

РОЛЬ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ПЕРСИСТЕНЦИИ АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИЕЙ



© Е.Л. Зайцева*, М.М. Каландия, А.Ю. Токмакова, Н.М. Малышева, Л.В. Никанкина, Г.Р. Галстян

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП, стопа Шарко) — относительно редкое осложнение сахарного диабета (СД), которое может привести не только к нарушению опорной функции нижней конечности у таких пациентов, но и к высокой ампутации. ДНОАП характеризуется персистирующим асептическим воспалением костных структур стопы, что создает значительные трудности в планировании лечебных мероприятий. В медицинской литературе имеются данные, демонстрирующие роль отдельных цитокинов и нейрогуморальных факторов в пролонгации воспалительного процесса при диабете, однако исследований, определяющих значимые маркеры асептического воспаления при ДНОАП, на данный момент крайне мало.

ЦЕЛЬ. Изучить влияние нейрогуморальных факторов и конечных продуктов гликирования на активность асептического воспалительного процесса в костных структурах стопы у лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и ДНОАП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 88 больных с СД2 (45 мужчин, 43 женщины). Группу 1 составили пациенты с СД 2 типа (СД2) и неактивной стадией ДНОАП (n=43), группу 2 (n=45) — лица с СД2 и дистальной диабетической нейропатией без костно-суставной патологии. Диагноз диабетической нейропатии основывался на анализе клинической картины и показателей периферической чувствительности. Диагностика ДНОАП и определение ее стадии базировались на клинических данных, результатах инфракрасной термометрии и лучевых методов исследования костных структур стопы. Пациентам проведены общеклинические исследования, рентгенография стопы, МРТ стопы, определение С-реактивного белка (СРБ), кальпротектина, копейтина, глутатионпероксидазы 1 (GP1).

РЕЗУЛЬТАТЫ. По результатам осмотра и пальпации стоп, а также анализа градиента температур кожи пораженной и контралатеральной конечностей (инфракрасная термометрия) выявлялась ДНОАП и определялась стадия данного осложнения. Диагноз хронической стадии ДНОАП подтверждался результатами МРТ и клинической картиной (отсутствие разницы температур кожи на симметричных участках стоп). По результатам лабораторного анализа выявлены статистически значимые различия в значениях копейтина: в группе 1 — 0,232 нг/мл [0,147; 0,342], в группе 2 — 0,115 [0,065; 0,203] нг/мл ($p < 0,05$) и СРБ: в группе 1 — 7,113 мг/л [2,453; 16,505], в группе 2 — 2,187 мг/л [1,131; 5,567] ($p < 0,05$), показатели лейкоцитов в группах достоверно не различались: группа 1 — 7,86 [6,40; 9,00] 10^9 , группа 2 — 7,00 [6,00; 8,15] 10^9 ($p > 0,05$). Отмечена тенденция к повышению уровней кальпротектина и GP1 в группе ДНОАП, однако различия не были значимыми. Так, кальпротектина в группе 1 — 1,948 [1,229; 2,969] мкг/мл, в группе 2 — 1,692 [1,16; 2,514] мкг/мл и GP1 в группе 1 — 24,72 нг/мл [20,1; 31,82], в группе 2 — 22,98 [18,94; 31,2] нг/мл.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В проведенном исследовании получены статистически значимые различия в уровнях копейтина и СРБ: у пациентов с ДНОАП их значения были значимо выше, что свидетельствует о персистенции асептического воспалительного процесса в костной ткани пациентов даже в хронической стадии осложнения. Эти данные могут оказать помощь в принятии решения об использовании того или иного метода разгрузки пораженных суставов, что окажет влияние на клинический прогноз. Исследование нейрогуморальных маркеров артропатии в сыворотке крови пациентов с СД2 проводится впервые, в связи с чем сопоставление с результатами других авторов затруднительно. Можно предположить, что копейтин и СРБ являются значимыми маркерами сохраняющегося воспаления костно-суставных структур стопы при ДНОАП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; полинейропатия; диабетическая нейроостеоартропатия; асептическое воспаление; нейрогуморальные маркеры

