль и скованность в суставах присутствует у всех пациентов.

В наши задачи входила также оценка связи между проявлениями суставного синдрома и компенсацией СД. В литературе имеется значительное количество исследований, свидетельствующих о более тяжелых проявлениях суставного синдрома в связи с декомпенсацией СД (Стронгин Л. Г., 2011; Климова К. Д., 2007; Олейник М. А., 2013).

Данными авторами были получены результаты, свидетельствующие о большей выраженности болевого синдрома и увеличении частоты вторичных синовитов у больных с декомпенсированным СД 2 типа ($HbA1c > 10\%$) в отличие от больных с компенсированным СД 2 типа. В нашем исследовании в каждой из трех групп компенсации наблюдался болевой синдром средней интенсивности – 2 балла по шкале оценки боли (больше в группе с компенсированным СД) и интенсивный болевой синдром- 3 балла по шкале (больше в группе с субкомпенсированным СД). В группе с декомпенсированным СД встречались с одинаковой частотой как жалобы на интенсивный болевой синдром, так и на болевой синдром средней интенсивности. Что касается синовита, то в нашей выборке он определялся только в группе больных со значениями $HbA1c$ от 6,5% до 7,5% (субкомпенсация).

В работе Л. Г. Стронгина и соавт. было отмечено, что синовит чаще встречается у больных с длительностью СД менее 5 лет. В нашем случае не было получено достоверных результатов, но из 4 больных с синовитом двое имели также длительность СД 2 типа менее 5 лет.

Также Л. Г. Стронгин и М. А. Олейник связывают увеличение частоты проявления воспаления в виде ночных болей с декомпенсацией СД. В нашей

работе достоверно чаще ($p < 0,05$) предъявляли жалобы на ночные боли пациенты с некомпенсированным СД.

Согласно поставленной задаче было установлено наличие прямой зависимости между уровнем HbA1c и выраженностью болевого синдрома. Данные статистически достоверны.

В нашем исследовании было показано, что существует прямая связь между значением гликозилированного гемоглобина и степенью поражения суставов по данным рентгенологического исследования.

Также было установлено, что имеется прямая связь между длительностью суставного синдрома и выраженностью структурных изменений хрящевой и костной ткани по данным рентгенографического или ультразвукового исследований. Но с длительности СД такой зависимости не было выявлено. Еще было отмечено, что с увеличением степени поражения суставов увеличивается выраженность болевого синдрома.

Более достоверным критерием наличия и выраженности суставного синдрома является структурное изменение тканей сустава по данным инструментальных методов, так как при СД симптоматика суставного синдрома может быть стерта. Таким образом, выраженность болей может быть еще неинтенсивной, а в суставах уже будут значительные структурные изменения.

На тему взаимосвязи СД и суставного синдрома ведутся активные дискуссии. Так, например, в работе А.А. Лаврухиной (2004) было выявлено, что при контролируемой гликемии (глюкоза плазмы натощак меньше 6,0 ммоль/л) обнаруживается более выраженный болевой синдром и большая активность синовиита, чем при неконтролируемой гипергликемии, которая проявляется меньшей выраженностью болевого синдрома и большим объемом движений. Также про уменьшение проявлений болевого синдрома при СД из-за меньшей экссудации в полость сустава написано в работе И. Г. Красивиной (2007).

Заключение

На сегодняшний день взаимосвязь сахарного диабета и ревматических заболеваний остается до конца не изученной. Имеются достаточно противоречивые результаты по данной теме. Тем самым возрастает значимость и актуальность данной проблемы, которая требует более углубленного изучения.

Исследовав группу пациентов с диагностированным СД 2 типа и симптомами суставного синдрома, мы получили данные, которые помогли нам проанализировать структуру суставного синдрома и особенности его протекания при СД 2 типа в зависимости от степени компенсации, от длительности СД и длительности проявлений компонентов суставного синдрома. Также оценивался возраст больных, наличие гендерных особенностей, особенностей локализации поражения суставов, активность воспалительного процесса в суставе.

