

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.728.4/9-02:616.379-008.64]-07

А. Ю. Токмакова, П. В. Юшков, И. Н. Ульянова, Т. О. Чернова, М. Б. Анциферов

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

В настоящей статье обсуждаются вопросы эпидемиологии, патогенеза, классификации синдрома диабетической стопы и диабетической остеоартропатии. Рассматривается диагностическая ценность различных методов исследования состояния костных структур: рентгенографии, магнитно-резонансной томографии, денситометрии, определения биохимических маркеров костного метаболизма, гистологического анализа. Приводятся результаты собственных исследований.

Epidemiology, pathogenesis, and classification of diabetic foot and diabetic osteoarthropathy are discussed. Diagnostic significance of methods for investigation of bone structures (roentgenography, magnetic imaging, densitometry, detection of biochemical markers of bone metabolism, histological analysis) is evaluated. Results of authors' own studies are presented.

Поражения костно-суставной системы при сахарном диабете (СД) наблюдаются достаточно часто — до 0,1—77,8% случаев [2, 9]. Чрезвычайно различные сведения о частоте диабетической остеоартропатии (ДОАП), которая, по данным некоторых авторов, составляет от 1 до 55% [2]. Противоречивость результатов, по-видимому, обусловлена различной трактовкой изменений костной ткани, а также использованием неравнозначных по информативности методов исследований. Согласно опубликованным данным [11], в 90% случаев костно-суставные изменения у лиц с нарушенным углеводным обменом локализуются в плюсневых и предплюсневых костях, в 10% — в голеностопных суставах. Другие локализации встречаются исключительно редко. В то же время ряд авторов описывают различной степени выраженности системный остеопороз у больных СД [1, 7—9, 15, 16].

Патогенез диабетической остеоартропатии

ДОАП можно определить как относительно безболезненную, прогрессирующую и деструктивную артропатию одного или нескольких суставов, сопровождающуюся неврологическим дефицитом. Чаще в процесс вовлекаются периферические суставы, хотя возможно и поражение позвоночника. Помимо СД, остеоартропатия описана при многих системных заболеваниях — третичном сифилисе, синрингомиелии, лепре [11]. Для каждой нозологии специфичной оказывается и локализация артропатического процесса. Так, *tabes dorsales* чаще поражает один крупный сустав нижних конечностей (коленный или тазобедренный), синрингомиелия вовлекает в процесс суставы верхних конечностей; при СД страдают мелкие суставы стоп и голеностопные суставы. Некоторые исследователи выдвигают гипотезу о ведущей роли первичного дефекта костной ткани в нейропатической конечности [12, 15], в то время как другие [7, 11] не подтверждают ведущую роль остеопении в патогенезе ДОАП. Наиболее очевидным является то, что формирование остеоартропатии напрямую связано с нейропатией и травмой. Нейропатический компонент при СД представлен классической сенсомоторной полинейропатией, вовлекающей в процесс чувстви-

тельные и двигательные нервы. Имеющаяся некоторая гипестезия ведет к значительному снижению болевой, вибрационной, температурной и проприоцептивной чувствительности. Кроме того, следствием поражения периферических нервов является так называемый симпатический провал, сопровождающийся артериовенозным шунтированием, гиперваскуляризацией и деминерализацией кости. Потеря чувствительности дистального отдела конечности и сочетанное "ослабление" кости ведут к повышению риска повреждения и последующего развития остеоартропатии. При любой, даже самой легкой травме, остеопенически измененная кость может сломаться. Отсутствие защиты в виде болевой чувствительности позволяет производить и далее нагрузку на поврежденный сустав, что вызывает воспалительный ответ, результатом которого является усиление кровотока и отек. Затем присоединяются слабость связочного аппарата и даже разрывы связок суставов. Неправильно ориентированные суставы "перемалывают" друг друга, вызывая остеохондральную фрагментацию и тяжелую дегенерацию суставов. Усиленный кровоток в свою очередь провоцирует еще большее размягчение и резорбцию костей. Часто внутрисуставные переломы инициируют деструктивные процессы. Кроме того, сама по себе ампутация, выполненная по поводу остеомиелита или гангрены, изменяя нормальную архитектуру стопы, ведет к формированию нейропатического сустава. Очевидно, что любое повреждение или воспалительный процесс вносят свой вклад в развитие остеоартропатии. В суммированном виде стадии развития ДОАП представлены в табл. 1. Клинически формирование ос-

Таблица 1

Стадии развития ДОАП (Eichenholtz, 1978)

Стадия ДОАП	Признаки
Начальная стадия	Острая деструкция сустава с остеохондральной фрагментацией, растяжение капсулы сустава, дисторсия связок, подвывихи
Стадия консолидации	Резорбция большинства костных фрагментов и их консолидация с подлежащей костью
Стадия реконструкции	Ремоделирование кости

теоартропатии разделяют на 2 стадии: острую и хроническую. Прогноз остеоартропатии во многом зависит от степени деструкции, произошедшей в острой стадии и от продолжающейся нагрузки в стадии развития.

