

**КАЛАНДИЯ МАРИЯ МАЛХАЗОВНА**

**ФАКТОРЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ И  
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИИ ПРИ  
САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА**

3.1.19. Эндокринология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**  
**Токмакова Алла Юрьевна,**  
доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**  
**Бирюкова Елена Валерьевна,**

доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и  
диабетологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет  
медицины» Минздрава России

**Гурьева Ирина Владимировна,**

заведующая сектором реабилитации и профилактики инвалидности  
вследствие эндокринной патологии и формирования здорового образа жизни  
ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России доктор медицинских наук, профессор  
кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования Первый Московский государственный медицинский  
университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской  
Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится « » 2024 года, в часов на заседании  
диссертационного совета 21.1.045.01 в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»  
Минздрава России по адресу: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ  
эндокринологии» Минздрава России или на сайте [www.endocrinentr.ru](http://www.endocrinentr.ru)

*Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.*

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Мазуринa Наталия Валентиновна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Прогрессивное увеличение продолжительности жизни пациентов с сахарным диабетом (СД) ведет и к росту числа больных с выраженными микро- и макрососудистыми осложнениями этого заболевания.

Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП) является одним из поздних осложнений сахарного диабета, которое характеризуется поражением костей, суставов неинфекционного генеза. ДНОАП может привести к значительной деформации пораженного участка скелета и формированию хронических раневых дефектов в уже сформировавшихся зонах избыточного нагрузочного давления, следствием чего может стать развитие гангрены.

Изучение ДНОАП проводилось ранее, в основном, на популяции пациентов с СД 1 типа, однако прогрессивный рост доли больных с СД 2 типа, а также позднее диагностирование этого заболевания и более длительное время метаболической декомпенсации определяет актуальность поиска особенностей формирования ДНОАП у этой категории лиц.

### **Цель исследования**

определение роли хронического воспаления и конечных продуктов гликирования в развитии и прогрессировании костно-суставных изменений у больных сахарным диабетом 2 типа.

### **Задачи исследования**

1. Провести комплексное обследование пациентов с СД 2 с целью выявления значимых факторов риска формирования ДНОАП.
2. Определить уровень конечных продуктов гликирования у лиц с СД 2, диабетической нейропатией и ДНОАП для оценки возможности его использования в качестве маркера формирования и прогрессирования поражений скелета стоп у данной группы больных.

3. Оценить уровень экспрессии рецепторов КПГ методом иммуногистохимии в костной ткани пациентов с диабетической нейропатией и с неактивной стадией ДНОАП.

4. Проанализировать уровень маркеров хронического воспаления (копептина, кальпротектина, СРБ) в крови больных с ДНОАП и диабетической нейропатией и сопоставить полученные данные с изменениями гистологической картины костной ткани у данной категории пациентов.

5. Оценить влияние биомеханических факторов на отдаленные результаты ортопедических корригирующих хирургических вмешательств у пациентов с выраженными деформациями среднего отдела стопы вследствие ДНОАП и с ее помощью определить наиболее значимые, влияющие на вероятность рецидивирования костно-суставных нарушений и риск ампутаций.

### **Научная новизна исследования**

1. Впервые в России была проведена оценка уровня конечных продуктов гликирования в крови пациентов с СД 2 осложненным диабетической нейропатией и остеоартропатией.

2. Впервые в мире была проведена оценка уровня копептина и кальпротектина у лиц с СД 2 и диабетической нейроостеоартропатией и определена их возможная роль в персистенции хронического воспаления у лиц с ДНОАП.

3. Впервые были оценены отдаленные результаты хирургических коррекций деформаций среднего отдела стопы при неактивной стадии нейроостеоартропатии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты исследования могут стать основанием для углубленного изучения патогенеза костно-суставных нарушений при СД 2, что позволит

оптимизировать диагностику, дифференциальную диагностику и лечение с целью предотвращения потери конечности у данной когорты пациентов.

### **Личное участие автора в получении научных результатов**

Автор лично провела анализ состояния научной проблемы в мире на основании литературных данных, сформулировала цель, задачи и дизайн диссертационной работы. Основной объем работы по сбору клинико-анамнестических данных, подготовке базы пациентов, статистической обработке данных и интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций и докладов по теме работы выполнены лично автором.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Уровни КППГ в сыворотке крови не могут использоваться у пациентов с ДНОАП в качестве маркера развития поражения скелета стопы при СД 2.
2. Феномен повышенной экспрессии рецептора КППГ в костной ткани больных с неактивной стадией ДНОАП является определяющим в формировании и прогрессировании костно-суставных изменений при СД 2.
3. Повышение маркеров асептического воспаления (СРБ, копептин) в крови подтверждает перманентный характер воспалительного процесса и может определять длительность течения ДНОАП и терапевтический прогноз.
4. Удовлетворительный контроль углеводного обмена, а также адекватная ортопедическая и подиатрическая помощь являются наиболее значимыми факторами профилактики прогрессирования ДНОАП и снижения риска ампутаций у лиц, перенесших реконструктивные ортопедические операции при деформации среднего отдела стопы.

### **Апробация результатов**

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 03.10.2023 на расширенном заседании межотделенческой научной конференции ФГБУ

«НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Результаты работы представлены:

- на IX (XXVIII) Национальном диабетологическом конгрессе с международным участием «Сахарный диабет и ожирение -неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века» (Москва, Россия, 2022 г.)

- на 5 международном конгрессе «Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции» (Москва, Россия, 2022 г.)

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста; состоит из введения, шести глав, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 7 рисунками и 19 таблицами. Библиография состоит из 163 наименований: 9 работ отечественных и 154 работ зарубежных авторов.