THE ROLE OF NEUROHUMORAL FACTORS IN THE PERSISTENCE OF ASEPTIC BONE INFLAMMATION IN PATIENTS WITH DIABETIC NEUROOSTEOARTHROPATHY

© Ekaterina L. Zaitseva*, Maria M. Kalandiya, Alla Yu. Tokmakova, Natalya M. Malysheva, Larisa V. Nikankina, Gagik R. Galstyan

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Diabetic neuroosteoarthropathy (DNOAP, Charcot foot) is a relatively rare complication of diabetes mellitus (DM), which can lead not only to impaired support function of the lower limb in such patients, but also to high amputation. DNOAP is characterized by persistent aseptic inflammation of the bone structures of the foot, which creates significant difficulties in planning therapeutic measures. In the medical literature, there are data demonstrating the role of individual

cytokines and neurohumoral factors in the prolongation of the inflammatory process in diabetes, however, there are currently very few studies that determine reliable markers of aseptic inflammation in DNOAP.

AIM: To study the effect of neurohumoral factors and advanced glycation end products on the activity of aseptic inflammation in the bone structures of the foot in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2) and diabetic neuroosteoarthropathy.

MATERIALS AND METHODS. The study included 88 patients with type 2 diabetes (45 men, 43 women). Group 1 consisted of patients with DM2 and inactive DNOAP ($n=43$), group 2 ($n=45$) consisted of patients with DM2 and distal diabetic neuropathy without osteoarticular pathology. The diagnosis of diabetic neuropathy was based on the analysis of the clinical picture and indicators of peripheral sensitivity. Diagnosis of DNOAP and determination of its stage was based on clinical data, the results of infrared thermometry and radiology tests of the foot bones.

General clinical assessment was used, radiology tests (X-ray, MRI), evaluation of CRP, calprotectin, copeptin, glutathione peroxidase 1 (GP1).

RESULTS. According to the results of examination and palpation of the feet, as well as the analysis of the temperature gradient of the skin of the affected and contralateral limb (infrared thermometry), DNOAP was detected and the stage of this complication was determined. The diagnosis of the chronic stage of DNOAP was confirmed by the results of MRI and the clinical picture (no difference in skin temperature on the symmetrical areas of the feet). According to the results of laboratory analysis, a statistically significant difference in copeptin values was revealed — in group 1 — $0.232 \mu\text{g/ml}$ [0.147; 0.342], in group 2 — $0.115 \mu\text{g/ml}$ [0.065; 0.203] ($p>0.05$) and CRP — in group 1 — 7.113 mg/l [2.453; 16.505], in group 2 — 2.187 mg/l [1.131; 5.567] ($p>0.05$), leukocyte levels in the groups did not differ significantly: group 1 — $7.86 [6.40; 9.00] \cdot 10^9$, group 2 — $7.00 [6.00; 8.15]$ ($p>0.05$). There was a trend towards an increase in the level of calprotectin and glutathione peroxidase-1 in the DNOAP group, however, the differences were not significant. calprotectin — in group 1 — $1.948 [1.229; 2.969]$, in group 2 — $1.692 [1.16; 2.514] \mu\text{g/ml}$ and glutathione peroxidase-1 in group 1 — $24.72 [20.1; 31.82]$, in group 2 — $22.98 [18.94; 31.2] \text{ ng/ml}$.

CONCLUSION. In the study, statistically significant differences were obtained in the levels of copeptin and C-reactive protein: in patients with DNOAP, their values were significantly higher, which indicates the persistence of the aseptic inflammatory process in the bone tissue of patients even in the chronic stage of DNOAP. These data may help in deciding whether to use one or another method of unloading the affected joints, which will affect the clinical prognosis. The study of neurohumoral markers of arthropathy in the blood serum of patients with DM2 is carried out for the first time, and therefore it is difficult to compare with the results of other authors. It can be assumed that copeptin and CRP are significant markers of persistent inflammation of the osteoarticular structures of the foot in DNOAP.

