

УДК 616.724-002:615.28

## ЗАСТОСУВАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНИХ АРТРОПАТІЙ

В.Л. Орленко  
ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України”

Вивчено ефективність та переносимість нестероїдного протизапального засобу у 30 хворих на цукровий діабет, ускладнений артропатіями. Встановлено, що терапія позитивно впливає на перебіг діабетичних артропатій, зменшує запалення, знижує рівень прозапальних цитокінів. Крім того, при комбінованому застосуванні ін'єкційних та таблетованих форм протизапальний ефект досягається у значно коротший термін терапії, що дозволяє скоротити термін прийому.

**Ключові слова:** цукровий діабет, артропатії, цитокіни

*Робота є фрагментом дослідження за ініціативною тематикою, яка виконується працівниками ДУ “Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України”, Київ, “Розробка методів діагностики та лікування хронічних ускладнень цукрового діабету з урахуванням патогенетичних особливостей”- №0100U000915. Автор виконувала фрагмент теми щодо застосування нестероїдних протизапальних засобів при лікуванні діабетичних артропатій.*

За останні десятиліття зросла кількість досліджень, які свідчать, що у хворих на цукровий діабет (ЦД) поряд з класичними пізніми ускладненнями (мікро-, макроангіопатіями, нейропатіями) спостерігаються ураження суглобів [1-3]. Це ускладнення є одним з маловивчених і маловисвітлених питань клінічної діабетології. Діабетичні артропатії – це дегенеративно-дистрофічні зміни структурних елементів суглобів, які спочатку призводять до обмеження рухливості, а потім і до розвитку контрактур. Діабетичні артропатії знижують працездатність хворого, значно погіршують можливості виконання високодиференційованої роботи, часто являються причиною інвалідизації, особливо молодих хворих. Зміни в кістково-суглобовій системі відносять до досить частих ускладнень ЦД. Так, за даними Montana E. et al. [4], артропатія констатована у 58% хворих на ЦД I типу; а Valci N. Et al. [5] зафіксували ураження суглобів у 24% пацієнтів, хворих на ЦД II типу.

В літературі виділяють специфічні ускладнення ЦД: діабетичну остеоартропатію та синдром обмеження рухливості суглобів (ОРС), який виявляється у 42,9% хворих на ЦД I типу і у 37,7% хворих на ЦД II типу [4,5]; та ті, які не являються наслідком ЦД, але у хворих з цією патологією зустрічаються значно частіше, ніж в загальній популяції. До них відносять: контрактуру Дюпюїтрена, остеопороз, плече-лопатковий періартрит, флексорний тено-сіновіт, карпальний тунельний синдром, первинний остеоартроз суглобів кистей, гіперостотичний спондиліоз або хвороба Форест'є, пірофосфатна артропатія [1-5].

Дискусійним є питання про патогенез діабетичної артропатії. Припускають, що зміни у суглобах є наслідком метаболічних порушень, характерних для цукрового діабету. У дослідженнях Knoerzer D.V. et al. [2,3] показано, що цукровий діабет призводить до різкого підсилення біосинтетичної активності фібробластів, що супроводжується відкладанням змінених фібрил колагену. Хронічна гіперглікемія обумовлює глікування, а також гіперпродукцію колагенових ланцюгів типу проколагену III пептиду, що призводить до збільшення товщини та щільності білясуглобових сполучнотканинних структур з наступним обмеженням рухливості суглобів. Глікування колагену призводить і до змін судин за рахунок посилення біосинтезу компонентів базальної мембрани. Одночасно відбувається розбалансування інших елементів міжклітинного матриксу, в тому числі і протеогліканів. Активація поліолового шляху обміну глюкози з утворенням підвищеної кількості сорбітолу та фруктози, які, в свою чергу, сприяють клітинному накопиченню рідини, набряку та розриву мембрани клітини, призводить до усугублення змін в структурі та функції білясуглобових тканин [1]. За клінічними проявами діабетичні артропатії нагадують різні ревматологічні синдроми. Характерною особливістю уражень суглобів при цукровому діабеті являється те, що в патологічний процес в першу чергу включається періартикулярна сполучна тканина, і тільки в окремих випадках розвиваються вторинні кісткові зміни. Дегенеративно-дистрофічні

процеси в тканинах суглобів превалюють над запальними, але больовий синдром є основною скаргою у данної групи пацієнтів. Причина цього - реактивний синовіт, який виникає при механічному перевантаженні уражених суглобів [2].