В исследованную группу входили 10 мужчин и 41 женщина, средний возраст которых был $60 \pm 8,6$ лет и 67 ± 10 лет, соответственно. Большая часть пациентов (76%) имела субкомпенсированный диабет. Было выявлено, что наиболее частой локализацией проявлений суставного синдрома являлись коленные суставы. Такие проявления суставного синдрома как скованность и боль в области пораженного сустава оказались самыми распространенными в данной группе больных.

На основании полученных результатов проведенного исследования были сделаны следующие выводы:

- 1) Наблюдалась прямая связь между выраженностью суставного синдрома и компенсацией СД: более выраженные случаи суставного синдрома были выявлены у больных с некомпенсированным СД;
- 2) Тяжесть поражения суставов коррелировала с возрастом у больных независимо от длительности СД 2 типа;

- 3) У больных с более тяжелым поражением суставов болевой синдром был выражен в большей степени;
- 4) Была выявлена прямая корреляционная связь между степенью компенсации СД и тяжестью структурных изменений суставов (уменьшение толщины суставного хряща, субхондральный склероз, наличие остеофитов);
- 5) Для мужчин помимо поражения коленных суставов было характерно поражение плечевых суставов;
- 6) При любой длительности СД болевой синдром и скованность присутствовали у большинства пациентов;
- 7) У больных с СД имелся остеопенический синдром.

Практические рекомендации

Больным с СД 2 типа независимо от длительности течения заболевания показано проведение инструментального исследования суставов для исключения их повреждения, так как у данной группы пациентов суставной синдром может протекать субклинически в начале заболевания и проявляться клинически только уже с развитием осложнений сахарного диабета.

Список литературы

1. Алексеев В.В. Мидокалм и миогенные болевые синдромы // Русский медицинский журнал. -2012 г.- Т. 20.- №10. - С.500–504;
2. Алексеева Л.И. Ревматология: национальное руководство./Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насонова.- М.:ГЭОТАР-Медиа.-2008.- с. 537-589;
3. Асфандиярова Н.С., Низов А.А., Нехаева Т.И., Сакаева Н.А., Филатова Т.Е., Журавлева Н.С., Трунина Т.П. Остеоартроз у больных сахарным диабетом 2-го типа, 2013 г.-№5.-С.44-47;
4. Балаболкин М. И. Эндокринология// Универсум паблишинг.- 1998 г.-2 издание.- С.142-160;
5. ВОЗ. Всемирный день здоровья 2016 года, Информационный бюллетень- 2016 г. - №114;
6. Гончаров Н.Г. Общий контингент инвалидов вследствие болезней костно-мышечной системы в Российской Федерации и его социально-гигиеническая характеристика / Н.Г. Гончаров // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. 2001. - №1. - С. 28-30;
7. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом./ Под ред И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. -М: Медиа Сфера, 2006 г.-С.234-250;
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // Сахарный диабет. – 2015 г. - Т. 18. - №3 - С. 5-22;
9. Демидова Т.Ю., Аметов А.С. Патогенез инсулиннезависимого сахарного диабета//Русский медицинский журнал.- 1998 г.-№12.-С.2;
10. Демидова Т.Ю. Этиопатогенетическая роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и сосудистых нарушений при сахарном диабете типа 2 //Фарматека.- 2010 г.- №16.-С.210;