По теме диссертации всего опубликовано 7 печатных работ, в том числе в рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России медицинских журналах – 5; тезисы – 2.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

В исследование было включено 143 пациента. Согласно поставленным задачам, работа состояла из трех частей и были сформированы соответствующие группы пациентов с использованием различных наборов критериев включения и исключения. Общая схема исследования представлена на рисунке 1. Способ формирования всех выборок — сплошной.

Обследование пациентов проводилось в отделении диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России (зав. отделением — д.м.н., Галстян Г.Р.).

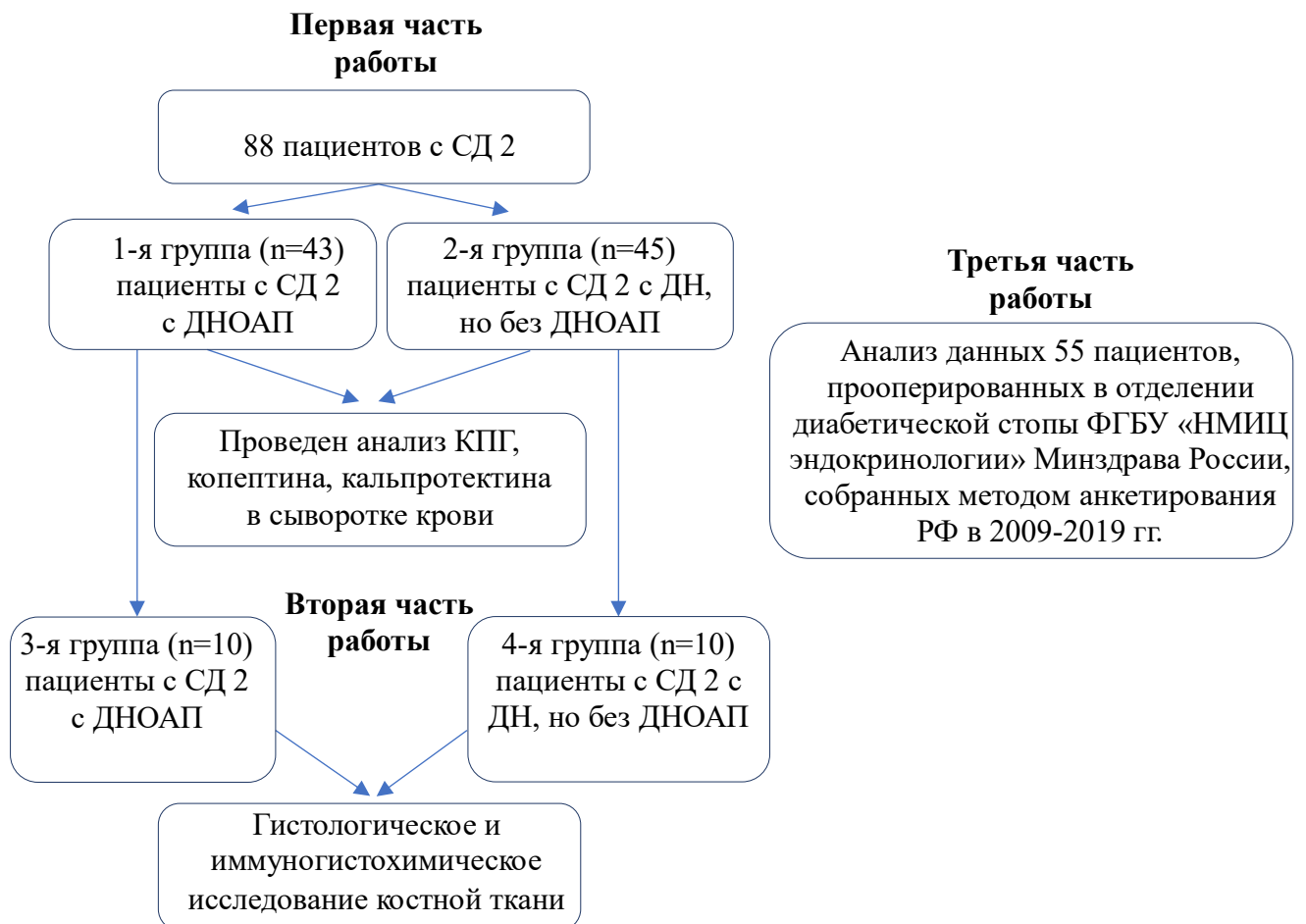


Рисунок 1 — Схема исследования

В первой и второй части работы было проведено наблюдательное одномоментное сравнительное исследование. В третьей части работы было

проведено наблюдательное одномоментное сравнительное исследование, в котором оценивались отдаленные результаты (от 2 до 10 лет) ортопедических корригирующих хирургических вмешательств. Всем пациентам было проведено комплексное обследование, в рамках которого проводились общеклиническое исследование (оценка жалоб пациентов, анализ анамнестических данных, особенности течения основного заболевания, наличие сопутствующей патологии); осмотр нижних конечностей, оценка периферической чувствительности, общеклинический и биохимический анализ крови с оценкой углеводного и липидного обмена; рентгенологическое исследование стоп и голеностопных суставов; МРТ; оценка наличия и степени выраженности микрососудистых осложнений сахарного диабета (подсчет СКФ, определение стадии ХБП, оценка состояния глазного дна). Лабораторные и инструментальные исследования, описанные в данной работе, были проведены на базе клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующая клинко-диагностической лабораторией – к. м. н. Л. В. Никанкина) и отдела лучевой диагностики (заведующая отделением компьютерной и магнитно-резонансной томографии — к.м.н. Тарбаева Н.В.).