KEYWORDS: diabetes; polyneuropathy; diabetic neuroosteoarthropathy; aseptic inflammation; neurohumoral factors

ОБОСНОВАНИЕ

Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП) является тяжелым осложнением сахарного диабета (СД), которое может привести к инвалидизации вследствие потери опороспособности конечности и снижению качества жизни пациента. Заболевание характеризуется прогрессирующей деструкцией костей и суставов на фоне неврологического дефицита. Своевременная диагностика в большинстве случаев позволяет инициировать адекватное лечение, предотвратить прогрессирование данного осложнения и избежать ампутации. Однако, несмотря на большое количество проводимых в настоящее время исследований, до конца не ясны патофизиологические механизмы формирования ДНОАП. Кроме того, не всегда клиническая и рентгенологическая картина свидетельствует о полном купировании асептического воспалительного процесса в костях и суставах стопы, что может приводить к тактическим ошибкам в ведении пациента и преждевременному окончанию лечения.

Таким образом, представляется крайне актуальным поиск новых маркеров, способных выступать предикторами активности ДНОАП.

Повышенный интерес к системе аргинин-вазопрессин (АВП) связан с открытием нового биомаркера копептина, который отражает ее активность. Измерение концентрации АВП является сложной задачей, что обусловлено пульсирующим характером их высвобождения, нестабильностью и быстрым выведением из плазмы.

В отличие от АВП копептин остается стабильным в течение нескольких суток, поэтому более доступен для определения. Копептин является С-концевым фрагментом предшественника АВП (СТ-proAVP) и состоит из 39 аминокислот.

Копептин плазмы участвует в различных патологических процессах, особенно у пациентов с СД, включая развитие и прогрессирование диабетической нефропатии и сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Кроме того, в литературе появляется все больше данных о роли копептина как биомаркера атеросклеротического поражения артерий у лиц с диабетом [2].

Исследование L. Potier и соавт. впервые продемонстрировало положительную и значимую связь между исходными концентрациями копептина в плазме и риском высоких ампутаций нижних конечностей в наблюдаемых и независимых когортах пациентов с диабетом 1 и 2 типов. Авторы предлагают использовать его определение для оценки риска потери конечности у лиц с нарушенным углеводным обменом [3].

Кальпротектин — белок, экспрессирующийся в активированных гранулоцитах и макрофагах человека при воспалении. Среди его функций активация НАДФН-оксидазы, толл-подобных рецепторов 4 и конечных продуктов гликирования [4].

По данным проведенных исследований, уровни кальпротектина и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке были значительно выше у пациентов с СД, осложненным и не осложненным нейропатией, чем у здоровых

лиц ($p < 0,001$; $p = 0,017$; $p < 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно). Уровни сывороточного кальпротектина и СРБ были выше у больных диабетической нейропатией, чем у пациентов без нарушения функции периферических нервов ($p = 0,021$ и $p < 0,001$ соответственно). Положительная корреляция была обнаружена между уровнями кальпротектина, СРБ и HbA1c. Результаты множественного логистического регрессионного анализа продемонстрировали важную связь между развитием нейропатии и уровнями СРБ и кальпротектина в сыворотке у больных [4].

Глутатионпероксидаза-1 — один из ферментов, который замедляет процессы внутриклеточного перекисного окисления липидов. Пациенты со сниженной экспрессией гена глутатионпероксидазы-1 имели повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [5, 6].

Таким образом, представляется интересным изучить роль данных нейрогуморальных маркеров в формировании ДНОАП у лиц с СД 2 типа (СД2).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить уровни копептина, кальпротектина, СРБ и глутатионпероксидазы-1 в сыворотке крови пациентов с СД2 и ДНОАП по сравнению с их уровнями у больных с СД2 и нейропатией, но без поражения костей и суставов стопы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии», отделение диабетической стопы.

Время исследования. Сбор материала проводился с ноября 2020 по май 2022 гг.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

В исследование включены 88 пациентов с СД2 и разделены на 2 группы. 1-ю группу ($n = 43$) составили больные ДНОАП, 2-ю группу ($n = 45$) — лица с СД2 и нейропатией, но без поражения костей и суставов стопы.

Критерии включения:

1. СД2;
2. возраст до 65 лет;
3. длительность СД2 менее 35 лет;
4. наличие ДНОАП (хроническая стадия).