Руйнування протеогліканів супроводжується розвитком реакцій клітинного та гуморального імунітету. Сенсібілізація продуктами руйнування Т- і В- лімфоцитів проявляється підвищеним продукуванням ліфокінів з утворенням імунних комплексів, а також, можливо утворенням аутоантитіл до хрящової тканини, тканин сіновіальної оболонки. Це призводить до прогресивного фіброзу сіновіальної оболонки, патологічним змінам сіновіальної рідини, порушенню трофіки хряща. Продукування неповноцінної сіновіальної рідини підтримує прогресування дегенеративних змін в суглобовому хрящі. Важливу роль в розвитку катаболічних порушень відіграють “прозапальні цитокіни”, особливо інтерлейкін-1, тумор-некротизуючий фактор – альфа, які активують ферменти, що приймають участь у протеолітичному руйнуванні хряща. Таким чином, діабетичні артропатії розвиваються за умов превалювання катаболізму хрящової тканини над її синтезом. За таких умов структура тканин порушується, хрящ розмякшується, розрихляється, з'являються тріщини, виникає фрагментація суглобового хряща. Зміни в хрящовій тканині призводять до виникнення патологічної реакції субхондральної кістки з порушенням мікроциркуляції, виникненням субхондрального остеосклерозу, кистовидної перебудови, зміною форми суглобових поверхонь та утворенням крайових кістково-хрящових розростаннях – остеофітів[5]. У літературі відсутні конкретні рекомендації щодо лікування діабетичної артропатії, не розроблено ефективних профілактичних заходів. На ранніх етапах розвитку артропатій лікування, в основному, полягає у застосуванні нестероїдних протизапальних засобів. Механізм їх дії пов'язаний з блокуванням циклооксигенази (ЦОГ) – ключового ферменту метаболізму арахідонової кислоти, продукти якої – простагландіни та лейкотрієни являються медіаторами запалення [6-11].

**Метою** роботи було вивчення дії нестероїдного протизапального засобу препарату “Диклобрю” при лікуванні діабетичних артропатій

**Матеріал та методи дослідження:** Обстежено 30 хворих на ЦД 1 та 2 типу, у яких діагностовано діабетичну артропатію. Серед обстежених було 15 хворих на ЦД 1 типу (10 жінок і 5 чоловіків), середній вік яких дорівнював  $39,1 \pm 3,05$  рокам, середня тривалість захворювання була  $15,8 \pm 1,51$  років. Вони отримували інсулінотерапію в середній добовій дозі  $53,8 \pm 2,98$  ОД та 15 хворих на ЦД 2 типу (10 жінок і 5 чоловіків) у віці  $52,3 \pm 4,61$  років, із середньою тривалістю захворювання  $14,4 \pm 0,91$  років. 9 хворих одержували пероральну цукрознижуючу терапію (2-манініл у середній добовій дозі  $15 \pm 5$  мг, 5 –амаріл у середній добовій дозі  $3 \pm 1$  мг, 2 – Діабетон MR у середній добовій дозі  $60 \pm 30$  мг), 6 – комбіновану терапію пероральними цукрознижувачами та інсуліном в середній добовій дозі  $52,3 \pm 4,61$  ОД. Хворі на протязі 5 діб отримували Диклобрю в ін'єкціях – по 2мл внутрішньом'язево 1 раз на добу, потім по 50 мг (по 1 таблетці) 2 рази на добу на протязі 10 діб. Обстеження проводили до та після курсу лікування. Інших протизапальних засобів не використовувалось. У 16 хворих ЦД був у стані компенсації, 14 хворих на ЦД перебували у стані декомпенсації. Глікований гемоглобін на момент обстеження хворих складав  $7,8 \pm 0,09\%$ . Діабетичну артропатію першого ступеня встановлено у 1 хворого. У 15 констатований другий ступінь артропатії, третій ступінь (контрактура Дюпюїтрена) виявлений у 14 хворих. Потрібно відзначити, що артропатію було діагностовано у тих хворих, у яких тривалість ЦД перевищувала 5 років, при цьому, чим більшою була тривалість захворювання, тим вираженішими були зміни суглобів (контрактуру Дюпюїтрена діагностовано у хворих із тривалістю ЦД від 12 до 41 року). 14 хворих мали діабетичну нефропатію. Діабетична ретинопатія виявлена у всіх хворих, із них у 8 хворих вона була в проліферативній стадії, в інших – у препроліферативній. Ступінь компенсації вуглеводного обміну обстежених пацієнтів оцінювали за рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c), який визначали калориметричним методом із тіобарбітуровою кислотою. Компенсацію ЦД реєстрували при рівні HbA1c до 7%. Наявність і ступінь вираженості діабетичної артропатії оцінювали за методикою А. Rosenbloom. Хворим пропонувалося скласти долоні одна до одної. За наявності ОРС пальці не прилягають один до одного щільно, визначаються симетричні контратури, що розповсюджуються на один або декілька суглобів кисті, рідше - суглоби кінцівок (ліктьові, колінні, кульшові), шийного відділу хребта. Ступінь нефропатії

оцінювався за класифікацією С. F. Mogenson (1992), ретинопатії - за класифікацією E. Kohner, M. Porta.