Методы диагностики костных нарушений при синдроме диабетической стопы

Учитывая высокий процент ампутаций нижних конечностей, последующей инвалидизации и послеампутационной летальности больных СД, осложненным синдромом диабетической стопы, особую актуальность приобретает проблема возможно более ранней диагностики этого осложнения.

Помимо традиционных рутинных методов общеклинического исследования, диагностики нарушений кровотока, состояния центральной и периферической иннервации, разрабатываются и находят все более широкое применение методы определения состояния костных структур: оценка минеральной плотности костной ткани, магнитно-резонансная томография (МРТ), сцинтиграфия, биохимические параметры костного метаболизма, а также изучение гистологической картины измененной кости.

1. Инструментальные методы костных изменений при остеоартропатии

Рентгенография. На рентгенограммах остеоартропатический сустав выглядит как тяжелая форма дегенеративного или атрофического артрита, изменения на рентгенограммах могут трактоваться как гипертрофические или атрофические последствия повреждений. Острая стадия остеоартропатии чаще характеризуется деминерализацией и остеолизом. Дезинтеграция сустава, подвывихи, остеопения, патологические переломы, отек мягких тканей являются атрофическими изменениями, характерными для активной фазы остеоартропатии.

Гипертрофические признаки остеоартропатии, которые доминируют в хронической стадии, чаще присутствуют в костях плюсны и предплюсны. Эти изменения включают в себя утолщение хряща, субхондральный склероз и образование краевых остеофитов. Пролiferация новой кости как исход нейропатических переломов, анкилоз вовлеченных суставов и частичное их восстановление характеризуют позднюю репаративную стадию нейроартропатии. Если воздействие травмирующего фактора продолжается, и эти поздние изменения не обнаруживаются на рентгенограммах, процесс принимает характер "хронически-активного". Однако рентгенография выявляет изменения костных структур уже на поздних стадиях остеоартропатии и далеко не во всех случаях позволяет дифференцировать это состояние от других воспалительных изменений костной ткани.

Магнитно-резонансная томография. Широко обсуждается в литературе роль МРТ в дифференциальной диагностике остеоартропатии и остеомиелита [10, 11, 17]. При остеомиелите меняется интенсивность сигналов от костного мозга (низкий сигнал на T1- и высокий — на T2-взвешенных изо-

бражениях), что иногда ассоциируется с кортикальными повреждениями и часто с аномалиями мягких тканей. Понижение сигнала от кости, невзирая на сохраненную пульсовую последовательность, является признаком хронической остеоартропатии. Однако пациенты с острой стадией остеоартропатии могут иметь изменения интенсивности сигнала, приводящие к диагностическим ошибкам. Использование контрастных веществ не оправдало себя при дифференциальной диагностике остеомиелита и остеоартропатии. Кроме того, на поздних стадиях остеомиелита может происходить увеличение объема мягких тканей, которое не наблюдается в 1-ю неделю заболевания. Несмотря на потенциальные ошибки, диагностическая чувствительность, специфичность и точность МРТ оцениваются на уровне 88, 100 и 95% соответственно. Для рентгенографии эти показатели составляют 22, 94 и 70%, для сцинтиграфии с технецием — 50, 50 и 50%, для исследований с мечеными лейкоцитами — 33, 60 и 58% соответственно [17]. Кроме того, МРТ точно описывает границы инфекционного процесса [10], что является крайне важным для определения объема оперативного вмешательства, позволяя избежать повторных ампутаций. Это делает данный метод экономически более выгодным (рис. 1).

