

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ЭНДОКРИНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**Каландия
Мария Малхазовна**

**«Факторы риска формирования и прогрессирования
нейроостеоартропатии при сахарном диабете 2 типа»**

3.1.19 – эндокринология.

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Токмакова Алла Юрьевна

Москва 2024

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ.....	11
1.1. Эпидемиология диабетической нейроостеоартропатии.....	12
1.2. Клиническая картина нейроостеоартропатии.....	13
1.3. Современные представления о патогенезе диабетической нейроостеоартропатии	15
1.3.1. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе осложнений сахарного диабета	19
1.3.2. Роль асептического воспаления в развитии осложнений сахарного диабета.....	25
1.4. Диагностика диабетической нейроостеоартропатии.....	26
1.4.1. Клинические критерии ДНОАП	28
1.4.2. Рентгенологические критерии	29
1.4.3. Магнитно-резонансная томография	31
1.4.4. Радионуклидные методы диагностики.....	33
1.5. Дифференциальная диагностика диабетической нейроостеоартропатии	34
1.6. Лечение диабетической нейроостеоартропатии как осложнения сахарного диабета	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	43
2.1. Объект исследования	43
2.2. Методы исследования	49
2.2.1. Лабораторные методы исследования	50
2.2.2. Инструментальные методы исследования	52
2.2.3. Морфологическое исследования	53
2.3. Оценка отдаленных результатов хирургической коррекции стопы при ДНОАП	54
2.4. Статистические методы анализа данных	56

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ	58
3.1. Общая характеристика обследованных пациентов	58
3.1.1. Характеристика обследованных пациентов по группам	59
3.1.2. Микрососудистые осложнения сахарного диабета у обследованных пациентов.....	61
3.1.3. Результаты лабораторного обследования изучаемых пациентов	63
3.1.4. Анализ конечных продуктов гликирования в сыворотке крови у обследованных пациентов	64
3.1.5. Оценка маркеров воспаления в сыворотке крови у пациентов обеих групп	65
3.2. Морфологические особенности костной ткани у лиц с диабетической нейроостеоартропатией	68
3.3. Оценка отдаленных результатов ортопедических корригирующих хирургических вмешательств	77
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	84
ГЛАВА 5. ВЫВОДЫ	96
ГЛАВА 6. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП), известная также как стопа Шарко, является одним из поздних осложнений сахарного диабета (СД), которое характеризуется поражением костей, суставов неинфекционного генеза. Это происходит на фоне нарушения периферической иннервации и сопровождается признаками асептического воспаления в острой фазе заболевания. 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 [1].

Термин «стопа Шарко», широко используемый в настоящее время, появился в XIX веке и связан с французским неврологом Жаном-Мартеном Шарко (Jean-Martin Charcot). Им впервые был описан атипичный случай поражения голеностопного сустава при нарушении периферической иннервации вследствие третичного сифилиса [2].

Сообщения о стопе Шарко у пациентов с СД появились в литературе только в 1936 году, что связано с открытием инсулина (1921 г.) и, как следствие, увеличением продолжительности жизни больных данной когорты [3].

По данным литературы, распространенность стопы Шарко колеблется от 0,08-13% в популяции больных СД и достигает 29% среди пациентов с диабетической нейропатией [4]. По прогнозам IDF (International Diabetes Federation), распространенность этих осложнений в ближайшее время будет только расти в связи с ростом числа больных с СД во всем мире [5].

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

особенностей формирования ДНОАП у этой категории лиц. Патогенез ДНОАП остается не до конца изученным. Хотя не существует единой теории формирования стопы Шарко, известны факторы, предрасполагающие к ее развитию, а также ряд событий, которые могут стать провоцирующими [6]. Есть мнение, что ключевую роль играют моторная и сенсорная нейропатия, травмы, включая микропереломы, а также воспалительная реакция, сопровождающаяся увеличением экспрессии цитокинов [7; 1].

Когда кость травмирована происходит высвобождение провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли- α и интерлейкин- 1β , которые приводят к повышенной экспрессии активатора полипептидного рецептора лиганда ядерного фактора- κB (RANKL). Ядерный фактор- κB (NF- κB), который синтезируется при взаимодействии RANK с его лигандом, стимулирует созревание и активацию остеокластов. Одновременно NF- κB способствует выработке гликопептида остеопротегерина (OPG) в остеобластах. Остеопротегерин является антагонистом RANKL, действует как «рецептор-ловушка». У пациентов с СД с нарушением периферической иннервации и развивающейся ДНОАП потеря защитной чувствительности ведет к повторяющимся травмам, следствием которых является непрерывная продукция провоспалительных цитокинов: TNF α , И 1β и И 6 , что способствует локальному воспалению, а также созреванию и пролиферации остеокластов через путь RANKL. Это поддерживает перманентный локальный остеолит [8-10].

Остается дискуссионной роль конечных продуктов гликирования (КПГ) в развитии костно-суставных нарушений при СД. КПГ представляют собой различные соединения, образующиеся в результате реакции между углеводами и свободными аминогруппами белков, липидов и нуклеиновых кислот без участия ферментов [11]. Они могут влиять на свойства коллагена, который является основным компонентом костного матрикса. Белки с длительным периодом полураспада, к которым относится коллаген, имеют

больше возможностей для гликирования их боковых цепей [12]. Волокна коллагена построены из молекул, связанных друг с другом посредством сшивания в генетически детерминированном участке специфическими ферментами, такими как лизингидроксилаза и лизилоксидаза. Ферментативное поперечное связывание молекул коллагена способствует повышению прочности ткани за счет увеличения его жесткости [13]. Высказывается гипотеза, что неферментативное поперечное связывание молекул коллагена на фоне избытка AGE снижает прочность формирующейся костной ткани [14].

Цель и задачи исследования

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

Для реализации данной цели были поставлены следующие **задачи**:

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 КПП 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

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 исследования

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.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Уровни КПП 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, копейтин) 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.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в практику отделения диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России.

Степень достоверности и апробация полученных результатов

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 03.10.2023 г. на расширенном заседании межотделенческой научной конференции ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России.

Публикации по теме исследования

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ: 5 из них в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук:

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>.

Объем и структура работы

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Число лиц, страдающих сахарным диабетом (СД), непрерывно растет во всем мире, и этот рост схож по масштабам с глобальной пандемией. International Diabetes Federation (IDF) опубликовала официальную статистику: 537 млн чел. на Земле болеют СД. К «2030 г., по прогнозам, показатель достигнет 643 млн чел» [5]. Прогресс в сфере медицинской науки ведет к росту средней продолжительности жизни пациентов с СД (в среднем мужчины — до 72,4 лет; женщины — до 74,5 лет), что увеличивает и количество людей с осложнениями этого заболевания. Диабетическая нейропатия (ДН) является наиболее частым осложнением СД и встречается почти у 50% пациентов, однако только у части из них развивается такое хроническое и прогрессирующее осложнение, как диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП, стопа Шарко), возможной причиной которого является неинфекционное поражение суставов и костной ткани на фоне нарушений периферической иннервации [15]. Согласно определению, диабетическая нейроостеоартропатия — это безболевая, прогрессирующая деструкция одного или нескольких суставов стопы вследствие диабетической полинейропатии [16]. Термин «стопа Шарко» вошел в медицинский лексикон благодаря французскому неврологу Жану-Мартену Шарко, который в 1986 г. установил наличие взаимосвязи специфических поражений голеностопного сустава пациентов с нейропатией, развившейся вследствие третичного сифилиса. В литературе имеются сведения и о более раннем описании данной патологии Herbert William Page именно в контексте сифилитических осложнений [2; 17]. В дальнейшем регистрировались случаи нейроостеоартропатии суставов стоп пациентов с алкоголизмом, лепрой и другими состояниями, при которых развивалась периферическая нейропатия [18; 19]. Связь нейроостеоартропатии с СД впервые упоминается в 1936 году. Учитывая высокую распространенность СД в настоящее время, основной

причиной развития нейроостеоартропатии принято считать данное заболевание [3].

1.1. Эпидемиология диабетической нейроостеоартропатии

Распространенность ДНОАП сильно варьируется в зависимости от множества факторов, как медицинских, так и организационных. В многоцентровом ретроспективном исследовании McEwen L и соавт. были проанализированы данные 6992 (стационарных и амбулаторных) пациентов с СД. ДНОАП встречалась у 0,8% из них [20]. В работе Fabrin J. и соавт. частота обнаружения ДНОАП среди 4000 больных, наблюдавшихся в центре сахарного диабета, составила 0,3% (11 человек) за год [21]. В исследовании Cofield R. и соавт. было обнаружено, что частота ДНОАП у лиц с СД и нейропатией может приближаться к 30% [4]. Выявляемость описываемого осложнения напрямую связана с диагностическими методами, применяемыми при верификации поражений костно-суставной системы.

В исследовании Miller D.S. и соавт. по клиническим признакам ДНОАП встречалась в 5,9% случаев [22]. В другом исследовании изучалась группа больных с СД 1. Сцинтиграфия позволила выявить двустороннее костное поражение стоп у 70% пациентов [20]. Причинами столь разительных расхождений в оценке распространенности диабетической нейроостеоартропатии является недостаточное количество крупных, популяционных исследований, а также сложности в своевременной постановке диагноза, вызванные отсутствием у медицинских специалистов настороженности в обнаружении ранних признаков ДНОАП. Высказывается мнение, что выявлению ДНОАП на ранних стадиях будут способствовать возможность своевременного обращения пациента за медицинской помощью, наличие в медучреждениях современного диагностического оборудования для МРТ и рентгенографических исследований. Стоит заметить, что в специализированных клиниках с необходимым

оборудованием и высококвалифицированным персоналом выявление исследуемого осложнения СД регистрируется намного чаще [1; 23].

Российский регистр больных СД до 2015 г. не содержал данных о диабетической нейроостеоартропатии, поэтому сведения о ее распространенности в РФ отсутствовали. Проанализировав данные Федерального регистра за 2016 г., опубликованные двумя годами позже, было выявлено, что ДНОАП в структуре синдрома диабетической стопы зафиксирована у 0,18% от общего числа всех пациентов с диабетом 1 и 2 типа (официальные данные за 2016 г.) [24; 25].

1.2. Клиническая картина нейроостеоартропатии

На сегодняшний день принято выделять 2 стадии ДНОАП: активную и неактивную. В активной стадии наблюдается отек, гиперемия и гипертермия пораженного сустава (стопы, голеностопного, коленного). При этом могут отсутствовать дефекты мягких тканей и воспалительные изменения показателей крови. В большинстве случаев такие пациенты не предъявляют жалоб на боль в пораженной конечности, однако, по литературным данным, она может отмечаться третью больных [1; 26]. Провоцирующим фактором чаще всего служит травма стопы, не осязаемая пациентом на фоне полинейропатии [27].

В ранней, активной стадии ДНОАП изменения могут не визуализироваться на рентгенограммах (активная стадия, фаза 0). Причиной является низкая чувствительность данного метода, поэтому для точной визуализации происходящих процессов в настоящее время используется магнитно-резонансная томография (МРТ).

Отсутствие болевой чувствительности у пациента обусловлено тяжелым сенсорным дефицитом, в связи с чем больной продолжает нагружать пораженную конечность. Перманентная нагрузка усугубляет асептическое воспаление и прогрессирование костного разрушения. Деструкция костно-суставного аппарата дополняется подвывихами, дислокациями костей и

суставов, которые становятся заметны на рентгенограмме. На данном этапе деформации становятся видимыми при осмотре стопы врачом, при этом все признаки воспалительных процессов сохраняются (активная стадия, фаза 1 рентгенпозитивная). Длительность нулевой фазы активной стадии может варьироваться в диапазоне от нескольких дней до нескольких месяцев; фаза 1 активной стадии длится, при отсутствии адекватной терапии, несколько месяцев и может достигать 1,5 лет.

В исходе активной стадии ДНОАП гиперемия постепенно уменьшается, но деформация стопы, в отсутствие иммобилизации, может продолжить прогрессировать, вплоть до формирования ложных суставов. На рентгенограмме визуализируются четкие контуры костных структур с преобладающим остеосклерозом. Таким образом, основным проявлением неактивной стадии фазы 1 (рентгенпозитивной) ДНОАП является стойкая деформация стопы при отсутствии локального воспаления. Неактивной же стадии фазы 0 (рентгенонегативной) свойственно отсутствие каких-либо визуальных деформаций и видимых изменений на рентгенографических снимках.

Из-за тяжелого сенсорного дефицита и выраженных изменений формы стопы пациенты данной категории имеют высокий риск повреждения мягких тканей с формированием хронических язв, что может привести к потере конечности [23]. Литературные источники констатируют высокий риск развития язв стоп у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией — это происходит в 63% всех случаев. У больных с ДНОАП и язвенными дефектами вероятность ампутации конечности увеличивается в 12 раз по сравнению с пациентами без данного осложнения [28; 29].

Необходимо отметить, что у большинства пациентов с ДНОАП сохраняется адекватный артериальный кровоток. В случае критической ишемии данный диагноз является исключением. Описаны случаи возникновения ДНОАП после проведения реваскуляризации у пациентов с облитерирующим атеросклерозом, что также подтверждает значение

гиперфузии стопы в патогенезе данного осложнения [30].

1.3. Современные представления о патогенезе диабетической нейроостеоартропатии

До настоящего времени отсутствует полное понимание механизмов развития диабетической нейроостеоартропатии. Вероятно, патогенез обусловлен совокупностью многих факторов, включая механические и сосудистые аспекты, которые связаны с нарушением периферической и вегетативной нервной систем при сахарном диабете, а также метаболическим нарушением костной ткани [31].

Нейроваскулярная теория рассматривает остеоартропатию как реакцию на активацию остеокластов и последующее развитие локальной остеопении — результата патологического артериовенозного шунтирования крови через сосудистое русло костной ткани [1].

Проявления полинейропатии у пациентов со стопой Шарко, помимо сенсорного дефицита, включают в себя поражения тонких волокон. Нарушается температурная и болевая чувствительность, утрачивается физиологическая регуляция мышечного тонуса в микроциркуляторном русле включая эндотелий-зависимую вазодилатацию. При чрезмерной вазодилатации отмечается недостаточная вазоконстрикция артериовенозных шунтов. При этом клинически это будет проявляться в виде отека и гиперемии нижних конечностей в активной стадии заболевания.

Согласно нейротравматической теории, главная причина развития патологического процесса — моторная нейропатия, которая проявляется слабостью связочного аппарата и приводит к увеличению подвижности суставов, их нестабильности и следующему за этим повреждению даже в случае незначительного травмирующего воздействия [32; 33].

Из-за нарушения свойств коллагеновых волокон происходит потеря плотности кости и снижение ее эластичности. Все это в комплексе снижает «ресорные» способности и повышает риск травматизации. Например, даже

незначительное повреждение грозит костной фрагментацией, вывихами и подвывихами суставов. То, что снижена или отсутствует болевая чувствительность, становится усугубляющим фактором — пациент не уменьшает нагрузку на поврежденную стопу, и происходит повторное повреждение связочного аппарата, а это в свою очередь поддерживает воспалительный процесс.

Любое повреждающее воздействие на конечность становится стартом к избыточному высвобождению провоспалительных цитокинов: TNF- α (фактор некроза опухоли), IL-1 β (интерлейкин 1, бета), IL-6 (интерлейкин 6) — активаторов усиленной резорбции костной ткани [7]. До сих пор остается неясным, является ли это причиной или следствием продолжающегося процесса костной резорбции.

Цитокины — регуляторные пептиды, синтезируемые клетками иммунной системы, эндотелиальными клетками и различными стромальными клетками. Группа этих веществ включает в себя TNF, IL-1, IL-6 и хемокины. Ключевой функцией перечисленных пептидов является стимулирование процесса воспаления как реакции на внедрение чужеродных агентов и повреждение тканей для выведения патогенных микроорганизмов. В литературе обнаруживаются результаты исследований маркеров воспаления и метаболизма костной ткани у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией [34; 35].

Так Jansen и соавт. отметили увеличение венозно-артериального потока IL-6 в пораженной стопе, в отличие от здоровой, у больных с ДНОАП. Авторы расценили это как косвенное подтверждение локального синтеза IL-6 непосредственно в очаге воспаления [36]. В работе Petrova и соавт. у пациентов с активной стадией ДНОАП были выявлены более высокие показатели уровня TNF- α , IL-6 и С-реактивного белка в сыворотке крови по сравнению с больными без данного осложнения. Также отмечалось снижение уровня изучаемых показателей после трехмесячной иммобилизации [37].

Регуляция гомеостаза костной ткани зависит от функционирования цитокиновой системы, в состав которой входит система рецептора — активатора ядерного фактора каппа- β (RANK), а также его лиганда (RANKL) и остеопротегерина (OPG). Данная система осуществляет контроль остеокластогенеза, резорбции и ремоделирования костной ткани и является ключевой для понимания данных процессов [8]. Один из представителей суперсемейства TNF — RANKL, отвечающий за активацию и дифференциацию клеток, являющихся предшественниками остеокластов. Они экспрессируются остеобластами, фибробластами, дендритными и эндотелиальными клетками [38]. При связке RANKL с находящимся на поверхности остеокласта рецептором RANK происходит активация факторов транскрипции (NF- κ B), а это в свою очередь приводит к образованию остеокласта из его предшественника. Чтобы обеспечить баланс в костном ремоделировании с помощью остеобластов, запускается выработка остеопротегерина. Остеопротегерин выполняет функцию рецептора-ловушки для RANKL, предотвращая его связывание с RANK. За счет этого не происходит резорбции кости, а наоборот стимулируется наращивание костной массы. Следовательно, для нормального метаболизма костной ткани ключевую роль играет поддержание баланса между концентрациями RANKL и OPG [39].

При диабетической нейроостеоартропатии отмечается подавление OPG и значительное увеличение RANKL, что приводит к усиленной стимуляции остеокластов [40; 41; 42]. В исследовании было показано, что у пациентов с ДНОАП остеокласты обладают свойством относительной автономии и не подвержены ингибирующему влиянию остеопротегерина. Помимо всего прочего, ими проявляется более агрессивная остеолитическая активность в сравнении с выделенными из костной ткани остеокластами пациентов, не имеющих данной патологии [10].

Причины повышенной активности остеокластов при ДНОАП продолжают изучаться. У пациентов с данным осложнением обнаружено

повышение синтеза фактора некроза опухоли альфа, усиливающего RANKL-экспрессию. Это приводит к образованию остеокластов из моноцитов [43].

Были проведены исследования, посвященные системе RANKL/OPG у пациентов с нейроостеоартропатией Шарко [43; 44].

В исследовании Ndip A. и соавт. было обнаружено, что уровни RANKL и OPG в сыворотке, а также соотношение RANKL/OPG повышены у пациентов с ДНОАП по сравнению с пациентами с СД без данного осложнения и здоровой контрольной группой [44].

Jansen и соавт. в своем исследовании предположили, что соотношение RANKL/OPG повышается только в активной фазе нейроостеоартропатии Шарко. Было отмечено, что соотношение RANKL/OPG было примерно в три раза выше у пациентов в группе с ДНОАП в активной стадии по сравнению с пациентами с СД без данного осложнения. По мере утихания активной фазы соотношение RANKL/OPG снизилось примерно в семь раз [42].

Однако более подробное исследование большой группы пациентов, проведенное Bruhn-Olszewska и соавт., показало, что соотношение RANKL/OPG в сыворотке намного выше у пациентов с нейропатией, чем у пациентов с нейроостеоартропатией Шарко [45].

Исследование Petrova и соавт. показало, что наблюдаемое разрушение кости при ДНОАП может быть вызвано увеличением экспрессии гена RANKL и последующим локальным воспалением в пораженной конечности. Также было высказано предположение, что повышенная резорбция костной ткани и кальцификация кровеносных сосудов могут привести к развитию артропатии Шарко [46].

Следовательно, повышенное соотношение RANKL/OPG может быть как следствием, так и причиной развития артропатии Шарко. Предположительно, определенную роль играют и генетические нарушения, например, полиморфизм генов синтеза остеопротегерина и RANKL [45; 47].

1.3.1. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе осложнений сахарного диабета

Не только перечисленные выше факторы играют важную роль в формировании микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с СД. Определенное влияние имеют и конечные продукты гликирования (КПГ). Речь идет о различных соединениях, образующихся без участия ферментов и являющихся результатом реакции, в которую вступают углеводы со свободными аминогруппами белков, нуклеиновых кислот и липидов [48; 49].

В работе Diallo A.M. и соавт. повышение циркулирующих и тканевых КПГ было связано как с микро-, так и с макрососудистыми осложнениями у пациентов с СД [50].

По данным исследования Farhan S.S. и соавт. было обнаружено, что у пациентов с СД и сосудистыми осложнениями уровень КПГ значительно выше в сравнении с больными без осложнений [51].

КПГ формируются поэтапно. Первый этап связан с образованием оснований Шиффа — первичного продукта при взаимодействии моносахарида и белковой аминогруппы. Далее стартует процесс обратимой их перестройки в более стабильные продукты Амадори [52; 53].

На следующем этапе образуются карбонильные интермедиаты — промежуточные продукты гликирования, имеющие высокую химическую активность по отношению к аминогруппам. На заключительной стадии происходит преобразование карбонильных соединений и продуктов Амадори в различные по структуре КПГ [54].

Накопление КПГ в организме обусловлено самыми разными причинами экзогенного и эндогенного характера. К эндогенным факторам относятся заболевания, ускоряющие гликирование: почечная недостаточность и СД. Факторы экзогенного происхождения: продолжительная термическая обработка пищи, вдыхание табачного дыма — процессы, выступающие катализаторами образования продуктов глико- и липоокисления [14]. КПГ

могут накапливаться в различных тканях (мышечной, хрящевой, костной, соединительной), на биомеханические свойства которых они оказывают негативное влияние. Коллаген, являющийся белком внеклеточного матрикса, больше остальных подвержен неферментативному гликированию, так как обладает длительным периодом полураспада [55; 56].

Коллаген в организме распределен неравномерно: до половины всего объема приходится на костную ткань, остальное количество локализуется в хрящевой, соединительной, сосудистой и других тканях [57]. Преобладание белка в той или иной ткани обусловлено его функциями, ролью в работе конкретной системы или внутреннего органа [58]. Коллагены 1, 2, 3 типа образуют фибриллы, которые служат основой соединительной ткани, включая кости, сухожилия, хрящи [57]. Фибриллы коллагена могут содержать неферментативные и ферментативные межмолекулярные поперечные связи. Ферментативные связи регулируются определенными ферментами — лизилоксидазой и лизингидроксилазой. Создаваемые на отдельных молекулярных участках коллагена (гидроксилизина и лизина), упомянутые связи призваны повышать прочность кости, одновременно сохраняя ее эластичность. Накопление КПП в коллагеновых волокнах приводит к появлению межмолекулярных поперечных связей, которые не обусловлены реакциями ферментативного происхождения [59]. Формируемые между клетками и внутри них связи становятся причиной жесткости и снижения чувствительности коллагена к протеолитическому расщеплению [60].