Определение конечных продуктов гликирования (КПГ), копептина, кальпротектина, С-реактивного белка, глутатион пероксидазы, тиоредоксин-редуктазы 1 осуществляли методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием тест-систем соответствии с инструкциями производителя. Забор крови на все исследования проводился из кубитальной вены натошак.

Во второй части работы проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование костной ткани у пациентов с СД 2.

В ходе оперативного вмешательства у 10 пациентов из каждой группы, описанной в первой части работы, производился забор интактного костного фрагмента объемом около 1 см<sup>3</sup> с целью изучения гистологических и иммуногистохимических особенностей костной ткани стопы у больных с СД 2 и диабетической нейроостеоартропатией в сравнении с пациентами с СД 2 с



нейропатией, но без костно-суставных изменений. Были использованы фрагменты плюсневых и кубовидных костей. Материал фиксировали в 10% растворе формалина. Анализ включал гистологическое и иммуногистохимическое исследование, которое было проведено на кафедре патологической анатомии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (зав. кафедрой доктор мед. наук, профессор Коган Е.А.).

Третья часть работы была посвящена оценке отдаленных результатов ортопедических корригирующих вмешательств при деформациях среднего отдела стопы вследствие нейроостеоартропатии. Работа выполнена с применением методов статистической обработки данных анкетирования. Были проанализированы данные 55 пациентов, прооперированных в отделении диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2009-2019 гг. Материалы исследования включали данные телефонного опроса, проводимого врачом среди пациентов. Все данные вносились в специально разработанную авторами анкету. Всем пациентам под проводниковой или спинномозговой анестезией была проведена реконструктивная операция, направленная на коррекцию грубой деформации среднего отдела стопы: резекция проллабирующих костей предплюсны. В послеоперационном периоде проводилась иммобилизация пораженной конечности с помощью индивидуальной разгрузочной повязки Total Contact Cast (ТСС) на период 3-6 месяцев, в дальнейшем пациентам рекомендовалась сложная ортопедическая обувь для постоянного использования. (Оперативное лечение проводилось на базе отделения диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Оперирующие хирурги: доцент Митиш В. А. и к.м.н Доронина Л. П.).

Анкета (таблица 1) включала как демографические сведения (пол, возраст), так и данные о типе сахарного диабета, уровне его контроля, выраженности других осложнений и сопутствующих заболеваний, способных оказать негативное влияние на результаты лечения. Отдельный блок анкеты был посвящен анализу состояния стопы пациента до и после выполнения

корректирующего вмешательства, а также методам иммобилизации конечности и уходу за ней после операции, профилактике рецидива в отдаленном периоде.

**Таблица 1. Анкета**

1.	<b>Демографические данные</b>	
	пол	
	возраст	
2.	<b>Особенности СД:</b>	
	тип СД	
	длительность СД	
	HbA1c	
3.	<b>Язвы стоп до операции(да/нет)</b>	
4.	<b>Язвы стоп после операции(да/нет)</b>	
5.	<b>Ампутации до коррекции деформации (да/нет, объем)</b>	
6.	<b>Ампутации после коррекции деформации (да/нет, объем)</b>	
7.	<b>Снижение остроты зрения (да/нет)</b>	
8.	<b>Отеки нижних конечностей (да/нет)</b>	
9.	<b>Использование сложной ортопедической обуви после операции (да/нет)</b>	
10.	<b>Использование тьютора после операции (да/нет)</b>	
11.	<b>Уход за ногами:</b>	
	самостоятельно	
	с помощью родственников	
	профессиональный	

### **Этическая экспертиза**

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен на заседании этического комитета ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России от 25 ноября 2020 года (протокол № 19).

### **Статистический анализ**

Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica 13 (Tibco, США). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]; качественных в виде абсолютных и относительных частот — n (%). 95% ДИ для частот были рассчитаны методом Клоппера-Пирсона.

Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнено с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест). Частоты категориальных признаков сравнивали между собой с помощью критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ), при необходимости (в случае таблиц 2x2 и наличии ожидаемых частот менее 5) применялась поправка Йетса. В случае наличия нулевых абсолютных частот применялся точный двусторонний критерий Фишера. Корреляционный анализ количественных параметров проведен с помощью метода ранговой корреляции Спирмена.

Критический уровень статистической значимости (p) при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони (P<sub>0</sub>) путем коррекции критического уровня значимости. Значения p в диапазоне от критического до 0,05 описаны как индикаторы статистической тенденции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Общая характеристика обследованных пациентов

В первой части работы было обследовано 88 пациентов с СД 2 которые находились на стационарном лечении в отделении диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту, длительности сахарного диабета и уровню его контроля.

В таблице 2 представлена характеристика общей группы пациентов.

**Таблица 2. Характеристика обследованных больных (n=88)**

Показатель	Общая группа (n=88)
	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]
<b>Демографические показатели</b>	
Возраст, лет	61 [52; 65]
Мужской пол	45 (51%)
<b>Антропометрические показатели</b>	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,5 [29,0; 35,4]
<b>Характеристики углеводного обмена</b>	
HbA <sub>1c</sub> , %	8,6 [7,2; 10,0]
<b>Особенности СД</b>	
Длительность СД, лет	15 [10; 20]

Всем пациентам проводилась оценка периферической чувствительности (таблица 3). Все пациенты были обследованы по стандартному алгоритму, включающему оценку состояния периферической иннервации. Это позволило выявить диабетическую нейропатию у всех пациентов. Однако было отмечено, что у пациентов с ДНОАП статистически значимо снижена вибрационная чувствительность, а также наблюдается более частое отсутствие температурной и тактильной чувствительности.

