

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI

**NAZARIY va
KLINIK TIBBIYOT
JURNALI**



**JOURNAL
of THEORETICAL
and CLINICAL
MEDICINE**

Рецензируемый научно-практический журнал.

Входит в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан.

Журнал включен в научную электронную библиотеку и Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор проф., акад. АН РУз Т.У. АРИПОВА

проф. Б.Т. ДАМИНОВ (заместитель главного редактора),

проф. Г.М. КАРИЕВ, проф. З.С. КАМАЛОВ,

Р.З. САГИДОВА (ответственный секретарь)

1

ТАШКЕНТ – 2022

Курбанов Н.Б., Тулабоева Г.М., Талипова Ю.Ш., Сагатова Х.М., Абдукодирова Н.М. Лечение хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у пациентов старшего возраста

57

Тулабоева Г.М., Талипова Ю.Ш., Сагатова Х.М., Абдукодирова Н.М., Косимова М.А., Хусанов А.А., Касимова М.С. Применение розувастатина у пациентов старшего возраста с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом

62

ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

Исламова Ж.И., Ахмедова Г.Х., Маматханова М.А., Халилов Р.М., Артыкова Д.М. Оценка пребиотического действия суммы флавоноидов из *Ammothamnus Lehmannii*

68

PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

Islamova Zh.I., Akhmedova G.H., Mamatkhanova M.A., Khalilov R.M., Artykova D.M. The assessment of the prebiotic effect of the sum of flavonoids from *Ammothamnus Lehmannii*

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Иноятова Ф.Х., Шагазатова Б.Х., Каримов М.Ю., Шатурсунова М.А. Патогенетические механизмы нарушения костно-суставной системы при сахарном диабете

70

Хамдамов Б.З., Олтиев У.Б. Уровень цитокинов при различных видах анестезии у больных с синдромом диабетической стопы

76

Шагазатова В.Х., Ахмедова Ф.Ш. Surunkali virusli gepatit "C" bilan kasallangan bemorlarda qandli diabetning 2-turini davolash samaradorligini baholash

80

ENDOCRINOLOGY

Inoyatova F.Kh., Shagazatova B.Kh., Karimov M.Yu., Shatursunova M.A. Pathogenetic mechanisms of disorders of the osteoarticular system in diabetes mellitus

Khamdamov B.Z., Oltiev U.B. Cytokine level under different types of anesthesia in patients with diabetic foot syndrome

Shagazatova V.Kh., Ahmedova F.Sh. Evaluation of the effectiveness of type 2 diabetes treatment in patients with chronic viral hepatitis C

НЕЙРОХИРУРГИЯ

Кариев Г.М., Мамадалиев А.Б., Хакимов М.Н. Шкала прогнозирования исходов лечения нестрематических внутримозговых кровоизлияний

84

NEUROSURGERY

Kariyev G.M., Mamadaliev A.B., Khakimov M.N. Scale for predicting treatment outcomes for non-traumatic intracerebral hemorrhage

ТРАВМАТОЛОГИЯ

Дурсунов А.М., Сайдахматхонов С.С., Мирзаев Ш.Х., Шодиев Б.У., Рахимов А.М., Рахматов Р.Б., Назиркулов О.М. Биомеханическое обоснование устройства для фиксации диафизарных переломов бедренной кости

90

Ирисметов М.Э., Худайбердиев К.Т., Турсунов К.К., Мамадалиев А.Б. Особенности рентгенолучевой диагностики и лечения кист Бейкера

94

TRAUMATOLOGY

Dursunov A.M., Saydiahmatonov S.S., Mirzaev Sh.H., Shodiev B.U., Rahimov A.M., Rahmatov R.B., Nazirkulov O.M. Biomechanical substantiation of a device for fixation diaphysar fractures.