Конечные продукты гликирования играют немаловажную роль в развитии осложнений у пациентов с СД. Это связано с повышением уровня КПП в областях сосудистого повреждения органов, признанных мишенями данного заболевания [61]. Скорость внутриклеточного протеолиза снижается, что ведет к развитию нарушений. Особенно выражено на развитие осложнений СД влияет такой КПП, как пентозидин. Его уровень напрямую связан с общим объемом КПП, присутствующих в костной ткани [62].

Исследование Saito и соавт. показало, что высокие уровни пентозидина в костях у животных с индуцированным СД негативно повлияли на механические свойства этой ткани [59].

Работа исследовательской группы Schwartz и соавт. подтвердила, что высокий уровень пентозидина в моче является маркером риска переломов у пожилых пациентов с СД 2 [63].

При проведении другого проспективного когортного исследования группы женщин в пери- и постменопаузе, выдвинутая гипотеза косвенно подтвердилась — пентозидин в моче являлся весьма значимым предиктором низкоэнергетических переломов позвонков [64].

Все обследованные женщины в постменопаузе, у которых одновременно был диагностирован СД 2 и переломы позвоночника, имели высокий уровень пентозидина в моче.

Биопсия гребня подвздошной кости пациентов с СД 1 типа с переломами показала повышение уровня пентозидина в структуре костной ткани по сравнению с образцами, взятыми у лиц с СД 1 типа без костных повреждений [65]. При этом регистрируемые изменения не сопровождались снижением минеральной плотности кости. Сделан вывод о том, что кости пациентов с СД становятся более хрупкими вследствие повышения уровня неферментативно связанных КПП в молекулах коллагена [66].

Метаболизм КПП включает в себя не только образование и выведение, но и связывание с их рецепторами (RAGE), приводящее к активированию различных сигнальных систем [67]. RAGE — вид мультилигандного трансмембранного гликопротеина I типа, по структуре очень схожего с иммуноглобулином [68].

В составе RAGE присутствует внутриклеточный, трансмембранный и внеклеточный домен. Лигандами описываемого гликопротеина выступают, помимо КПП, белки, образующие семейство S-100 и β -амилоид [69].

Экспрессия RAGE происходит на мембранах нейронов, моноцитов, остеобластов, фибробластов и др. При контакте RAGE и конечных продуктов

гликирования активируются вторичные мессенджеры, в том числе протеинкиназа С. Целью процесса является транспортировка NF-κB к клеточному ядру, которая повышает транскрипцию молекул межклеточной адгезии-1, E-селектина, эндотелина-1, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и провоспалительных цитокинов [70]. Результатом становится развитие эндотелиальной дисфункции. При взаимодействии RAGE с КПП усиливается синтез активных форм кислорода за счет повышения активации НАДФ (никотинамидадениндинуклеотидфосфат) [71]. Образующиеся в митохондриях в небольшом количестве активные формы кислорода (АФК) считают физиологичными. Однако избыток АФК вызывает окислительный стресс и дальнейшие деструктивные клеточные процессы — повреждение мембранных структур, ДНК и окисление белков [72]. Выступая как субстрат для синтеза пероксинитрита, оксид азота (NO), активная форма кислорода, становится участником метаболической регуляции костной ткани. В невысоких концентрациях он способствует ингибированию остеокластов и индуцированию апоптоза в клетках-предшественниках, но если его концентрация высока, он будет стимулировать костный метаболизм [73].

«Ловушками» для активных форм кислорода являются антиоксиданты. Было обнаружено, что у пациентов с СД с нейроостеоартропатией Шарко отмечался низкий уровень антиоксидантов в сравнении со здоровыми людьми и с пациентами с СД без ДНОАП.

Предполагается, что конечные продукты гликирования могут оказывать влияние на развитие сердечно-сосудистых осложнений диабета. Сосудистые стенки утрачивают эластичность вследствие гликирования цепей коллагена в артериолах, что увеличивает степень их жесткости и повышают риск развития фиброза миокарда. Результатом описанных процессов становится диастолическая дисфункция [74; 75].

Подверженность липопротеинов низкой плотности гликированию также играет свою роль. Макрофаги поглощают гликированные ЛПНП, что

вызывает появление пенистых клеток — одной из причин образования атеросклеротических бляшек [76].

В исследовании Korytek M. и соавт. были включены 76 пациентов с аортальным стенозом (АС) без СД и 50 пациентов с АС и сопутствующим СД 2 типа, которым требовалось хирургическое лечение (замена клапана). Было показано, что уровень КППГ в сыворотке крови был выше в группе пациентов с СД. Также у них наблюдалась повышенная экспрессия AGE, RAGE в клапане, которая связана с тяжестью аортального стеноза [77].

Клубочки почек подвержены отрицательному воздействию КППГ. Разрушить эндогенные конечные продукты гликирования в организме могут механизмы внеклеточного протеолиза, а также опосредованное КППГ-рецептором (RAGE1) внутриклеточное поглощение и деструкция макрофагами. Поглощенные макрофагами КППГ выводятся почками. У пациентов с СД «сшитые» КППГ не способны расщепляться, в связи с чем происходит их накопление в тканях, вызывая утолщение базальной мембраны клубочков почек, гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз [78; 71].

Метилглиоксаль является производным продуктом гликолиза и способствует накоплению КППГ. У пациентов с СД его синтез увеличивается. В метаболизме данного вещества принимает участие фермент глиоксалаза 1 [79].

В проведенном Giacco и соавт. исследовании было показано, что у мышей-носителей «нокаутного» гена, кодирующего глиоксалазу 1, спустя 6 месяцев появлялись признаки диабетической нефропатии. При этом животные со сверхэкспрессией данного фермента были защищены от негативных последствий гипергликемии. У них были отмечены минимальные изменения в почках [80].

В работе Nishad R. и соавт. была проанализирована ассоциация уровня КППГ сыворотки крови с нарушением функции почек у пациентов с плохо контролируемым СД 2 и контрольной группой. Значения КППГ были

значительно выше у больных диабетом и коррелировали со снижением функции почек [81].

В многоцентровом когортном исследовании Thomas M.C. и соавт. было обнаружено, что повышенная экспрессия RAGE у пациентов с СД 2 типа связана с прогрессированием диабетической нефропатии [82].

В работе Shimoike T. и соавт. больные с диабетической нефропатией с макроальбуминурией и пациенты, находящиеся на гемодиализе, имели значительно более высокие уровни КПП в сыворотке, чем пациенты с микроальбуминурией [83].

В исследовании, проведенном Takayanagi Y. и соавт., было обнаружено, что у лиц с СД и диабетической ретинопатией (ДР) показатели КПП были значительно выше по сравнению с контрольной группой, а более высокие показатели КПП коррелировали с прогрессированием ДР [84].

Результаты вышеописанной работы согласуются с данными других публикаций. Например, в работе Hirano T. и соавт. также было показано, что КПП значительно выше в группе пациентов с СД по сравнению с контрольной группой. При этом уровень КПП коррелировал с тяжестью ДР [85].

В исследовании Zhi Xiang N.G. и соавт. было отмечено, что у пациентов с пролиферативной стадией ДР уровень пентозидина в плазме был значительно выше, чем у пациентов с непролиферативной ДР [86].

Клинические данные и результаты экспериментальных исследований позволяют предположить, что КПП могут играть важную роль в повреждении нервов [87]. В исследование Zhao X.W. и соавт. были включены 560 пациентов с СД 2 типа, которые были разделены на 4 группы в зависимости от стадии диабетической нейропатии. (0 группа без ДН, 1 группа — 1 стадия ДН, 2 группа — 2 стадия ДН, 3 группа — 3 стадия ДН). Было обнаружено, что с увеличением тяжести ДН уровни КПП были выше [88].

Таким образом, исходя из вышесказанного можно сделать вывод, что конечные продукты гликирования вносят значительный вклад в развитие микро- и макрососудистых осложнений диабета.

1.3.2. Роль асептического воспаления в развитии осложнений сахарного диабета

В доступных литературных источниках мы не встретили сведений о возможном влиянии воспаления на формирование и прогрессирование ДНОАП.

Копептин отображает активность аргинин-вазопрессина (АВП). Измерение концентрации АВП является сложной задачей из-за пульсирующего характера его высвобождения, нестабильности и быстрого выведения из плазмы. Копептин, напротив, остается стабильным в течение нескольких суток, что делает его более доступным для измерения. Копептин представляет собой С-концевой фрагмент предшественника аргинина-вазопрессина (СТ-proAVP) и состоит из 39 аминокислот.

Копептин играет важную роль в ряде патологических процессов, особенно у пациентов с СД. Он может способствовать развитию и прогрессированию диабетической нефропатии и сердечно-сосудистых заболеваний [89].

Velho G. и соавт. провели 5-летнее наблюдение за 4505 пациентами с СД. Исходный уровень копептина в плазме положительно коррелировал с частотой инфарктов миокарда, застойной сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Также высокий уровень копептина плазмы ассоциировали со снижением функции почек и прогрессированием ХБП [90].

Копептин становится все более значимым биомаркером для выявления атеросклеротических поражений артерий у пациентов с СД, о чем говорит растущее количество публикаций по данному вопросу [91; 92; 93].

В исследовании Wannamethee S.G. и соавт. высокий уровень копептина плазмы был связан с повышенным риском развития инсульта и сердечно-сосудистых событий у мужчин с СД [94].

В работе Tasevska I. и соавт. уровень копептина в крови коррелирует с повышенным риском ишемической болезни сердца и смертности от сердечно-

сосудистых заболеваний как у пациентов с СД, так и у людей без диабета [95]. Potier и соавт. было проведено исследование, в котором была установлена связь между высоким уровнем копептина в плазме крови и риском потери нижних конечностей у пациентов с диабетом 1 и 2 типа. Авторы говорят, что измерение концентрации копептина может быть использовано для прогнозирования вероятности ампутации конечности у лиц с нарушенным углеводным обменом [96].

Кальпротектин — белок, который высвобождается из активированных лейкоцитов в период воспаления. Его функции включают активацию НАДФН-оксидазы, толл-подобного рецептора 4 (TLR4) и конечных продуктов гликирования (AGE).

В исследовании Tabur S. и соавт. было выявлено статистически значимое повышение уровня кальпротектина и С-реактивного белка в сыворотке крови пациентов с СД 2 с нейропатией и без нее в сравнении со здоровой группой. Пациенты с диабетической нейропатией имели более высокие уровни кальпротектина и С-реактивного белка в крови, чем больные с сохраненной функцией периферических нервов. Уровни кальпротектина и СРБ в сыворотке положительно коррелируют с уровнем HbA1c. Множественный логистический регрессионный анализ показал значимую связь между развитием диабетической нейропатии и уровнями кальпротектина и С-реактивного белка в сыворотке у больных [97].

1.4. Диагностика диабетической нейроостеоартропатии

Развитие ДНОАП невозможно при сохраненной периферической иннервации, поэтому диагностика данного осложнения всегда начинается с оценки чувствительности.

Для диагностики диабетической нейропатии необходим анализ клинических симптомов (жалоб пациента) и определение клинических признаков поражения периферических нервов. Чаще всего пациенты жалуются на боль в стопах в покое, усиливающуюся в вечернее и ночное

время, а также на онемение, парестезии и зябкость [98]. Для диагностики диабетической нейропатии также могут быть использованы различные диагностические шкалы, такие как шкала симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS); визуально-аналоговая шкала (для оценки интенсивности болевого синдрома); Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (The Michigan Neuropath Screening Instrument, MNSI); Опросник DN4 для диагностики болевой нейропатии. Некоторые шкалы базируются только на жалобах пациента (шкала симптомов нейропатии, визуально-аналоговая шкала, DN4), другие включает в себя, помимо жалоб, и определение видов чувствительности (Мичиганский опросник для скрининга нейропатии, невропатический дисфункциональный счет) [99].

Для оценки состояния периферической иннервации необходимо определение вибрационной, тактильной, температурной и болевой чувствительности.

Порог вибрационной чувствительности (ПВЧ) оценивается с помощью градуированного камертона (128 Гц) или биотезиометра. С возрастом ПВЧ может снижаться, что необходимо учитывать при оценке полученных результатов.

Определение тактильной чувствительности проводится с помощью монофиламента Семмес–Вейнштейна. Для диагностики диабетической полинейропатии врачами-эндокринологами широко используется только 10-граммовый монофиламент.

Для определения болевой чувствительности проводят покалывания неврологической иглой. Температурная чувствительность оценивается по способности пациента ощущать разницу изменения температуры в 1-2 градуса при прикосновении (тип-терм, резиновая и металлическая часть неврологического молоточка, пробирки с горячей и холодной водой) [33].

Сухожильные рефлексы исследуют с помощью неврологического молоточка, в первую очередь оцениваются ахилловы рефлексы, реже – коленные.

В сложных случаях, требующих дифференциальной диагностики или подтверждения диагноза, возможна расширенная диагностика, включающая электронейромиографию (ЭНМГ), конфокальную микроскопию роговицы, панч-биопсию с оценкой интраэпидермальной плотности тонких нервных волокон.

ЭНМГ периферических нервов носит рекомендательный характер для пациентов с СД в случае необходимости подтверждения диагноза, особенно при атипичной клинической картине поражения нервной системы для выявления редко встречающихся форм поражения периферических нервов при СД или сопутствующей неврологической патологии [100; 101]. Пациентам с СД с подозрением на поражение немиелинизированных нервных волокон в сложных диагностических случаях рекомендуется выполнение конфокальной микроскопии тонких нервов роговицы и/или оценка интраэпидермальной плотности нервных окончаний [102].

В диагностике ДНОАП выделяют клинические, рентгенологические и МРТ критерии.

1.4.1. Клинические критерии ДНОАП

Первыми клиническими признаками диабетической нейроостеоартропатии являются отек, гиперемия и гипертермия зоны пораженного сустава. Отек и гиперемия — нестойкие симптомы воспаления. Они могут быть преходящими, нестойкими, быстро купироваться. В связи с этим основным ориентиром в оценке активности ДНОАП принято считать инфракрасную термометрию. Важно учитывать не только температуру пораженной зоны, но и сравнить ее с температурой контралатеральной конечности для определения температурного градиента. Среди преимуществ инфракрасной термометрии можно выделить быстроту измерения, возможность повторного использования, доступность и низкую стоимость [103].

Sandrow R. и соавт в 1972 году впервые использовали термометрию и вычисление температурного градиента для диагностики активной стадии ДНОАП [104]. Однако, в 1997 г. D. Armstrong и соавт. предложили использовать этот метод не только для первичной диагностики данного осложнения, но и для мониторинга его течения и определения времени прекращения лечения [105; 106]. Авторы предположили, что на ранних сроках активного процесса максимальный температурный градиент будет определяться в месте максимальной деструкции кости. Исходя из этого, авторами был сделан вывод, что сравнительное измерение температуры исключительно на участке поражения является достаточным на пике воспалительного процесса. При этом по мере стихания воспаления необходимо измерение температуры в нескольких местах на обеих конечностях, ориентируясь на рентгенограмму и внешний вид стопы.

Температурный градиент не может быть абсолютным критерием активности артропатического процесса. Его интерпретация может быть затруднена в случае выраженных отеков, венозной и лимфатической недостаточности. В случае двусторонней ДНОАП, а также при инфицированной язве на контрлатеральной стопе применение данного критерия невозможно [103].

1.4.2. Рентгенологические критерии

Исторически рентгенологическое исследование является первым методом, использованным в диагностике поражений костей и суставов.

В 1968 г. Eichenholtz была предложена классификация ДНОАП, основанная на анализе рентгенографического изображения [107].

С течением времени и по мере накопления медицинского опыта оценки рентгенограмм на разных стадиях процесса и сопоставления их с клинической картиной происходило совершенствование предложенной Eichenholtz S. классификации (таблица 1).

**Таблица 1. Клинико-рентгенологическая классификация
нейроостеоартропатии (По Eichenholtz S., 1966; Shibata T. и соавт.,
1990; Johnson J. и соавт., 1998)**

Авторы	Стадия	Клиническая картина	Рентгенологическая картина
Shibata T. и соавт., 1990 [108]	0 – начало	Горячая, отечная, гиперемированная стопа (0 – 1 мес., острая)	Отсутствие видимых переломов, увеличение внутрисуставного объема как расстояния между костями за счет отека или уменьшение как признак возможного перелома, дислокация
Eichenholtz S., 1966 [107] в модификации Johnson J. и соавт., 1998 [109]	I Растворение, рассасывание	Горячая, отечная, гиперемированная стопа (2 – 3 мес., острая)	Местная деминерализация, периартикулярная фрагментация, Дислокация суставов
	II Консолидация	Стихание воспаления, Отсутствие эритемы, но наличие отека и гипертермии (3 – 6 мес., подострая)	Периостальная реакция, костные фрагменты в мягких тканях, участки остеонекроза, остеопролиферация, новообразованная, костная ткань, признаки консолидации деструкций
Eichenholtz S., 1966 [107] в модификации Johnson J. et al., 1998 [109]	III Ремоделинг	Постоянная фиксированная деформация, отсутствие или минимальный отек, связанный с ходьбой, отсутствие гипертермии (6 – 9 мес., хроническая)	Сглаживание краев костных фрагментов, остеосклероз, костный или фиброзный анкилоз

Рентгенологическое исследование, безусловно, является наиболее доступным и широко используемым методом [110]. Однако, метод обладает существенным недостатком — он не позволяет визуализировать патологический процесс на ранней активной стадии его развития. Это связано с тем, что данная стадия может длиться в течение нескольких недель или даже месяцев и предшествовать появлению признаков остеодеструкций и дислокаций суставов на рентгенограмме.

1.4.3. Магнитно-резонансная томография

МРТ-технология сегодня выступает высокоинформативным методом при диагностике рентгенонегативной активной стадии ДНОАП и единственным способом контроля асептического воспалительного процесса на данной стадии заболевания (таблица 2).

Таблица 2. Классификация ДНОАП на основании МРТ-признаков была предложена Chantelau E., Grützner G. в 2014 г. [111]

Стадия/Фазы	Клинические проявления	МСКТ/МРТ признаки
Активная стадия Фаза 0	Умеренно выраженное воспаление (отек, локальная гипертермия, иногда боль, повышенный риск травматизации при ходьбе), выраженных деформаций нет	Обязательные: отек костно мозга, отек мягких тканей, нет нарушения кортикального слоя Возможные: субхондральные трабекулярные микропереломы, повреждения связок
Активная стадия Фаза 1	Выраженное воспаление, (отек, локальная гипертермия, иногда боль, повышенный риск травматизации при ходьбе), выраженная деформация	Обязательные: кортикальные переломы, отёк костного мозга, отек мягких тканей Возможные: остеоартрит, кисты, разрушения хрящей, внутрисуставной выпот, скопление жидкости в суставах, участки остеонекроза, остеолизиса, остеопролиферация, вывихи/подвывихи суставов, повреждение связок, теносиновииты, дислокация костей.
Неактивная стадия Фаза 0	Нет признаков воспаления, отсутствие выраженных деформаций	Отсутствие отека костного мозга, или минимальный отек, субхондральный склероз, кисты, остеоартроз, повреждения связок
Неактивная стадия Фаза 1	Нет воспаления, выраженные деформации, анкилозы	Остаточный отек костного мозга, кортикальная мозоль, выпот, субхондральные кисты, деструкция и дислокация суставов, фиброз, остеофиты, ремоделирование кости, нарушения хряща и связок, анкилоз, псевдоартроз

На МРТ-томограммах выявляется отек костного мозга в зоне пораженного сустава, являющийся признаком трабекулярного микроперелома, который можно расценивать как проявление активной стадии артропатии. Вызывают этот отек медиаторы воспаления — простагландин E2, интерлейкины, ФНО-α и др. [112].

Отек начинает формироваться сразу после повреждения, постепенно происходит его нарастание, и при отсутствии иммобилизации возможен охват новых участков скелета за счет расширения зоны деструкции.

При иммобилизации отек костного мозга купируется не сразу, во многом процесс стабилизации зависит не только от объема повреждения и терапевтических манипуляций, но и от того, где именно локализуется повреждение [113].

На МР-томограммах определяется отек мягких тканей, повреждения связочного аппарата стопы, кисты кости, эрозии суставных поверхностей. Стоит отметить, что диагностика с помощью МРТ имеет свои ограничения. К их числу относят проведенный ранее металлоостеосинтез или протезирование с применением металлоконструкций.

Определенные трудности могут возникать при оценке степени отека костного мозга, он может быть обнаружен не только в зоне локализации ДНОАП, но и в проекции микротравм или язвенных поражений стоп, не имеющих отношения к остеоартропатии [114].

Несмотря на некоторые недостатки, в настоящее время МРТ остается наиболее информативным методом диагностики ДНОАП.

1.4.4. Радионуклидные методы диагностики

Радиоизотопные методы для диагностики ДНОАП используются на протяжении длительного времени, однако с появлением МРТ их значимость начинает сокращаться. Среди различных методов сцинтиграфии наиболее часто используемым в практике является трехфазная и четырехфазная сцинтиграфия с применением ^{99m}Tc -пирофосфата [115].

Этот метод имеет высокую чувствительность и низкую специфичность. Основная причина кроется в том, что увеличение захвата радиоактивного препарата в сосудистой фазе происходит при различных состояниях. Например, при вызванной разными факторами гиперемии (травмы, артрит иной этиологии, любые повреждения кожных покровов и

т.д.)

Такие радиоизотопные методы как сцинтиграфия с мечеными ^{111}In лейкоцитами или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - гексаметилпропиленамином, позитронная эмиссионная томография с ^{18}F - фтордезоксиглюкозой (FDG-PET) могут применяться для дифференциальной диагностики остеомиелита и ДНОАП. При сочетании полученных данных с рентгенографической и МРТ-картиной визуализирующая способность возрастает.

В работе Basu S. и соавт. было продемонстрировано, что специфичность FDG-PET выше МРТ. Это позволяет лучше дифференцировать остеомиелит от артропатии, даже при наличии раневых дефектов в пораженной стопе [116].

В другом исследовании Norfner S. и соавт. Также было показано, что специфичность FDG-PET превосходит МРТ при диагностике остеомиелита у пациентов с артропатией [117].

Работа Pickwell К.М. и соавт. Показала, что для ранней диагностики ДНОАП большую диагностическую ценность имеет FDG-PET/КТ (позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой), чем остеосцинтиграфия [118]. Несмотря на преимущества FDG-PET/ КТ, использование данного метода очень ограничено. Его применяют при сложных случаях дифференциальной диагностики остеомиелита и ДНОАП. На сегодняшний день использование радионуклидных методик диагностики больше воспринимается как альтернативный способ оценки активности заболевания в случаях, когда невозможно провести МРТ [119].

1.5. Дифференциальная диагностика диабетической нейроостеоартропатии

ДНОАП может встречаться в практике врача различной специальности (хирурга, травматолога-ортопеда, эндокринолога).

При наличии у пациента с СД одностороннего отека стопы, особенно при неповрежденной коже, обязательно следует исключить ДНОАП.

Больше чем у трети пациентов с ДНОАП имеются язвенные дефекты, в связи с чем нужно проводить дифференциальную диагностику с остеомиелитом [28].