11. Ёрш И.Р. Суставной синдром : пособие для студентов лечебного факультета и клинических ординаторов / [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2012 г. – С.184;
12. Картамышева Н.Н., Чумакова О.В. Костное ремоделирование как модель межклеточных взаимодействий//Нефрология и диализ.- 2004 г.- Т. 6. -№ 1.-С.10-15;
13. Климова К.Д. Особенности течения суставного синдрома при остеоартрозе у больных сахарным диабетом 2 типа /К.Д. Климова//Диссертационная работа 14.00.05, Нижний Новгород, 2007 г.- С.14-16;
14. Красивина И.Г., Долгова Л.Н., Носкова А.С., Лаврухина А.А., Заводчикова А.П. Влияние сахарного диабета 2 типа на проявления гонартроза//Сахарный диабет.- 2007.-№3.-С.24-26;
15. Корочина И.Э. Метаболический синдром и ревматические болезни / И.Э. Корочина, Г.Г. Багирова // Тер. Архив. 2006 г. - №6. - С.39-47;
16. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли./Под.ред. М.Л. Кукушкин., Н.К. Хитров.- М.: Медицина, 2004 г.-С.150-164;
17. Курылева К.В. Кислородзависимый метаболизм моноцитов и артроскопические данные у больных деформирующим остеоартрозом коленного сустава / К.В. Курылева, А.Е. Кратнов // Мед. Иммунол. 2005 г. -№5 (1-2). - С.336;
18. Лаврухина А.А. Особенности поражения коленных суставов при сахарном диабете / А.А. Лаврухина // Автореф. дис. канд. мед. наук. Ярославль, 2004 г.- С.25;
19. Лаврухина А.А. Метаболический синдром и периартикулярное поражение при гонартрозе / А.А. Лаврухина, И.Г.Красивина, Л.Н. Долгова // В кн.: Актуальные вопросы клинической эндокринологии. Ярославль, 2004 г. - С.181-185;

- 20.Лесняк О.М. Анализ состояния оказания медицинской помощи больным с остеопорозом в РФ//Остеопороз и остеопатия.- 2011 г.-№3.- С.7-10;
- 21.Мазуров В.И. Болезни суставов./Под ред. С.И.Рябова.-Б79СПб.: СпецЛит.-2008.-с.247-250;
- 22.Мануленко В.В., Шишкин А.Н., Мазуренко С.О. Клинические особенности развития остеопатии у больных сахарным диабетом 2-го типа// Международный эндокринологический журнал.- 2010 г. - №3.- С.27;
23. Маркова Н.Г. Суставный синдром при распространенных ревматических заболеваниях, сочетающихся с сахарным диабетом// Диссертационная работа 14.00.29, Ярославль, 2007 г.-С.29-31;
- 24.Насонова В.А., Насонов Е.Л. Ревматология: национальное руководство./Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насонова.- М.:ГЭОТАР-Медиа.-2008.- с.312-317;
- 25.Насонов Е.Л, Насонова В.А. Ревматология: национальное руководство.- М.:ГЭОТАР-Медиа, 2008.-590с.;
- 26.Олейник М.А. Влияние степени компенсации углеводного обмена на выраженность проявлений остеоартроза у больных сахарным диабетом 2 типа./М.А.Олейник//Сахарный диабет как интегральная проблема внутренней медицины: научно-практическая конференция, Харьков 12 сентября 2013 / ред. кол .: В.Н. Лесной, В.В. Мясоедов, Л.В. Журавлева и др. ; ХНМУ и др. - Харьков, 2013. - С. 92;
- 27.Олейник М.А. Сахарный диабет 2 типа и остеоартроз: есть ли связь? / М. А. Олейник //Междисциплинарные аспекты сахарного диабета: материалы научно-практической конференции с международным участием, посвященной 210-летию со дня основания ХНМУ и 75-летию со дня рождения профессора В. М. Хворостинки 11 сентября 2014 / под ред. Л. В. Журавлевой [и др.]. - Харьков, 2014. - С. 102;