Irismetov M.E., Khudayberdiev K.T., Tursunov K.K. Mamadaliev A.B. Features of X-ray diagnostics and treatment of Baker's cysts

ПЕДИАТРИЯ

Миррахимова М.Х., Нишонбоева Н.Ю. Атопик дерматитли болаларда сурункали панкреатитни даволаш усуллари

96

PEDIATRICS

Mirrakhimova M.Kh., Nishonboeva N.Yu. Treatment of chronic pancreatitis in children with atopic dermatitis

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Азизова З.Ш., Мусаходжаева Д.А., Рузбикаева М.Р. Особенности цитокинового профиля при первичном бесплодии у лиц узбекской национальности Курбанов Б.Б. Изучение полиморфизма A1166C гена AGTR1 в развитии гипертензивных состояний во время беременности

101

105

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

Azizova Z.Sh., Musakhodjaeva D.A., Ruzbakiyeva M.R. Features of the cytokine profile in primary infertility in persons of the uzbek nationality

Kurbanov B.B. Study of the A1166C polymorphism of the AGTR1 gene in the development of hypertensive conditions during pregnancy

ЛИТЕРАТУРА

1. Арлатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. и др. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние. Проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2015. – Т. 117, №5. – С. 13-50.
2. Бельмер С.В., Малкоч А.В. Кишечная микрофлора и значение пребиотиков для ее функционирования // Леч. врач. – 2006. – №4. – С. 60-65.
3. Зверев Я.Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Особенности и проблемы фармакокинетики // Обзоры по клин. фармакол. и лекарственной тер. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 4-11.
4. Кучумова С.Ю., Полуэктова Е.А., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Физиологическое значение кишечной микрофлоры // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2011. – Т. 21, №5. – С. 60-65.
5. Маматханова М.А., Исламова ЖИ., Халилов Р.М., Маматханов А.У. Технология производства антигельминтного средства из корней *Ammothammus Lehmannii* // Хим.-фарм. журн. – 2020. – Т. 54, №9. – С. 37-42.
6. Огай Д.К. Пробиотики: микробиология, биотехнология, практическое использование // Вестн «Тинбо». – 2012. – №2. – С. 40-51.
7. Перечень ВОЗ основных лекарственных средств (18-й перечень, апрель 2013 г.) URL:http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/5/EML_18_rus.pdf?ua=1
8. Плоскирева, А.А. Метаболическая терапия нарушений микробиоценозов различных биотопов организма человека // Леч. врач. – 2016. – №6. – С. 21-21.
9. Циммерман Я.С. Эубиоз и дисбиоз желудочно-кишечного тракта: мифы и реалии // Клин. мед. – 2013. – №1. – С. 4-11.

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

УДК: 616.7:1616.379-008.64-092

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ КОСТНО-СУСТАВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Иноятова Ф.Х., Шагазатова Б.Х., Каримов М.Ю., Шатурсунова М.А.
Ташкентская медицинская академия

ХУЛОСА

Мақолада қандли диабетда суюк-бўғим тизими шикастланишир бўйича адабийлар таҳлили келтирилган. Мақолада суюк-бўғим тизими шикастланишир эпидемиологияси, диабетик артропатиянинг патогенезини молекуляр механизмлари, ҳамда асосий биокимёвий таъхислаш усуллари келтирилган.

Калит сўзлар: қандли диабет, суюк-бўғим тизими шикастланиши, диабетик артропатия, таъхислаш.

Эпидемиология поражения костно-суставной системы при сахарном диабете. Общее состояние проблемы суставно-мышечных заболеваний и сахарного диабета (СД) в странах СНГ и Узбекистана совпадают с мировыми тенденциями и характеризуется возрастающим медико-социальным бременем этих распространенных, особенно среди стареющего населения хронических заболеваний [4, 7, 10]. При этом СД приобрел характер «неинфекционной эпиде-

SUMMARY

The article presents an analysis of literature data on the epidemiology of damage to the osteoarticular system in diabetes mellitus. Some aspects of the pathogenesis of disorders of the osteoarticular system in diabetes mellitus, as well as the main biochemical diagnostic markers of disorders of the osteoarticular system in diabetic arthropathy are considered.

Keywords: diabetes mellitus, damage to the osteoarticular system, diabetic arthropathy, diagnosis.