О наличии инфекции свидетельствует повышение уровня лейкоцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево и ускорение СОЭ в клиническом анализе крови. Однако ускорение СОЭ и лейкоцитоз могут отмечаться и у пациентов с ДНОАП [29].

Наиболее точным методом дифференциальной диагностики остеомиелита считается сцинтиграфия. Повышенное накопление РФП в очаге поражения наблюдается при остеомиелите. Наличие свища на рентгенологическом исследовании (фистулография), зондирование костных структур в дне раны будут свидетельствовать в пользу остеомиелита. По данным МРТ-исследования у пациентов с остеомиелитом выявляются низкая интенсивность сигнала на T1-взвешенных изображениях и высокая — на T2-взвешенных. При этом у больных с неактивной стадией ДНОАП отмечается низкая интенсивность и на T1-, и на T2-взвешенных изображениях. В активной стадии ДНОАП изменения интенсивности сигнала нередко сходны с таковыми при остеомиелите, что может потребовать применения дополнительных методов исследования [116].

Для исключения тромбоза и тромбоза глубоких вен голени проводится ультразвуковое доплеровское исследование.

ДНОАП также необходимо дифференцировать с такими состояниями, как флегмона, лимфостаз, подагрический артрит и др.

1.6. Лечение диабетической нейроостеоартропатии как осложнения сахарного диабета

Необходимой составляющей эффективного лечения нейропатии и нейроостеоартропатии при сахарном диабете 2 типа являются достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей углеводного и липидного обмена.

Исследования DCCT и EDIC показали, что улучшение контроля углеводного обмена ассоциировано со снижением частоты микро- и макрососудистых осложнений СД 1 типа [120; 121].

Многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ADVANCE, целью которого являлось изучение влияния интенсивного контроля артериального давления и гликемии на основные микрососудистые и макрососудистые осложнения у пациентов с СД 2, также показало, что достижение целевых показателей углеводного обмена связано со снижением частоты микро- и макрососудистых осложнений [122].

В исследовании ACCORD-EYE было включено 2856 пациентов с СД 2. Интенсивный гликемический контроль позволял снизить прогрессирование диабетической ретинопатии на 30% в течение 4 лет [123].

Существует тесная связь между плохим гликемическим контролем и развитием микрососудистых осложнений СД. В работе Bash L.D. и соавт. была обнаружена положительная корреляция между высоким уровнем HbA_{1c} и частотой развития ХБП у больных с СД 2 типа [124]. American Diabetes Association (ADA) рекомендует проводить тщательный контроль углеводного и липидного обмена не только у лиц с СД, а также у пациентов с преддиабетом для профилактики развития микро- и макрососудистых осложнений [125; 126].

Лечение активной стадии нейроостеоартропатии Шарко

Комплекс лечебных мероприятий при ДНОАП определяется стадией осложнения. Тактика лечения ДНОАП в активной стадии определяется необходимостью в кратчайшие сроки купировать воспаление и предотвратить формирование деформаций. При уже сформировавшихся изменениях конфигурации пораженных суставов важно позаботиться о том, чтобы остановить прогрессирование патологии и сохранить опороспособность конечности. Чтобы быстрее купировать асептическое воспаление, в обоих описанных случаях необходимо соблюдение ключевого условия — разгрузки и иммобилизации пораженного отдела скелета [127].

Иммобилизация выполняется при помощи специальной

индивидуальной разгрузочной повязки (ИРП) или тьютора (ортопедического аппарата). Важно начать разгрузку поврежденных суставов как можно раньше, чтобы минимизировать все связанные с осложнением риски.

В исследовании Carlo Caravaggi и соавт. оценивалась эффективность несъемной ИРП в сравнении с тьютором при лечении нейропатических неинфицированных подошвенных язв. Результаты исследования показали, что в течение 90-дневного периода наблюдения скорость заживления в обеих группах была одинаковой [128].

Единых рекомендаций относительно длительности иммобилизации нет. Это связано с тем, что до настоящего времени не определен ни один специфичный критерий, подтверждающий завершение активной стадии патологии.

Также остается ряд вопросов, на которые нет четко сформулированных ответов: можно ли опираться на пораженную конечность в съемной и несъемной ИРП, необходимо ли использование костылей, каковы критерии определения продолжительности периода, в течение которого необходимо находиться в съемной ИРП.

Если ориентироваться на экспертные мнения, завершение иммобилизационного процесса возможно при сочетании ряда условий:

- отсутствие отека стопы;
- температурный градиент снизился не менее чем на 2С на протяжении двух последовательно совершенных визитов к врачу (с недельным интервалом);
- консолидация костных структур на рентгенограммах;
- отек костного мозга отсутствует или минимален, если сравнивать с исходными МРТ-исследованием [129; 130].

Съемная и несъемная ИРП никогда не накладываается, если у больного имеется выраженная ишемия конечности, а также присутствует обширный гнойно-деструктивный процесс, который требует обязательной хирургической обработки. Данное состояние — абсолютное

противопоказание. Для наложения несъемной ИРП есть относительное противопоказание — наличие у пациента со стопой Шарко язвенных дефектов, которые необходимо ежедневно контролировать и производить замену повязки [85; 131].

Медикаментозная терапия ДНОАП

Учитывая роль интерлейкинов 6 и 1, RANK-L и ФНО в патогенезе асептического воспалительного процесса, а также остеодеструкции в период активной фазы развития стопы Шарко, были проведены исследования возможности использования бисфосфонатов в комплексной терапии [132].

В двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании Jude E. и соавт. оценивалась эффективность применения памидроната в дозе 90 мг однократно внутривенно капельно в течение 4 ч. у пациентов в активной стадии ДНОАП. В первый месяц отмечалось клинически значимое снижение температурного градиента у больных, получавших памидронат (группа 1) по сравнению с группой плацебо. Также наблюдалось снижение маркеров костной резорбции на 30% в группе 1 [133].

В работе Pitocco D. и соавт. исследовали эффективность применения алендроната 70 мг 1 раз в неделю в активной стадии ДНОАП. Снижение маркеров костной резорбции в группе пациентов, получавших алендронат (группа 1), было быстрее по сравнению с контрольной группой. Также в группе 1 отмечалось увеличение минеральной плотности кости (МПК) в шейке бедренной кости, дистальных фалангах пальцев, в стопе [132].

В классе антирезорбтивных препаратов также был протестирован кальцитонин. В проведенном Ven и соавт. исследовании приняли участие 32 пациента с активной стадией ДНОАП. После рандомизации пациенты были разделены на 2 группы. Одна из них (группа 1) ежедневно получала в виде назального спрея лососевый кальцитонин в дозе 200 ЕД в сочетании с препаратами кальция. Контрольная группа (группа 2) получала только препараты кальция. Отмечалось снижение маркеров метаболизма костной ткани в первые 3 месяца лечения в группе 1. Однако статистически значимых

различий спустя 6 месяцев между двумя группами обнаружено не было. В обеих группах снижение температуры происходило одинаково [134].

В проспективном исследовании Carvès S. и соавт. оценивалось применение деносумаба (60 мг подкожно) у 7 пациентов с ДНОАП в активной стадии. Спустя 4 месяца после лечения у 4 пациентов случился рецидив [135].

Накопление данных привело к тому, что в руководстве по диагностике и лечению активной стадии нейроостеоартропатии Шарко у лиц с СД (IWGF 2023) указано, что в активной стадии не рекомендуется использовать алендронат, памидронат, золедронат, кальцитонин. При этом рекомендовано оценить потребность в приеме витамина D и кальция в дозах, соответствующих (международным) национальным рекомендациям [136]. Возможно, дальнейшие, более крупные, исследования создадут основу для применения медикаментозной терапии ДНОАП в будущем.

Лечение неактивной стадии ДНОАП. Хирургические методы коррекции деформации при ДНОАП

В рамках осуществления лечебно-профилактических мероприятий в хронической стадии заболевания важную роль играет предотвращение любого травмирования стопы, минимизация рисков новых микропереломов, возникновения язвенных поражений плантарной поверхности стопы. Данная стадия не требует постоянной иммобилизации суставов.

Один из методов профилактики — ортопедическая коррекция сформировавшихся деформаций. Ортопедическая обувь должна соответствовать определенным требованиям в зависимости от того, какой характер поражения и какая сформировалась деформация.

В случае поражения в суставах Лисфранка и/или Шопара изогнутая жесткая подошва (rocker bottom) с перекатами в пяточной области и перед линией плюснефаланговых суставов, а также индивидуальная стелька являются необходимыми требованиями к ортопедической обуви.

Стоит заметить, что не каждая деформация компенсируется

ортопедическими моделями обуви. Многие пациенты вынуждены на постоянной основе пользоваться тутором, изготовленным на заказ или стандартными моделями. Если у больного имеется деформация, которую нельзя компенсировать специальной обувью, это является основанием для индивидуального изготовления тьютора или рассмотрении вопроса о возможности хирургической коррекции [23; 137].

Деформации, возникающие при ДНОАП, обусловлены патологическими переломами костей стопы, что ведет к формированию избыточного нагрузочного давления при ходьбе. В дальнейшем возможно появление длительно незаживающих раневых дефектов, которые могут осложняться инфекцией и стать причиной остеомиелита, флегмоны или гангрены, требующих различного уровня ампутаций [1]. Безусловно, все это сильно влияет на качество жизни пациента.

В настоящее время существует целый ряд хирургических методик коррекции деформаций, однако выбор конкретного метода зависит от нескольких факторов, включая степень и локализацию деформации, состояния мягких тканей стопы, состоятельность регионального артериального кровотока, наличие сопутствующих заболеваний и другие факторы. Такие методы, как реконструкция продольного свода стопы с использованием металлоконструкций и резекция пролабирующих костей предплюсны и плюсны получили широкое распространение, но данные об их отдаленных результатах отсутствуют [138].

Зарубежные исследователи для оценки эффективности проводимых вмешательств на костях и суставах конечностей используют опросник качества жизни пациентов SF36 (Short form-36) или краткую оценку функции опорно-двигательного аппарата (SMFA — Short Musculoskeletal Function Assessment).

В работе Jason W. Busse проводится сравнение между показателями SMFA и SF 36 у пациентов, перенесших оперативное лечение перелома большеберцовой кости. Исследование показало отсутствие различий в

стандартизированных показателях за период от 3 до 12 месяцев после хирургического лечения.

Краткая оценка функции опорно-двигательного аппарата при переломах диафиза большеберцовой кости не дала значимых преимуществ по сравнению с использованием опросника качества жизни пациентов SF-36 [139].

Результаты пятилетнего исследования, проведенного E. Kroen и M.S. Piznur, свидетельствуют о том, что качество жизни пациентов, перенесших реконструктивные операции для коррекции грубых деформаций среднего отдела стопы, стало лучше. Улучшения, которые отмечались через год после операции, также сохранялись и спустя 5 лет. Полученные данные основывались на опроснике SMFA.

SMFA разделен на две части: 34 вопроса, связанные с оценкой функционального состояния скелетно-мышечной системы, и 12 вопросов, связанных с тем, насколько пациенты обеспокоены своими симптомами. Оценка дисфункции позволяет определить, насколько сложно пациентам выполнять различные задачи в диапазоне от 1 (легко) до 5 (невозможно). Индекс беспокойства позволяет оценить уровень беспокойства по широкому диапазону функциональных областей на основе шкалы от 1 (вообще не беспокоит) до 5 (очень беспокоит). Улучшения наблюдались по всем пунктам данной анкеты [140].

К сожалению, использование SMFA в отечественной практике ограничивается тем, что данная анкета не валидирована к использованию на русском языке.

Несмотря на достаточно большой опыт проведения оперативных вмешательств, данные об их отдаленных результатах в отечественной литературе практически отсутствуют, что может быть обусловлено целым рядом причин (отсутствие преемственности в ведении пациента между стационарным и амбулаторным звеном медицинской помощи, разобщенность медицинских учреждений различного подчинения — федерального, муниципального, ведомственного, коммерческого и т.д.).

Все это определяет необходимость подробного анализа результатов подобных хирургических вмешательств, что поможет выявить возможные ошибки и улучшить терапевтический прогноз для этой значительной группы пациентов.

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что поиск новых маркеров, способных выступать предикторами активности ДНОАП, а также определение роли биомеханических факторов в развитии и прогрессировании костно-суставных изменений у больных СД являются крайне актуальными задачами.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Объект исследования

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

Источник случаев: пациенты с СД, получившие стационарное лечение в отделении диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в 2019-2021 годах.

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 (рисунок 1).

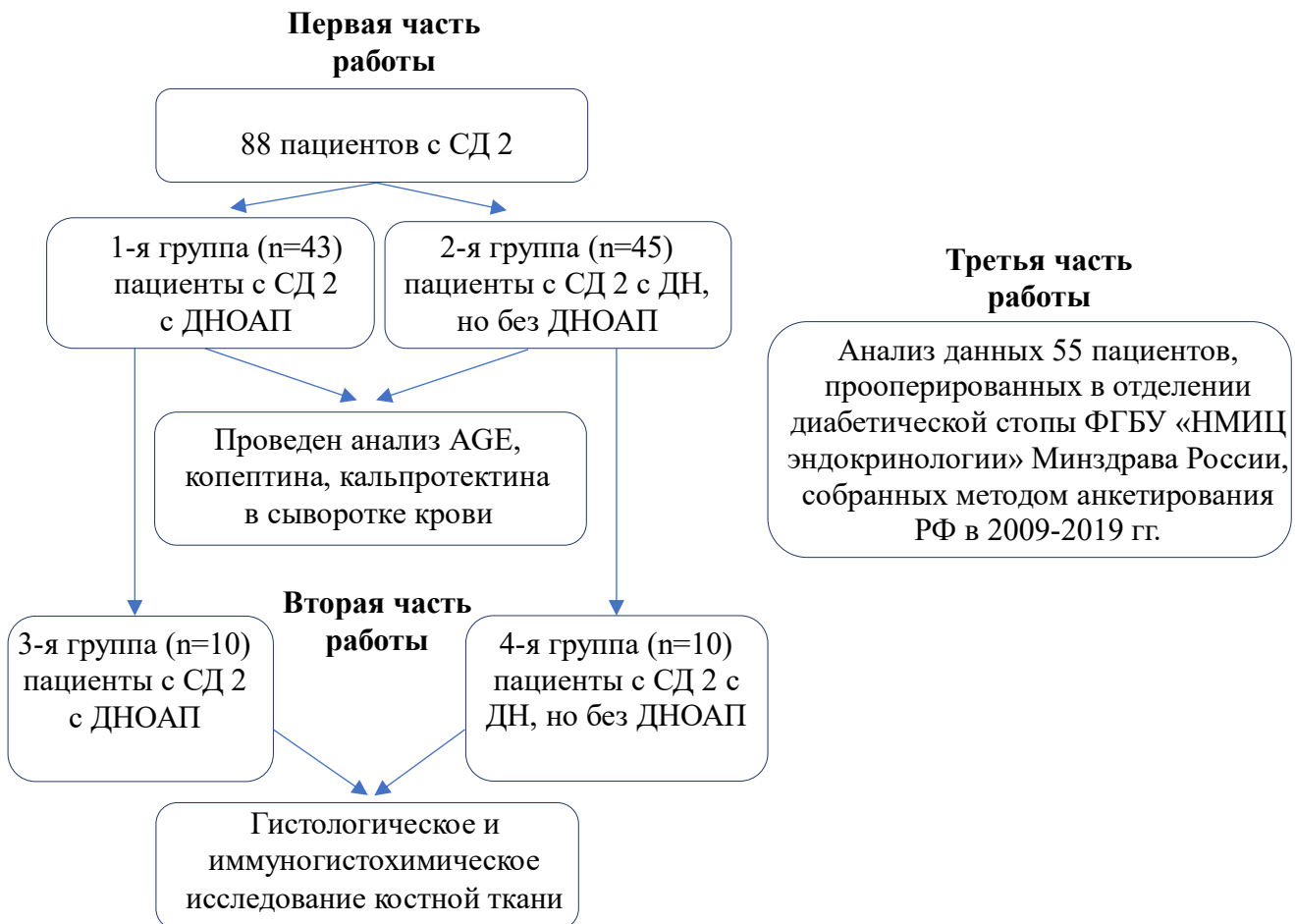


Рисунок 1 — Схема исследования

В первой части работы было проведено наблюдательное одномоментное сравнительное исследование.

Критерии включения:

1. Пациенты обоих полов.
2. Возраст от 18 лет до 65 лет.
3. Установленный диагноз СД 2 (E11.4, E11.7.).
4. Длительность СД 2 менее 35 лет.
5. Наличие ДН.
6. Наличие сведений о костно-суставных нарушениях (ДНОАП хроническая стадия).

Критерии исключения:

1. Гиперпаратиреоз (E21.0).
2. Наличие диабетической нефропатии ХБП С5.
3. Наличие активной стадии ДНОАП и остеомиелита (на основании данных анамнеза, клинической картины, результатов рентгенографии и МРТ).

В результате размер выборки составил 88 пациентов с СД 2. Было сформировано 2 группы: первая включала 43 пациента с ДНОАП (группа 1А), а вторая состояла из 45 больных с ДН, но без костно-суставных нарушений (группа 2А).

У всех пациентов оценивались 35 показателей:

Демографические показатели:

- возраст, лет;
- пол.

Антропометрические показатели:

- ИМТ, кг/м².

Характеристики углеводного обмена:

- HbA1c, %;
- длительность СД, лет.

Общеклинические показатели крови:

- лейкоциты, 10^9 кл/л;
- эритроциты, 10^{12} кл/л;
- гемоглобин, г/л;
- тромбоциты, 10^9 кл/л;
- СОЭ, мм/час.

Биохимические показатели крови:

- кальций общий, ммоль/л;
- кальций ионизированный, ммоль/л;
- альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л;
- мочевины, ммоль/л;
- мочевая кислота, мкмоль/л;
- ЛПНП, ммоль/л;
- СКФ, мл/мин/1,73 м²;
- глюкоза ммоль/л;
- натрий ммоль/л;
- хлориды ммоль/л;
- калий ммоль/л.

Гормональный анализ крови:

- ПТГ, пг/мл.

Маркеры воспаления:

- кальпротектин мкг/мл;
- СРБ мг/л;
- копептин нг/мл.

Конечные продукты гликирования:

- КПП, нг/мл;
- Глутатион пероксидаза 1 (GP1) нг/мл.

Анамнез по данным медицинской документации:

- стадия ГБ;
- перенесенный инфаркт миокарда;

- вибрационная чувствительность головки 1 плюсневой кости;
- температурная чувствительность;
- тактильная чувствительность;
- диабетическая нейропатия;
- диабетическая нефропатия;
- диабетическая ретинопатия.

Во второй части работы было проведено наблюдательное одномоментное сравнительное исследование.

Критерии включения:

1. Пациенты обоих полов.
2. Возраст от 18 лет до 65 лет.
3. Установленный диагноз СД 2 (E11.4, E11.7.).
4. Длительность СД 2 менее 35 лет.
5. Наличие ДН.
6. Наличие сведений о костно-суставных нарушениях (ДНОАП (хроническая стадия)).
7. Данные гистологических и иммуногистохимических исследований костной ткани.

Критерии исключения:

1. Гиперпаратиреоз (E21.0).
2. Наличие диабетической нефропатии ХБП С5.
3. Наличие активной стадии ДНОАП и остеомиелита (на основании данных анамнеза, клинической картины, результатов рентгенографии и МРТ).

В результате размер выборки составил 20 пациентов с СД 2. Было сформировано 2 группы: первая включала 10 пациентов с ДНОАП (группа 1Б), а вторая состояла из 10 больных с ДН, но без костно-суставных нарушений (группа 2Б).

У всех пациентов оценивались 7 показателей:

Демографические показатели:

- возраст, лет;
- пол.

Антропометрические показатели:

- ИМТ, кг/м².

Характеристики углеводного обмена:

- HbA1c, %;
- Длительность СД, лет.

Биохимические показатели крови:

- КПП, нг/мл.

Иммуногистохимические показатели костной ткани:

- RAGE.

В третьей части работы было проведено наблюдательное одномоментное сравнительное исследование, в котором оценивались отдаленные результаты (от 2 до 10 лет) ортопедических корригирующих хирургических вмешательств.

Критерии включения:

1. Пациенты обоих полов.
2. Возраст от 18 лет до 65 лет.
3. Установленный диагноз СД 2 (E11.7) или СД 1 (E10.7).
4. Наличие ДНОАП.
5. Проведение операции по поводу ДНОАП.

У всех пациентов оценивались 16 показателей:

Демографические показатели:

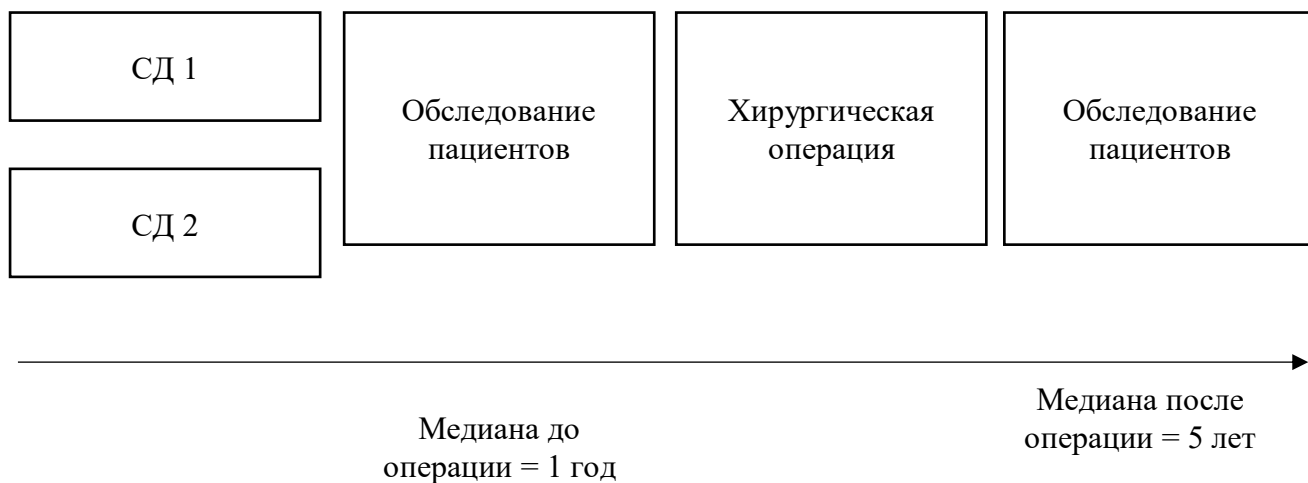
- возраст, лет;
- пол.

Особенности СД:

- тип СД;
- длительность СД, лет;
- HbA1c, %

Анамнез по данным медицинской документации и со слов пациентов:

- язвы стоп до операции;
- язвы стоп после операции;
- ампутации до коррекции деформации (пальцы);
- ампутации после коррекции деформации (пальцы);
- ампутации после коррекции деформации (стопа);
- ампутации после коррекции деформации (голень);
- снижение остроты зрения;
- отеки нижних конечностей;
- использование тьютора в раннем п/о периоде;
- постоянное использование индивидуально изготовленной ортопедической обуви;
- профессиональный подиатрический уход;
- повторные операции.