**Таблица 3. Оценка видов чувствительности у исследуемых пациентов**

Показатель		Группа 1А (n=43)	Группа 2А (n=45)	p
		Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	
Вибрационная чувствительность головки 1 плюсневой кости		1 [0; 2]	4 [4; 5]	<0,001 <sup>1</sup>
Температурная чувствительность	Отсутствует	36 (84%)	5 (11%)	<0,001 <sup>2</sup>
	Снижена	6 (14%)	36 (80%)	
	Сохранена	1 (2%)	4 (9%)	
Тактильная чувствительность	Отсутствует	28 (65%)	45	<0,001 <sup>2</sup>
			1 (2%)	

**Микрососудистые осложнения сахарного диабета у обследованных  
пациентов**

У всех больных были исключены признаки выраженного поражения почек вследствие диабетической нефропатии (таблица 4).

**Таблица 4. Выраженность микрососудистых осложнений сахарного диабета в группе пациентов с ДНОАП (группа 1) и пациентов без ДНОАП (группа 2)**

Показатель	Группа 1А (n=43)	Группа 2 А(n=45)	p
	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	
Диабетическая нейропатия	43 (100%)	45 (100%)	-

Продолжение таблицы 4

Диабетическая нефропатия	На стадии микроальбуминурии (МАУ)	22 (51%)	13 (29%)	0,055 <sup>2</sup>
	На стадии протеинурии (ПУ)	7 (16%)	5 (11%)	0,480 <sup>2</sup>
	Терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН)	0 (0%)	0 (0%)	-
Диабетическая ретинопатия	Не выявлено	1 (3%)	15 (34%)	<0,001 <sup>1</sup>
	Непролиферативная	19 (48%)	24 (55%)	
	Препролиферативная	8 (20%)	0 (0%)	
	Прролиферативная	12 (30%)	5 (11%)	

У всех пациентов оценивались параметры общеклинического и биохимического анализа крови. У пациентов с ДНОАП наблюдалось статистически значимое ускорение СОЭ, в то время как уровень гемоглобина и общего кальция был ниже на уровне статистической тенденции. По остальным общеклиническим и биохимическим показателям крови группы были сопоставимы.

У всех пациентов были определены уровни конечных продуктов гликирования (КПГ). Статистически значимых различий по уровням КПГ и глутатион-пероксидазы 1 между двумя группами обнаружено не было (таблица 5).

**Таблица 5. Показатели КПГ в группе пациентов с ДНОАП (группа 1А) и пациентов без ДНОАП (группа 2А)**

Показатель	Группа 1А (n=43)	Группа 2А (n=45)	p
	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	
КПГ, нг/мл	209,6 [167,8; 264,0]	218,8 [197,4; 270,8]	0,258 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> U-тест

Поправка Бонферрони  $P_0=0,05/44=0,001$

### **Оценка маркеров воспаления в сыворотке крови у пациентов обеих групп**

В ходе проведенного нами исследования у всех больных оценивался уровень таких маркеров воспаления, как копептин, кальпротектин и С-реактивный белок. Уровень копептина в группе 1 составил 0,23 нг/мл [0,15; 0,34], в группе 2 — 0,12 нг/мл [0,07; 0,20]. Медиана СРБ в группе 1 составила 7,11 мг/л [2,45; 16,51], в группе 2 — 2,19 мг/л [1,13; 5,57].

Можно было ожидать, что хроническая (неактивная) стадия будет сопоставима с контрольной группой уровнем СРБ и копептина. Однако было выявлено, что данные показатели статистически значимо выше в группе с ДНОАП ( $p < 0,001$ ). Статистически значимой разницы в значениях кальпротектина получено не было ( $p > 0,05$ ).

Исследование нейрогуморальных маркеров артропатии в сыворотке крови пациентов с СД 2 проводится впервые, в связи с чем сопоставление с результатами других авторов затруднительно. В данном исследовании повышенные значения копептина регистрировались у пациентов с неактивной стадией ДНОАП. Возможно, его значения были выше на момент манифестации или обострения данного патологического состояния в стопе. Гипотеза требует дальнейшего исследования и подтверждения на более больших выборках пациентов. Однако, копептин может послужить маркером выраженности воспаления и поможет клиницистам определить верную тактику лечения.

## **Морфологические особенности костной ткани у лиц с диабетической нейроостеоартропатией**

Во второй части нашего исследования у 10 пациентов из каждой группы, представленной в первой части работы, производился забор интактного костного фрагмента в ходе планового хирургического вмешательства (в 1 группе — реконструктивные операции по коррекции деформации стопы, во 2 группе — в ходе хирургической обработки хронического раневого дефекта).

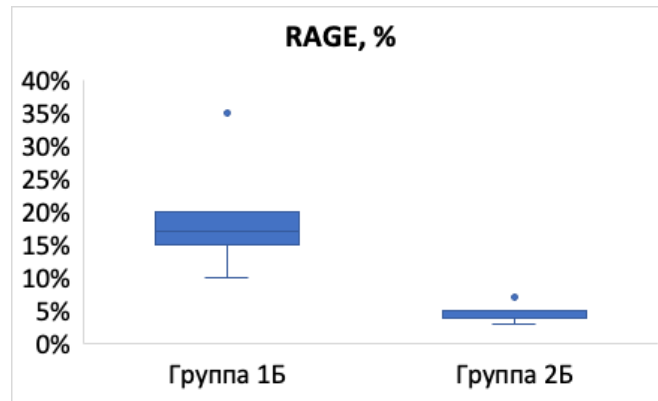
Задачей было изучение иммуногистохимических особенностей костной ткани стопы у пациентов с СД 2 и диабетической нейроостеоартропатией по сравнению с лицами с СД 2 без данного осложнения.