Критерии невключения:

1. СД 1 типа;
2. наличие гиперпаратиреоза;
3. диабетическая нефропатия, хроническая болезнь почек 4–5-й ст.;
4. наличие острой стадии ДНОАП и остеомиелита (на основании данных анамнеза, клинической картины, результатов рентгенографии и МРТ).

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Выборка формировалась путем сплошного включения наблюдений, другая — подбором пар к наблюдениям первой выборки.

Дизайн исследования

Работа выполнена в дизайне наблюдательного одноцентрового одномоментного контролируемого нерандомизированного исследования.

Описание медицинского вмешательства

Исследование проведено в многопрофильном специализированном эндокринологическом стационаре (отделение диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России). Исследование биообразцов крови выполнено врачом-лаборантом клинико-диагностической лаборатории того же учреждения.

У пациентов выполнялся забор крови натощак в пробирки с последующим центрифугированием и получением сыворотки и плазмы.

У всех включенных в исследование пациентов были определены уровни:

- копептина;
- кальпротектина;
- СРБ;
- глутатионпероксидазы-1.

Методы

Все лабораторные исследования образцов сыворотки крови проводились в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Определение исследуемых параметров осуществляли методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием тест-систем в соответствии с инструкциями производителя: 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; СРБ, высокочувствительный (Biomerica, Germany), минимальный детектируемый уровень 0,1 мг/л, ожидаемые значения в сыворотке 0,068–8,2 мг/л; глутатионпероксидаза (Abfrontier, Korea), минимальный детектируемый уровень 1,56 нг/мл, референсный интервал неизвестен.

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

МРТ-исследование выполнялось на томографе GE Optima MR450w 1.5T (США) с использованием специализированной 8-канальной катушки GEM для исследования суставов голени и стопы.

Использовались следующие диагностические программы.

1. Стандартный протокол T2 с жироподавлением («T2-fatsat») в сагитальной 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 мультипланарной реконструкцией.

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

Диагностическими критериями хронической стадии ДНОАП являлись [7] описанные ниже.

Продолжительность хронической стадии более 6 мес. При осмотре характерная деформация стопы и/или голеностопного сустава, рентгенологически: остеопороз, параоссальные обызвествления, гиперостозы, вывихи и подвывихи суставов, фрагментация костных структур, по данным МРТ: остаточный отек костного мозга (остаточные явления отека костного мозга в виде слабого гиперинтенсивного МР-сигнала на последовательности T2-взвешенных изображений в режиме жироподавления (PD Fat Sat, T2 STIR)), кортикальная мозоль, выпот, субхондральные кисты, деструкция суставов, фиброз, образование остеофитов, ремоделирование кости, нарушения хряща и связок, анкилоз, псевдоартроз.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica 13 (StatSoft, США). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q1; Q3]; качественных — в виде абсолютных и относительных частот — n/N (%). Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнено с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест). Частоты бинарных признаков сравнивали между собой с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2). Корреляционный анализ количественных параметров проведен с помощью метода ранговой корреляции по Спирмену; оценка корреляции порядкового и количественного признаков — с помощью метода ранговой корреляции по Кендаллу. Критический уровень статистической значимости (p) при проверке статистических гипотез

принят равным 0,05. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони (P0) путем коррекции критического уровня значимости. Значения p в диапазоне от критического до 0,05 описаны как индикаторы статистической тенденции.

Этическая экспертиза

Локальный этический комитет при ФГБУ «НИИЦ Эндокринологии» МЗ РФ постановил одобрить возможность проведения данной научно-исследовательской работы, выписка из протокола № 19 от 25.11.2020 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

После применения критериев невключения в исследования вошли 88 пациентов, которые были разделены на 2 группы. Первую группу составили лица с СД2 и ДНОАП — 43 человека. 2-я группа (контрольная) была сформирована из пациентов с СД2 и нейропатией без ДНОАП — 45 человек.

Исследуемые группы были сопоставимы по возрастным характеристикам, длительности заболевания СД2 и уровню его контроля.