ми», охватившей около 200 млн. человек в мире, является третьей по распространенности нозологией [4, 17] и представляет глобальную медико-социальную проблему для здравоохранения всех стран мира и пациентов всех возрастов. По прогнозам специалистов, к 2030 г. каждый 25-й житель планеты будет болеть данным заболеванием, из которых 80-90% составят больные СД 2 типа [4]. В промышленно-развитых странах распространенность диабета составляет

5-6% и имеет тенденцию к дальнейшему увеличению, в первую очередь в возрастных группах старше 40 лет [4]. В развитых странах ВОЗ предсказывает к 2025 году увеличение числа больных СД на 41% (с 51 до 72 млн. человек), в Российской Федерации – 8 млн. человек, в Узбекистане СД болеют 220тыс. человек и это число прогрессивно увеличивается. Большая социальная значимость СД состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации и летальности в связи с поздними осложнениями.

Метаболические нарушения, сосудистые и неврологические осложнения при СД приводят к развитию изменений практически всех органов и тканей [2, 17, 31]. Среди них значительное место занимают поражения соединительной ткани, приводящие к изменению структуры костно-суставной системы [8, 12, 13, 17]. При СД остеопения определяется в 58% случаев, остеопороз – в 30% случаев [13, 28, 29]. Поражения костно-суставной системы при СД наблюдается в 0,1-77,8% случаев [5, 7, 9, 18, 23], частота диабетической остеоартропатии (ДЮАП) колеблется от 0,7 до 6,8% [8, 18, 19]. Данная патология развивается через 6-10 лет от начала заболевания. Однако при СД 2 типа уже на момент постановки диагноза от 30 до 50% больных имеют изменения периферической чувствительности или атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей той или иной степени [18]. По данным ряда авторов [29], частота изменений костной ткани у больных СД составляет от 2 до 79% случаев.

Некоторые авторы для описания поражения ОДА и при СД используют термин «синдром ограниченной подвижности суставов» (ОПС), поскольку при длительном течении в патологический процесс вовлекаются мелкие и крупные суставы не только верхней, но и нижней конечности [12]. Ряд авторов в своих исследованиях используют термин «хайроартропатия» для описания всех диабет-ассоциированных поражений верхней конечности: при СД часто встречается синдром «замороженного» плеча, разрыв вращательной манжеты плечевого сустава, контрактура Дюпюитрена, синдром «щелкающего пальца», а также синдром карпального канала [23]. Кроме того, наблюдаются поражения нижней конечности, а именно: тендинопатия ахиллова сухожилия, подошвенный фасциит, ограничение подвижности в голеностопном и подтаранном суставах, что в совокупности с полинейропатией может приводить к появлению раневых дефектов стоп [20]. У больных СД часто встречаются изменения опорно-двигательного аппарата (ОДА), в частности хайроартропатия – специфическое поражение соединительнотканых структур кисти в условиях персистирующей гипергликемии, приводящее к ограничению подвижности суставов при отсутствии болевого синдрома [23]. Некоторые авторы, для описания поражения ОДА при СД используют термин «синдром ограниченной подвижности суставов» (ОПС), поскольку при длительном течении в пато-

логический процесс вовлекаются мелкие и крупные суставы не только верхней, но и нижней конечности [12]. По мнению авторов, синдром ОПС ассоциирован с другими поздними осложнениями СД и может значительно нарушать функциональную активность, самообслуживание и ухудшать качество жизни, и связано повреждением околосуставных тканей и суставов, вследствие накопления конечных продуктов гликирования белков.

Некоторые аспекты патогенеза нарушения костно-суставной системы при сахарном диабете. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в области диагностики, изучения патогенеза СД, его влияния на различные органы и системы организма, многие аспекты этой проблемы остаются недостаточно освещенными, в частности, вопрос о развитии изменений в костно-суставной системе при этой патологии. Имеющие данные литературы об особенностях метаболизма костной и хрящевой ткани, частоте и механизмах развития остеопении при СД носят достаточно противоречивый характер [22]. Основными звеньями патогенеза остеопороза при СД являются: абсолютный дефицит инсулина → снижение выработки остеобластами коллагена и щелочной фосфатазы; прямое влияние высокой концентрации глюкозы за счет конечных продуктов гликозилирования → усиление резорбции кости остеокластами; сниженная секреция инсулина → недостаток активных метаболитов витамина D → снижение всасывания кальция в кишечнике, увеличение секреции и активности паратгормона → отрицательный баланс неорганических элементов в организме и усиление резорбции костной ткани [27, 33].