2. Количественные методы оценки костной ткани

Ключевым в диагностике остеопороза является выявление системного уменьшения костной массы. За последние несколько десятилетий было разработано много методов, позволяющих с высокой степенью точности измерять минеральную плотность костной ткани (МПКТ) в различных участках скелета [1, 4, 7]. Клиническая обоснованность этих методик заключается в их способности прогнозировать переломы в будущем, благодаря чему можно определить индивидуальную степень риска на ранних этапах заболевания. Еще одной задачей методов количественной оценки костной ткани является определение интенсивности потери массы кости для выбора соответствующей терапии. В медицинской практике применяются различные методы исследования, большинство из которых базируется на том факте, что кость и мягкие ткани поглощают ионизирующее излучение с разной интенсивностью. МПКТ является одним из важнейших факторов, определяющих прочность кости и соответственно ее подверженность переломам. Как известно, снижение МПКТ бедренной кости на 1 стандартное отклонение повышает риск перелома шейки бедра в 2—2,5 раза. По мнению некоторых исследователей, диагностически значимыми для остеопороза являются только результаты исследования МПКТ проксимального отдела бедра. Все остальные денситометрические методики, в том числе исследование позвоночника, вероятно, могут использоваться только для приблизительной оценки риска переломов [7—9].

В последние несколько лет появились исследования, касающиеся определения МПКТ у пациентов с СД [13, 16]. У больных с остеоартропатией локальное уменьшение МПКТ вносит свой вклад в



Рис. 1. МРТ суставов стоп больного с ДОАП. Видны участки остеолитизиса.

усиление активности остеокластов и угнетение формирования кости в большей степени, чем у пациентов с нейропатией.

Нами было проведено исследование плотности костной ткани у больных СД типа 1 и ДОАП с помощью остеоденситометрии. Результаты демонстрировали большую частоту остеопении в шейке бедра (75%) по сравнению с позвоночником (35%), в то время как в контрольной группе пациентов с нейропатией таких различий не наблюдалось (рис. 2).

Вышеизложенные результаты, основанные на анализе денситометрических исследований, позволяют предположить, что у больных СД типа 1 в первую очередь страдает кортикальный слой кости.

Возможно, этим объясняется несоответствие между, как правило, небольшой потерей костной массы при диабете и значительной частотой переломов. Известно, что именно кортикальный слой вносит решающий вклад в сопротивляемость кости механическим воздействиям.

3. Роль биохимических маркеров костного ремоделирования в диагностике костных нарушений у больных с ДОАП

Потребность в доступных неинвазивных методах, пригодных для повторных обследований одного пациента, обосновывает поиски таких маркеров обмена костной ткани, которые можно определять при исследовании крови или мочи. Хотя биохими-

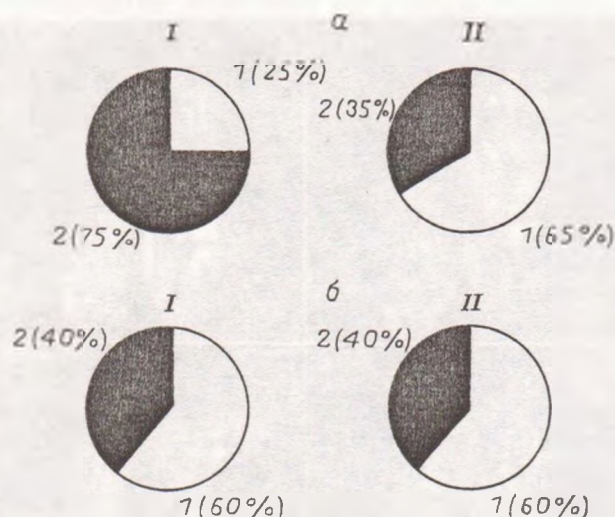


Рис. 2. Плотность костной ткани у больных СД типа 1 по результатам остеоденситометрии.

а — 1-я группа: нейропатия + ДОАП ($n = 20$); б — 2-я группа: нейропатия ($n = 20$). I — бедренная кость; II — позвоночник. 1 — норма; 2 — снижение плотности костной ткани.

ческие показатели разделяются на маркеры костного синтеза и резорбции, следует учитывать, что в патологических условиях, когда процессы перестройки костной ткани сопряжены и изменены в одном направлении, любой из указанных маркеров будет отражать суммарную скорость метаболизма кости. Биохимические маркеры невозможно разделить в зависимости от изменений обмена в разных отделах кости, т. е. в губчатом и компактном веществе. Они отражают итоговые изменения резорбции и костеобразования, направленные в ту или иную сторону. Костные маркеры отвечают на изменения в структуре кости гораздо быстрее, чем это фиксируется методами количественной оценки (денситометрия). Маркеры резорбции (пиридинолин, дезоксипиридинолин, карбокси- и аминотерминальные телопептиды коллагена типа 1, оксипролин, тартратрезистентная кислая фосфатаза) появляются в крови через 1—3 мес, а маркеры костеобразования (костный изофермент ШФ, остеокальцин, карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена типа 1) — позже, через 6—9 мес [14, 17]. При определении уровней дезоксипиридинолина и остеокальцина у больных с ДОАП нами были получены следующие результаты, представленные в табл. 2.