Тяжкість ураження суглобів оцінювали за альгофункціональним індексом Лекена. Силу больового синдрому вивчали за допомогою візуальної аналогової шкали Huskisson. Ранкову скутість за шкалою WOMAK/ Загальну оцінку ефективності лікування за думкою врача та пацієнта оцінювали як значне покращення (4 бали), помірне покращення (3 бали), незначне покращення (2 бали), без змін (1 бал), погіршення (0 балів). Вираженість больового синдрому по ВАШ, індекси Лекена, оцінювали при включенні до дослідження, через 7 та 15 діб після початку терапії. У обстежених хворих визначався рівень прозапальних цитокінів: інтерлейкіну 6 (IL-6) та фактору некрозу пухлин альфа (TNF $\alpha$ ) як один із ефективних критеріїв протизапальної терапії. Визначення проводилося імуноферментним методом за допомогою ELISA (набори Diaclone Research, Франція) до лікування та на 21 добу після курсу терапії. При статистичній обробці результатів використовували методи варіаційної статистики з обчисленням критерія t Стьюдента. Статистично вірогідною вважали різницю показників при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Під впливом проведеного комплексного лікування стан хворих покращився, інтенсивність больового синдрому зменшилась, збільшились функціональні можливості опорно-рухового апарату в цілому, проте у хворих різних груп вираженість цих змін була не однаковою. Оцінка функціональних можливостей хворого, яка визначалася за індексом Лекена у балах показала вірогідне зниження всіх показників (наявність болі, максимальну відстань пересування, труднощі при підйомі та спуску по сходах та ін.) уже через 7 днів після початку лікування у основній групі, тоді як у контрольній групі вірогідного зниження показників вдалося досягти на другому тижні лікування. Так, якщо при початковому огляді суглобів у більшості хворих мала місце виражена діабетична артропатія, яка проявлялася вираженим больовим синдромом, скутістю рухів, обмеженням рухливості суглобів, запальним процесом суглобів, важкістю рухів, то в процесі лікування ці симптоми поступово зменшувались. Так в кінці лікування показники індекса Лекена зменшилися на 66,5% у хворих основної групи та на 60,6% у хворих контрольної групи.

Таблиця 1

**Показники індексу Лекена у хворих на ЦД на тлі лікування Диклобрю**

Тривалість лікування	Індекс Лекена
До лікування	13,48 $\pm$ 2,27
7 діб	6,54 $\pm$ 2,01*
15 діб	4,52 $\pm$ 1,77*

Примітка:\* – вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування

Таблиця 2

**Показники шкали Huskisson на тлі лікування Диклобрю у хворих на ЦД**

Тривалість лікування	Показники шкали Huskisson
До лікування	64,81 $\pm$ 3,24
7 діб	42,12 $\pm$ 2,65**
15 діб	38,8 $\pm$ 2,77**

Примітка:\* – вірогідна статистична відмінність між показниками до та після лікування

Одним з головних критеріїв ефективності досліджуваного препарату є динаміка інтенсивності больового синдрому, яка оцінена за аналого- візуальною шкалою Huskisson (таб.2.) Аналіз результатів показав вірогідне зниження больового синдрому через тиждень від початку лікування, але в основній групі зміни були більш суттєвими. Виражений анальгетичний ефект терапії зберігався і за 15 днів від її початку. Після проведеної терапії спостерігалась зменшення числа уражених суглобів: з 8,25 $\pm$ 2,73 до 4,12 $\pm$ 2,62 ( $p < 0,001$ ). Об'єм рухів в суглобах, його зменшення в порівнянні з стандартними величинами характеризує важкість захворювання. Збільшення об'єму рухів суглобів під впливом лікування відображає ефективність останнього. Встановлено, що покращення об'єму рухів спостерігалось як з 47,9 $\pm$ 2,6° до 76,4 $\pm$ 2,1° ( $p < 0,01$ ). Рівень IL-6 у хворих до лікування перебував у межах від 6,01 pg/ml до 2,53 pg/ml, середній показник дорівнював 9,94  $\pm$ 1,02 pg/ml, тоді як після лікування цей показник знизився, і у середньому становив 4,32  $\pm$ 1, 21 pg/ml (  $p < 0,05$ ), індивідуальні коливання від 2,85 pg/ml до 6,25 pg/ml. TNF $\alpha$  у хворих до лікування знаходився в межах 19,7 pg/ml -24 pg/ml, тоді як після лікування ці значення становили 13,8 pg/ml -16,3 pg/ml середні значення становили - 19,7  $\pm$ 1,21 pg/ml та 14,04  $\pm$ 0,98 pg/ml, (  $p < 0,05$ ); відповідно.