28. Рожинская Л.Я. Остеопенический синдром при заболеваниях эндокринной системы и постменопаузальный остеопороз// Дисс. докт.мед. наук. Москва, 2001 г. -С.318;
29. Руюткина Л.А., Ломова А.В., Руюткин Д.С. Состояние костной ткани при сахарном диабете 2 типа//Фарматека. -2013. -№5.- С.258;
- 30.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// Проблемы эндокринологии. 2011 г.- Т. 57- №4.-С.17-20;
- 31.Сунцов Ю.И., Болотская Л.П., Маслова О.В., и др. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации // Сахарный диабет. – 2011 г. - Т. 14. - №1 - С. 15-19.
- 32.Талаева Т.В., Крячок Т.А., Вавилова Л.Л., Амброскина В.В., Братусь В.В. Роль гипергликемии и нарушений обмена глюкозы как фактора развития синдрома инсулинорезистентности. // Украинский кардиологический журнал – 2009 г. - №3. - С. 51-61;
- 33.Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения в России и США// Научно-практическая ревматология.- 2008 г.- №4.- С.4-6;
- 34.Шостак Н.А. Ревматология: учебное пособие/ Под ред.проф.Н.А. Шостак.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.- 448 с;
- 35.Администрация Санкт-Петербурга [Электронный ресурс] /Всемирный день диабета.-2013.- Режим доступа:
<https://gov.spb.ru/gov/otrasl/trud/news/41109/>
- 36.Учреждения здравоохранения Российской федерации. [Электронный ресурс].-2016.- Режим доступа:<http://uzrf.ru/>

37. Aguiari P, Leo S, Zavan B, Vindigni V, Rimessi A, Bianchi K, et al. High glucose induces adipogenic differentiation of muscle-derived stem cells// Proc Natl Acad Sci USA.-2008.-Vol.105.-P.1226–31;
38. Ahmed LA, Joakimsen RM, Berntsen GK, Fonnebo V, Schirmer H: Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures:the Tromso study//Osteoporos Int.- 2006.-Vol.17.-P.495–500;
39. Alexandrina F Mendes, Susana C Rosa, Ana T Rufino, Madalena Ribeiro, and Fernando Judas. Diabetes-induced osteoarthritis: role of hyperglycemia in joint destruction// BMC Musculoskelet Disord.-2015.-Vol. 16(1).-P.1654-67;
40. Altaiian RD, Abramson S, Caplan AI. Management of osteoarthritis. Knee pain: The state of the science. Medical Education resources// Ins June.- 2006.-Vol.30.-P.57-62;
41. Arden N., Nevitt M.C. Osteoarthritis: Epidemiology // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2006.- Vol. 20 (1).- P. 3–25;
42. Ashraf S., Walsh D.A. Angiogenesis in osteoarthritis // Curr. Opin. Rheumatol.-2008.-T.5.-Vol.20.-P.573–580;
43. Baker K., Grainger A., Niu J. et al. Relation of synovitis to knee pain using contrast-enhanced MRIs // Ann. Rheum. Dis. -2010. –T.10.-Vol.69.-P. 1779–1783;
44. Balint, E., Szabo, P., Marshall, C. F. & Spragu. Glucose-induced inhibition of in vitro bone mineralization// Bone.-2001.-Vol.28.-P.21–28;
45. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype// Annals of the Rheumatic Diseases.- 2011.-Vol. 70(8).-P. 1354-6;
46. Bijlsma JWJ, Berenbaum F, Lafeber FPJG. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice//Lancet.- 2011.-Vol.377.-P.2115–26;
47. Bonaccorsi G, Fila E, Messina C, Maietti E, Olivieri FM, Caudarella R, Greco P, Guglielmi G. Comparison of trabecular bone score and hip