При лабораторном исследовании у пациентов как у первой, так и у второй группы признаков системного воспаления выявлено не было.

Уровень контроля углеводного обмена был неудовлетворительным в обеих группах. HbA<sub>1c</sub> в 1-й группе составил 10,1% [8,3; 11,1], во 2-й — 9,0% [6,4; 9,6]. При сравнении параметров клинического анализа крови было обнаружено выраженное повышение СОЭ в группе 1 (с ДНОАП). Уровень СОЭ в первой группе составил 42 мм/ч [34; 53], во 2-й группе — 16 мм/ч [10; 18]. При этом статистически значимых различий в уровнях лейкоцитов обнаружено не было.

В ходе иммуногистохимического исследования было зафиксировано статистически значимое повышение экспрессии RAGE (рецепторов к конечным продуктам гликирования) в группе пациентов с ДНОАП по сравнению с группой контроля (17% [15%; 20%], n=10 против 5% [4%; 5%], n=10, p<0,001, U-тест, P<sub>0</sub>=0,007) (рисунок 2).





**Рисунок 2 — Выраженность экспрессии рецепторов к конечным продуктам гликирования (RAGE) (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]) в костной ткани пациентов с ДНОАП (n=10) и контрольной группы (n=10), прямоугольными областями отмечены нижние и верхние квартили, линией внутри прямоугольной области — медианы, усами — границы от  $Q_1 - 1,5 * (Q_3 - Q_1)$  до  $Q_3 + 1,5 * (Q_3 - Q_1)$ , точками — выбросы**

### ***Световая микроскопия***

В биоптатах ткани пациентов с ДНОАП имеется костная и костномозговая ткань. В костной ткани — поля остеолизиса кости с врастанием в очаги разрушения грануляционной ткани с гиалинозом стенок микрососудов и набуханием эндотелием. Грануляционная ткань содержит выраженные воспалительные инфильтраты и склеротические изменения. В очагах остеолизиса обнаруживается большое количество остеобластов (рисунок 3А). В биоптатах пациентов контрольной группы также выявляются фрагменты костной и костномозговой ткани без патологических изменений (рисунок 3Б).

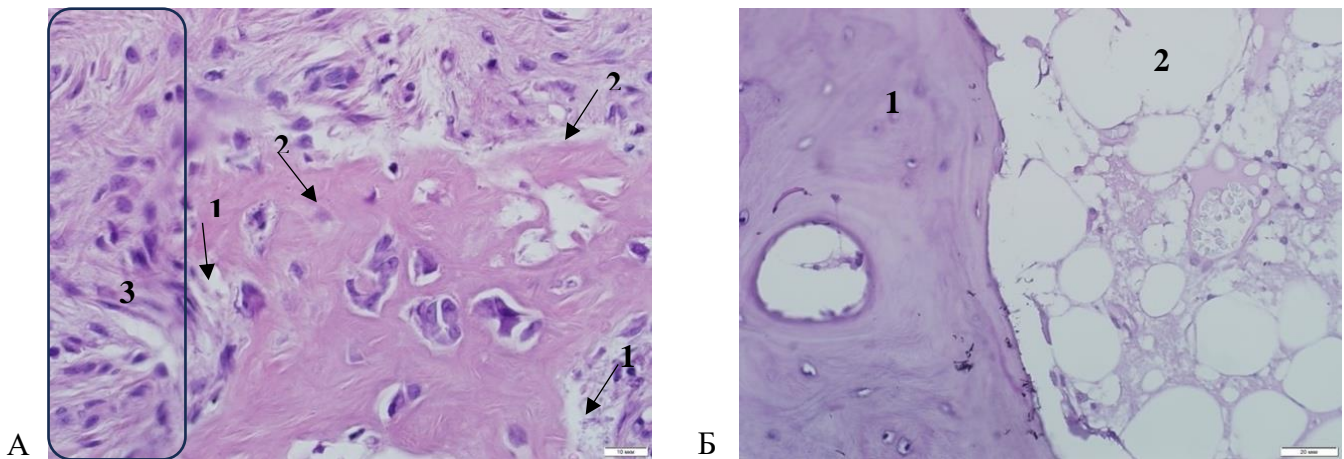


Рисунок 3 — Гистологическая картина костной ткани при ДНОАП. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 10 (А): поля остеолизиса кости (1) с врастанием в очаги разрушения грануляционной ткани с гиалинозом стенок микрососудов и набуханием эндотелием (2). Грануляционная ткань содержит выраженные воспалительные инфильтраты и склеротические изменения (3). В очагах остеолизиса обнаруживается большое количество остеокластов (4); Окраска гематоксилином и эозином, ув. 20 Б: костная (1) и костномозговая ткань (2) без патологических изменений (контроль).

### ***Иммуногистохимическое исследование***

*RAGE* обнаруживаются в биоптатах ткани пациентов с ДНОАП, цитоплазме фибробластических элементов и клеток воспалительного инфильтрата грануляционной ткани, а также остеокластов в виде коричневого окраски цитоплазмы (рисунок 4А).

В контрольной группе *RAGE* располагаются в цитоплазме отдельных остеобластов и клетках костномозговой ткани, имеющих коричневое окрашивание цитоплазмы (рисунок 4Б).