Анализ литературы по данной проблеме показал большую подверженность остеопорозу больных СД 1-типа с абсолютной инсулиновой недостаточностью. В ряде исследований показано развитие остеопении как у пациентов с СД 1-типа, так и СД 2-типа, однако частота встречаемости и степень ее выраженности была значительно чаще при СД 1-типа [14, 15]. По мнению авторов, абсолютный или относительный дефицит инсулина, обладающего анаболическим действием на остеобласты, остеопороз у пациентов с СД 1-типа будет протекать пониженным темпом костеобразования. Так, при обследовании 94 больных СД 1-типа, авторы выявили снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника, однако биохимические показатели, отражающие костную резорбцию, были повышены, а уровень остеокальцина оказался достоверно ниже, чем в контрольной группе [1, 6]. Вдруг омиследовании при проведении синтиграфии сципрофосфатом технеция 99-ту 32 детей [6] у 34,4% было выявлено повышение захвата препарата в костях стоп, что свидетельствует об усилении метаболической активности. По мнению авторов, обнаруженная усиленная перестройка в костях стоп не приводит к созданию полноценной костной массы и, возможно, обуславливает

повышенный риск развития ДООП.

Следует сказать, что развитие и прогрессирование диабетической полинейропатии не только в соматических, но и в вегетативных аксонах, приводит открытию артериовенозных шунтов микроциркуляторном русле костной ткани [8]. Это ведет к усилению кровотока в виде артериоло-веноулярного сброса, который снижает микроциркуляторную перфузию тканей стопы, в частности ее скелета [2, 11]. По мнению авторов, при прогрессировании нейропатии одновременно снижается тонус микрососудов, что усиливает непродуктивный кровоток в костной ткани и, как следствие, развитие асептической деструкции костей из-за их гиперваскуляризации. Однако, в отличие от «синдрома диабетической стопы» ДООП протекает менее агрессивным течением гнойно-некротических процессов, что, по мнению авторов, является следствием своеобразной иммуноаутоагрессии. Учитывая, что при СД снижается синтез коллагена, нарушается кальциевый обмен и процесс костного ремоделирования, мишенью аутоиммунной агрессии при ДООП являются костные и синовиальные структуры заднего и срединного отделов стоп и в отличие от типичных форм остеопороза, остеоартропатия является местным (локальным) поражением костной и суставной тканей [2].

Несмотря на то, что ДООП описана более ста лет назад, до сих пор патогенез ее остается не ясным. В настоящий момент выделяют 3 ведущие теории ее развития:

- нейротравматическая, т.е. сенсорная форма дистальной нейропатии приводит к снижению чувствительности и повышению вероятности незамеченной травмы стопы и патологическому расширению объема движений в суставах. В отличие от нее моторная нейропатия является причиной атрофии межкостных мышц: нарушение походки и развитие деформации стопы связано с формированием аномально нагруженных участков стопы, predisposing к травме [21];
- невровазкулярная: согласно этой теории при поражении автономных нервных волокон происходит нарушение иннервации сосудистой системы, увеличение количества артерио-венозных шунтов с повышением локального объемного кровотока в костной ткани стопы и, как следствие, ее деминерализация с последующей деструкцией на фоне травмы [11, 19, 21];
- комбинированная: она объединяет обе выше описанные гипотезы с воспалительной теорией (рис. 1) [9, 35].



Рис. 1. Комбинированная теория развития ДООП [9].

Такого же мнения придерживаются и другие авторы, т.е. ДООП возникает у пациентов, имеющих вышеперечисленные факторы риска, и представляет собой неконтролируемое воспаление в костной системе стопы, приводящее к остеолиту с последующим разрушением и дислокацией костей стопы [25]. Известно, что при переломе кости происходит повышенный выброс провоспалительных цитокинов из поврежденных тканей, которые приводят к экспрессии полипептида лиганда рецептора активатора ядерного фактора- κ B (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand – RAN κ I) из местных клеток [30]. RAN κ I активирует транскрипцию ядерного фактора- κ B (nuclear factor – κ B- κ B), это в свою очередь сти-