Всем пациентам группы 1 с ДНОАП была выполнена инфракрасная термометрия кожи стоп, значимых различий в температуре кожи симметричных участков стоп в группе 1 выявлено не было.

С целью подтверждения стадии ДНОАП была выполнена рентгенография в стандартных проекциях и МР-томография стопы. У всех пациентов подтверждено наличие хронической стадии ДНОАП. Средняя длительность хронической стадии ДНОАП составляла 15 ± 7 мес.

В таблице 1 представлена клинико-лабораторная характеристика обследованных больных.

Всем пациентам был выполнен анализ крови на копептин, кальпротектин, СРБ.

Уровень копептина у пациентов с ДНОАП был статистически значимо выше, чем в группе без данной патологии. Медиана копептина в группе 1 составила 0,23 [0,15; 0,34], а в группе 2 — 0,12 [0,07; 0,20] ($p < 0,001$).

Не было обнаружено значительной разницы в значениях кальпротектина и глутатионпероксидазы-1 между группами ($p = 0,186$, $p = 0,264$ соответственно).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика группы пациентов с диабетической нейроостеоартропатией (группа 1) и контрольной (группа 2)

Показатель	Группа 1 (n=43) Me [Q1; Q3]	Группа 2 (n=45) Me [Q1; Q3]	p, U-тест
Возраст, лет	57 [49; 65]	63 [56; 66]	0,007
Мужской пол	27/43 (63%)	18/45 (40%)	0,033*
Длительность диабета, лет	15 [11; 20]	15 [9; 18]	0,392
HbA _{1c} , %	8,3 [7,0; 9,6]	8,8 [7,3; 10,2]	0,184
ИМТ, кг/м ²	33,45 [30,00; 37,50]	30,00 [28,00; 33,00]	0,023
Лейкоциты $\times 10^9$ кл./л	7,86 [6,40; 9,00]	7,00 [6,00; 8,15]	0,109
Эритроциты $\times 10^{12}$ кл./л	4,42 [4,00; 4,87]	4,65 [4,06; 5,00]	0,121
Тромбоциты $\times 10^9$ кл./л	276 [221; 330]	242 [204; 301]	0,215
СОЭ, мм/ч	39 [16; 60]	18 [11; 32]	0,001
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	77 [55; 98]	76 [59; 85]	0,488

* χ^2 . Поправка Бонферрони $P_0 = 0,003$.

Примечание. HbA_{1c} — гликогемоглобин, ИМТ — индекс массы тела, СЛЭ — скорость оседания эритроцитов, pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации

Таблица 2. Показатели копептина, кальпротектина, С-реактивного белка в группах исследования

Показатель	Группа 1 (n=43) Me [Q1; Q3]	Группа 2 (n=45) Me [Q1; Q3]	p, U-тест
Копептин, нг/мл	0,23 [0,15; 0,34]	0,12 [0,07; 0,20]	<0,001
Кальпротектин, мкг/мл	1,95 [1,23; 2,97]	1,68 [1,14; 2,42]	0,186
СРБ, мг/л	7,11 [2,45; 16,51]	2,19 [1,13; 5,57]	<0,001
Глутатионпероксидаза-1, нг/мл	24,72 [20,1; 31,82]	22,98 [18,94; 31,2]	0,264

Поправка Бонферрони $P_0=0,01$.

Примечание: СРБ — С-реактивный белок

Статистически значимое различие было верифицировано по уровню СРБ. В группе с ДНОАП медиана составила 7,11 [2,45; 16,51], в группе без ДНОАП — 2,19 [1,13; 5,57] ($p<0,001$) (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

В данное исследование были включены пациенты, проходившие лечение в отделении диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. За 31 мес удалось сформировать группы, полностью соответствующие критериям включения. Выборка репрезентативна, а полученные данные могут быть экстраполированы на общую популяцию.

Сопоставление с другими публикациями

Исследование нейрогуморальных маркеров сывотки крови у пациентов с ДНОАП проводится впервые, в связи с чем сопоставление с другими публикациями затруднительно вследствие отсутствия последних в свободном доступе.