- structural analysis with FRAX in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus// *Aging Clin Exp Res.* -2016.-Vol.7.- P. 45-47;
- 48.Botolin, S. & McCabe, L. R.Chronic hyperglycemia modulates osteoblast gene expression through osmotic and non-osmotic pathways// *Cell. Biochem.*-2006.-Vol.99.-P.411–424;
- 49.Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS,Wallace RB: A model of lifetime osteoporosis impact// *Arch Intern Med.*- 1991.-Vol.151.-P.2026 –2032;
- 50.Christensen JO, Svendsen OL: Bone mineral in pre- and postmenopausal women with insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus// *Osteoporos Int.*- 1999.-Vol.10.-P.307–311;
- 51.Cramer C, Freisinger E, Jones RK, Slakey DP, Dupin CL, Newsome ER, et al. Persistent high glucose concentrations alter the regenerative potential of mesenchymal stem cells// *Stem Cells Dev.*-2010.-Vol.19.-P.1875–84;
- 52.Cunha, J. S., Ferreira, V. M., Maquigussa, E., Naves, M. A. & Boim, M. A. Effect of high glucose concentrations on human erythrocytes *in vitro*// *Redox Biology.* -2015.-Vol.5.- P.381–387;
- 53.Daele PL, Stolk RP, Burger H, Algra D, Grobbee DE, Hofman A, Birkenhager JC, Pols HA: Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Rotterdam Study//*Ann Intern Med.*-1995.-Vol.122.-P.409 – 414;
- 54.Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SMA, Koes BW, Hazes JMW, Pols H a. P. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam Study//*Ann Rheum Dis.*-2007.-Vol.66.-P.916–20;
- 55.Davis M.A., Ettinger W.H., Neuhaus J.M. et al. Correlates of knee pain among US adults with and without radiographic knee osteoarthritis // *J. Rheumatol.* -1992.-T.12.-Vol.19.-P.1943–1949;
- 56.Denko C.W. Role of the growth hormone insulin-like growth factor-1 paracrine axis in rheumatic diseases / CW Denko, CJ Malemud // *Semin. Arthr. Rheum.* -2005.- 35 (1).- P. 24-34;

57. Fatima Ezzahra Abourazzak, Nessrine AkasbP, Ghita Sqalli Houssaini, Sabah Bazouti, Salma Bensbaa, Hicham HachimP, Farida Ajdi, Taoufik Harzy. Articular and abarticular manifestations in type 2 diabetes mellitus// European Journal of Rheumatology. - 2014.-Vol.4.-P. 132-4;
58. Felson D.T., Chaisson C.E., Hill C.L. et al. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis // Ann. Intern. Med. -2001.-T.7.-Vol.134.-P.541–549;
59. Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, EdnaTH: Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trondelag Health Survey// Diabetologia.-1999.-Vol.42.-P.920–925;
60. Gerald M. Reaven. Demonstration of the Central Role of Insulin Resistance in Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease// Diabetes Care.-2014.-Vol.37.-P.1178;
61. Hamada D, Maynard R, Schott E, Drinkwater CJ, Ketz JP, Kates SL, et al. Insulin Suppresses TNF-dependent Early Osteoarthritic Changes Associated with Obesity and Type 2 Diabetes// Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ).-2015.-Vol.12.-P.39-45;
62. Hatori M., Teixeira C.C., Debolt K. Adenine nucleotide metabolism by chondrocytes in vitro: role of ATP in chondrocyte maturation and matrix mineralization / M.Hatori, C.C.Teixeira, K.Debolt et al. // J. Cell Physiol. - 1995. - Vol. 165, N3. - P. 468 – 474;
63. Heath H III, Melton LJ III, Chu CP: Diabetes mellitus and risk of skeletal fracture// N Engl Med.-1980.-Vol.303.-P.567–570;
64. Hein, G. E. Glycation endproducts in osteoporosis — Is there a pathophysiologic importance?// Clinica Chimica Acta.- 2006.-Vol.371.- P. 2–36;
65. Hejazi ZA, Namjooyan F, Khanifar M. Complementary and Alternative Medicine for Osteoporosis. -2016.-Vol.41(3).-27;