мулирует созревание остеокластов из клеток предшественников и повышается резорбция и потеря костной ткани. По мнению авторов, κ B- κ B одновременно стимулирует синтез гликопептида остеопротегерина (osteoprotegerin – oPG) из остеобластов, который является эффективным антагонистом RAN κ I. Jeffcoat W.J., Game F.L. в генетических исследованиях у пациентов с ДООП выявили единичные полиморфизмы в гене oPG, способствующие изменению в соотношении oPG/RAN κ I и, как следствие, дисбалансу в костном ремоделировании в сторону повышенной резорбции [27]. Кроме того, важную роль в патогенезе ДООП играют выделяющиеся из нервных окончаний пептиды, в частности, связанный с геном кальцито-

нина (кокальцитенин, calcitonin gene-related peptid – CGRP), являющийся антагонистом RAnKl [26]. По мнению авторов, повышенное образование конечных продуктов гликирования, активных форм кислорода и окисление липидов на фоне хронической гипергликемии тоже могут усиливать экспрессию RAnKl.

Ряд исследователей говорят о роли остеопении в развитии ДОАП и более высокой частоте развития остеопении у пациентов с СД 1 типа, хотя частота развития ДОАП одинакова при СД 1 и СД 2 типа [33]. По мнению авторов, у больных СД 1-типа более высокая частота развития системных проявлений остеопении, в частности в шейке бедра, чем локально в стопах. К факторам развития ДОАП также относятся остеопения на фоне дефицита инсулина, состояний, связанных с дефицитом витамина Д с/или без почечной недостаточности и вторичным гиперпаратиреозом, при приеме препаратов тиазидолидинионов при СД 2-типа и глюкокортикоидов в качестве иммунодепрессантов у людей, которым была проведена пересадка почки/или поджелудочной железы.

Имеются указания на корреляцию частоты ДОАП и наличием макро- и микроангиопатий, нейропатий. Такие изменения вызывают усиление костного кровотока, который является основным звеном патогенеза ДОАП, особенно в области стопы (стопа Шарко) [27, 33]. По мнению авторов, ведущими патогенетическими факторами являются дефицит инсулина, обладающего анаболическим эффектом на метаболизм костной ткани и прямым стимулирующим влиянием на синтез коллагена и гиалуроната. Инсулиновая недостаточность приводит к образованию и накоплению в организме больных СД атипичных мукполисахаридов с нарушением костного матрикса [22]. Гистологически выявляются участки резорбции кости, разрастание соединительной ткани, асептические некрозы, локализирующиеся в основном в плюсневых костях. Нарушение гематолимфатического равновесия отрицательно влияет на микроциркуляторное русло, а неполный дренаж продуктов распада клеток, белкового детрита, триглицеридов, фосфолипидов и их накопление отрицательно воздействуют на интерстициальное пространство и микроциркуляторное русло, способствуя изменению костно-суставной системы [18, 24]. Некоторые исследователи ключевые процессы повреждения соединительной ткани связывают с химической модификацией структуры коллагена вследствие гликозилирования и окисления [3]. На изменение соединительной ткани при СД в большой степени влияет окислительный стресс, активизация сорбитолового пути и развитие микроангиопатии. ДОАП сопровождается выраженным повышением уровня окислительного метаболизма с усилением окислительной модификации белков широкого спектра, достоверным нарастанием концентрации кальцийрегулирующих гормонов и увеличением экскреции свободного оксипролина. У больных ДОАП установлена четкая взаимосвязь и

взаимозависимость между нарушением окислительного метаболизма, изменением иммунного статуса и степенью дегенеративных процессов в мягких тканях нижних конечностей.

Учитывая, что единственным энергетическим субстратом для хондроцитов, при исключительно анаэробном характере метаболизма этих тканей, является глюкоза, можно предположить нарушение синтетических процессов в хрящевой, костной и соединительной тканях при СД [3]. Гипергликемия через активацию полиолового пути метаболизма глюкозы и неферментативного гликозилирования белков может определять поражение мышц и периартикулярных тканей.

Клинические исследования Марковой Н.Г. (2007), проведенные у больных ревматическими заболеваниями, сочетающимися с Д, показали более выраженные дегенеративные изменения остеоартроза коленных суставов при сопутствующем СД 2 типа, что, определяется развитием поздних макро- и микрососудистых осложнений [10]. По мнению авторов, сопутствующий СД при ревматоидном артрите не влияет на выраженность суставного синдрома, характер и частоту внесуставных проявлений, клинико-лабораторные показатели активности воспалительного процесса. Авторы установили, что характер и встречаемость артралгий и синдрома ограничения подвижности суставов зависят от типа СД, наличия нейропатических и ишемических осложнений.