В ходе проведенного исследования группы пациентов значимо не отличались по возрасту, длительности СД и уровню его контроля. Также у всех больных было исключено наличие признаков терминальной почечной недостаточности.

Стандартное исследование состояния нижних конечностей с оценкой локальной температуры, уровня периферического кровотока и иннервации позволило выявить диабетическую нейропатию у всех обследованных пациентов, а анализ конфигурации стоп и голеностопных суставов, рентгенологическое и МРТ-исследования дали возможность сформировать группу ДНОАП. Отсутствие у лиц данной группы разницы температур кожи на пораженной и контралатеральной конечностях, а также результат МРТ позволили исключить острую стадию поражения. Можно было ожидать, что хроническая (неактивная) стадия будет характеризоваться сопоставимыми с контрольной группой уровнями СРБ и копептина. Однако было выявлено статистически значимое различие уровней копептина и СРБ у пациентов исследуемых групп: данные показатели были значительно выше у пациентов с ДНОАП ($p<0,001$).

Острая стадия ДНОАП проявляется выраженным отеком, гиперемией и гипертермией пораженной стопы. На фоне разгрузки пораженной конечности клинически значимым результатом является отсутствие разницы температур на симметричных участках стоп. Этот при-

знак позволяет прекратить иммобилизацию и рекомендовать постоянное ношение индивидуальной ортопедической обуви и стелек. Однако у ряда больных вскоре регистрируются обострения ДНОАП и/или последующее формирование деформации стопы и голеностопного сустава. В настоящее время отсутствуют четкие критерии прекращения режима разгрузки конечности, а данных клинической и рентгенологической картины зачастую недостаточно, чтобы быть уверенными в купировании асептического воспаления костно-суставного аппарата стопы.

Копептин — белок, отражающий секрецию аргинина и вазопрессина, может являться маркером как оксидативного, так и теплового стресса. Было высказано предположение, что уровень копептина плазмы будет повышаться при дегидратации в результате теплового стресса, развивающегося у профессиональных спортсменов, одновременно с активацией симпатоадреналовой системы и снижением клубочковой фильтрации [8].

Как известно, клиническая картина острой стадии ДНОАП демонстрирует наличие отека, локальной гипертермии и гиперемии стопы.

По данным проведенного исследования, у лиц с хронической ДНОАП регистрировалось повышение значений копептина. Возможно, его значения были выше на момент манифестации или обострения данного патологического состояния в стопе. Данная гипотеза требует дальнейшего исследования и подтверждения. Однако копептин может послужить маркером выраженности воспаления и поможет клиницистам определить верную тактику лечения.

Интересно, что в исследование включались только пациенты с хронической стадией ДНОАП, подтвержденной клинически и рентгенологически. Однако у включенных в исследование лиц с ДНОАП были значимо повышены уровни СРБ по сравнению с пациентами с СД без данного осложнения.

В исследовании А. Hingsammer и соавт. продемонстрированы статистически значимые различия в уровнях СРБ при различных стадиях ДНОАП: в острую стадию СРБ был значимо выше, чем в хроническую. Однако сравнения с группой контроля без ДНОАП не проводилось [9].

Повышение уровня СРБ у пациентов с ДНОАП можно объяснить наличием сохраняющегося асептического воспаления в костно-связывающем аппарате стопы, он может служить одним из прогностических маркеров течения ДНОАП.

Достоверной разницы в значениях кальпротектина и глутатионпероксидазы-1 получено не было ($p>0,05$).

Клиническая значимость результатов

Полученные данные о повышении значений копептина и СРБ у лиц с ДНОАП подтверждают предположение, что эти показатели могут послужить прогностическим маркером течения ДНОАП.

Ограничения исследования

Данное исследование было пилотным. Редкая распространенность ДНОАП ограничивает включение большого количества пациентов и формирование большей выборки. Требуется проведение дальнейших исследований на большей выборке.

Для определения прогностической значимости выявленных маркеров ДНОАП следует провести их исследование у лиц с ДНОАП в острой и подострой стадиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые проведено исследование выбранных нейрогуморальных факторов у лиц с ДНОАП и без данного осложнения СД. Полученные результаты свидетельствуют о наличии сохраняющегося воспаления у лиц с хронической стадией ДНОАП, несмотря на данные клинической и рентгенологической картины. Копептин и СРБ можно рассматривать как предполагаемые прогностические маркеры ДНОАП.