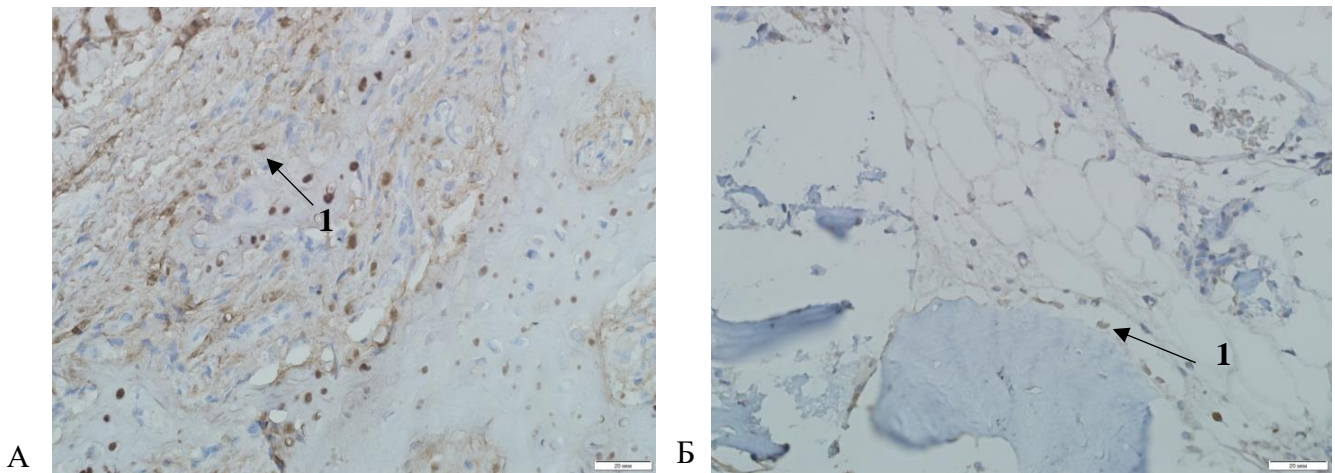


Рисунок 4 — ИГХ-картина экспрессии рецепторов RAGE в костной ткани. Ув.10. А – умеренная экспрессия маркера в фибробластических элементах и клетках воспалительного инфильтрата грануляционной ткани, а также в остеокластах (1) у пациентов с ДНОАП; Б – слабая экспрессия маркера в отдельных остеобластах и клетках костного мозга (1) у пациентов контрольной группы

В ходе исследования был проведен корреляционный анализ уровня КПП в сыворотке крови и данных иммуногистохимического исследования.

Было замечено, что пациенты с повышенной экспрессией RAGE в костях (группа 1 с ДНОАП) имели более высокие уровни КПП в сыворотке крови по сравнению с группой без ДНОАП.

Уровень КПП в 1-й группе составил 271,9 нг/мл [218,2; 300,6], во 2-й группе — 164,3 нг/мл [120,6; 200,8], однако при сравнении двух групп в первой части работы статистически значимых различий по уровню КПП в сыворотке крови обнаружено не было. В связи с этим был проведен сравнительный анализ пациентов из первой группы (n=10) к общей группе с ДНОАП (n=43) для оценки репрезентативности выборки. Группы были сопоставимы по всем параметрам. Также был проведен статистический анализ пациентов из 2-й группы (n=10) к общей группе без ДНОАП (n=45). Было выявлено, что пациенты из группы 2 (n=10) обладали статистически значимо меньшим

уровнем конечных продуктов гликирования по сравнению с общей группой (n=45). В связи с чем был проведен сравнительный анализ пациентов первой группы (n=10) с ДНОАП к общей группе без ДНОАП (n=45). У пациентов в группе 1 был статистически значимо выше уровень КПГ по сравнению с группой 2 ( $p=0,047^1$ ). Из вышесказанного следует, что различия, полученные между группами 1 (n=10) и 2 (n=10) во второй части работы и не полученные между группами 1 (n=43) и 2 (n=45) в первой части, связаны с тем, что группа 2 (n=10) была нерепрезентативна к общей группе 2 (n=45).

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что уровень КПГ в периферической крови не может служить маркером формирования ДНОАП при СД 2. Можно предположить, что повышенная экспрессия RAGE у лиц с ДНОАП может быть следствием генетической детерминированности и являться прогностическим маркером формирования ДНОАП у лиц с СД 2 типа.

### **Оценка отдаленных результатов ортопедических корригирующих хирургических вмешательств**

Третья часть нашей работы заключалась в оценке отдаленных результатов корригирующих хирургических вмешательств при неактивной стадии нейроостеоартропатии. Были проанализированы данные 55 пациентов, прооперированных в отделении диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2009-2019 гг. Материалы исследования включали данные телефонного опроса, проводимого врачом среди пациентов

Все данные вносились в специально разработанную анкету. В результате проведенного опроса были получены следующие сведения (таблица 6).

**Таблица 6. Результаты анкетирования пациентов с ДНОАП после корригирующего оперативного вмешательства (n=55)**

	СД 1 (n=16)	СД 2 (n=39)	P
	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ] / n (%)	
Мужской пол	4 (25%)	17 (44%)	0,198 <sup>2</sup>
Возраст (лет)	56 [49; 63]	63 [59; 68]	0,007 <sup>1</sup>
Длительность СД, лет	30 [25; 33]	22 [15; 25]	<0,001 <sup>1</sup>
НbA1c (%)	8,0 [7,5; 8,4]	8,0 [7,0; 9,4]	0,842 <sup>1</sup>
Язвы стоп до операции	16 (100%)	39 (100%)	-
Язвы стоп после операции	7 (44%)	18 (46%)	0,871 <sup>2</sup>
Ампутации до коррекции деформации (пальцы)	12 (75%)	21 (54%)	0,146 <sup>2</sup>
Ампутации после коррекции деформации (пальцы)	1 (6%)	8 (21%)	0,370 <sup>3</sup>
Ампутации после коррекции деформации (стопа)	1 (6%)	6 (15%)	0,633 <sup>3</sup>
Ампутации после коррекции деформации (голень)	0 (0%)	0 (0%)	-
Снижение остроты зрения	0 (0%)	14 (36%)	0,005 <sup>4</sup>
Отеки н/к	5 (31%)	11 (28%)	1,000 <sup>3</sup>
Использование тьютора в раннем п/о периоде	11 (69%)	37 (95%)	0,028 <sup>3</sup>
Постоянное использование индивидуально изготовленной ортопедической обуви	11 (69%)	15 (38%)	0,041 <sup>2</sup>
Профессиональный подиатрический уход	2 (13%)	5 (13%)	0,706 <sup>3</sup>
Повторные операции	5 (31%)	11 (31%)	0,960 <sup>3</sup>