Репрезентативность выборки оценить невозможно в связи с отсутствием сведений о целевой популяции.

2.2. Методы исследования

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).

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).

У всех пациентов был исследован уровень конечных продуктов гликирования, глутатион-пероксидазы 1, тиоредоксин-редуктазы 1, а также таких маркеров воспаления, как копептин, кальпротектин, С-реактивный белок в сыворотке крови.

Для оценки тактильной чувствительности использовался монофиламент массой 10 г (North Coast Medical Inc., США). Исследование выполнялось в стандартных точках. Чтобы оценить вибрационную чувствительность, применялся градуированный камертон (128 Гц) (Kircher&Wilhelm, Германия). Определение проводилось на медиальной лодыжке и на медиальной поверхности головки 1-й плюсневой кости.

Для определения температурной чувствительности использовался инструмент «Тип-Терм» от Neue Medizintechnik GmbH (Германия) в стандартных точках.

Для установления неактивной стадии ДНОАП учитывались следующие диагностические критерии:

При осмотре оценивалось состояние кожи и конфигурация суставов. Рентгенологически: выявление остеопороза, параостальных обызвествлений, гиперостозов, вывихов и подвывихов суставов, фрагментации костных структур, по данным МРТ: остаточный отек костного мозга, кортикальная мозоль, выпот, субхондральные кисты, деструкция суставов, фиброз, образование остеофитов, ремоделирование кости, нарушения хряща и связок, анкилоз, псевдоартроз.

2.2.1. Лабораторные методы исследования

Общеклинический анализ крови выполнялся на гематологическом анализаторе Mindray BC-6200 (Китай) с автоматической загрузкой образцов. Анализ биохимических показателей крови проводился на автоматическом анализаторе Architect plus C 8000 (Abbott Diagnostics, США) с использованием фотометрического метода по официальным протоколам и реактивам производителя. Уровень гликированного гемоглобина определялся высокоэффективной жидкостной хроматографией высокого давления на биохимическом анализаторе BioRad D-10 (США) в соответствии со стандартной методикой (зав. отделением клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России — к.м.н. Никанкина Л.В.).

Для определения стадии ХБП определяли уровень микроальбуминурии (МАУ) в утренней моче на автоматическом биохимическом анализаторе Architect 8000 (Abbott, США) с использованием реагентов Abbott Diagnostics, США методом иммунотурбидиметрии.

В биохимическом анализе крови определялось содержание ЛПНП, креатинина, мочевины, мочевой кислоты и электролитов

Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводился по формуле СКД-ЕРІ. Формула СКД-ЕРІ: $pСКФ \text{ (мл/мин/1,73м}^2\text{)} = 141 \times [\text{min}$

креатинин сыворотки (мг/дл)/к или 1] $\alpha \times [\text{max креатинин сыворотки (мг/дл) /к или 1}] - 1,209 \times 0,993 \text{ возраст (лет)} \times 1,018 \text{ (для женщин)} \times 1,159 \text{ (для представителей негроидной расы)} \text{ к} - 0,7 \text{ для женщин и } 0,9 \text{ для мужчин, } \alpha - (-0,329) \text{ для женщин и } (-0,411) \text{ для мужчин креатинин (мкмоль/л)} = \text{креатинин (мг/дл)} \times 88,4.$

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. AGE (G-Biosciences, USA), минимальный детектируемый уровень 0,188 нг/мл, ожидаемые значения 0,313-20 нг/мл. Копептин (Phoenix Pharmaceuticals, USA), пределы обнаружения 0-100 нг/мл. Кальпротектин (Buhlmann, Switzerland), минимальный детектируемый уровень 0,4 мкг/мл, ожидаемые значения в сыворотке 0,4-3,9 мкг/мл, ожидаемые значения в плазме 0,4-3,7 мкг/мл. С-реактивный белок, высокочувствительный (Biomerica, Germany), минимальный детектируемый уровень 0,1 мг/л, ожидаемые значения в сыворотке 0,068-8,2 мг/л, глутатион-пероксидаза (Abfrontier, Korea), минимальный детектируемый уровень 1,56 нг/мл, референсный интервал неизвестен.

При проведении анализа на тиоредоксин редуктазу минимальный детектируемый уровень 0,39 нг/мл был достигнут лишь у 6 пациентов из 2 групп, в связи с чем статистический анализ данного показателя не проводился. Лабораторные исследования образцов сыворотки крови были выполнены в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Забор крови на все исследования проводился из кубитальной вены натошак.

2.2.2. Инструментальные методы исследования

Рентгенологические исследования выполнялись на рентгенодиагностической системе с дистанционным управлением Optima RF 420 (GE, Япония).

Для проведения МРТ-исследований суставов голени и стопы использовался томограф GE Signa pioneer 1.5T (США) вместе с 8-канальной катушкой GEM, специализированной для данного типа исследований (заведующая отделением компьютерной и магнитно-резонансной томографии — к.м.н. Тарбаева Н.В.).

Использовались следующие диагностические программы:

1. Стандартный протокол T2 с жироподавлением («T2-fatsat») в сагиттальной проекции, с полем зрения в соответствии с анатомическими особенностями стопы, толщиной среза 4 мм.
2. Стандартный протокол T2 с жироподавлением («T2-fatsat») с ориентацией по короткой оси, с полем зрения в соответствии с анатомическими особенностями стопы, толщиной среза 4 мм.
3. Стандартный протокол T2 с жироподавлением («T2-fatsat») с ориентацией по длинной оси, с полем зрения в соответствии с анатомическими особенностями стопы, толщиной среза 4 мм.
4. Стандартный протокол T1 в сагиттальной проекции с полем зрения в соответствии с анатомическими особенностями стопы, толщиной среза 3 мм.
5. Стандартный протокол T1 с ориентацией по длинной оси, с полем зрения в соответствии с анатомическими особенностями стопы, толщиной среза 3 мм.
6. Протокол «Cube T1» толщиной среза 1,4 мм с получением изотропных вокселей, с последующей объемной и мультиплантарной реконструкцией.

Данный метод диагностики длится столько же, сколько и рутинное МР-исследование.

2.2.3. Морфологическое исследования

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 см³ 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. При морфологическом исследовании были использованы фрагменты плюсневых и кубовидных костей и фрагменты плюсневых и кубовидных костей.

Материал фиксировали в 10% растворе формалина. Морфологический анализ костной ткани включал гистологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов костной ткани, который был проведен на кафедре патологической анатомии Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (зав.каф. — проф. Коган Е.А.).

Для светооптического изучения образцы кости фиксировали в 2%-м растворе глутарового альдегида на 0,13 М какодилатном буфере и декальцинировали в смеси Na₂-ЭДТА и 2%-го глутарового альдегида на том же буфере. Материал заключали в парафин. Проводили гистологическую оценку соотношения клеток костной ткани (остеобластов, остеокластов и остеоцитов) и их функционального состояния. Для этого готовили парафиновые срезы толщиной 5 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Количественное соотношение клеток считали с помощью окулярной сетки Г. Г. Автандилова. При оценке состояния волокнистых структур учитывали их толщину, направленность и целостность, являющиеся морфологическими критериями их зрелости. Определяли преимущественный тип костной резорбции.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проведено на иммуностейнере Leica BOND-MAX (Германия) по стандартному протоколу. В качестве первичных антител для ИГХ-исследования использовались кроличьи поликлональные антитела к специфичному рецептору конечных продуктов гликирования (RAGE) (титр разведения 1:50, Cloud-Clone Corp., США). При выполнении ИГХ-исследования одновременно с основными реакциями ставились позитивные и негативные контрольные реакции.

Исследование и фотографирование гистологических и ИГХ-микропрепаратов проводилось на микроскопе Olympus BX46.

Оценка экспрессии маркеров осуществлялась полуколичественным методом с помощью балльной оценки, где 1 «+» — слабо выражено, 2 «+» — умеренно выражено, 3 «+» — сильно выражено, 4 «+» — очень сильной выражено.

2.3. Оценка отдаленных результатов хирургической коррекции стопы при ДНОАП

Третья часть работы посвящена оценке отдаленных результатов ортопедических корригирующих вмешательств при неактивной стадии 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.).

Критерии включения:

Пациенты с СД 1 и 2 типа с диабетической нейроостеоартропатией, которым проводилась реконструктивная операция по коррекции деформации стопы (резекция пролабирующих костей предплюсны).

Для проведения исследования была разработана анкета (таблица 3), включавшая 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 корригирующего вмешательства, а также методам иммобилизации конечности и уходу за ней после операции, профилактике рецидива в отдаленном периоде.

Таблица 3. Анкета

1.	Демографические данные	
	пол	
	возраст	
2.	Особенности СД:	
	тип СД	
	длительность СД	
	НbA1c	
3.	Язвы стоп до операции(да/нет)	
4.	Язвы стоп после операции(да/нет)	
5.	Ампутации до коррекции деформации (да/нет, объем)	

6.	Ампутации после коррекции деформации (да/нет, объем)	
7.	Снижение остроты зрения (да/нет)	
8.	Отеки нижних конечностей (да/нет)	
9.	Использование сложной ортопедической обуви после операции (да/нет)	
10.	Использование тьютора после операции (да/нет)	
11.	Уход за ногами:	
	самостоятельно	
	с помощью родственников	
	профессиональный	

2.4. Статистические методы анализа данных

Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica 13 (Tibco, США). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде $Me [Q_1; Q_3]$; 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 (χ^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_0) путем коррекции критического уровня

значимости. Значения p в диапазоне от критического до 0,05 описаны как индикаторы статистической тенденции.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Общая характеристика обследованных пациентов

В исследование было включено 143 пациента, и оно состояло из 3 частей. В первой части работы было обследовано 88 пациентов с СД 2 от 49 до 65 лет, которые находились на стационарном лечении в отделении диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

В таблице 4 представлена характеристика общей группы пациентов.

Таблица 4. Характеристика обследованных больных (n=88)

Показатель	Общая группа (n=88)	
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]
Демографические показатели		
Возраст, лет	88	61 [52; 65]
Мужской пол	88	45 (51%)
Антропометрические показатели		
ИМТ, кг/м ²	85	31,5 [29,0; 35,4]
Характеристики углеводного обмена		
HbA _{1c} , %	88	8,6 [7,2; 10,0]
Особенности СД		
Длительность СД, лет	88	15 [10; 20]

Показатели гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) у всех обследованных пациентов свидетельствует о неудовлетворительном контроле заболевания. Признаков острого воспалительного процесса не было ни в одной группе (таблица 5). Уровень лейкоцитов соответствует норме. Уровень гемоглобина у большинства пациентов (52 (60%)) был также в пределах нормы. У больных медиана СКФ (MDRD) была в пределах нормы.

Таблица 5. Данные общеклинического и биохимического исследования крови обследованных пациентов

Показатель	Общая группа (n=88)	
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]
Общеклинические показатели крови		
Лейкоциты, 10 ⁹ кл/л	87	7,34 [6,06; 9,00]
Эритроциты, 10 ¹² кл/л	86	4,52 [4,00; 4,97]
Гемоглобин, г/л	87	131 [118; 142]
Тромбоциты, 10 ⁹ кл/л	87	259 [210; 317]
СОЭ, мм/час	87	26 [13; 50]
Биохимические показатели крови		
Кальций общий, ммоль/л	88	2,30 [2,23; 2,40]
Кальций ионизированный, ммоль/л	88	1,10 [1,08; 1,12]
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	88	2,26 [2,21; 2,34]
Мочевина, ммоль/л	81	6,4 [5,1; 7,9]
Мочевая кислота, мкмоль/л	78	357 [268; 435]
ЛПНП, ммоль/л	80	2,8 [2,3; 3,7]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	88	77 [60; 91]

3.1.1. Характеристика обследованных пациентов по группам

В таблице 6 представлены основные характеристики пациентов обеих групп.

Таблица 6. Основные характеристики группы пациентов с ДНОАП (группа 1А) и пациентов без ДНОАП (группа 2А)

Показатель	Группа 1А (n=43)		Группа 2А (n=45)		p
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Возраст, лет	42	57 [49; 65]	45	63 [56; 65]	0,022 ¹
Мужской пол	43	27 (63%)	45	18 (40%)	0,033 ²
Длительность СД, лет	43	15 [11; 20]	45	15 [9; 18]	0,392 ¹
НbA1c, %	43	8,3 [7,0; 9,6]	45	8,8 [7,3; 10,2]	0,184 ¹
ИМТ, кг/м ²	40	33,5 [30,0; 37,5]	45	30,0 [28,0; 33,0]	0,023 ¹
Стадия ГБ	1	1 (2%)	45	6 (13%)	0,147 ²
	2	35 (81%)		31 (69%)	
	3	7 (16%)		8 (18%)	
Перенесенный инфаркт миокарда	43	5 (12%)	45	4 (9%)	0,943 ³

¹ U-test

² χ^2

³ χ^2 с поправкой Йетса

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

Статистически значимые различия по исследуемым параметрам не были обнаружены. Таким образом, группы были сопоставимы по возрасту, длительности диабета и уровню гликированного гемоглобина, отражающего уровень контроля СД.

Всем пациентам проводилась оценка периферической чувствительности. Сравнительный анализ пациентов групп 1 и 2 представлен в таблице 7.

Таблица 7. Оценка видов чувствительности у исследуемых пациентов

Показатель		Группа 1А (n=43)		Группа 2А (n=45)		p
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Вибрационная чувствительность головки 1 плюсневой кости		43	1 [0; 2]	45	4 [4; 5]	<0,001 ¹
Температурная чувствительность	Отсутствует	43	36 (84%)	45	5 (11%)	<0,001 ²
	Снижена		6 (14%)		36 (80%)	
	Сохранена		1 (2%)		4 (9%)	
Тактильная чувствительность	Отсутствует	43	28 (65%)	45	1 (2%)	<0,001 ²
	Снижена		14 (33%)		15 (33%)	
	Сохранена		1 (2%)		29 (64%)	

¹ U-тест² χ^2 Поправка Бонферрони $P_0=0,05/44=0,001$

В группе пациентов с ДНОАП статистически значимо снижена вибрационная чувствительность справа и слева. Также с обеих сторон наблюдается более частое отсутствие температурной и тактильной чувствительности.

3.1.2. Микрососудистые осложнения сахарного диабета у обследованных пациентов

В таблице 8 представлена характеристика микрососудистых осложнений сахарного диабета в обеих группах.

Таблица 8. 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
		N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Диабетическая нейропатия		43	43 (100%)	45	45 (100%)	-
Диабетическая нефропатия	На стадии микроальбуминурии (МАУ)	43	22 (51%)	45	13 (29%)	0,055 ²
	На стадии протеинурии (ПУ)	43	7 (16%)	45	5 (11%)	0,480 ²
	Терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ХПН)	43	0 (0%)	45	0 (0%)	-
Диабетическая ретинопатия	Не выявлено	40	1 (3%)	44	15 (34%)	<0,001 ¹
	Непролиферативная		19 (48%)		24 (55%)	
	Препролиферативная		8 (20%)		0 (0%)	
	Проллиферативная		12 (30%)		5 (11%)	

¹Двусторонний точный критерий Фишера

² χ^2

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

Группы статистически значимо различались по выраженности изменений на глазном дне. В группе пациентов с ДНОАП чаще встречалась пролиферативная и препролиферативная стадии ДР.

3.1.3 Результаты лабораторного обследования изучаемых пациентов

Сравнительный анализ пациентов групп 1А и 2А по данным лабораторного обследования представлен в таблице 9.

Таблица 9. Результаты общеклинического и биохимического исследования крови в группе пациентов с ДНОАП (группа 1А) и пациентов без ДНОАП (группа 2А)

Показатель	Группа 1А (n=43)		Группа 2А (n=45)		p
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Общеклинические показатели крови					
Лейкоциты, 10 ⁹ кл/л	42	7,86 [6,40; 9,00]	45	7,00 [6,00; 8,15]	0,109 ¹
Эритроциты, 10 ¹² кл/л	42	4,42 [4,00; 4,87]	44	4,65 [4,06; 5,00]	0,121 ¹
Гемоглобин, г/л	42	124 [113; 137]	45	135 [122; 149]	0,003 ¹
Тромбоциты, 10 ⁹ кл/л	42	276 [221; 330]	45	242 [204; 301]	0,215 ¹
СОЭ, мм/час	42	39 [16; 60]	45	18 [11; 32]	0,001 ¹
Биохимические показатели крови					
Кальций общий, ммоль/л	43	2,28 [2,22; 2,33]	45	2,30 [2,26; 2,40]	0,090 ¹
Кальций ионизированный, ммоль/л	43	1,09 [1,07; 1,10]	45	1,10 [1,09; 1,13]	0,002 ¹
Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	43	2,26 [2,18; 2,33]	45	2,26 [2,22; 2,38]	0,343 ¹
Мочевина, ммоль/л	41	6,5 [4,9; 8,6]	40	6,4 [5,3; 7,7]	0,921 ¹
Мочевая кислота, мкмоль/л	40	348 [292; 431]	38	380 [240; 440]	0,996 ¹
ЛПНП, ммоль/л	41	2,7 [2,2; 3,5]	39	2,8 [2,3; 4,0]	0,324 ¹
Глюкоза ммоль/л	36	9,7 [8,3; 11,6]	38	10,0 [7,8; 11,5]	0,876 ¹
Натрий ммоль/л	43	139 [138; 141]	45	139 [137; 141]	0,733 ¹
Хлориды ммоль/л	43	104 [102; 106]	45	104 [102; 106]	0,797 ¹

Продолжение таблицы 9

Калий ммоль/л	43	4,6 [4,2; 4,8]	45	4,4 [4,1; 4,7]	0,218 ¹
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	43	77 [56; 98]	45	76 [60; 85]	0,636 ¹
Гормональный анализ крови					
ПТГ, пг/мл	43	21,0 [19,4; 25,5]	45	21,3 [19,6; 28,0]	0,595 ¹

¹ U-тестПоправка Бонферрони $P_0=0,05/44=0,001$

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 биохимическим показателям крови группы были сопоставимы.

3.1.4. Анализ конечных продуктов гликирования в сыворотке крови у обследованных пациентов

У всех пациентов были определены уровни конечных продуктов гликирования (КПГ) и глутатион-пероксидазы 1. Сравнительный анализ групп 1А и 2А по показателю КПГ, глутатион-пероксидазы 1 представлен в таблице 10.

Таблица 10. Показатели КПГ, глутатион-пероксидазы 1 в группе пациентов с ДНОАП (группа 1А) и пациентов без ДНОАП (группа 2А)

Показатель	Группа 1А (n=43)		Группа 2А (n=45)		p
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
КПГ, нг/мл	43	209,6 [167,8; 264,0]	45	218,8 [197,4; 270,8]	0,258 ¹
Глутатион пероксидаза 1 (GP1) нг/мл	43	24,72 [20,10; 31,82]	45	22,98 [18,94; 31,20]	0,618 ¹

¹ U-тестПоправка Бонферрони $P_0=0,05/44=0,001$

Статистически значимых различий по уровням КПП и глутатионпероксидазы 1 между двумя группами обнаружено не было.

3.1.5. Оценка маркеров воспаления в сыворотке крови у пациентов обеих групп

Сравнительная оценка групп по маркерам воспаления представлена в таблице 11.

Таблица 11. Показатели маркеров воспаления в группе пациентов с ДНОАП (группа 1А) и пациентов без ДНОАП (группа 2А)

Показатель	Группа 1А (n=43)		Группа 2А (n=45)		p
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	N	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Копептин нг/мл	43	0,23 [0,15; 0,34]	45	0,12 [0,07; 0,20]	<0,001 ¹
Кальпротектин мкг/мл	43	1,95 [1,23; 2,97]	45	1,68 [1,14; 2,42]	0,186 ¹
СРБ мг/л	43	7,11 [2,45; 16,51]	45	2,19 [1,13; 5,57]	<0,001 ¹

¹ U-тест

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

Уровни копептина и СРБ у пациентов с ДНОАП были статистически значимо выше, чем в группе без данной патологии. Статистически значимых различий по уровню кальпротектина между группами обнаружено не было.

Был выполнен корреляционный анализ показателей КПП, гликированного гемоглобина, СКФ, копептина, натрия, глюкозы. Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12. Корреляционный анализ лабораторных показателей

		N	ρ, метод ранговой корреляции Спирмена	r, коэффициент корреляции
Вся группа				
СКФ	AGE	88	0,004	-0,31
Гликированный гемоглобин	AGE	88	0,203	-
Копептин	Натрий	88	0,238	-
Копептин	Глюкоза	74	0,187	-
Группа 1А				
СКФ	AGE	43	0,281	-
Гликированный гемоглобин	AGE	43	0,643	-
Копептин	Натрий	43	0,077	-
Копептин	Глюкоза	36	0,844	-
Группа 2А				
СКФ	AGE	45	0,004	-0,43
Гликированный гемоглобин	AGE	45	0,127	-
Копептин	Натрий	45	0,812	-
Копептин	Глюкоза	38	0,051	-

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/4=0,013$

Выявлены статистически значимые отрицательные умеренные корреляции СКФ и КПГ в общей группе (рисунок 2) и в группе 2А (рисунок 3).