- 66.Hofbauer L, Rachner T. Die rolle desRANK/RANKL/OPG Signalwegs in Knochenstoffwechsel// Forbildung Osteologie.-2010.-Vol.3(5).-P.118–21;
- 67.IDF Diabetes Atlas 7th Edition.-2016. Режим доступа: <http://www.idf.org/diabetesatlas>;
- 68.Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P,Peduto AJ: Diabetes and risk of fracture:the Blue Mountains Eye Study//DiabetesCare.- 2001.-Vol.24.- P.1198 –1203;
- 69.Jordan K M, Arden N K, Doherty M et al. EULAR Recommendations 2003:an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT)//Annals of the Rheumatic Diseases.- 2003.-Vol.62.-P.1145-1155;
- 70.Laiguillon M-C, Courties A, Houard X, Auclair M, Sautet A, Capeau J, et al. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte 16 activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis// Osteoarthr Cartil.- 2015.-Vol.23.-P.1513–22;
- 71.Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton// Cell.-2007.-Vol.130(3).-P.456–469;
- 72.Leslie, W. D., Rubin, M. R., Schwartz, A. V. & Kanis, J. A. Type 2 diabetes and bone// Bone Miner Res. -2012.-Vol.27(11).-P.2231-7;
- 73.Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA: Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study//Osteoporos Int.- 2005.-Vol.16.-P.1713–1720;
- 74.Lorraine I. Lipscombe, Sophie A. Jamal, Gillian L. Booth, Gilliana. Hawker. The Risk of Hip Fractures in Older Individuals With Diabetes// Diabetes Care.- 2007.-Vol.30.-P.57-68;

75. Melchior TM, Sorensen H, Torp-Pedersen C: Hip and distal arm fracture rates in peri- and postmenopausal insulin-treated diabetic females// *Intern Med.*-1994.-Vol.236.-P.203–208;
76. Merashli M, Chowdhury TA, Jawad AS. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus// *QJM.*- 2015.-Vol.108(11).-P.853-7;
77. Mobasher A, Neama G, Bell S, Richardson S, Carter SD. Human articular chondrocytes express three facilitative glucose transporter isoforms: GLUT1, GLUT3 and GLUT9// *Cell Biol Int.*-2002.-Vol.26.-P.297–300;
78. Monira Hussain S, Wang Y, Cicuttini FM, Simpson JA, Giles GG, Graves S, et al. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to the metabolic syndrome and its components: a prospective cohort study// *Semin Arthritis Rheum.*- 2014.-Vol.43.-P.429–36;
79. Mustafa KN, Khader YS, Bsoul AK, Ajlouni K. Musculoskeletal disorders of the hand in type 2 diabetes mellitus: prevalence and its associated factors// *International journal of rheumatic diseases.*- 2016.-Vol.19(7).-P.730-5;
80. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, Ferrari SL. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility// *Nature reviews endocrinology.* -2016.-Vol.23.-P.153;
81. Nicodemus KK, Folsom AR: Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women// *Diabetes Care.*- 2001.-Vol.24.-P.1192–1197;
82. Oei L. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: The Rotterdam study// *Diabetes Care.*-2013.-Vol.36(6).-P.1619-28;
83. Otani T, Mizokami A, Hayashi Y, Gao J, Mori Y, Nakamura S et al. Signaling pathway for adiponectin expression in adipocytes by osteocalcin// *Cell Signal.*-2015.-Vol.27(3).-P.532–544;