Основные биохимические диагностические маркеры нарушений костно-суставной системы. Диагноз базируется на комплексной оценке клинической картины, анамнеза и обследований. Необходимо проведение консультации эндокринолога, сосудистого хирурга, невролога, травматолога. У большинства пациентов с ДОАП при помощи неврологических инструментов и доплерографии выявляется дистальная сенсорно-моторная нейропатия с сохранным или повышенным артериальным кровотоком на стопах, развитие гипертермии (разница более 2°С) сравнительно с контралатеральной конечностью указывает на острую стадию ДОАП. «Золотым стандартом» в определении природы деструкции костной ткани является биопсия кости. Рентгенография позволяет визуализировать структуру и степень минерализации кости. Рентгенологические признаки при ДОАП описаны как симптомы пяти «D»: joint distension (растяжение сустава), dislocation (вывих), debris (отломки), disorganization (разрушение с потерей функции), increased density (увеличение плотности) [20]. Денситометрия достоверно определяет локальное системное снижение костной массы. МРТ позволяет диагностировать ДОАП уже на этапе образования отека костного мозга, внутрикостных кист и микропереломов, а также проводить дифференциальную диагностику между остеомиелитом и остеоартритом. Компьютерная томография позволяет наблюдать за процессом заживления и точно определить сте-

пень смещения костей друг относительно друга, что может потребоваться при планировании реконструктивного оперативного вмешательства на стопе [17]. При УЗ-исследовании у больных ДОАП наряду со снижением кровотока выявляется выраженная патология мягких тканей нижних конечностей, проявляющаяся в виде необратимых фиброза дермы и атрофии мышечной ткани, которые коррелируют с длительностью и тяжестью СД. УЗ-томография у больных ДОАП регистрирует прогрессивное нарастание изменений мягких тканей нижних конечностей в дистальном направлении.

В клиническом анализе крови выявление лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево и повышение СОЭ свидетельствуют о наличии инфекции, хотя лейкоцитоз и увеличение СОЭ могут присутствовать и у пациентов со стопой Шарко как неспецифический маркер воспаления. Основными диагностическими маркерами своевременной диагностики нарушений костного метаболизма у больных (СД 1 типа) являются маркер костеобразования остеокальцин (ОК), костной резорбции - С-терминальный телопептид (СТх). В исследованиях Адамхановой З.А. и соавт. (2016), показано достоверное снижение содержания ОК в группе больных СД 1 типа, особенно с манифестацией заболевания с детского и подросткового возраста [1]. В то же время маркер разрушения костной ткани СТх достоверно возрастал, особенно при длительном течении заболевания. По мнению авторов, абсолютный дефицит инсулина снижает выработку остеобластами коллагена и щелочной фосфатазы, необходимых для образования костного матрикса и его минерализации, уменьшает стимуляцию остеобластов, опосредованную через инсулиноподобные и другие факторы роста. Как отмечают авторы, гипергликемия, во-первых, за счет гликирования белков может усиливать резорбцию кости остеокластами, во-вторых, вследствие сниженной секреции инсулина и развивающаяся нефропатия обуславливает недостаток активных метаболитов витамина D, что снижает всасывания Са в кишечнике усиление его секреции и изменения активности паратиреоидного гормона (ПТГ).

В исследованиях С.С. Сафаровой (2018) у больных СД у 41% пациентов выявлено снижение уровня ионизированного кальция при нормальной концентрации общего кальция, особенно у больных СД 2-типа [14, 15]. По-видимому, более выраженное снижение значений ионизированного кальция у лиц с СД2 связано с инсулинорезистентностью, так как секреция инсулина в ответ на повышенную концентрацию глюкозы в плазме является зависимым от Са²⁺ процессом [24]. В то же время значения сывороточного фосфора у обследованных больных имели тенденцию к увеличению, т.е. развитие гиперфосфатемии активирует парацитокидную железу и ускоряет снижение функции почек [32]. Отмечена тенденция к снижению уровня альбуминов, что коррелиро-

вало снижением скорости клубочковой фильтрации, развитием гиперкреатинемии. Выявлена связь между повышением маркером резорбции костной ткани и прогрессивным снижением СКФ [34]. Выявлена связь значения РТН и витамина D со СКФ при СД2. Дефицит витамина D выявлен у 30% больных СД, зависящая от длительности заболевания.