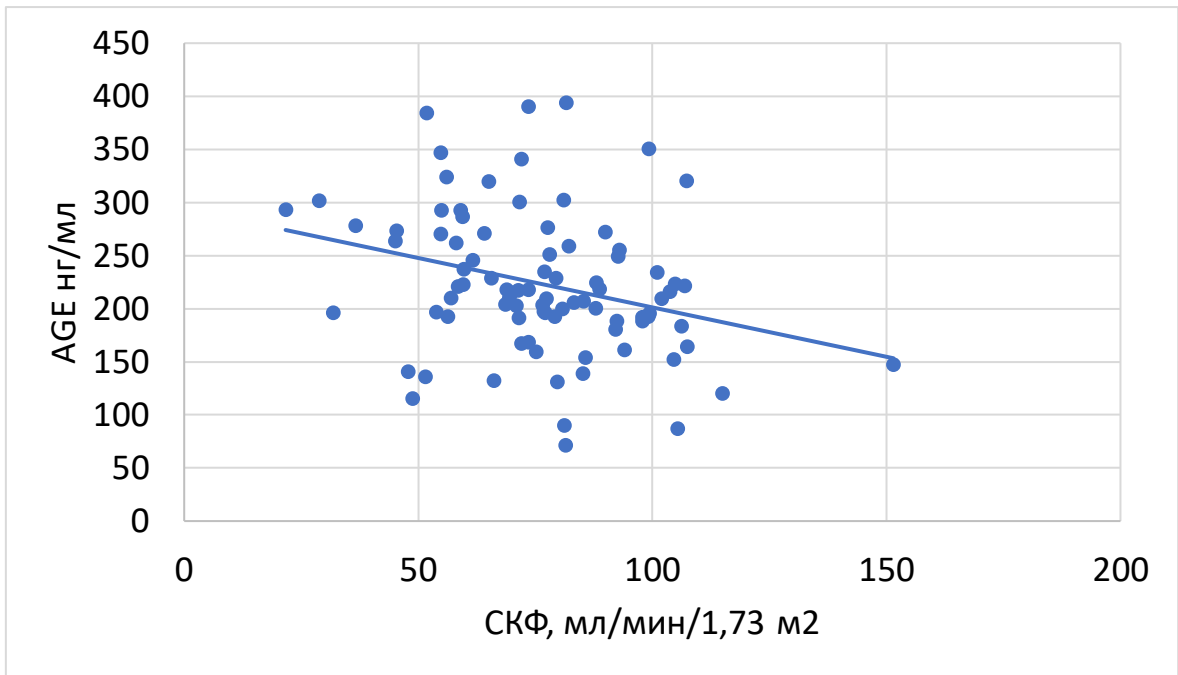


Рисунок 2 — Корреляционный анализ показателей КПГ и СКФ в общей группе пациентов (n=88)

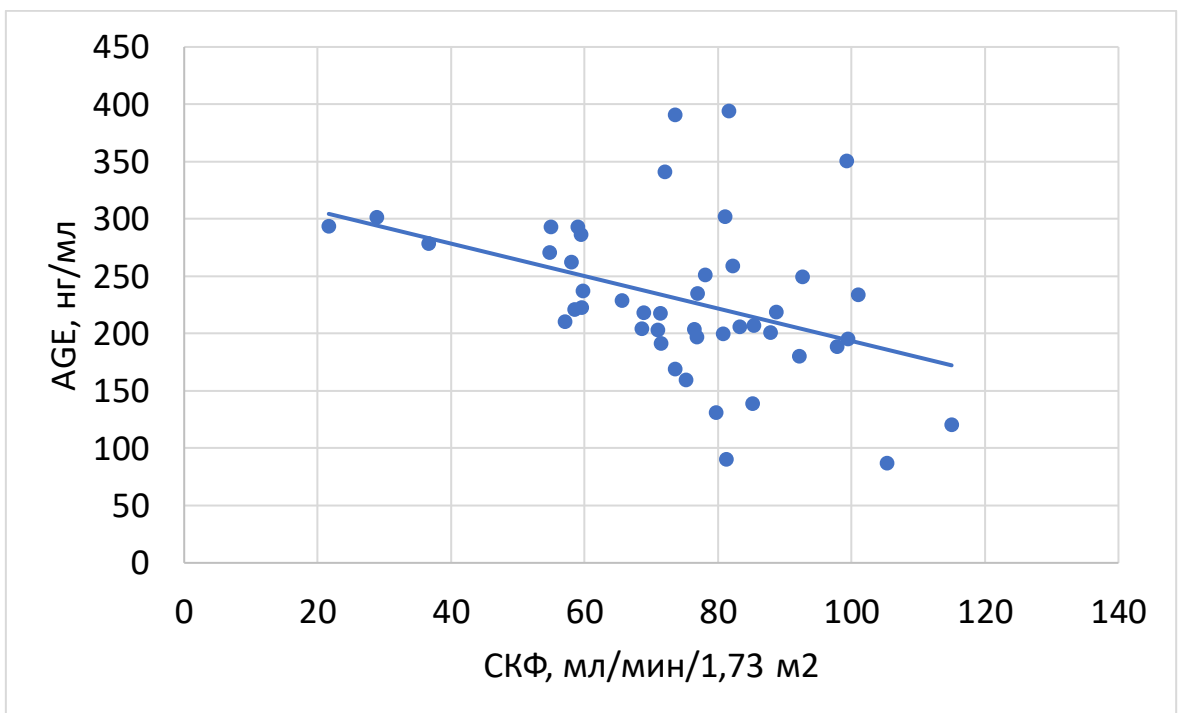


Рисунок 3 — Корреляционный анализ показателей КПГ и СКФ в группе 2А (n=45)

Таким образом, комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование пациентов с СД 2 показало, что для больных с ДНОАП характерно полное выпадение вибрационной и температурной чувствительности по сравнению с контрольной группой. В то же время у значительной части лиц с ДНОАП тактильная чувствительность сохраняется, что не позволяет расценивать этот показатель как скрининговый при оценке риска развития трофических язв. Уровни КПП в сыворотке крови лиц с ДНОАП и диабетической нейропатией вследствие СД 2 статистически значимо не отличались, что не позволяет использовать этот показатель в качестве маркера развития поражения скелета стопы при СД 2. Для больных СД 2 типа с ДНОАП характерно статистически значимое повышение маркеров асептического воспаления (СРБ; копептин) в периферической крови, что подтверждает перманентный характер воспалительного процесса и может определять длительность течения активной стадии ДНОАП и трудности в лечении этого осложнения.

3.2. Морфологические особенности костной ткани у лиц с диабетической нейроостеоартропатией

Во второй части нашей работы было проведено изучение иммуногистохимических особенности костной ткани стопы пациентов с СД 2 и диабетической нейроостеоартропатией по сравнению с лицами с СД 2 без этого осложнения. Образцы интактной костной ткани были взяты при плановых хирургических вмешательствах.

В таблице 13 представлена клинико-лабораторная характеристика обследованных больных. Диагностика неактивной стадии нейроостеоартропатии основывалась на оценке состояния периферической иннервации (определение периферической чувствительности и сухожильных рефлексов по стандартной методике), оценке рентгенологической и МРТ-картины (отсутствие очагов остеолиза и отека костного мозга). Раневые

дефекты у больных этой группы отсутствовали. Диагноз нейропатической формы синдрома диабетической стопы у пациентов 2 группы базировался на клинической картине (наличие длительно незаживающего раневого дефекта плантарной поверхности, Wagner 2 -3), периферической иннервации и данных рентгенографического исследования (отсутствие остеолита).

При лабораторном исследовании у пациентов как у 1Б, так и у 2Б группы признаков системного воспаления выявлено не было

Таблица 13. Общая характеристика обследованных пациентов (n=20)

Показатель	Группа 1Б (n=10)		Группа 2Б (n=10)		p
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Возраст, лет	10	56 [50; 63]	10	54 [47; 65]	0,796 ¹
Мужской пол	10	6 (60%)	10	4 (40%)	0,371 ²
Длительность СД, лет	10	13 [9; 16]	10	19 [11; 25]	0,247 ¹
HbA _{1c} , %	10	10,1 [8,3; 11,1]	10	9,0 [6,4; 9,6]	0,190 ¹
ИМТ, кг/м ²	10	28,50 [26,00; 31,00]	10	31,60 [26,80; 37,00]	0,393 ¹

¹ U-тест

² χ^2

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/7=0,007$

В результате сравнительного анализа установлено, что группы 1 и 2 сопоставимы по всем перечисленным характеристикам ($p>0,007$).

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, $P_0=0,007$) (рисунок 4).

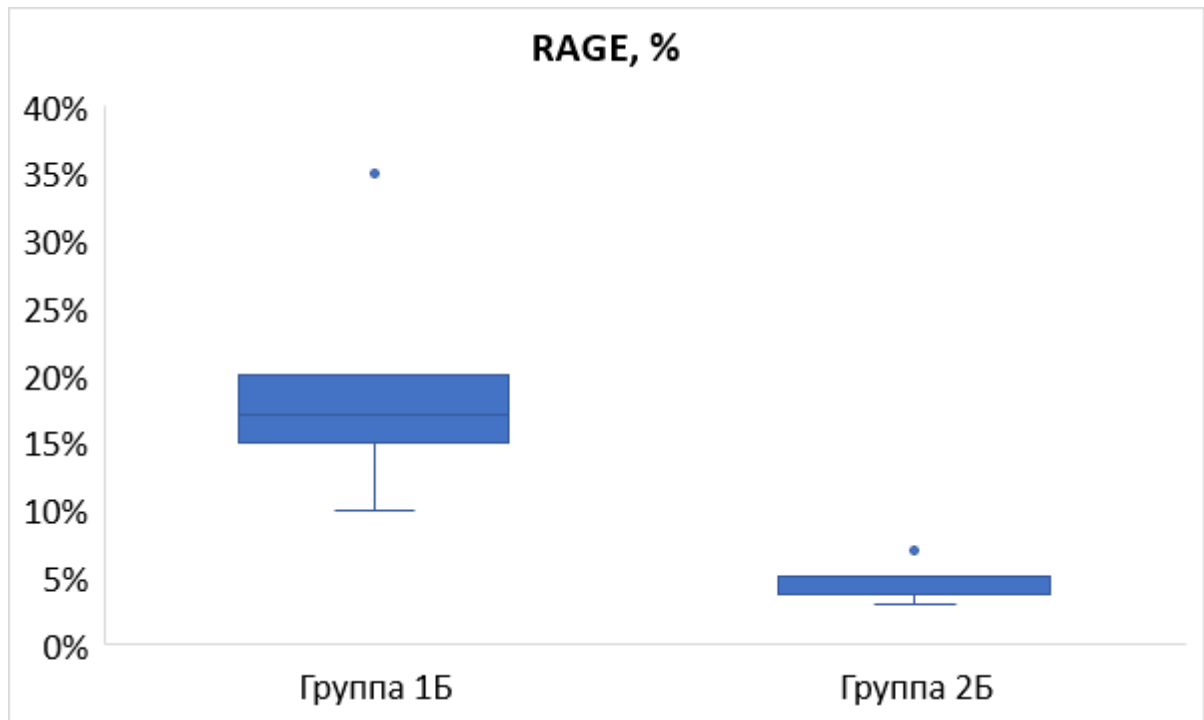
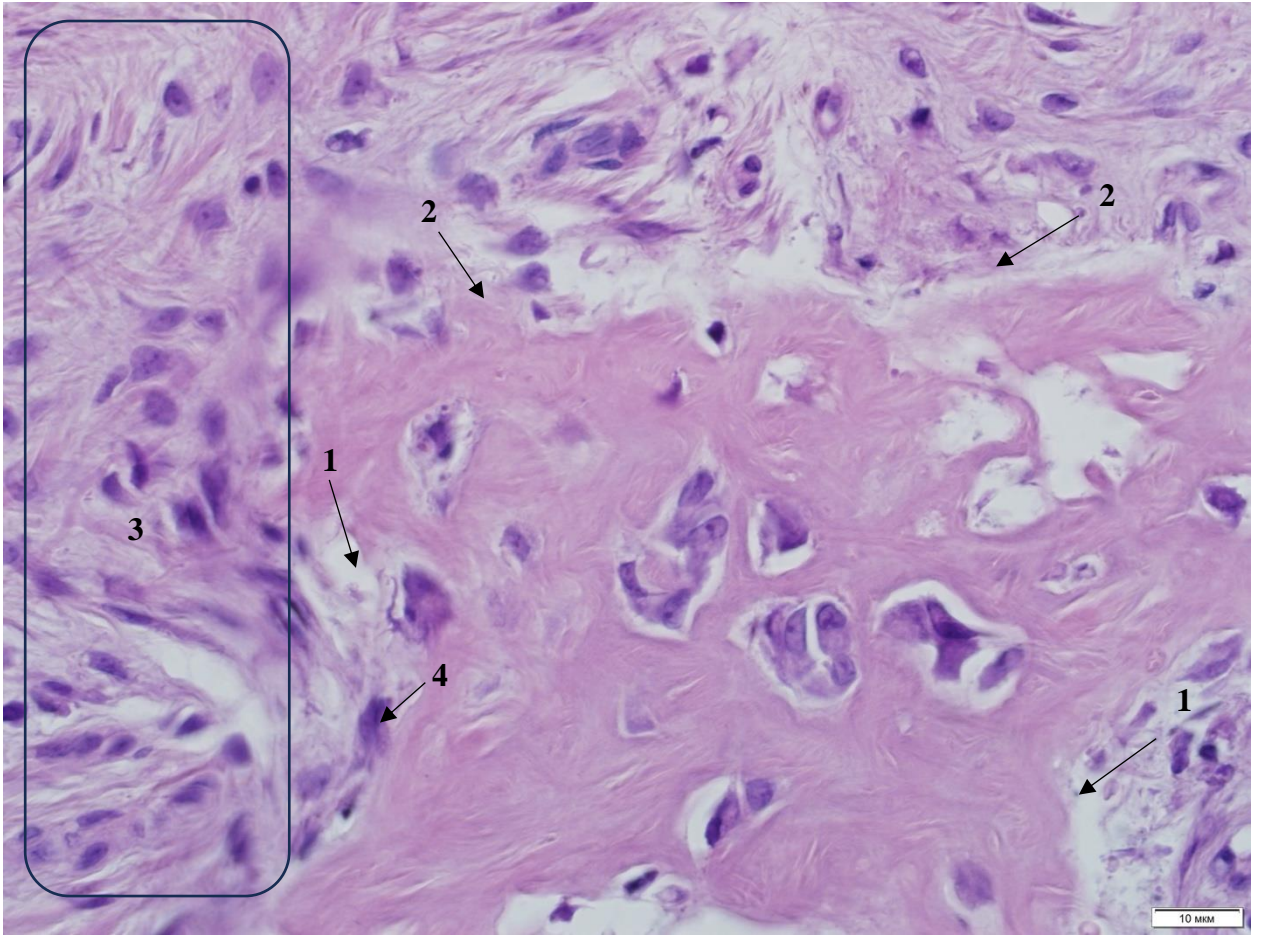


Рисунок 4 — Выраженность экспрессии рецепторов к конечным продуктам гликирования (RAGE) (Me [Q₁; Q₃]) в костной ткани пациентов с ДНОАП (n=10) и контрольной группы (n=10), прямоугольными областями отмечены нижние и верхние квартили, линией внутри прямоугольной области — медианы, усами — границы от $Q_1 - 1,5 * (Q_3 - Q_1)$ до $Q_3 + 1,5 * (Q_3 - Q_1)$, точками — выбросы

Микроскопическое исследование

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 5А). В биоптатах пациентов контрольной группы также выявляются фрагменты костной и костномозговой ткани без патологических изменений (рисунок 5Б).

A



Б

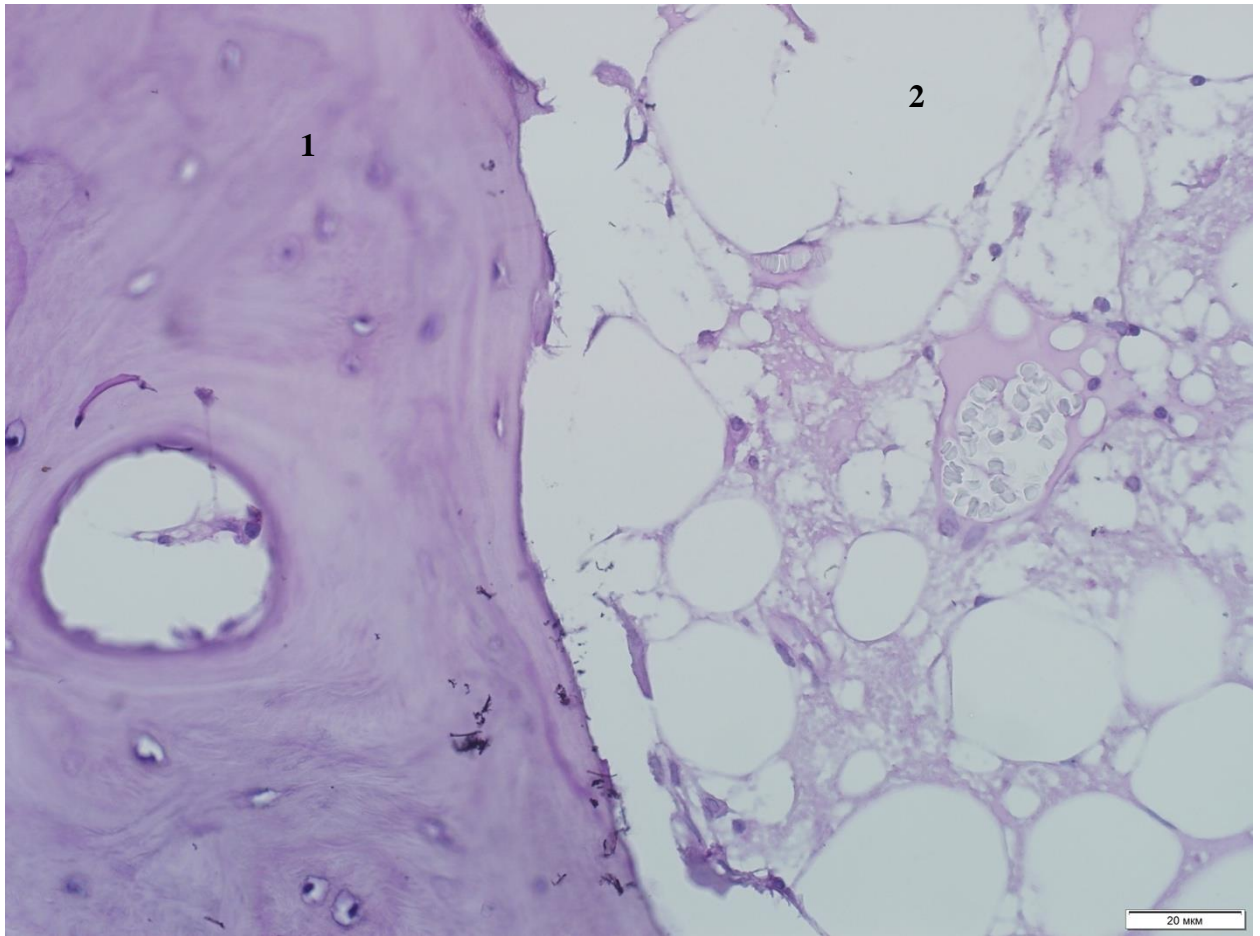


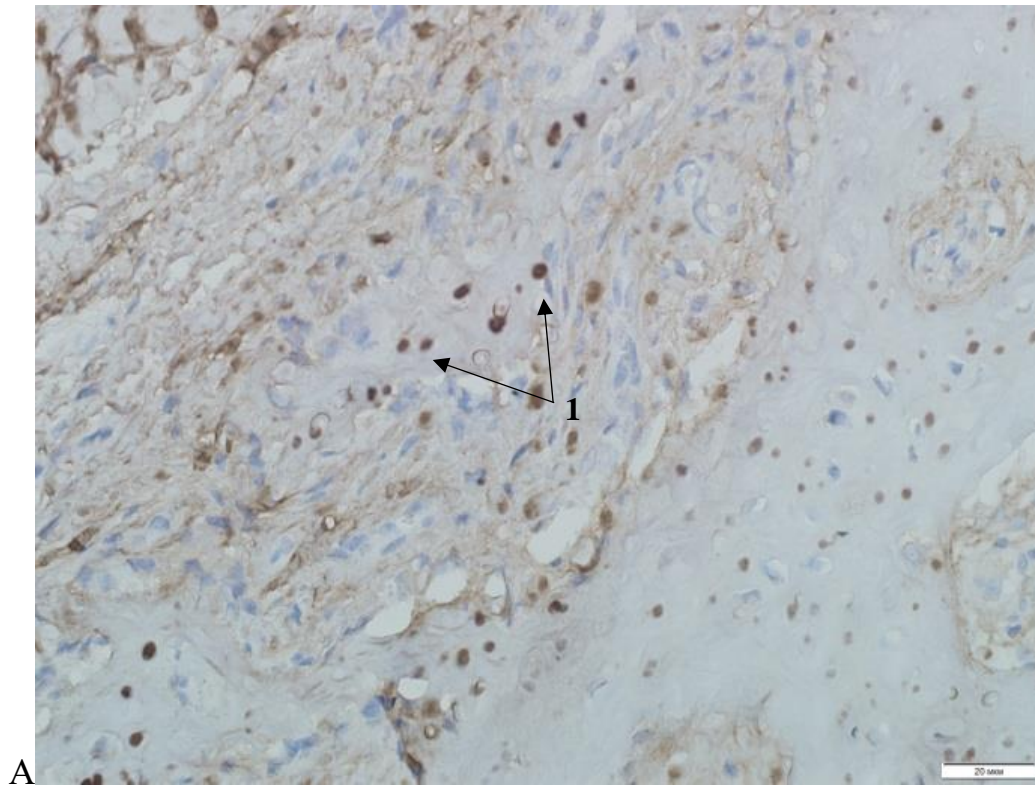
Рисунок 5 — Гистологическая картина костной ткани при ДНОАП (А): поля остеолизиса кости (1) с вращанием в очаги разрушения грануляционной ткани с гиалинозом стенок микрососудов и набуханием эндотелием (2). Грануляционная ткань содержит выраженные воспалительные инфильтраты и склеротические изменения (3). В очагах остеолизиса обнаруживается большое количество остеокластов (4); 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 коричневой окраски цитоплазмы (рисунок 6А).

В контрольной группе *RAGE* располагаются в цитоплазме отдельных остеобластов и клетках костномозговой ткани, имеющих коричневое окрашивание цитоплазмы (рисунок 6Б).



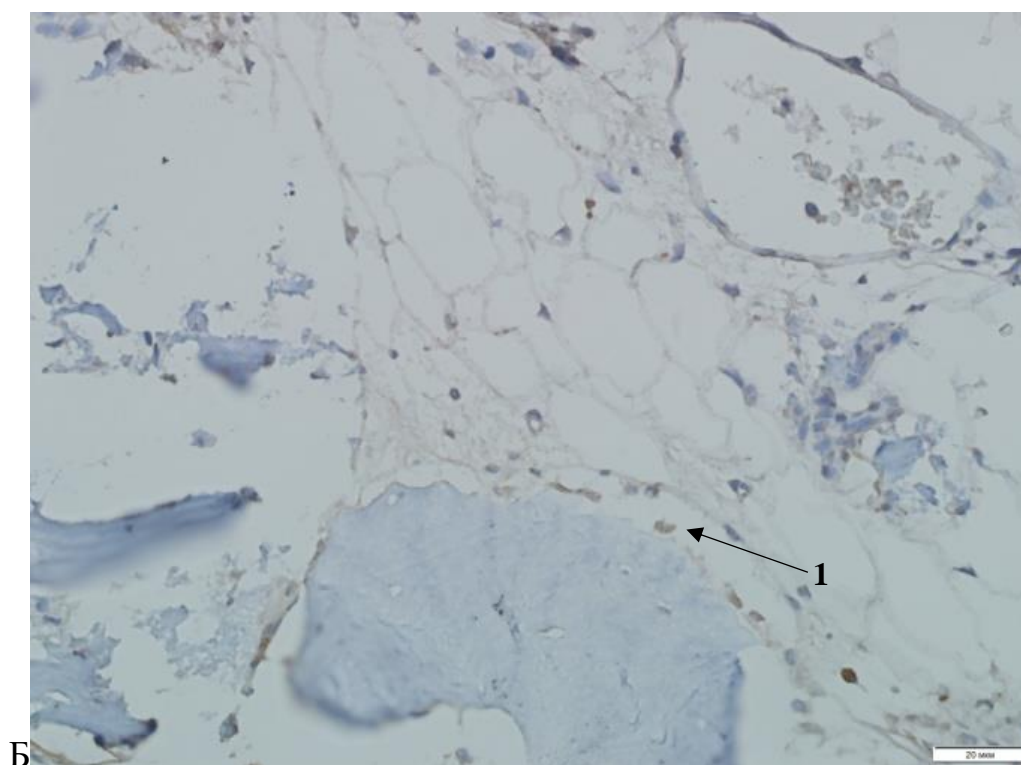


Рисунок 6 — ИГХ-картина экспрессии рецепторов RAGE в костной ткани. А – умеренная экспрессия маркера в фибробластических элементах и клетках воспалительного инфильтрата грануляционной ткани, а также в остеокластах (1) у пациентов с ДНОАП; Б – слабая экспрессия маркера в отдельных остеобластах и клетках костного мозга (1) у пациентов контрольной группы

У пациентов с увеличенной экспрессией RAGE в костях (пациенты с ДНОАП) было выявлено более высокое содержание КПГ в крови по сравнению с группой без данного осложнения (таблица 14).