- 84.Ottenbacher KJ, Ostir GV, Peek MK, Goodwin JS, Markides KS: Diabetes mellitus as a risk factor for hip fracture in Mexican American older adults// *Gerontol A Biol Sci Med Sci.*-2002.-Vol.57.-P.648–653;
- 85.Oren TW, Botolin S, Williams A, Bucknell A, King KB. Arthroplasty in veterans: analysis of cartilage, bone, serum, and synovial fluid reveals differences and similarities in osteoarthritis with and without comorbid diabetes// *Rehabil Res Dev.*-2011.-Vol.48.-P.1195–210;
- 86.Oury F, Sumara G, Sumara O, Ferron M, Chang H, Smith CE et al. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton//*Cell.*-2011.-2011.-144(5).-P.796–809;
- 87.Pelletier JP, Mineau F, Boileau C, et al. Diacerhein reduce the level of cartilage chondrocyte DNA fragmentation and death in experimental dog osteoarthritis cartilage at the same time that in inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase// *Clin Exp Rheumatol.*-2003.-Vol.21(2).P.171-7;
- 88.Puenpatom RA, Victor TW. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data//*Postgrad Med.*-2009.-Vol.121.-P.9–20;
- 89.Rana S, Morya RK, Malik A , Bhadada SK, Sachdeva N, Sharma G. A relationship between vitamin D, parathyroid hormone, calcium levels and lactose intolerance in type 2 diabetic patients and healthy subjects// *Clin Chim Acta.* -2016.-Vol.42.-P.174-177;
- 90.Ribeiro M, López de Figueroa P, Blanco FJ, Mendes AF, Caramés B. Insulin decreases autophagy and leads to cartilage degradation// *Osteoarthr Cartil.*-2016.-Vol.24.-P.731–9;
- 91.Rosa SC, Rufino AT, Judas FM, Tenreiro CM, Lopes MC, Mendes AF. Role of glucose as a modulator of anabolic and catabolic gene expression in normal and osteoarthritic human chondrocytes// *Cell Biochem.*- 2011.-Vol.112.-P.2813–24;

92. Rosa SC, Gonçalves J, Judas F, Mobasher A, Lopes C, Mendes AF. Impaired glucose transporter- 1 degradation and increased glucose transport and oxidative stress in response to high glucose in chondrocytes from osteoarthritic versus normal human cartilage// *Arthritis Res Ther.*- 2009.- Vol.11.-P.80;
93. Sagalovsky S, Schönert M. RANKL-RANK-OPGsystem and bone remodeling: a new approach on the treatment of osteoporosis// *Clin Exptl Pathol.*- 2011.-Vol.10(2).-P.146–53;
94. Sato M., Ye W, Sugihara T, Isaka Y. Fracture risk and healthcare resource utilization and costs among osteoporosis patients with type 2 diabetes mellitus and without diabetes mellitus in Japan: retrospective analysis of a hospital claims database// *BMC Musculoskelet Disord.* -2016.-17(1).- P.489;
95. Schett G, Kleyer A, Perricone C, Sahinbegovic E, Iagnocco A, Zwerina J, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study// *Diabetes Care.*- 2013.-Vol.36.-P.403–9;
96. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, Jamal SA, Black DM, Cummings SR: Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study// *Clin Endocrinol Metab.*- 2001.-Vol.86.-P.32–38;
97. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis// *Nat Rev Rheumatol.*-2010.-Vol.6.- P.625–35;
98. Singla R, Gupta Y, Kalra S. Musculoskeletal effects of diabetes mellitus// *J Pak Med Assoc.*- 2015.-Vol.65(9).-P.1024-7;
99. Shikhman AR, Brinson DC, Valbracht J, Lotz MK. Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes// *Immunol.*- 2001.-Vol.167.-P.7001–8;