Однако данная находка требует дальнейшего изучения на большей выборке и на различных стадиях ДНОАП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках НИР «Иммунологические, биохимические и гуморальные факторы и их роль в терапевтическом прогнозе при сахарном диабете 2 типа».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Зайцева Е.Л. — сбор клинического материала, его анализ, написание статьи; Каландия М.М. — сбор клинического материала, его анализ, написание статьи; Никанкина Л.В. — проведение лабораторных исследований; Малышева Н.М. — проведение лабораторных исследований; Токмакова А.Ю. — разработка дизайна исследования, написание статьи; Галстян Г.Р. — разработка дизайна исследования, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам отделения диабетической стопы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, врачам-лаборантам за помощь в подготовке и получении результатов для данной публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Velho G, El Boustany R, Lefèvre G, et al. Plasma copeptin, kidney outcomes, ischemic heart disease, and all-cause mortality in people with long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(12):2288-2295. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1003>
2. Velho G, Ragot S, El Boustany R, et al. Plasma copeptin, kidney disease, and risk for cardiovascular morbidity and mortality in two cohorts of type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):110. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0753-5>
3. Potier L, Roussel R, Marre M, et al. Plasma copeptin and risk of lower-extremity amputation in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2290-2297. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-1062>
4. Peng WH, Jian WX, Li HL, et al. Increased serum myeloid-related protein 8/14 level is associated with atherosclerosis in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10(1):41. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-10-41>
5. Hamanishi T, Furuta H, Kato H, et al. Functional variants in the glutathione peroxidase-1 (gpx-1) gene are associated with increased intima-media thickness of carotid arteries and risk of macrovascular diseases in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2004;53(9):2455-2460. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.9.2455>
6. Huang J-Q, Zhou J-C, Wu Y-Y, et al. Role of glutathione peroxidase 1 in glucose and lipid metabolism-related diseases. *Free Radic Biol Med*. 2018;127(9):108-115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.077>
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №S1. — С. 1-235. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(S1):1-235 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
8. Stacey MJ, Delves SK, Britland SE, et al. Copeptin reflects physiological strain during thermal stress. *Eur J Appl Physiol*. 2018;118(1):75-84. doi: <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3740-8>
9. Hingsammer AM, Bauer D, Renner N, et al. Correlation of systemic inflammatory markers with radiographic stages of charcot osteoarthropathy. *Foot Ankle Int*. 2016;37(9):924-928. doi: <https://doi.org/10.1177/1071100716649173>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Зайцева Екатерина Леонидовна**, к.м.н. [Ekaterina L. Zaitseva, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3735-019X>; eLibrary SPIN: 1075-3022; e-mail: zai.kate@gmail.com

Каландия Мария Малхазовна, аспирант [Mariya M. Kalandiya, MD, PhD student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9422-2111>; eLibrary SPIN: 5172-6651; e-mail: marika525@mail.ru

Малышева Наталья Михайловна, к.б.н. [Natalia M. Malysheva, PhD in Biology]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7321-9052>; eLibrary SPIN: 5793-2550; e-mail: natalya.m@list.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-3825>; eLibrary SPIN: 2794-0008; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

Токмакова Алла Юрьевна, д.м.н. [Alla Yu. Tokmakova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2474-9924>; eLibrary SPIN: 7479-7043; e-mail: alla-tokmakova@yandex.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Зайцева Е.Л., Каландия М.М., Токмакова А.Ю., Малышева Н.М., Никанкина Л.В., Галстян Г.Р. Роль нейрогуморальных факторов в персистенции асептического воспаления костной ткани у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — № 5. — С. 485-491. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12961>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zaitseva EL, Kalandiya MM, Tokmakova AYU, Malysheva NM, Nikankina LV., Galstyan GR. The role of neurohumoral factors in the persistence of aseptic bone inflammation in patients with diabetic neuroosteoarthropathy. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(5):485-491. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12961>