Таблица 14. Сравнение групп по уровню конечных продуктов гликирования

Показатель	Группа 1Б (n=10) Me [Q1; Q3]		Группа 2Б (n=10) Me [Q1; Q3]		p
	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	N	Me [Q1; Q3] / n (%)	
КПГ, нг/мл	10	271,9 [218,2; 300,6]	10	164,3 [120,6; 200,8]	<0,001 ¹

¹U-тестПоправка Бонферрони $P_0=0,05/7=0,007$

Был проведен анализ пациентов из группы 1А для оценки репрезентативности выборки. Группы были сопоставимы по всем изучаемым параметрам (таблица 15).

Таблица 15. Сравнительный анализ пациентов из группы 1 для оценки репрезентативности выборки

Показатель	Группа 1А (n=43)		Группа 1Б (n=10)		p
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Возраст, лет	42	54 [47; 65]	10	54 [47; 65]	0,775 ¹
Мужской пол	43	27 (63%)	10	4 (40%)	0,337 ²
Длительность СД, лет	43	15 [11; 20]	10	19 [11; 25]	0,538 ¹
НbA1c, %	43	8,3 [7,0; 9,6]	10	9,0 [6,4; 9,6]	0,938 ¹
ИМТ, кг/м ²	40	33,5 [30,0; 37,5]	10	31,60 [26,80; 37,00]	0,558 ¹
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	43	77 [56; 98]	10	73 [64; 78]	0,466 ¹
КПГ, нг/мл	43	209,6 [167,8; 264,0]	10	271,9 [218,2; 300,6]	0,011 ¹

¹ U-тест² χ^2 с поправкой Йетса³ Точный критерий ФишераПоправка Бонферрони $P_0=0,05/7=0,007$

Далее был проведен анализ пациентов из группы 2А для оценки репрезентативности выборки. Пациенты в выборке обладали статистически значимо меньшим уровнем КПГ по сравнению с общей группой (таблица 16).

Таблица 16. Сравнительный анализ пациентов из группы 2А для оценки репрезентативности выборки

Показатель	Группа 2А (n=45)		Группа 2Б (n=10)		p
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Возраст, лет	45	63 [56; 65]	10	56 [50; 63]	0,083 ¹
Мужской пол	45	18 (40%)	10	6 (60%)	0,423 ²
Длительность СД, лет	45	15 [9; 18]	10	13 [9; 16]	0,498 ¹
HbA1c, %	45	8,8 [7,3; 10,2]	10	10,1 [8,3; 11,1]	0,348 ¹
ИМТ, кг/м ²	45	30,0 [28,0; 33,0]	10	28,50 [26,00; 31,00]	0,175 ¹
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	45	76 [60; 85]	10	82 [73; 88]	0,213 ¹
КПГ, нг/мл	45	218,8 [197,4; 270,8]	10	164,3 [120,6; 200,8]	0,001 ¹

¹ U-тест

² χ^2 с поправкой Йетса

³ Точный критерий Фишера

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/7=0,007$

В связи с тем, что у пациентов в выборке из группы 2Б уровень КПГ был статистически значимо ниже по сравнению с общей группой, был проведен сравнительный анализ уровня КПГ у пациентов из выборки группы 1Б и пациентов из общей группы 2А (таблица 17).

Таблица 17. Сравнительный анализ пациентов из группы 1Б и группы 2А

Показатель	Группа 2А (n=45)		Группа 1Б (n=10)		p
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
КПГ нг/мл	45	218,8 [197,4; 270,8]	10	271,9 [218,2; 300,6]	0,047 ¹

¹ U-тест

У пациентов в группе 1Б был статистически значимо выше уровень RAGE по сравнению с группой 2А.

Экспрессия рецептора КПП 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. Персистирующий характер воспаления подтверждается и гистологической картиной костной ткани.

3.3. 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 18).

Таблица 18. Результаты проведенного опроса пациентов об отдаленных результатах корригирующих вмешательствах (n=55)

	Вся группа (n=55)	
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)
Мужской пол	55	21 (38%)
Возраст (лет)	55	61 [55; 68]
Длительность СД, лет	54	24 [18; 26]

Продолжение таблицы 18

НbA1c (%)	40	8,0 [7,3; 9,0]
Язвы стоп до операции	55	55 (100%)
Язвы стоп после операции	55	25 (45%)
Ампутации до коррекции деформации (пальцы)	55	33 (60%)
Ампутации после коррекции деформации (пальцы)	55	9 (16%)
Ампутации после коррекции деформации (стопа)	55	7 (13%)
Ампутации после коррекции деформации (голень)	55	0 (0%)
Снижение остроты зрения	55	14 (25%)
Отеки н/к	55	16 (29%)
Использование тьютора в раннем п/о периоде	55	48 (87%)
Постоянное использование индивидуально изготовленной ортопедической обуви	55	26 (47%)
Профессиональный подиатрический уход	55	7 (13%)
Повторные операции	52	16 (31%)

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).

В таблице 19 представлены результаты сравнительного анализа данных анкетирования групп пациентов с СД 1 типа и СД 2 типа.

Таблица 19. Результаты анкетирования пациентов с ДНОАП после корригирующего оперативного вмешательства (n=55)

	СД 1 (n=16)		СД 2 (n=39)		p
	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	N	Me [Q ₁ ; Q ₃] / n (%)	
Мужской пол	16	4 (25%)	39	17 (44%)	0,198 ²
Возраст (лет)	16	56 [49; 63]	39	63 [59; 68]	0,007 ¹
Длительность СД, лет	15	30 [25; 33]	39	22 [15; 25]	<0,001 ¹
НbA1c (%)	13	8,0 [7,5; 8,4]	27	8,0 [7,0; 9,4]	0,842 ¹
Язвы стоп до операции	16	16 (100%)	39	39 (100%)	-
Язвы стоп после операции	16	7 (44%)	39	18 (46%)	0,871 ²

Продолжение таблицы 19

Ампутации до коррекции деформации (пальцы)	16	12 (75%)	39	21 (54%)	0,146 ²
Ампутации после коррекции деформации (пальцы)	16	1 (6%)	39	8 (21%)	0,370 ³
Ампутации после коррекции деформации (стопа)	16	1 (6%)	39	6 (15%)	0,633 ³
Ампутации после коррекции деформации (голень)	16	0 (0%)	39	0 (0%)	-
Снижение остроты зрения	16	0 (0%)	39	14 (36%)	0,005 ⁴
Отеки н/к	16	5 (31%)	39	11 (28%)	1,000 ³
Использование тьютора в раннем п/о периоде	16	11 (69%)	39	37 (95%)	0,028 ³
Постоянное использование индивидуально изготовленной ортопедической обуви	16	11 (69%)	39	15 (38%)	0,041 ²
Профессиональный подиатрический уход	16	2 (13%)	39	5 (13%)	0,706 ³
Повторные операции	16	5 (31%)	36	11 (31%)	0,960 ³

¹Критерий Манна-Уитни

²Критерий χ^2

³Критерий χ^2 с поправкой Йетса

⁴Точный критерий Фишера

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/14=0,004$

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 χ^2 , рисунок 7).



Рисунок 7 — 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%), осуществляющего профессиональный подиатрический уход, 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.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В связи с растущей заболеваемостью СД частота осложнений данного заболевания встречается все чаще. Диабетическая нейроостеоартропатия — тяжелое осложнение, которое негативно сказывается на качестве жизни пациентов [141]. Трудности в своевременной диагностике данного осложнения связаны, в первую очередь, с неспецифичностью и поэтапным развитием клинической картины вкупе со сложностью дифференциальной диагностики на ранних этапах.

Несмотря на обилие публикаций, посвященных ДНОАП, механизм развития данной патологии все еще не до конца понятен [31].

Целью данного исследования является поиск новых предикторов возникновения ДНОАП, определение их роли в развитии и прогрессировании костно-суставных изменений, а также оценка отдаленных результатов одного из достаточно активно используемых методов ортопедической коррекции деформаций среднего отдела — корригирующей остеотомии.

В первой части исследования были обследованы 88 пациентов с СД 2. Были сформированы две группы. 1-я группа включала 43 пациента с СД 2 с ДНОАП, 2-я группа состояла из 45 пациентов с СД 2 без данного осложнения, но с выраженным неврологическим дефицитом. Пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту, длительности сахарного диабета и уровню его контроля. Также у всех больных были исключены признаки выраженного поражения почек вследствие диабетической нефропатии. Все пациенты были обследованы по стандартному алгоритму, включающему оценку состояния периферической иннервации (определение тактильной, вибрационной и температурной чувствительности в стандартных точках). Это позволило выявить диабетическую нейропатию у всех пациентов.

Однако было отмечено, что у пациентов с ДНОАП статистически значимо снижена вибрационная чувствительность ($p < 0,001$), а также наблюдается более частое отсутствие температурной и тактильной чувствительности ($p < 0,001$).

Анализ конфигурации стоп и голеностопных суставов, а также использование рентгенологического и МРТ-исследования позволили сформировать группу пациентов с диабетической нейроостеоартропатией. Активная стадия данного осложнения была исключена на основании МРТ, а также отсутствии разницы температуры между пораженной и здоровой конечностью.

В ходе клинико-лабораторного обследования было обнаружено, что состояние углеводного обмена в обеих группах было неудовлетворительным. Уровень гликированного гемоглобина составил 8,3% [7,0; 9,6] в первой группе и 8,8% [7,3; 10,2] в контрольной группе.

Всем пациентам было проведено исследование уровня конечных продуктов гликирования в сыворотке крови. Медиана КПП в группе с ДНОАП составила 209,6 нг/мл [167,8; 264,0], а в группе без ДНОАП 218,8 нг/мл [197,4; 270,8]. Статистически значимых различий по уровню КПП ($p=0,258$) между двумя группами обнаружено не было. В доступной нам литературе мы не встретили работ, посвященных данной теме, в связи с чем мы не можем сравнить полученные в нашей работе данные с другими публикациями. Исследование уровня КПП у пациентов с ДНОАП проводится впервые.

Нейропатия и ангиопатия, включая микро- и макроангиопатию, являются главными факторами, приводящими к поражению нижних конечностей при СД. Исследования свидетельствуют о том, что длительное и стойкое повышение уровня глюкозы инициирует множество метаболических нарушений, что в свою очередь приводит к развитию сосудистых осложнений [142; 143; 144]. Одним из объяснений патологических поражений микрососудистого русла является неферментативное гликозилирование белков.

Есть работы, которые подтверждают влияние конечных продуктов гликирования на развитие микрососудистых осложнений [145; 146]. Так, по данным нескольких исследований, у пациентов с диабетической нефропатией отмечалось повышение уровня пентозидина, наиболее часто определяемого

КПГ [147; 148]. В исследовании, проведенном S. Sugiyama и соавт., была выявлена положительная корреляция уровней пентозидина и креатинина в группе пациентов с СД, однако не было обнаружено различий в значениях пентозидина сыворотки крови у пациентов с СД и без него [148]. В работе Skrha J. Jr. и соавт. было показано, что у пациентов с СД с повышенным уровнем альбуминурии отмечались более высокие показатели КПГ по сравнению с пациентами с нормальным уровнем альбуминурии [149]. В исследовании Thomas M. C. и соавт. была обнаружена связь между повышенной экспрессией RAGE и прогрессированием диабетической нефропатии у пациентов с СД 2 типа [82].

В ходе нашего исследования обследованные пациенты были сопоставимы по выраженности диабетической нефропатии. Была зафиксирована статистически значимая отрицательная корреляция КПГ и СКФ ($r=-0,341$; $p=0,001$, метод Спирмена). Сопоставляя полученные результаты с данными литературы, можно сделать вывод, что КПГ вносят значительный вклад в прогрессирование диабетической нефропатии.

В общеклиническом анализе крови у пациентов с ДНОАП показатель СОЭ был статистически значимо выше, что, скорее всего, обусловлено длительно текущим хроническим процессом воспаления. По биохимическим показателям крови группы были сопоставимы.

Были обнаружены статистически значимые различия по наличию диабетической ретинопатии. В группе пациентов с ДНОАП чаще встречалась пролиферативная и препролиферативная стадия диабетической ретинопатии.

В работах различных зарубежных авторов была обнаружена связь между повышенным уровнем КПГ и прогрессированием диабетической ретинопатии. Так, в работе Zhi Xiang N. G. и соавт. было выявлено, что уровень пентозидина был выше у пациентов с пролиферативной стадией ДР, чем у пациентов с непролиферативной ДР [86]. В исследовании Hirano T. и соавт. было отмечено, что КПГ значительно выше в группе пациентов с СД по сравнению с

контрольной группой. При этом уровень КПГ коррелировал с тяжестью ДР [85].

В активной стадии ДНОАП наблюдается выраженный отек, гиперемия и гипертермия пораженной стопы. Отсутствие температурного градиента на симметричных участках стоп на фоне разгрузки пораженной конечности является клинически значимым результатом. На основании данного признака возможно прекращение иммобилизации и рекомендовано ношение индивидуальной ортопедической обуви [33]. Тем не менее у некоторых пациентов вскоре наблюдаются рецидивы обострений ДНОАП и/или последующее образование деформации стопы и голеностопного сустава. В настоящее время отсутствуют четкие критерии для определения окончания разгрузки пораженной конечности, а клинические и рентгенологические данные зачастую недостаточны, чтобы быть уверенными в купировании асептического воспаления костно-суставного аппарата стопы [150].

В поисках новых маркеров ДНОАП свое внимание привлекли копептин и кальпротектин. Копептин — это белок, который отражает секрецию аргинина и вазопрессина и может служить маркером как теплового, так и окислительного стресса [90]. Предполагается, что у профессиональных спортсменов, испытывающих тепловой стресс в условиях повышенной физической активности, уровень копептина в плазме может повышаться вследствие дегидратации одновременно с активацией симпатoadреналовой системы и снижением клубочковой фильтрации [151]. Копептин играет важную роль в ряде патологических процессов, особенно у пациентов с СД.

В ряде популяционных исследований было выявлено, что копептин плазмы связан со снижением почечной функции и с развитием диабетической нефропатии у пациентов с СД 2 типа [152; 153; 154; 155].

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. Данная 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.

В исследование включались только пациенты с неактивной стадией ДНОАП, которая была подтверждена как клинически, так и рентгенологически. Однако, результаты показали, что у больных с ДНОАП уровень СРБ значительно повышен по сравнению с пациентами с СД, но без данного осложнения. Это повышение уровня СРБ можно объяснить наличием сохраняющегося асептического воспаления в костно-связочном аппарате стопы, которое может быть использовано в качестве прогностического маркера течения ДНОАП.

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 компенсации углеводного обмена был неудовлетворительным в обеих группах. HbA1c 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 результате иммуногистохимического исследования было обнаружено статистически значимое повышение экспрессии рецепторов конечных продуктов гликирования (RAGE) у пациентов с ДНОАП по сравнению с контрольной группой (17% [15%; 20%] против 5% [4%; 5%], $p < 0,001$, U-тест, $P_0 = 0,002$). Ввиду отсутствия морфологических исследований экспрессии RAGE в костной ткани сопоставить полученные результаты с данными литературы не представляется возможным.

В ходе исследования был проведен корреляционный анализ уровня RAGE 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 КПГ в сыворотке крови по сравнению с группой без ДНОАП.

Уровень КПГ 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 КПГ 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.

Лечение диабетической нейроостеоартропатии является одной из наиболее сложных задач, требующих совместных усилий многих специалистов, таких как эндокринологи, ортопеды-травматологи, хирурги. Согласно литературным данным, показаниями к хирургической коррекции ДНОАП являются грубая деформация стопы и/или появление рецидивирующих трофических язв стопы [1]. Проведение своевременного хирургического лечения играет важную роль в снижении рисков их возникновения и, как следствие, возможных ампутаций. В настоящее время достаточно широко используются различные методы коррекции, такие как резекция проллабирующих костей, реконструкция продольного свода стопы с применением различных металлоконструкций, тенотомия сухожилий сгибателей и разгибателей пальцев, удлинение ахиллова сухожилия [156; 157; 158]. Однако, единого мнения об оптимальной тактике лечения данной

когорты пациентов нет из-за отсутствия анализа отдаленных результатов проведенных вмешательств, оценки их роли в сохранении опорной функции конечности и медико-социальной реабилитации пациентов с ДНОАП.

В отечественной литературе нет работ, посвященных данной проблеме. Существуют сложности в оценке эффективности проведенного лечения из-за отсутствия единых инструментов. Нет специально разработанных опросников, анкет. Кроме того, данная категория больных наблюдается различными специалистами (терапевтами, врачами общей практики, хирургами, эндокринологами, ортопедами) с различными диагнозами, классифицированными по МКБ, что дополнительно затрудняет сбор и анализ информации. Нами была разработана анкета для оценки отдаленных результатов корригирующих хирургических вмешательств.

Анкета включала информацию о демографических характеристиках (возраст, пол), а также данные о типе сахарного диабета, уровне его контроля, наличии других осложнений и сопутствующих заболеваний, которые могли повлиять на проведенное лечение.

Отдельный блок анкеты был посвящен анализу состояния стоп пациентов до и после выполнения корригирующего вмешательства, а также методам иммобилизации конечности и уходу за ней после операции, профилактике рецидива в отдаленном периоде.

В исследование было включено 55 пациентов, которым было проведено хирургическое лечение по коррекции деформации стопы (резекция проллабирующих костей предплюсны (кубовидной и клиновидных) в ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России в 2009-2019 гг. Материалы исследования включали данные телефонного опроса, проводимого врачом среди пациентов. Все полученная информация вносились в разработанную анкету.

Исследования зарубежных специалистов демонстрируют, что проведенные ортопедические корригирующие операции способствуют улучшению качества жизни данных больных. Вероятнее всего, это

объясняется тем, что благодаря данному методу лечения, пациенты освобождаются от обременительных ортезов и могут пользоваться готовой ортопедической обувью [159].

Для оценки эффективности проведенных хирургических вмешательств на костях и суставах нижних конечностей авторы зарубежных источников используют либо опросник качества жизни пациентов SF36 (Short form-36), либо краткую оценку функции опорно-двигательного аппарата (SMFA — Short Musculoskeletal Function Assessment) [160].

К сожалению, использование SMFA в отечественной практике ограничивается тем, что данная анкета не валидирована к использованию на русском языке.

В российской литературе практически отсутствует информация об отдаленных результатах оперативных вмешательств, несмотря на достаточно большой опыт их проведения. Это может быть обусловлено рядом причин, таких как отсутствие преемственности в ведении пациента между стационарным и амбулаторным звеном медицинской помощи, разобщенность медицинских учреждений различного подчинения — федерального, муниципального, ведомственного, коммерческого и т.д.

Некоторые исследования указывают на возможность достижения долгосрочных положительных результатов при соблюдении рекомендаций пациентами после операции. Так, в работе McGregor P. C. и соавт. были проанализированы результаты проведенных хирургических вмешательств при деформациях среднего отдела стопы при помощи аппарата внешней фиксации у пациентов с ДНОАП спустя 5 лет. Для анализа полученных данных использовалась анкета SMFA. Результаты показали, что пациенты отмечали улучшение качества жизни как через год после операции, так и через 5 лет [161]. В другом исследовании было прооперировано 214 пациентов с деформациями среднего отдела стопы при ДНОАП. В зависимости от вида деформации пациентам проводились следующие хирургические вмешательства: чрескожное удлинение ахиллова сухожилия, резекция

проллабирующих костей, использование аппаратов внешней фиксации. Семь пациентов умерли в течение года после операции, а 15 перенесли частичную или полную ампутацию стопы. В целом у 173 пациентов (77,6%) был достигнут благоприятный клинический исход [159].

Однако часто в литературе описываются такие осложнения, как инфекции, повторные язвенные дефекты и деформации, возникающие после проведенного хирургического лечения [162]. В обзорную статью Baravarian и Van Gils включены данные, касающиеся артродеза стопы и голеностопного сустава при ДНОАП. Исследователи проанализировали 14 клинических серий, включающих 254 операции на стопе при ДНОАП. В 25% случаев встречались различные осложнения (присоединение инфекции, повторные язвенные дефекты или ампутация) [21].

В нашей работе хронические раневые дефекты оперированной стопы отмечались у 25 пациентов (52%, 95% ДИ 37-67). Можно предположить, что такая частота язв связана с отсутствием фиксации костных структур во время проведения хирургического вмешательства. Это могло привести к медленному, но неуклонному проллабированию костных структур и дальнейшему изменению формы стопы, что могло провоцировать появление язвенных дефектов и, следовательно, повышать риск возможных ампутаций.

Сопоставление с данными отечественной литературы затруднительно ввиду их отсутствия.

По данным зарубежной литературы при проведении реконструкции продольного свода стопы с применением металлоконструкций частота осложнений была высока. В работе Eschler и соавт. авторы провели 4-летнее наблюдение за 21 пациентом, которым была проведена реконструктивная операция с применением металлоконструкций на стопе по поводу ДНОАП; сообщалось о высокой частоте осложнений в послеоперационном периоде. У 16 пациентов (76%) развились осложнения со стороны мягких тканей, при этом у 5 (24%) пациентов была проведена ампутация (у 4 в области голени, у

1 в области стопы) [162]. Одной из причин столь частых осложнений может быть низкая комплаентность пациентов данной когорты.

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]% у пациентов с язвами, HbA1c = 8,0 [7,1; 8,3]% у пациентов без язв ($p=0,341$, критерий Манна-Уитни).

Тем не менее есть данные, что у пациентов с уровнем гликированного гемоглобина выше 7% риск послеоперационных осложнений выше [163].

По результатам нашей работы было выявлено, что у пациентов с ампутациями гликемический контроль был хуже, что подтверждает необходимость тщательного контроля основного заболевания и своевременной коррекции терапии как до, так и после проведения оперативного вмешательства на стопе больного с ДНОАП.

В изученной литературе нам не встретились данные о влиянии использования ортопедической обуви на рецидивы деформации стопы после проведенной корригирующей операции. Согласно полученным в настоящей работе данным, адекватная ортопедическая обувь и регулярность ее использования пациентом играют решающую роль в профилактике формирования повторных деформаций среднего отдела стопы, тем самым улучшая терапевтический прогноз для данной категории больных.

Все это свидетельствует о том, что лечение диабетической нейроостеоартропатии является непростой задачей и требует командного подхода, согласованных усилий как хирургов, так и эндокринологов, ортопедов, реабилитологов, медицинских сестер и т. д. Важнейшим моментом для оценки результатов проведенного лечения является регулярное наблюдение за пациентами данной когорты.