Результаты анализа показали, что исследуемые маркеры образования кости (ALP, PINP) снижались в зависимости от длительности заболевания. Однако, несмотря на клиническую доступность щелочной фосфатазы, использование ее в качестве костного маркера малоинформативно. В то же время уровень PINP статистически значимо снижался у пациентов с СД1-типа и не отличался от контроля у пациентом с СД 2-типа. Снижение PINP при СД1-типа свидетельствует о замедлении процессов формирования кости. Средние значения маркера резорбции кости b-СТх у пациентом с диабетом 1типа и 2-типа не выходили за границы референсных, однако были выше, чем в группе контроля, что свидетельствует об усилении костной резорбции в этих группах [36]. Выявлена положительная корреляция между уровнем PINP и СКФ; отрицательная корреляция между b-СТх и СКФ.

Такая же динамика была выявлена и у детей с СД 1-типа [5]. Так, в сыворотке крови у детей на ранних стадиях развития СД 1-типа отмечается увеличение градиентов соотношения Са общий/Р и Са2+/Р, активности щелочной фосфатазы, уровня кальцитонина, остеокальцина, паратгормона, β-CrossLaps при снижении содержания кальция (общего, ионизированного) и 25-гидроксивитамина D, что свидетельствует об увеличении скорости ремоделирования костной ткани, коррелирующей с повышением интенсивности костного формирования. На поздних стадиях развития эндокринопатии установовлено дальнейшее повышение градиентов соотношения Са общий/Р и Са2+/Р, уровня кальцитонина, при снижении концентрации кальция, активности щелочной фосфатазы, остеокальцина, паратгормона, β-Cross Laps при снижении содержания кальция (общего, ионизированного) и 25-гидроксивитамина D, что указывает на замедление процессов костного ремоделирования с преобладанием процессов костной резорбции над процессами костеобразования.