100. Spector T.D., Hart D.J., Byrne J. et al. Definition of osteoarthritis of the knee for epidemiological studies// *Annals of the Rheumatic Diseases*.-1993.-Vol.52(11).-P.790-4;
101. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, Nevitt MC, Resnick HE, Bauer DC, Tylavsky FA, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB: Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: the health, aging, and body composition study//*Arch Intern Med*.-2005.-Vol.165.-P.1612–1617;
102. Strotmeyer ES, Cauley JA, Orchard TJ, Steenkiste AR, Dorman JS: Middle-aged premenopausal women with type 1 diabetes have lower bone mineral density and calcaneal quantitative ultrasound than nondiabetic women//*Diabetes Care*.- 2006.-Vol.29.-P.306 –311;
103. Tomi A-L, Sellam J, Lacombe K, Fellahi S, Sebire M, Rey-Jouvin C, et al. Increased prevalence and severity of radiographic hand osteoarthritis in patients with HIV-1 infection associated with metabolic syndrome: data from the cross-sectional METAFIB-OA study// *Ann Rheum Dis*.-2016.-Vol.56.-825-8;
104. Tomoko Tamura, Masayasu Yoneda, Kiminori Yamane , Shuhei Nakanishi, Reiko Nakashima, Masamichi Okubo, Nobuoki Kohno. Serum leptin and adiponectin are positively associated with bone mineral density at the distal radius in patients with type 2 diabetes mellitus// *Metabolism Clinical and Experimental*. -2007.- Vol.56.- P. 623–628;
105. Torres L., Dunlop D.D., Peterfy C. et al. The relationship between specific tissue lesions and pain severity in persons with knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*.-2006. –T.10.-Vol.14.-P.1033–1040;
106. Tsai C-H, Chiang Y-C, Chen H-T, Huang P-H, Hsu H-C, Tang C-H. High glucose induces vascular endothelial growth factor production in human synovial fibroblasts through reactive oxygen species generation// *Biochim Biophys Acta*.-2013.-Vol.1830.-P.2649–58;

107. Tsai T-L, Manner PA, Li W-J. Regulation of mesenchymal stem cell chondrogenesis by glucose through protein kinase C/transforming growth factor signaling// *Osteoarthr Cartil.*-2013.-Vol.21.-P.368–76;
108. Van de Loo F, Joosten LA, van Lent PL, et al. Role of interleukin-1, tumor necrosis factor alfa, and interleukin-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction: effect of in situ blocking in murine antigen-and zymosan — induced arthritis// *Arthritis.*-1995.-Vol.38(2).-P.164-72;
109. Vashishth D, Gibson G.J, Khoury J.I, Schaffler M.B, Kimura J, Fyhrie D.P. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone//*Bone.*-2001.-Vol.28.-P.195–201;
110. Visser AW, de Mutsert R, le Cessie S, den Heijer M, Rosendaal FR, Kloppenburg M, et al. The relative contribution of mechanical stress and systemic processes in different types of osteoarthritis: the NEO study// *Ann Rheum Dis.*-2015.-Vol.74.-P.1842–7;
111. Weel C, Schellevis FG.Lancet. Comorbidity and guidelines: conflicting interests// *Semin. Arthr. Rheum.*.- 2006.-№18-P.367;
112. Wei J, Ferron M, Clarke CJ, Hannun YA, Jiang H, Blaner WS et al. Bone-specific insulin resistance disrupts whole-body glucose homeostasis via decreased osteocalcin activation// *J Clin Invest.*-2014.-Vol.124(4).-P.1–13;Weinstock RS, Goland RS, Shane E, Clemens TL, Lindsay R, Bilezikian JP: Bone mineral density in women with type II diabetes mellitus//*Bone Miner Res.*- 1989.-Vol.4.-P.97–101;
113. Weyer C; Funahashi T; Tanaka S; Hotta K; Matsuzawa Y; Pratley R E; Tataranni P A. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia// *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* -2001.-Vol.86.-P.60-65;

114. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions// Bull World Health Organ. -2003.-Vol.81(9).-P.646-56;
115. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow up of the ROAD study//Osteoarthr Cartil.-2012.-Vol.20.-P.1217–26;
116. Zayzafoon M; Stell C; Irwin R; McCabe L R. Extracellular glucose influences osteoblast differentiation and c-Jun expression// Journal of cellular biochemistry.- 2000.-Vol.79.-P.23-30;
117. Zhai G., Cicuttini F., Ding C. et al. Correlates of knee pain in younger subjects // Clin. Rheumatol. -2007.-T.1.-Vol. 26.-P.75–80;
118. Zhang YX, Min SX. Analysis of clinical factors correlating with osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus// Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. -2016.-Vol.36(11).-1546-1549.