Ограничения исследования

Нерепрезентативность выборки пациентов с ДН, но без костно-суставных нарушений для оценки экспрессии RAGE. Пациенты в выборке

обладали статистически значимо меньшим уровнем КПП по сравнению с общей группой. Кроме того, в связи с ретроспективным характером работы часть значений клинико-лабораторных показателей у пациентов отсутствовала.

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 КПГ 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 СОКРАЩЕНИЙ

- AGE — advanced glycation and products
- HbA1c — гликированный гемоглобин
- IGF — инсулиноподобный фактор роста
- IL — интерлейкин
- RAGE — рецептор конечных продуктов гликирования
- TNF α — фактор некроза опухоли α
- 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
- ОКМ — отек костного мозга
- РФП — радиофармпрепарат
- СДС — синдром диабетической стопы
- СД — сахарный диабет
- СКФ — скорость клубочковой фильтрации
- СОЭ — скорость оседания эритроцитов
- ХБП — хроническая болезнь почек
- ХПН — хроническая почечная недостаточность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rogers, L.C. The Charcot foot in diabetes / L. C. Rogers, R. G. Frykberg, D. G. Armstrong, [et al.] // *Diabetes Care*. 2011. № 34(9). P. 2123-2129. doi:10.2337/dc11-0844.
2. Charcot, J. C. Sur quelques arthropathies qui paraissent dependre d'une lesion du cerveau ou de la moelle epiniere / J. C. Charcot // *Arch Physiol Norm Pathol*. 1868. № 1. P. 161-178.
3. Jordan, W. J. Neuritic manifestations in diabetes mellitus / W. Jordan // *Arch Intern Med*. 1936. V. 57. P. 307-358.
4. Cofield, R. H. Diabetic Neuroarthropathy in the Foot: Patient Characteristics and Patterns of Radiographic Change / R. H. Cofield, M. J. Morrison, J. W. Beabout // *Foot Ankle Int*. 1983. № 4(1). P. 15-22. doi:10.1177/107110078300400104.
5. Sun, H. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 / H. Sun, P. Saeedi, S. Karuranga, M. Pinkepank [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract*. 2022. № 183. P. 109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
6. Salini, D. Prevalence of Charcot arthropathy in Type 2 diabetes patients aged over 50 years with severe peripheral neuropathy: A retrospective study in a Tertiary Care South Indian Hospital / D. Salini, K. Harish, P. Minnie [et al.] // *Indian J Endocrinol Metab*. 2018. № 22(1). P. 107-111. doi:10.4103/ijem.IJEM_257_17.
7. Jeffcoate, W. J. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes / W. J. Jeffcoate, F. Game, P.R. Cavanagh // *Lancet*. 2005. № 366(9502). P. 2058-2061. doi:10.1016/S0140-6736(05)67029-8.
8. Silva, I. B. Rank/RANKL/OPG: Literature review / I. B. Silva, J. C. Branco // *Acta Reumatol Port*. 2011. № 36(3). P. 209-218.
9. Mountzios, G. Abnormal bone remodeling process is due to an imbalance in the receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)/osteoprotegerin

- (OPG) axis in patients with solid tumors metastatic to the skeleton / G. Mountzios, M. A. Dimopoulos, A. Bamias [et al.] // *Acta Oncol (Madr)*. 2007. № 46(2). P. 221-229. doi:10.1080/02841860600635870.
10. Mabileau, G. Increased osteoclastic activity in acute Charcot's osteoarthopathy: The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand / G. Mabileau, N. L. Petrova, M. E. Edmonds, A. Sabokbar // *Diabetologia*. 2008. № 51(6). P. 1035-1040. doi:10.1007/s00125-008-0992-1.
 11. Suzuki, A. Advanced glycation end products in musculoskeletal system and disorders / A. Suzuki, A. Yabu, H. Nakamura // *Methods*. 2022. № 203(2020). P. 179-186. doi:10.1016/j.ymeth.2020.09.012.
 12. Mascarenhas, J. V. The Charcot Foot as a Complication of Diabetic Neuropathy / J. V. Mascarenhas, E. B. Jude // *Curr Diab Rep*. 2014. № 14(12). P. 1-9. doi:10.1007/s11892-014-0561-6.
 13. Yamamoto, M. Advanced Glycation End Products, Diabetes, and Bone Strength / M. Yamamoto, T. Sugimoto // *Curr Osteoporos Rep*. 2016. № 14(6). P. 320-326. doi:10.1007/s11914-016-0332-1.
 14. Koyama, Y. High Serum Level of Pentosidine, an Advanced Glycation End Product (AGE), is a Risk Factor of Patients with Heart Failure / Y. Koyama, Y. Takeishi, T. Arimoto [et al.] // *J Card Fail*. 2007. № 13(3). P. 199-206. doi:10.1016/j.cardfail.2006.11.009.
 15. Tesfaye, S. Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: Evidence from magnetic resonance imaging / S. Tesfaye, D. Selvarajah, R. Gandhi [et al.] // *Pain*. 2016. № 157. P. S72-S80. doi:10.1097/j.pain.0000000000000465.
 16. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 9-й выпуск / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] // *Сахарный диабет*. 2019. №22. Приложение 1. С. 1-121.
 17. Sanders, L. J. Who was first to diagnose and report neuropathic arthropathy of the foot and ankle: Jean-Martin Charcot or Herbert William Page? /

- L. J. Sanders, M. E. Edmonds, W. J. Jeffcoate // *Diabetologia*. 2013. № 56(9). P. 1873-1877. doi:10.1007/s00125-013-2961-6.
18. Arapostathi, C. Charcot foot associated with chronic alcohol abuse / C. Arapostathi, N. Tentolouris, E. B. Jude // *BMJ Case Rep*. 2013. P. 2-4. doi:10.1136/bcr-2012-008263.
19. Grear, B. J. Charcot arthropathy of the foot and ankle associated with rheumatoid arthritis / B. J. Grear, A. Rabinovich, J. W. Brodsky // *Foot Ankle Int*. 2013. № 34(11). P. 1541-1547. doi:10.1177/1071100713500490.
20. McEwen, L. N. Prevalence and risk factors for diabetes-related foot complications in Translating Research into Action for Diabetes (TRIAD) / L. N. McEwen, K. R. Ylitalo, W. H. Herman, J. S. Wrobel // *J Diabetes Complications*. 2013. № 27(6). P. 588-592. doi:10.1016/j.jdiacomp.2013.08.003.
21. Fabrin, J. Long-term follow-up in diabetic charcot feet with spontaneous onset / J. Fabrin, K. Larsen, P. E. Holstein // *Diabetes Care*. 2000. № 23(6). P. 796-800. doi:10.2337/diacare.23.6.796.
22. Miller, D. S. Diabetic neuropathic arthropathy of feet / D. S. Miller, F. William, W.F. Lichtman. Published online, 1965. P. 530.
23. Demina, A. G. Charcot diabetic neuroosteoartropathy: review of pathology and outpatient care experience / A. G. Demina, V. B. Bregovskii, I. A. Karpova // *Cons Medicum*. 2020. № 22(4). P. 55-60. doi:10.26442/20751753.2020.4.200130.
24. Галстян, Г.Р. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутации нижних конечностей в Российской Федерации по данным Федерального регистра Больных сахарным диабетом 2013-2016 г. / Г. Р. Галстян, О. К. Викулова, М. А. Исаков [и соавт.] // *Сахарный диабет*. 2018. Т. 21. С. 170-177.
25. Дедов, И. И. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И. И. Дедов, М. В. Шестакова,

- О. К. Викулова [и др.] // *Diabetes Mellit.* 2021. № 24(3). P. 204-221. doi:10.14341/DM12759.
26. Makrilakis, K. Charcot Foot. In: Eleftheriadou I., Kokkinos A., Liatis S., Makrilakis K., Tentolouris N., Tentolouris A., editors. *Atlas Diabet. Foot.* John Wiley & Sons Ltd. 2019. P. 147–167. <https://doi.org/10.1002/9781119255314>.
27. Younis, B. Bin Charcot osteoarthropathy in type 2 diabetes persons presenting to specialist diabetes clinic at a tertiary care hospital / B. Bin Younis, A. Shahid, R. Arshad [et al.] // *BMC Endocr Disord.* 2015. № 15(1). P. 1-5. doi:10.1186/s12902-015-0023-4.
28. Sohn, M. W. Lower-extremity amputation risk after Charcot arthropathy and diabetic foot ulcer / M. W. Sohn, R. M. Stuck, M. Pinzur [et al.] // *Diabetes Care.* 2010. № 33(1). P. 98-100. doi:10.2337/dc09-1497.
29. Wukich, D. K. Comparison of Diabetic Charcot Patients with and Without Foot Wounds / D. K. Wukich, D. Sadoskas, N. J. Vaudreuil, M. Fourman // *Foot Ankle Int.* 2017. № 38(2). P. 140-148. doi:10.1177/1071100716673985.
30. Edelman, S. V. Neuro-osteoarthropathy (Charcot's joint) in diabetes mellitus following revascularization surgery. Three case reports and a review of the literature / S. V. Edelman, E. M. Kosofsky, R. A. Paul // *Arch Intern Med.* 1987. № 147(8). P. 1504-8 PMID 3632157. doi:10.4239/wjd.v2.i5.59.
31. Armstrong, D. G. Charcot's arthropathy of the foot / D. G. Armstrong, E. J. G. Peters // *J Am Podiatr Med Assoc.* 2002. № 92(7). P. 390-394. doi:10.7547/87507315-92-7-390.
32. Baker, N. Microvascular and C-fiber function in diabetic charcot neuroarthropathy and diabetic peripheral neuropathy / N. Baker, A. Green, S. Krishnan, G. Rayman // *Diabetes Care.* 2007. № 30(12). P. 3077-3079. doi:10.2337/dc07-1063.
33. Trieb K. The Charcot foot: Pathophysiology, diagnosis and classification. *Bone Jt J.* 2016. № 98-B(9). P. 1155-1159. doi:10.1302/0301-620X.98B9.37038.

34. Dinarello, C. A. Proinflammatory cytokines / C. A. Dinarello // *Chest*. 2000. № 118(2). P. 503-508. doi:10.1378/chest.118.2.503.
35. Werner, S. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines / S. Werner // *Wound Heal Process Phases Promot.* 2003. P. 73-93. doi:10.1152/physrev.2003.83.3.835.
36. Jansen, R. B. Markers of Local Inflammation and Bone Resorption in the Acute Diabetic Charcot Foot / R. B. Jansen, T. M. Christensen, J. Bülow [et al.] // *J Diabetes Res*. 2018. doi:10.1155/2018/5647981.
37. Petrova, N. L. Inflammatory and bone turnover markers in a cross-sectional and prospective study of acute Charcot osteoarthropathy / N. L. Petrova, T. K. Dew, R. L. Musto [et al.] // *Diabet Med*. 2015. № 32(2). P. 267-273. doi:10.1111/dme.12590.
38. Kloska, A. The role of genetic factors and monocyte-to-osteoclast differentiation in the pathogenesis of Charcot neuroarthropathy / A. Kloska, A. Korzon-Burakowska, M. Malinowska [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract*. 2020. P. 166. doi:10.1016/j.diabres.2020.108337.
39. Baud'huin, M. Key roles of the OPG-RANK-RANKL system in bone oncology / M. Baud'huin, L. Duplomb, C. Ruiz Velasco [et al.] // *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007. № 7(2). P. 221-232. doi:10.1586/14737140.7.2.221.
40. Sinha, S. Neuro-arthropathy (Charcot joints) in diabetes mellitus (clinical study of 101 cases) / S. Sinha, C. S. Munichoodappa, G. P. Kozak // *Medicine (Baltimore)*. 1972. № 51(3). P. 191-210. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5021769>.
41. Молитвословова, Н. А. Взаимосвязь дистальной диабетической полинейропатии с показателями минеральной плотности костей стоп у пациентов с сахарным диабетом / Н. А. Молитвословова, Т.О. Чернова, М. В. Ярославцева, Г. Р. Галстян // *Остеопороз и остеопатии*. 2013. № 1. P. 14-17.
42. Jansen, R. B. Bone mineral density and markers of bone turnover and inflammation in diabetes patients with or without a Charcot foot: An 8.5-year

- prospective case-control study / R. B. Jansen, T. M. Christensen, J. Bülow [et al.] // *J Diabetes Complications*. 2018. № 32(2). P. 164-170. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.11.004.
43. Petrova, N. L. Inhibition of tnf- α reverses the pathological resorption pit profile of osteoclasts from patients with acute charcot osteoarthropathy / N. L. Petrova, P. K. Petrov, M. E. Edmonds, C. M. Shanahan // *J Diabetes Res*. 2015. doi:10.1155/2015/917945.
44. Ndip, A. The RANKL/RANK/OPG signaling pathway mediates medial arterial calcification in diabetic charcot neuroarthropathy / A. Ndip, A. Williams, E. B. Jude [et al.] // *Diabetes*. 2011. № 60(8). P. 2187-2196. doi:10.2337/db10-1220.
45. Bruhn-Olszewska, B. Prevalence of polymorphisms in OPG, RANKL and RANK as potential markers for Charcot arthropathy development / B. Bruhn-Olszewska, A. Korzon-Burakowska, G. Węgrzyn, J. Jakóbkiewicz-Banecka // *Sci Rep*. 2017. № 7(1). P. 1-9. doi:10.1038/s41598-017-00563-4.
46. Petrova, N. L. Neuropathy and the vascular-bone axis in diabetes: Lessons from Charcot osteoarthropathy / N. L. Petrova, C. M. Shanahan // *Osteoporos Int*. 2014. № 25(4). P. 1197-1207. doi:10.1007/s00198-013-2511-6.
47. Korzon-Burakowska, A. Osteoprotegerin gene polymorphism in diabetic Charcot neuroarthropathy / A. Korzon-Burakowska, J. Jakóbkiewicz-Banecka, A. Fiedosiuk [et al.] // *Diabet Med*. 2012. № 29(6). P. 771-775. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03442.x.
48. Wautier, J. L. Protein glycation: A firm link to endothelial cell dysfunction / J. L. Wautier, A. M. Schmidt // *Circ Res*. 2004. № 95(3). P. 233-238. doi:10.1161/01.RES.0000137876.28454.64.
49. Nagai, R. The ligand activity of AGE-proteins to scavenger receptors is dependent on their rate of modification by AGEs / R. Nagai, Y. Fujiwara, K. Mera [et al.] // *Mol Nutr Food Res*. 2007. № 51(4). P. 462-467. doi:10.1002/mnfr.200600255.
50. Diallo, A. M. Association Between the Tissue and Circulating Advanced

- Glycation End-Products and the Micro- and Macrovascular Complications in Type 1 Diabetes: The DIABAGE Study / A. M. Diallo, S. Jaisson, R. Barriquand [et al.] // *Diabetes Ther.* 2022. № 13(8). P. 1531-1546. doi:10.1007/s13300-022-01285-1.
51. Farhan, S.S. Advanced glycation end products (AGEs) and their soluble receptors (sRAGE) as early predictors of reno-vascular complications in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus / S. S. Farhan, S. A. Hussain // *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2019. № 13(4). P. 2457-2461. doi:10.1016/j.dsx.2019.06.019.
 52. Ott, C. Role of advanced glycation end products in cellular signaling / C. Ott, K. Jacobs, E. Haucke [et al.] // *Redox Biol.* 2014. № 2(1). P. 411-429. doi:10.1016/j.redox.2013.12.016.
 53. Perrone, A. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects / A. Perrone, A. Giovino, J. Benny, F. Martinelli // *Oxid Med Cell Longev.* 2020. doi:10.1155/2020/3818196.
 54. Ziemann, S. J. Advanced glycation endproduct crosslinking in the cardiovascular system: Potential therapeutic target for cardiovascular disease / S. J. Ziemann, D. A. Kass // *Drugs.* 2004. № 64(5). P. 459-470. doi:10.2165/00003495-200464050-00001.
 55. Bidasee, K. R. Diabetes Increases Formation of Advanced Glycation End Products on Sarco(endo)plasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase / K. R. Bidasee, Y. Zhang, C. H. Shao [et al.] // *Diabetes.* 2004. № 53(2). P. 463-473. doi:10.2337/diabetes.53.2.463.
 56. Yan, S. F. The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and cardiovascular disease / S. F. Yan, R. Ramasamy, A. M. Schmidt // *Expert Rev Mol Med.* 2009. № 11. P. 1-13. doi:10.1017/S146239940900101X.
 57. Potekhina, Y. Collagen Structure and Function / Y. Potekhina // *Russ Osteopath J.* 2016. № (1-2). P. 87-99. doi:10.32885/2220-0975-2016-1-2-87-99.

58. Bishop, J. E. Increased collagen synthesis and decreased collagen degradation in right ventricular hypertrophy induced by pressure overload / J. E. Bishop, S. Rhodes, G. J. Laurent [et al.] // *Cardiovasc Res*. 1994. № 28(10). P. 1581-1585. doi:10.1093/cvr/28.10.1581.
59. Saito, M. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats / M. Saito, K. Fujii, Y. Mori, K. Marumo // *Osteoporos Int*. 2006. № 17(10). P. 1514-1523. doi:10.1007/s00198-006-0155-5.
60. Shiraki, M. The synergistic effect of bone mineral density and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) on fractures / M. Shiraki, T. Urano, T. Kuroda [et al.] // *J Bone Miner Metab*. 2008. № 26(6). P. 595-602. doi:10.1007/s00774-008-0878-9.
61. Tanaka, K. I. Effects of high glucose and advanced glycation end products on the expressions of sclerostin and RANKL as well as apoptosis in osteocyte-like MLO-Y4-A2 cells / K. I. Tanaka, T. Yamaguchi, I. Kanazawa, T. Sugimoto // *Biochem Biophys Res Commun*. 2015. № 461(2). P. 193-199. doi:10.1016/j.bbrc.2015.02.091.
62. Karim, L. Differences in non-enzymatic glycation and collagen cross-links between human cortical and cancellous bone / L. Karim, S. Y. Tang, G. E. Sroga, D. Vashishth // *Osteoporos Int*. 2013. № 24(9). P. 2441-2447. doi:10.1007/s00198-013-2319-4.
63. Schwartz, A. V. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes / A. V. Schwartz, P. Garnero, T. A. Hillier [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. 2009. № 94(7). P. 2380-2386. doi:10.1210/jc.2008-2498.
64. Shiraki, M. Nonenzymatic collagen cross-links induced by glycoxidation (pentosidine) predicts vertebral fractures / M. Shiraki, T. Kuroda, S. Tanaka [et al.] // *J Bone Miner Metab*. 2008. № 26(1). P. 93-100. doi:10.1007/s00774-007-0784-6.
65. Farlay, D. Nonenzymatic Glycation and Degree of Mineralization Are Higher in Bone from Fractured Patients with Type 1 Diabetes Mellitus / D. Farlay,

- L. A. G Armas, E. Gineyts [et al.] // *J Bone Miner Res.* 2016. № 31(1). P. 190-195. doi:10.1002/jbmr.2607.
66. Kanazawa, I. Interaction between bone and glucose metabolism / I. Kanazawa // *Endocr J.* 2017. № 64(11). P. 1043-1053. doi:10.1507/endocrj.EJ17-0323.
67. Schmidt, A. M. The biology of the receptor for advanced glycation end products and its ligands / A. M. Schmidt, Du S. Yan, S. F. Yan, D. M. Stern // *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2000. № 1498(2-3). P. 99-111. doi:10.1016/S0167-4889(00)00087-2.
68. Schara, K. A study of extracellular vesicle concentration in active diabetic Charcot neuroarthropathy / K. Schara, R. Štukelj, J. L. Krek [et al.] // *Eur J Pharm Sci.* 2017;98:58-63. doi:10.1016/j.ejps.2016.09.009.
69. Sanajou, D. AGE-RAGE axis blockade in diabetic nephropathy: Current status and future directions / D. Sanajou, A. Ghorbani Haghjo, H. Argani, S. Aslani // *Eur J Pharmacol.* 2018. № 833. P. 158-164. doi:10.1016/j.ejphar.2018.06.001.
70. Goldin, A. Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury / A. Goldin, J. A. Beckman, A. M. Schmidt, M. A. Creager // *Circulation.* 2006. № 114(6). PP. 597-605. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854.
71. Saremi, A. Advanced glycation end products, oxidation products, and the extent of atherosclerosis during the VA diabetes trial and follow-up study / A. Saremi, S. Howell, D. C. Schwenke [et al.] // *Diabetes Care.* 2017. № 40(4). P. 591-598. doi:10.2337/dc16-1875.
72. Wautier, J. L. Advanced glycation end products (AGEs) on the surface of diabetic erythrocytes bind to the vessel wall via a specific receptor inducing oxidant stress in the vasculature: A link between surface-associated AGEs and diabetic complications / J. L. Wautier, M. P. Wautier, A. M. Schmidt [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994. № 91(16). P. 7742-7746. doi:10.1073/pnas.91.16.7742.
73. Nilforoushan, D. Nitric oxide enhances osteoclastogenesis possibly by

- mediating cell fusion / D. Nilforoushan, A. Gramoun, M. Glogauer, M. F. Manolson // *Nitric Oxide - Biol Chem.* 2009. № 21(1). P. 27-36. doi:10.1016/j.niox.2009.04.002.
74. Fishman, S. L. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: A review / S. L. Fishman, H. Sonmez, C. Basman [et al.] // *Mol Med.* 2018. № 24(1). P. 1-12. doi:10.1186/s10020-018-0060-3.
75. Hegab Z. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease / Z. Hegab // *World J Cardiol.* 2012. № 4(4). P. 90. doi:10.4330/wjc.v4.i4.90.
76. Stirban, A. Vascular effects of advanced glycation endproducts: Clinical effects and molecular mechanisms / A. Stirban, T. Gawlowski, M. Roden // *Mol Metab.* 2014. №3 (2). P. 94-108. doi:10.1016/j.molmet.2013.11.006.
77. Kopytek, M. Accumulation of advanced glycation end products (AGEs) is associated with the severity of aortic stenosis in patients with concomitant type 2 diabetes / M. Kopytek, P. Mazur, A. Undas [et al.] // *Cardiovasc Diabetol.* 2020. № 19(1). P. 1-12. doi:10.1186/s12933-020-01068-7.
78. Evans, J. L. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: A unifying hypothesis of type 2 diabetes / J. L. Evans, I. D. Goldfine, B. A. Maddux, G. M. Grodsky // *Endocr Rev.* 2002. № 23(5). P. 599-622. doi:10.1210/er.2001-0039.
79. Rabbani, N. Glyoxalase 1 modulation in obesity and diabetes / N. Rabbani, P. J. Thornalley // *Antioxidants Redox Signal.* 2019. № 30(3). P. 354-374. doi:10.1089/ars.2017.7424.
80. Giacco, F. Knockdown of glyoxalase 1 mimics diabetic nephropathy in nondiabetic mice / F. Giacco, X. Du, V. D. D'Agati [et al.] // *Diabetes.* 2014. № 63(1). P. 291-299. doi:10.2337/db13-0316.
81. Nishad, R. Advanced-Glycation End-Products Induce Podocyte Injury and Contribute to Proteinuria / R. Nishad, V. Tahaseen, R. Kavvuri [et al.] // *Front Med.* 2021. № 8. P. 1-11. doi:10.3389/fmed.2021.685447.
82. Thomas, M. C. Relationship between levels of advanced glycation end