Эти данные свидетельствуют, что для ДОАП характерна ускоренная перестройка кости с преобладанием процессов резорбции. Не исключено, что такая усиленная перестройка в костях стоп не приводит к созданию полноценной костной ткани.

4. Гистологические и гистоморфометрические исследования

Полезную информацию об обмене костной ткани позволяют получить некоторые инвазивные методы, хотя всем им присущи недостатки. Повышение знаний о патогенетических механизмах изменения прочности костной ткани позволило понять,

что остеопороз нельзя рассматривать исключительно с точки зрения низкой костной массы. На Всемирном конгрессе по остеопорозу (июнь 2000 г.) был сделан акцент на том, что только половина остеопоротических переломов обусловлена непосредственно остеопенией. Также стало очевидным, что изменение качественных характеристик костной ткани играет более значительную роль в повышении хрупкости костей, чем предполагалось ранее. Нарушение трабекулярной микроструктуры, избыточное количество локусов ремоделирования, понижение репаративной способности костной ткани и как следствие накопление множественных микроструктурных дефектов, безусловно, способствуют уменьшению прочности кости. Кроме того, изменение качественных свойств кости может быть обусловлено снижением эластичности костного матрикса из-за несовершенства коллагена вновь образованной костной ткани или дефицита альбумина. Большинство проведенных гистологических и гистоморфометрических исследований продемонстрировало, что при СД преобладает уменьшенное образование костной ткани и снижение в ней обмена.

Логично предположить, что больные СД типа 1 с абсолютной инсулиновой недостаточностью, несмотря на молодой возраст, более подвержены остеопорозу, чем больные СД типа 2. Гистоморфометрические исследования костей при СД выявляют снижение количества костного вещества, уменьшение числа остеобластов и их активности, что проявляется замедлением синтеза и секреции коллагена и его предшественников, снижением скорости формирования остеоида и отложения новых минералов [7—9]. Целесообразно думать, что в связи с различным патогенезом остеопении при СД типов 1 и 2 будет различаться и гистологическая картина. Нами были исследованы образцы костной ткани 30 больных СД, из них у 15 был СД типа 1 и у 15 — СД типа 2. Морфологический анализ включал в себя гистологическое и иммуногистохимическое исследования. Во всех образцах наблюдались явления остеолитизиса. При подсчете процентного соотношения клеток костной ткани были выявлены значительные различия в результатах больных СД типов 1 и 2. Количество остеокластов (ОК) и остеобластов (ОБ) было значительно больше у больных СД типа 1 ($42,7\% \pm 2,9SD$ и $39,1\% \pm 1,6SD$) по сравнению с больными СД типа

Таблица 2

Уровни биохимических маркеров костного ремоделирования у больных СД типа 1

Показатель	1-я группа (нейропатия + ДОАП)	2-я группа (нейропатия)
Число больных	15	11
Возраст, годы	$43,8 \pm 3,5$	$41,7 \pm 2,1$
Пол (М/Ж)	8/7	6/5
Длительность СД типа 1, годы	$18,8 \pm 2,5$	$19,6 \pm 3,1$
Hb A _{1c} , %	$8,8 \pm 1,4$	$8,5 \pm 0,9$
Дезоксипиридинолин, нмоль/мкл	$6,02 \pm 2,9$ $p < 0,001$	$3,02 \pm 0,7$
Остеокальцин, нг/мл	$18,1 \pm 8,6$ $p < 0,04$	$13,1 \pm 9,8$

2 ($5,2\% \pm 3,2SD$ и $8,5\% \pm 2,2SD$ соответственно; $p < 0,001$). В то же время число остеоцитов (ОЦ) было значительно выше у больных СД типа 2 ($86,3\% \pm 3,8SD$) по сравнению с больными СД типа 1 ($18,2\% \pm 2,9SD$; $p < 0,001$). При этом у пациентов с СД типа 1 преобладающим функциональным состоянием ОБ и ОК являлись гипертрофия и гиперплазия, тогда как состояние ОЦ было без особенностей. В противоположность этому при СД типа 2 ОБ и ОК находились в состоянии атрофии и частичной деструкции, а ОЦ — в состоянии гипертрофии и гиперплазии.