Согласно результатам проведенного опроса, регулярно для осмотра в медицинские учреждения различного уровня обращались только 27 пациентов из 55 опрошенных.

Сложной индивидуально изготовленной ортопедической обувью постоянно пользовались 26 пациентов (47%), готовой малосложной ортопедической обувью — 11 пациентов (20%), носили обычную обувь — 18 больных (32%).

У 16 пациентов (8%) после первого оперативного вмешательства развился рецидив деформации, что потребовало повторной операции. Из них только четверо пользовались ортопедической обувью и трое проходили регулярный осмотр у медицинских специалистов. Медиана времени между первой и повторной операцией составила 3 года (минимальный интервал < 1 года, максимальный интервал – 9 лет).

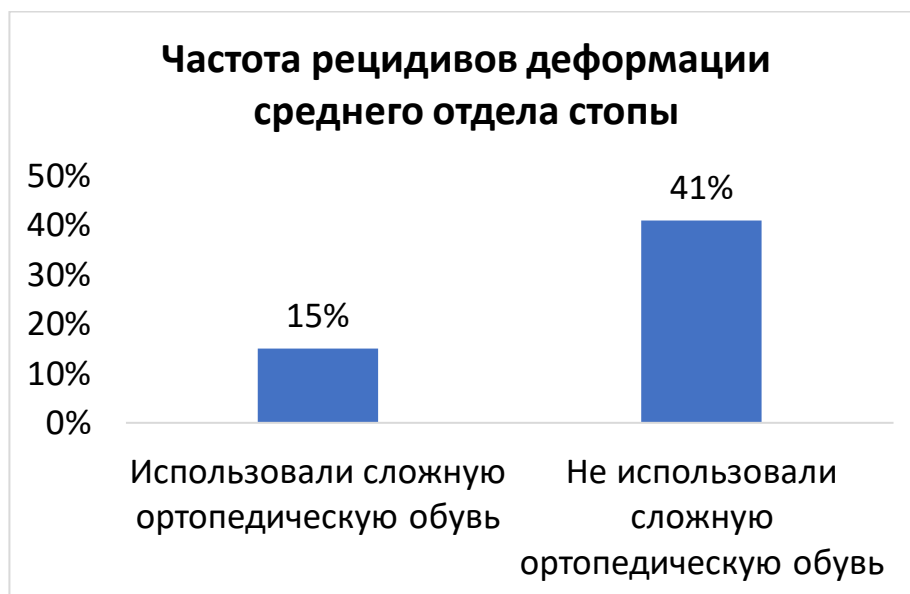
Самостоятельно осуществляли уход за ногами 38 пациентов, 17 пациентам требовалась помощь.

Хронические раневые дефекты среднего отдела оперированной стопы отмечались у 25 пациентов (52%). Медиана времени между операцией по поводу деформации среднего отдела стопы и формированием язв составила 5 лет (минимальный интервал — 1 год, максимальный — 8 лет).

Пациенты с СД 1 типа были моложе на уровне статистической тенденции и имели статистически значимо большую длительность СД. У пациентов с СД 1 типа не наблюдалось снижение остроты зрения. На уровне статистической тенденции пациенты с СД 2 типа чаще использовали тугор в раннем послеоперационном периоде и реже использовали индивидуально изготовленную ортопедическую обувь на постоянной основе.

Отмечено, что индивидуально изготовленной ортопедической обувью в отдаленном послеоперационном периоде пользовались более 50% пациентов с диабетом 1 типа (11 из 16 опрошенных) и менее половины лиц с СД 2 (15 из 39 опрошенных), что свидетельствует о большей приверженности (на уровне статистической тенденции) к лечению лиц с СД 1 типа. Закономерно, что рецидивы деформаций среднего отдела стопы чаще развивались у пациентов, которые не использовали сложную ортопедическую обувь после окончания

периода лечения (12/29 (41%) против 4/26 (15%),  $p=0,034$ , критерий  $\chi^2$ , рисунок 5).



**Рисунок 5 — Частота рецидивов деформации среднего отдела стопы у пациентов, использовавших (n=26) и не использовавших (n=29) сложную ортопедическую обувь после окончания периода лечения**

Уровень контроля диабета значимо не различался между группами пациентов с ДНОАП, у которых развились и не развились трофические язвы стоп:  $HbA1c = 8,1 [7,5; 8,7] \%$ ,  $n=17$  у пациентов с язвами,  $HbA1c = 8,0 [7,1; 8,3] \%$ ,  $n=23$  у пациентов без язв ( $p=0,341$ , критерий Манна-Уитни).

У 9 пациентов (17%) в последующем проводились ампутации пальцев оперированной стопы. Ампутации на контралатеральной конечности были выполнены у 7 пациентов (13%). Ампутации голени не проводились ни одному из пациентов.