- products and their soluble receptor and adverse outcomes in adults with type 2 diabetes / M. C. Thomas, M. Woodward, B. Neal [et al.] // *Diabetes Care*. 2015. № 38(10). P. 1891-1897. doi:10.2337/dc15-0925.
83. Shimoike T, Inoguchi T, Umeda F. The meaning of serum levels of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy / T. Shimoike, T. Inoguchi, F. Umeda [et al.] // *Metabolism*. 2000. № 49(8). P. 1030-1035. doi:10.1053/meta.2000.7738.
84. Takayanagi, Y. Evaluation of relevance between advanced glycation end products and diabetic retinopathy stages using skin autofluorescence / Y. Takayanagi, M. Yamanaka, J. Fujihara [et al.] // *Antioxidants*. 2020. № 9(11). P. 1-12. doi:10.3390/antiox9111100.
85. Hirano, T. Correlation between diabetic retinopathy severity and elevated skin autofluorescence as a marker of advanced glycation end-product accumulation in type 2 diabetic patients / T. Hirano, Y. Iesato, Y. Toriyama [et al.] // *J Diabetes Complications*. 2014. № 28(5). P. 729-734. doi:10.1016/j.jdiacomp.2014.03.003.
86. Ng, Z. X. Soluble receptor for advanced glycation end-product (sRAGE)/pentosidine ratio: A potential risk factor determinant for type 2 diabetic retinopathy / Z. X. Ng, K. H. Chua, T. Iqbal, U. R. Kuppusamy // *Int J Mol Sci*. 2013. № 14(4). P. 7480-7491. doi:10.3390/ijms14047480.
87. Thornalley, P. J. Glycation in diabetic neuropathy: Characteristics, consequences, causes, and therapeutic options / P. J. Thornalley // *Int Rev Neurobiol*. 2002. № 50. P. 37-57. doi:10.1016/s0074-7742(02)50072-6.
88. Zhao, X. W. Correlation between the accumulation of skin glycosylation end products and the development of type 2 diabetic peripheral neuropathy / X. W. Zhao, W. X. Yue, S. W. Zhang, Q. Chen // *BMC Endocr Disord*. 2022. № 22(1). P. 1-13. doi:10.1186/s12902-022-00997-6.
89. Velho, G. Plasma copeptin, kidney outcomes, ischemic heart disease, and all-cause mortality in people with long-standing type 1 diabetes / G. Velho, R. El Boustany, G. Lefèvre [et al.] // *Diabetes Care*. 2016. № 39(12). P. 2288-

2295. doi:10.2337/dc16-1003.
90. Velho, G. Plasma copeptin, kidney disease, and risk for cardiovascular morbidity and mortality in two cohorts of type 2 diabetes / G. Velho, S. Ragot, R. El Boustany [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. 2018. № 17(1). P. 1-10. doi:10.1186/s12933-018-0753-5.
 91. Greisenegger, S. Copeptin and Long-Term Risk of Recurrent Vascular Events after Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke: Population-Based Study / S. Greisenegger, H. C. Segal, A. I. Burgess [et al.] // *Stroke*. 2015. № 46(11). P. 3117-3123. doi:10.1161/STROKEAHA.115.011021.
 92. Schill, F. Copeptin as a marker of atherosclerosis and arteriosclerosis / F. Schill, M. Persson, G. Engström [et al.] // *Atherosclerosis*. 2021. № 338. P. 64-68. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.10.012.
 93. Kamber, F. Peri-operative copeptin concentrations and their association with myocardial injury after vascular surgery A prospective observational cohort study / F. Kamber, E. Mauermann, E. Seeberger [et al.] // *Eur J Anaesthesiol*. 2018. № 35(9). P. 682-690. doi:10.1097/EJA.0000000000000815.
 94. Wannamethee, S. G. Copeptin and the risk of incident stroke, CHD and cardiovascular mortality in older men with and without diabetes: The British Regional Heart Study / S. G. Wannamethee, P. Welsh, L. Lennon [et al.] // *Diabetologia*. 2016. № 59(9). P. 1904-1912. doi:10.1007/s00125-016-4011-7
 95. Tasevska, I. Copeptin predicts coronary artery disease cardiovascular and total mortality / I. Tasevska, S. Enhörning, M. Persson [et al.] // *Heart*. 2016. № 102(2). P. 127-132. doi:10.1136/heartjnl-2015-308183.
 96. Potier, L. Plasma copeptin and risk of lower-extremity amputation in type 1 and type 2 diabetes / L. Potier, R. Roussel, M. Marre [et al.] // *Diabetes Care*. 2019. № 42(12). P. 2290-2297. doi:10.2337/dc19-1062.
 97. Tabur, S. Is calprotectin a novel biomarker of neuroinflammation in diabetic peripheral neuropathy? / S. Tabur, H. Korkmaz, M. Ozkaya [et al.] // *Diabetol Metab Syndr*. 2015. № 7(1). P. 1-7. doi:10.1186/s13098-015-0030-7.
 98. Roskopf, A. B. The Charcot foot: a pictorial review / A. B. Roskopf,

- C. Loupatatzis, C. W. A. Pffirmann [et al.] // *Insights Imaging*. 2019. № 10(1). P. 1-13. doi:10.1186/s13244-019-0768-9.
99. Meijer, J. W. G. Neuropathy Scoring System / J. W. G. Meijer, A. J. Smit, E. V. Sonderen [et al.] // Published online, 2002. P. 962-965.
100. Tesfaye, S. Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments / S. Tesfaye, A. J. M Boulton, P. J. Dyck [et al.] // *Diabetes Care*. 2010. № 33(10). P. 2285-2293. doi:10.2337/dc10-1303.
101. Feldman, E. L. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy / E. L. Feldman, M. J. Stevens, P. K. Thomas [et al.] // *Diabetes Care* 1994. № 17(11). P. 1281-1289. doi:https://doi.org/10.2337/diacare.17.11.1281.
102. Devigili, G. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: From symptoms to neuropathology / G. Devigili, V. Tugnoli, P. Penza [et al.] // *Brain*. 2008. № 131(7). P. 1912-1925. doi:10.1093/brain/awn093.
103. Dallimore, S. M. Infrared dermal thermometry is highly reliable in the assessment of patients with Charcot neuroarthropathy / S. M. Dallimore, N. Puli, D. Kim, M. R. Kaminski // *J Foot Ankle Res*. 2020. № 13(1). P. 1-11. doi:10.1186/s13047-020-00421-z.
104. Sandrow, R. E. The use of thermography in the early diagnosis of neuropathic arthropathy in the feet of diabetics / R. E. Sandrow, J. S. Torg, M. S. Lapayowker, E. J. Resnick // *Clin Orthop Relat Res*. 1972. № 88. P. 31-33. doi:10.1097/00003086-197210000-00004.
105. Armstrong, D. G. The natural history of acute Charcot's arthropathy in a diabetic foot specialty clinic / D. G. Armstrong, W. F. Todd, L. A. Lavery [et al.] // *Diabet Med*. 1997. № 14(5). P. 357-363. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199705)14:5<357::AID-DIA341>3.0.CO;2-8.
106. Etiology, T. Acute Charcot's Arthropathy of the Foot and Ankle / T. Etiology, N. Osteoarthropathy, J. Charcot [et al.] // *Physical Therapy*. 1998. № 78(1).

- P. 74-80. doi:10.1093/ptj/78.1.74.
107. Rosenbaum, A. J. Classifications in Brief: Eichenholtz Classification of Charcot Arthropathy / A. J. Rosenbaum, J. A. DiPrea // *Clin Orthop Relat Res.* 2015. № 473(3). P. 1168-1171. doi:10.1007/s11999-014-4059-y.
 108. Shibata, T. The results of arthrodesis of the ankle for leprotic neuroarthropathy / T. Shibata, K. Tada, C. Hashizume // *J Bone Joint Surg Am.* 1990. V. 72. P. 749-756.
 109. Johnson, J. O. Charcot neuroarthropathy of the foot and ankle / J. O. Johnson // *JBJS.* 1998. V. 80.
 110. Горельшева, В. А. Клинико-рентгенологическая характеристика мягких тканей нижних конечностей у больных сахарным диабетом / В. А. Горельшева, А. И. Бухман, О. М. Смирнова // *Проблемы эндокринологии.* 1989. № 6. С. 15-20.
 111. Chantelau, E. A. Is the Eichenholtz classification still valid for the diabetic Charcot foot? / E. A. Chantelau, G. Grützner // *Swiss Med Wkly.* 2014. № 144. P. 1-6. doi:10.4414/smw.2014.13948.
 112. Schmidt-Bleek, K. Inflammatory phase of bone healing initiates the regenerative healing cascade / K. Schmidt-Bleek, H. Schell, N. Schulz [et al.] // *Cell Tissue Res.* 2012. № 347(3). P. 567-573. doi:10.1007/s00441-011-1205-7.
 113. Zampa, V. Role of Dynamic MRI in the follow-up of acute Charcot foot in patients with diabetes mellitus / V. Zampa, I. Bargellini, L. Rizzo [et al.] // *Skeletal Radiol.* 2011. № 40(8). P. 991-999. doi:10.1007/s00256-010-1092-0.
 114. Thorning, C. Midfoot and hindfoot bone marrow edema identified by magnetic resonance imaging in feet of subjects with diabetes and neuropathic ulceration is common but of unknown clinical significance / C. Thorning, W. M. W. Gedroyc, P. A. Tyler [et al.] // *Diabetes Care.* 2010. № 33(7). P. 1602-1603. doi:10.2337/dc10-0037.
 115. Larcos, G. Diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetic patients: Value of ¹¹¹In-leukocyte scintigraphy / G. Larcos, M. L. Brown, R. T. Sutton // *Am J*

- Roentgenol. 1991. № 157(3). P. 527-531. doi:10.2214/ajr.157.3.1872240.
116. Basu, S. Imaging of lower extremity artery atherosclerosis in diabetic foot: FDG-PET imaging and histopathological correlates / S. Basu, H. Zhuang, A. Alavi // Clin Nucl Med. 2007. № 32(7). P. 567-568. doi:10.1097/RLU.0b013e3180646ac0.
 117. Hopfner, S. Preoperative imaging of Charcot neuroarthropathy in diabetic patients: Comparison of ring pet, hybrid pet, and magnetic resonance imaging / S. Hopfner, C. Krolak, S. Kessler [et al.] // Foot Ankle Int. 2004. № 25(12). P. 890-895.
 118. Pickwell, K. M. F-18 FDG PET / CT Scanning in Charcot Disease / K. M. Pickwell, M. J. Van Kroonenburgh, R. E. Weijers [et al.]. 2011. № 36(1). P. 8-10.
 119. Bem, R. Role of quantitative bone scanning in the assessment of bone turnover in patients with Charcot foot / R. Bem, A. Jirkovská, M. Dubský [et al.] // Diabetes Care. 2010. № 33(2). P. 348-349. doi:10.2337/dc09-0950.
 120. Lachin, J. M. Update on cardiovascular outcomes at 30 years of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study / J. M. Lachin, T. J. Orchard, D. M. Nathan // Diabetes Care. 2014. № 37(1). P. 39-43. doi:10.2337/dc13-2116.
 121. Jenkins, D. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus / D. Jenkins, T. Wolever, A. V. Rao [et al.] // N Engl J Med. 1993. № 329(1). P. 21-26.
<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/329/14/977%5Cnhttp://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199309303291401>.
 122. Patel, A. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial / A. Patel // Lancet. 2007. № 370(9590). P. 829-840. doi:10.1016/S0140-6736(07)61303-8.

123. Wright, A. D. Medical management of diabetic retinopathy: Fenofibrate and ACCORD Eye studies / A. D. Wright, P. M. Dodson // *Eye*. 2011. № 25(7). P. 843-849. doi:10.1038/eye.2011.62.
124. Bash, L. D. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / L. D. Bash, E. Selvin, M. Steffes [et al.] // *Arch Intern Med*. 2008. № 168(22). P. 2440-2447. doi:10.1001/archinte.168.22.2440.
125. Nuha, ElSayedl A. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2023 / Nuha A. ElSayed, A. Grazia [et al.] // *Diabetes Care*. 2023. № 46. P. S41–S48.
126. Дедов, И. И. Сахарный диабет 2-го типа у взрослых / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] // *Сахарный диабет*. 2020. № 23(2S). С. 4-102.
127. Удовиченко, О. В. Эффективность иммобилизирующих разгрузочных повязок Total Contact Cast: обзор зарубежных рандомизированных клинических исследований и собственные данные / О. В. Удовиченко, Е. В. Бублик, Н. В. Максимова [и др.] // *Сахарный Диабет*. 2010. № 13(2). С. 50-55.
128. Caravaggi, C. Off-Loading Cast Versus Removable Pneumatic Cast (AircastXP Diabetic Walker) in the Treatment of Neuropathic / C. Caravaggi, A. Sganzaroli, M. Fabbi [et al.] // *Diabetes*. 2007. № 30(10). P. 2577-2578. doi:10.2337/dc07-0990.A.
129. Pinzur, M. Surgical versus accommodative treatment for charcot arthropathy of the midfoot / M. Pinzur // *Foot Ankle Int*. 2004. № 25(8). P. 545-549. doi:10.1177/107110070402500806.
130. Pakarinen, T. K. Charcot arthropathy of the diabetic foot. Current concepts and review of 36 cases / T. K. Pakarinen, H. J. Laine, S. E. Honkonen [et al.] // *Scand J Surg*. 2002. № 91(2). P. 195-201. doi:10.1177/145749690209100212.
131. Галстян Г. Р. Клинические рекомендации по диагностике и лечению

- синдрома диабетической стопы / Г. Р. Галстян, А. Ю. Токмакова, Д. Н. Егорова [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченка. 2015. № 2(3). С. 63-68. <https://doi.org/10.17650/2408-9613-2015-2-3-63-83>.
132. Pitocco, D. Six-month treatment with alendronate in acute charcot neuroarthropathy: A randomized controlled trial / D. Pitocco, V. Ruotolo, S. Caputo [et al.] // *Diabetes Care*. 2005. № 28(5). P. 1214-1215. doi:10.2337/diacare.28.5.1214.
133. Jude, E. B. Bisphosphonates in the treatment of charcot neuroarthropathy: A double-blind randomised controlled trial / E. B. Jude, P. L. Selby, J. Burgess [et al.] // *Diabetologia*. 2001. № 44(11). P. 2032-2037. doi:10.1007/s001250100008.
134. Bem, R. Intranasal calcitonin in the treatment of acute charcot neuroosteoarthropathy: A randomized controlled trial / R. Bem, A. Jirkovská, V. Fejfarová [et al.] // *Diabetes Care*. 2006. № 29(6). P. 1392-1394. doi:10.2337/dc06-0376.
135. Carvès, S. Denosumab in active Charcot neuro-osteoarthropathy of the foot / S. Carvès, M. Bourgeon-Ghittori, J. Henry [et al.] // *Jt Bone Spine*. 2021. № 88(6). doi:10.1016/j.jbspin.2021.105241.
136. Wukich, D. K. Guidelines on the diagnosis and treatment of active Charcot neuro-osteoarthropathy in persons with diabetes mellitus (IWGDF 2023) / D. K. Wukich, N. C. Schaper, C. Gooday [et al.] // *Diabetes Metab Res Rev*. 2023. doi:10.1002/dmrr.3653.
137. Milne, T. E. Developing an evidence-based clinical pathway for the assessment, diagnosis and management of acute Charcot Neuro-Arthropathy: A systematic review / T. E. Milne, J. R. Rogers, E. M. Kinnear [et al.] // *J Foot Ankle Res*. 2013. № 6(1). P. 1-12. doi:10.1186/1757-1146-6-30.
138. Павлюченко, С. В. Современные подходы к хирургическому лечению нейроостеоартропатии шарко (обзор литературы) / С. В. Павлюченко, А. И. Жданов, И. В. Орлова // *Травматология и ортопедия России*. 2016.

- № 22(2). C. 114-123.
139. Busse, J. W. Use of both short musculoskeletal function assessment questionnaire and short form-36 among tibial-fracture patients was redundant / J. W. Busse, M. Bhandari, G. H. Guyatt [et al.] // *J Clin Epidemiol*. 2009. № 62(11). P. 1210-1217. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.01.014.
 140. Kroin, E. Improvement in Quality of Life Following Operative Correction of Midtarsal Charcot Foot Deformity / E. Kroin, E. O. Chaharbakhshi, A. Schiff [et al.] // *Foot Ankle Int*. 2018. № 39(7). P. 808-811. doi:10.1177/1071100718762138.
 141. Jeffcoate, W. J. Charcot neuro-osteoarthropathy / W. J. Jeffcoate // *Diabetes/Metabolism Res Rev*. 2008. 24(S1). P. S62–S65. doi:10.1002/dmrr837.
 142. Lee, J. Advanced Glycation End Products and Their Effect on Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus / J. Lee, J. S. Yun, S. H. Ko // *Nutrients*. 2022. № 14(15). P. 1-13. doi:10.3390/nu14153086.
 143. Singh, V. P. Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications / J. Lee, J. S. Yun, S. H. Ko // *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*. 2014. № 18(1). P. 1. doi:10.4196/kjpp.2014.18.1.1.
 144. Jiang, J. Advanced Glycation End Products, Bone Health, and Diabetes Mellitus / J. Jiang, C. Zhao, T. Han [et al.] // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2022. № 130(10). P. 671-677. doi:10.1055/a-1861-2388.
 145. Yamagishi S. I. Advanced Glycation End Products: A Molecular Target for Vascular Complications in Diabetes / S. I. Yamagishi, N. Nakamura, M. Suematsu [et al.] // *Mol Med*. 2015. № 21. P. S32-S40. doi:10.2119/molmed.2015.00067.
 146. Sartore, G. Long-term HbA1c variability and macro-/micro-vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis update / G. Sartore, E. Ragazzi, R. Caprino, A. Lapolla // *Acta Diabetol*. 2023. P. 721-738. doi:10.1007/s00592-023-02037-8.
 147. Hricik, D. E. Effects of kidney or kidney-pancreas transplantation on plasma

- pentosidine / D. E. Hricik, J. A. Schulak, D. R. Sell [et al.] // *Kidney Int.* 1993. № 43(2). P. 398-403. doi:10.1038/ki.1993.58.
148. Miyata, T. Accumulation of albumin-linked and free-form pentosidine in the circulation of uremic patients with end-stage renal failure: renal implications in the pathophysiology of pentosidine / T. Miyata, Y. Ueda, T Shinzato [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* 1996. № 7(8). P. 1198-206.
149. Škrha J, Šoupal J, Loni Ekali G, et al. Skin autofluorescence relates to soluble receptor for advanced glycation end-products and albuminuria in diabetes mellitus / J. Škrha, J. Šoupal, G. Loni Ekali [et al.] // *J Diabetes Res.* 2013. doi:10.1155/2013/650694.
150. Petrova, N. Acute Charcot neuro-osteoarthropathy / N. Petrova, M. Edmonds // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* 2016. № 32. P. 281-286. doi:10.1002/dmrr.2734. doi:10.1002/dmrr.
151. Stacey, M. J. Copeptin reflects physiological strain during thermal stress / M. J. Stacey, S. K. Delves, S.E. Britland [et al.] // *Eur J Appl Physiol.* 2018. № 118(1). P. 75-84. doi:10.1007/s00421-017-3740-8.
152. Ponte, B. Copeptin is associated with kidney length, renal function, and prevalence of simple cysts in a population-based study / B. Ponte, M. Pruijm, D. Ackermann [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* 2015. № 26(6). P. 1415-1425. doi:10.1681/ASN.2014030260.
153. Roussel, R. Plasma Copeptin and Decline in Renal Function in a Cohort from the Community: The Prospective D.E.S.I.R. Study / R. Roussel, N. Matallah, N. Bouby [et al.] // *Am J Nephrol.* 2015. № 42(2). P. 107-114. doi:10.1159/000439061.
154. Pikkemaat, M. Association between copeptin and declining glomerular filtration rate in people with newly diagnosed diabetes. the Skaraborg Diabetes Register / M. Pikkemaat, O. Melander, K. Bengtsson Boström // *J Diabetes Complications.* 2015. № 29(8). P. 1062-1065. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.07.006.
155. Velho G, Bouby N, Hadjadj S, et al. Plasma copeptin and renal outcomes in

- patients with type 2 diabetes and albuminuria / G. Velho, N. Bouby, S. Hadjadj [et al.] // *Diabetes Care*. 2013. № 36(11). P. 3639-3645. doi:10.2337/dc13-0683.
156. Fleischli, J. E. Dorsiflexion metatarsal osteotomy for treatment of recalcitrant diabetic neuropathic ulcers / J. E. Fleischli, R. B. Anderson, W. H. Davis, G. M. Kiebzak // *Foot Ankle Int*. 1999. № 20(2). P. 80-85. doi:10.1177/107110079902000203.
157. Tamir, E. Percutaneous tenotomy for the treatment of diabetic toe ulcers / E. Tamir, M. Vigler, E. Avisar, A. S. Finestone // *Foot Ankle Int*. 2014. № 35(1). P. 38-43. doi:10.1177/1071100713509604.
158. Kalantar Motamedi A. Comparison of Metatarsal Head Resection Versus Conservative Care in Treatment of Neuropathic Diabetic Foot Ulcers / A. Kalantar Motamedi, M. Ansari // *J Foot Ankle Surg*. 2017. № 56(3). P. 428-433. doi:10.1053/j.jfas.2016.11.019.
159. Pinzur, M. S. Deformity and Clinical Outcomes Following Operative Correction of Charcot Foot: A New Classification With Implications for Treatment / M. S. Pinzur, A. P. Schiff // *Foot Ankle Int*. 2018. № 39(3). P. 265-270. doi:10.1177/1071100717742371.
160. Kroin, E. Functional Impairment of Patients Undergoing Surgical Correction for Charcot Foot Arthropathy / E. Kroin, A. Schiff, M. S. Pinzur [et al.] // *Foot Ankle Int*. 2017. № 38(7). P. 705-709. doi:10.1177/1071100717701233.
161. McGregor, P. C. Quality of Life Improvement Following Reconstruction of Midtarsal Charcot Foot Deformity: A Five Year Follow-Up / P. C. McGregor, M. M. Lyons, M. S. Pinzur [et al.] // *Iowa Orthop J*. 2022. № 42(1). P. 109-112.
162. Eschler, A. Late corrective arthrodesis in nonplantigrade diabetic charcot midfoot disease is associated with high complication and reoperation rates / A. Eschler, G. Gradl, A. Wussow, T. Mittlmeier // *J Diabetes Res*. 2015. doi:10.1155/2015/246792.
163. Finkler, E. S. Pin tract infection following correction of charcot foot with static

circular fixation / E. S. Finkler, C. Kasia, E. Kroin [et al.] // Foot Ankle Int.
2015. № 36(11). P. 1310-1315. doi:10.1177/1071100715593476.