**Резюме**

Терапія Диклобрю позитивно впливає на перебіг діабетичних артропатій (зменшується інтенсивність больового синдрому, кількість запалених суглобів, збільшується об'єм рухів та зменшується об'єм уражених суглобів, збільшуються функціональні можливості хворого), зменшує запалення, знижує рівень прозапальних цитокінів Крім того, при комбінованому застосуванні ін'єкційних та таблетованих форм протизапальний ефект досягається у значно коротший термін терапії (перший тиждень), що дозволяє скоротити термін прийому таблетованих НПЗП. А це має неабияке значення, адже ця група препаратів при тривалому використанні може викликати низку побічних явищ (шлунок, нирки), що особливо небезпечно для хворих на цукровий діабет. Отже, лікування Диклобрю можна рекомендувати як ефективний спосіб лікування ураження суглобів у хворих на ЦД.

**Література**

- 1.Ремизов О.В. Поражение опорно-двигательной системы у детей, больных сахарным диабетом. / О.В. Ремизов, Т.Л Кураева // Клиническая эндокринология. – 1998. – № 11. – С. 1-16.
- 2.Smi L.L.Musculoskeletal manifestation of diabetes mellitus / L.L. Smi, S.P. Burnett, J.D. McNeil // Br. J.Sports Med. – 2003. – Vol.37, №1. – P.30-35.
- 3.Cai L. A slow release formulation of insulin as a treatment for osteoarthritis / L. Cai, F.W. Okumu, J.L. Cleland // Osteoarthritis cartilage. – 2002. – № 10. – P.692 – 768 .
4. Montana E. Microalbuminuria is associated with limited joint mobility in type I diabetes mellitus / E. Montana, A. Rozadilla, G. Nolla // Ann. Rheumatological Disease. – 1995. – Vol. 54, № 7. – P. 582-586.
5. Balci N. Shoulder adhesive capsulitis and shoulder range of motion in type II diabetes mellitus: Association with diabetic complications / N.Balci, M.K Balci, S.Tuzuner // J. of Diabetes and its complications.- 1999. – Vol.13, № 3. – P. 135-140.
6. Поворознюк В.В. Використання нестероїдних протизапальних препаратів у місцевій терапії у хворих різного віку з патологією кістково-м'язової системи: [методичні рекомендації] // В.В. Поворознюк, І.К. Бабова, Т.В Орлик. – К.:2004. –29 с.
7. Jordan K. M., 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) / K. M. Jordan, N. K. Arden, M. Doherty // Ann. Rheum. Dis. – 2003 – 62. – P.1145-1155
8. Dieppe P. Balancing benefits and harms: the example of non-steroidal anti-inflammatory drugs / P. Dieppe, C. Bartlett, P. Davey // B.M.J. – 2004. — Vol.329 -P.31-34.
- 9.Hawkey C.J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management / C.J. Hawkey, M.J. Langman // Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. – Gut – 2003.– Vol. 52 .– P.600 - 608.
10. Guignard A.P. Economic impact of pharmacists' interventions with non-steroidal anti-inflammatory drugs / A.P. Guignard, S. Couray-Targe, C. Colin //Ann. Pharmacother.–2003.–№37(3).–P.332–338.
- 11.Диагностика и консервативное лечение заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы: [справ.]. В 8 кн. Кн.3 Артриты //А.А.Корж, В.Н.Коваленко, Н.А.Корж [и др.]. – Х.:. Основа, 1998.- 149с.

**Резюме**

**ПРИМЕНЕНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВО-  
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ  
ДИАБЕТИЧЕСКИХ АРТРОПАТИЙ**

**Орленко В.Л.**

Изучено эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного средства Диклобрю у 30 больных сахарным диабетом, осложненным артропатиями. Установлено, что терапия Диклобрю позитивно влияет на течение диабетических артропатий (уменьшается интенсивность болевого синдрома, количество воспаленных суставов, увеличивается объем движений, уменьшается объем воспаленных суставов), снижает уровень провоспалительных цитокинов. При комбинированном применении инъекционных и таблетированных форм эффект достигается в значительно более короткие сроки.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, артропатии, цитокины.

**APPLICATION OF NOT STEROID ANTI-  
INFLAMMATORY PREPARATIONS AT  
TREATMENT OF DIABETIC ARTHROPATHY**

**Orlenko V.L.**

Studied the efficacy and tolerability of NSAIDs Diklobryu in 30 patients with diabetes mellitus complicated arthropathy. Found that therapy Diklobryu positive impact on the course of diabetic arthropathy (the intensity of pain, number of inflamed joints, increases range of motion, reduces the amount of inflamed joints), reduces the level of proinflammatory cytokines. In addition, the combined use of injectable forms of tablets and the achievement of effect is achieved in much shorter time, thereby reducing the duration of NSAID receiving tablets.

**Keywords:** diabetes mellitus, arthropathy, cytokines.

Стаття надійшла 22.01.10.