Были выявлены статистически значимые различия по уровню  $HbA1c$  у пациентов, которым в последующем была проведена ампутация в пределах стопы ( $HbA1c = 8,4 [8,0; 9,5] \%$ ,  $n=11$ ). У пациентов без ампутации уровень  $HbA1c$  составил  $7,9 [7,1; 8,7] \%$ ,  $n=29$  ( $p=0,032$  (критерий Манна-Уитни)).

Только у 1 пациента (14%), обращавшегося за профессиональным подиатрическим уходом, возникли язвы после операции. При отсутствии

профессионального ухода язвы возникли у 24 человек (60%), однако различия не достигли статистической значимости, что, вероятно, обусловлено малым размером выборки ( $p=0,068$ ).

Не было обнаружено статистически значимых различий по частоте формирования трофических язв и повторных операций на той же стопе между прооперированными пациентами с СД 1 и СД 2.

Таким образом, наиболее значимыми факторами профилактики прогрессирования ДНОАП и высокого риска ампутаций у лиц, перенесших реконструктивные ортопедические операции при деформации среднего отдела стопы, является удовлетворительный контроль углеводного обмена, а также адекватная ортопедическая и подиатрическая помощь данной категории лиц.

## ВЫВОДЫ

1. Комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование пациентов с СД 2 показало, что для больных с ДНОАП характерно полное выпадение периферической вибрационной и температурной чувствительности в отличие от группы без ДНОАП.

2. Уровни КПП в сыворотке крови лиц с ДНОАП и диабетической нейропатией вследствие СД 2 не отличались, что не позволяет использовать этот показатель в качестве маркера развития поражения скелета стопы при СД 2. В то же время, экспрессия RAGE в костной ткани больных с неактивной стадией ДНОАП статистически значимо выше, чем у лиц с диабетической нейропатией. Этот феномен, вероятно, является определяющим в формировании и прогрессировании костно-суставных изменений при СД 2.

3. Для больных СД 2 типа с ДНОАП характерно повышение маркеров асептического воспаления (СРБ, копептин) в периферической крови, что подтверждает перманентный характер воспалительного процесса. Персистирующий характер воспаления подтверждается и гистологической картиной костной ткани.

4. Наиболее значимым фактором профилактики прогрессирования



ДНОАП у лиц, перенесших реконструктивные ортопедические операции при деформации среднего отдела стопы, является адекватная ортопедическая и подиатрическая помощь.

5. Удовлетворительный контроль СД снижает риск малых ампутаций (в пределах стопы) у больных с неактивной стадией ДНОАП.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с ДНОАП, перенесшим ортопедическую корригирующую операцию на среднем отделе стопы, показано активное наблюдение эндокринолога и ортопеда.

2. Профессиональный подиатрический уход и регулярная оценка адекватности ортопедической обуви снижает риск формирования язв и, следовательно, возможных ампутаций.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Каландия, М. М.** Роль конечных продуктов гликирования в развитии и прогрессировании диабетической нейроостеоартропатии / М. М. Каландия, А. Ю. Токмакова, Г. Р. Галстян // Проблемы эндокринологии. — 2021. — Т. 67. — № 3. — С. 4-9. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.14341/probl12778>.

2. Роль конечных продуктов гликирования в формировании диабетической нейроостеоартропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / **М. М. Каландия**, Н. М. Малышева, Л. В. Никанкина [и др.] // Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике. Сборник тезисов конференции по лечению и диагностике сахарного диабета. — Москва, 2022. — С. 58.

3. Иммуногистохимические особенности костной ткани стопы у больных диабетической нейроостеоартропатией при сахарном диабете 2 типа / А. Ю. Токмакова, Е. А. Коган, **М. М. Каландия** [и др.] // Сахарный диабет.

— 2021. — № 24(5). — С. 448-455. <https://doi.org/10.14341/DM12812>.

4. Роль нейрогуморальных факторов в персистенции асептического воспаления костной ткани у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией / Е. Л. Зайцева, **М. М. Каландия**, А. Ю. Токмакова [и др.] // Сахарный диабет. — 2022. — № 25(5). — С. 485-491. <https://doi.org/10.14341/DM12961>.

5. Отдаленные результаты корригирующих хирургических вмешательств у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией среднего отдела стопы / **М. М. Каландия**, Л. П. Доронина, В. А. Митиш [и др.] // Сахарный диабет. — 2023. — № 26(5). — С. 464-472.

6. Отдаленные результаты корригирующих хирургических вмешательств у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией среднего отдела стопы / **М. М. Каландия**, Л. П. Доронина, В. А. Митиш [и др.] // Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции: сб. научных трудов 5-го международного научно-практического конгресса. — С. 55-57.

7. Гуморальные факторы формирования нейроостеоартропатии при сахарном диабете 2 типа / **М. М. Каландия**, Е. А. Коган, Л. В. Никанкина [и др.] // Сахарный диабет. — 2023. — № 26(6). — С. 549-555. <https://doi.org/10.14341/DM13039>.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- AGE — advanced glycation and products
- HbA1c — гликированный гемоглобин
- RAGE — рецептор конечных продуктов гликирования
- ДНОАП — диабетическая нейроостеоартропатия
- ИГХ — иммуногистохимия
- ИМТ — индекс массы тела
- ИРП — индивидуальная разгрузочная повязка
- КПГ — конечные продукты гликирования
- ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
- МАУ — микроальбуминурия
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- СДС — синдром диабетической стопы
- СД — сахарный диабет
- СКФ — скорость клубочковой фильтрации
- СОЭ — скорость оседания эритроцитов
- ХБП — хроническая болезнь почек