Таким образом, анализ литературных данных показал, что инсулиновая недостаточность и гипергликемия являются ключевым звеном в формировании многих патологических состояний в организме, в частности формировании нарушений костно-суставной системы. Исследование молекулярных механизмов их развития, ранней диагностики и совершенствование терапии СД и диагностики соединительной ткани представляет собой весьма актуальную и социально значимую проблему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамханова З.А., Анварова Ш.С., Ниязова Н.Ф. Биохимические маркеры костного метаболизма в современной диагностике поражений костной ткани у больных сахарным диабетом // *Международ. науч.-иссл. журн.* – 2016. – №7 (49), ч. 3. – С. 42-45.
2. Бенсман В.М. Хирургия гнойно-некротических осложнений диабетической стопы. – М.: Медпрактика-М, 2015. – 496 с.
3. Вяткин В.А. Влияние гликозаминогликанов и кальция на обмен костного коллагена у крыс с аллоксановым диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2017. – 20 с.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // *Сахарный диабет.* – 2018. – Т. 21, №3. – С. 144-159.
5. Доменюк Д.А., Давыдов Б.Н., Гильмиярова Ф.Н. и др. Современные методы диагностики поражений костной ткани у детей с сахарным диабетом // *Мед. алфавит.* – 2018. – Т. 4, №34. – С. 31-40.
6. Ивченко Л.Г., Быков И.М., Басов А.А. и др. Разработка и обоснование алгоритма оценки метаболизма костной системы у детей с сахарным диабетом первого типа // *Кубанский науч. мед. вестн.* – 2018. – Т. 25, №5. – С. 35-47.
7. Кондратьева Л.В., Попкова Т.В. Ревматические проявления сахарного диабета // *Науч.-практ. ревматол.* – 2018. – Т. 56, №5. – С. 603-612. 2
8. Корейба К.А. Деструктивные формы диабетической остеоартропатии. Хирургические аспекты // *Вестн. соврем. клин. мед.* – 2019. – Т. 12, №5. – С. 35-40.
9. Максимова Н.В., Бобров Д.С. Диабетическая остеоартропатия (стопа Шарко): патогенез, диагностика и лечение редкого осложнения сахарного диабета // *Кафедра травматол. и ортопед.* – 2013. – №2 (6). – С. 6-12.
10. Маркова Н.Г. Суставной синдром при распространенных ревматических заболеваниях, сочетающихся с сахарным диабетом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ярославль, 2007. – 23с.
11. Павлова М.Г., Лаврищева Н.В., Гусова А.А., Шипотью М.Г. Диабетическая остеоартропатия: клиника, диагностика и лечение // *Клиницист.* – 2007. – №6. – С. 26-31.
12. Палевин Т.С., Алексеева Л.И., Мельниченко Г.А. Синдром ограниченной подвижности суставов при сахарном диабете <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-330-335>
13. Салойдинов А.Ш., Жумаева Н.Б. Механизмы развития патологий костной ткани при сахарном диабете // *Теория и практика соврем. науки.* – 2016. – №3 (9). – С. 677-680.
14. Сафарова С.С. Значение биохимических маркеров в диагностике нарушений костного ремоделирования у лиц с сахарным диабетом // *Пермский мед. журн.* – 2018. – Т. XXXV, №3. – С. 24-31.
15. Сафарова С.С. Ремоделирование костной ткани при сахарном диабете 1-го типа // *Бюл. сибирской мед.* – 2018. – Т. 17, №3. – С. 115-121.
16. Сяюн Чу, Киргизова О.Ю., Машанская А.В. Сравнительный анализ различных методов лечения метаболического синдрома и предикторы их эффективности // *Вестн. новых мед. технологий: Электронный журн.* – 2016. – №3. – С. 57-62.
17. Удовиченко О.В., Грекова Н.М. Диабетическая стопа: Руководство для врачей. – М.: Практ. медицина, 2010. – 272 с.
18. Ульянова И.Н., Токмакова А.Ю., Анциферов М.Б. Диагностика нарушений костного метаболизма при диабетической остеоартропатии. Обзор литературы // *Остеопорозостеопатии.* – 2001. – №3.
19. Ульянова И.Н., Токмакова А.Ю., Ярославцева М.В. и др. Диабетическая остеоартропатия: современные методы терапии // *Сахарный диабет.* – 2010. – №4. – С. 70-73.
20. Abate M., Schiavone C., Pelotti P., Salini V. Limited joint mobility in diabetes and ageing: recent advances in pathogenesis and therapy // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 23. – P. 997-1003.
21. Bem R., Jirkovská A., Fejfarová V. et al. Intranasal calcitonin in the treatment of acute Charcot neuroarthropathy: a randomized controlled trial // *Diab. Care.* – 2006. – Vol. 29. – P. 1392-1394.
22. Chia-Ying Yu, Fang-Ping Chen, Li-Wei Chen et al. Association between metabolic syndrome and bone fracture risk // - 10 p.
23. Gokcen N., Altuntas S.C., Benlidayi I.C. An overlooked rheumatologic manifestation of diabetes: diabetic cheiroarthropathy // *Clin. Rheumatol.* – 2019. – Vol. 38. – P. 927-932.
24. Hinton P.S. Role of reduced insulin stimulated bone blood flow in the pathogenesis of metabolic insulin resistance and diabetic bone fragility // *Med. Hypothes.* – 2016. – Vol. 93. – P. 81-86.
25. Hockenbury R.T., Gruttadauria M., McKinney I. Use of implantable bone growth stimulation in Charcot ankle arthrodesis. // *Foot Ankle Int.* – 2007. – Vol. 28. – P. 971-976.
26. Hopfner S., Krolak C., Kessler S., Tiling R. Preoperative imaging of Charcot neuroarthropathy. Does the additional application of 18F-FDG-Pet make sense? // *Nucl. medicin.* – 2005. – Vol. 45. – P. 15-20.
27. Jeffcoate W.J., Game F.L. New theories on the causes of the Charcot foot in diabetes // *Diabetic Charcot Foot: Principles and Management*; R.G., Frykberg Ed. brook landville, MD, Data trace Publishing