При определении состояния волокнистых структур новообразованной кости более упорядоченным расположением отличались волокна у больных СД типа 2. У этих же пациентов в образцах костной ткани определялось большое количество грануляционной ткани. Иммуногистохимическое исследование качественного состава волокон продемонстрировало, что у больных СД типа 1 преобладающим является коллаген типа 3 (эмбриональный), а у больных СД типа 2 — коллаген типа I. Было выявлено также, что у пациентов с СД типа 1 в состав волокон входит большее количество фибронектина, чем у пациентов с СД типа 2. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что при СД типа 1 определяющим типом резорбции костной ткани является остеокластическая резорбция по лакунарному типу, в то время как при СД типа 2 преобладают периостеоцитарный остеолитический и гладкая резорбция.

Разнообразие гистологических картин, наблюдаемых при микроскопическом изучении костной ткани, определяется степенью ее зрелости, уровнем минерализации, характером и интенсивностью выполняемой нагрузки, гормональным фоном, возрастом человека, соотношением между непрерывно протекающими процессами костеобразования и костеразрушения и многими другими факторами [5]. Извращение остеосинтеза с нарушением количественных соотношений между клетками и межклеточным веществом, задержка формирования костной ткани могут наблюдаться на любом из эта-

пов остеогенеза. Полученные результаты подтверждают выдвинутую в последнее время гипотезу о различном патогенезе осложнений у пациентов с СД типов 1 и 2. Кроме того, данные исследования дают основание для выработки дифференцированных подходов к медикаментозному лечению ДООП у пациентов с разными типами СД. Детальное изучение механизмов нарушений костного метаболизма у больных с ДООП с помощью патогенетически обоснованных методик позволит разработать современный алгоритм диагностики и лечения синдрома диабетической стопы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дамбахер М. А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D: Мысли, которые приходят в голову. — Базель, 1996.
2. Синдром диабетической стопы / Дедов И. И., Анциферов М. Б., Галстян Г. Р., Токмакова А. Ю. — М., 1998.
3. Ермакова И. П., Пронченко И. А. // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 1. — С. 24—27.
4. Мылов Н. М. // Там же. — № 3. — С. 7—8.
5. Некачалов В. В. Патология костей и суставов: Руководство. — СПб., 2000. — С. 288.
6. Ревелл П. А. Патология кости: Пер. с англ. — М., 1993. — С. 368.
7. Риззз Б. Л., Мелтон III Л. Дж. Остеопороз: Пер. с англ. — М.; СПб., 2000.
8. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз. — М., 1996. — С. 208.
9. Чечуриц П. Е., Аметов А. С. Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 1. — С. 2—5.
10. Beltran J. // Magn. reson. Imaging Clin. N. Am. — 1995. — Vol. 3, N 4. — P. 743—751.
11. Boulton A. J. M., Connor H., Cavanagh P. R. The Foot in Diabetes. — 2000.
12. Childs M., Armstrong D. G., Edelson G. W. // J. Foot Ankle Surg. — 1998. Sep-Oct; Vol. 37, N 5. — P. 437—439.
13. Cristenson R. H. // Clin. Biochem. — 1997. — Vol. 30. — P. 573—593.
14. Edmonds M. E. // Clin. Endocrinol. Metab. — 1986. — Vol. 15, N 4. — P. 889—891.
15. Forst T., Pfitzner A., Kann P. et al. // Diabet. Med. — 1995. — Vol. 12, N 10. — P. 874—879.
16. Olmos J. M., Perez-Castrillon J. L., Garsia M. T. et al. // Bone and Mineral. — 1994. — Vol. 26, N 1. — P. 1—8.
17. Yuh W. T., Corson J. D. et al. // Am. J. Roentgenol. — 1989. — Vol. 152. — P. 795—800.

Поступила 26.09.01

© Н. П. ГОНЧАРОВ, 2002

УДК 616.699-02:614.7

Н. П. Гончаров

ЭНДОКРИННЫЕ ДИСРАПТЕРЫ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Загрязнение окружающей среды различными химическими соединениями достигло угрожающего уровня и носит глобальный планетный характер. В настоящее время более 80 тыс. химических соединений широко используются в промышленности, сельском хозяйстве и других сферах человеческой деятельности. Ежегодно производится около 1000 новых соединений. Незначительная часть из них оценивается на возможное вредное воздействие на здоровье человека. Нет целенаправленных программ по оценке воздействия химических ве-

ществ на репродуктивную функцию и развитие. В табл. 1 приведен список соединений, повреждающих репродуктивную систему. Все случаи повреждения репродуктивной системы определенными химическими соединениями были обнаружены совершенно случайно.

В последние 2 десятилетия появились глобальные признаки ухудшения репродуктивного здоровья, включая репродуктивное здоровье мужского организма. Давно известно, что репродуктивная система мужчин уязвима для ряда повреждающих