

Диабетическая остеоартропатия: современные методы терапии

Ульянова И.Н., Токмакова А.Ю., Ярославцева М.В., Ильин А.В., Галстян Г.Р.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

В статье рассматриваются основные аспекты патогенеза диабетической остеоартропатии (ДОАП), в развитии которой ключевую роль играют моторная и сенсорная нейропатия, травмы, включая микропереломы и дезинтеграцию суставов, а также воспалительная реакция, сопровождающаяся увеличением экспрессии цитокинов. Обсуждается роль остеопении и разобщения процессов костной резорбции и костеобразования в различных стадиях ДОАП. Анализируются современные подходы к лечению ДОАП, включающей иммобилизацию, фармакотерапию, хирургическое лечение и ортопедическую помощь.

Ключевые слова: диабетическая остеоартропатия, диагностика, лечение, профилактика

Diabetic osteoarthropathy: modern methods of therapy

Ulyanova I.N., Tokmakova A.Yu., Yaroslavl'tseva M.V., Ilyin A.V., Galstyan G.R.
Endocrinological Research Centre, Moscow

This paper is focused on the main aspects of pathogenesis of diabetic osteoarthropathy (DOAP) underlain by motor and sensory neuropathies, injuries (including microfractures and joint disintegration), and inflammation accompanied by enhanced cytokine expression. The role of osteopenia and bone resorption-formation decoupling at different stages of DOAP is discussed. Modern methods of DOAP treatment are considered with special reference to immobilization, drug therapy, surgical and orthopedic care.

Key words: diabetic osteoarthropathy, diagnosis, treatment, prevention

Диабетическая остеоартропатия (артропатия Шарко, ДОАП) является одним из поздних осложнений сахарного диабета (СД), которое сопровождается асептической деструкцией костного скелета стопы на фоне выраженной диабетической нейропатии и медиакальциноза. Частота развития ДОАП колеблется от 1,5% среди всех больных СД до 30% среди пациентов с диабетической нейропатией [1]. Учитывая то, что продолжительность жизни больных СД растет, увеличивается и частота ДОАП. Несмотря на то, что характерные изменения при ДОАП были описаны более ста лет назад, до сих пор не существует однозначных данных о распространенности, патогенезе и наиболее эффективной тактике лечения этой патологии.

В развитии ДОАП ключевую роль играют моторная и сенсорная нейропатия, травмы, включая микропереломы и дезинтеграцию суставов, а также воспалительная реакция, сопровождающаяся увеличением экспрессии цитокинов [2]. Предшествующая травме остеопения не является доказанным фактором. В любом случае очевидным является разобщение процессов костной резорбции и костеобразования в острой стадии ДОАП [3]. Этот дисбаланс ремоделирования кости при сохранении нагрузки на конечность приводит к изменениям как количества, так и качества костной ткани, что ведет к снижению прочности кости (рис. 1) [4]. Некоторые исследователи считают, что наличие остеопении больше предрасполагает к развитию переломов, нежели к формированию нестабильности связочного аппарата суставов [5].

Ряд исследователей выдвигают и подтверждают гипотезу о более высокой частоте наличия остеопении у пациентов с СД 1 типа (СД1), хотя частота развития ДОАП одинакова для СД1 и СД 2 типа (СД2). Также в некоторых работах показана более высокая частота развития системных проявлений остеопении, в частности в шейке бедра у больных СД1 [6]. Этот факт является важным при выборе тактики лечения ДОАП.

Исследование кровотока в нижних конечностях пациентов с ДОАП показало выраженное увеличение его линейной скорости в острой стадии ДОАП. В хронической стадии ДОАП скорость кровотока была ниже, чем в острой, однако достоверно выше по сравнению с контролем [7]. Основываясь на этих дан-

ных, при выборе тактики лечения ДОАП необходимо избегать назначения вазоактивных препаратов.

Большое значение придается системе OPG-RANKL (остеопротагерин) в развитии ДОАП и медиакальциноза артерий. По данным, полученным в ФГУ ЭНЦ, выявлен дисбаланс этой системы как в острой, так и в хронической стадиях ДОАП.

В то же время в исследуемой когорте больных была отмечена корреляция между уровнем холестерина, триглицеридов (ТГ) и OPG, что позволяет сделать предположение о возможном влиянии дислипидемии на костный метаболизм [8].

Проведенные в последнее время гистологические исследования образцов костной ткани стоп у пациентов с ДОАП показали существенное повышение числа и активности остеокластов, а также высокую чувствительность этих клеток к провоспалительным цитокинам, в частности к ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF- α [9].

Полученные за последнее время данные о патогенезе ДОАП нашли свое отражение и в подходах к терапии этого заболевания. Лечение ДОАП можно разделить на несколько направлений: иммобилизация, фармакотерапия, хирургическое лечение и ортопедическая помощь. Главной же целью лечения является предотвращение деформации стопы и коррекция уже существующих изменений [10].

Иммобилизация. Ранее и по настоящее время наиболее эффективным методом лечения острой стадии ДОАП является иммобилизация пораженной конечности [1, 3, 10]. До появления современных иммобилизирующих приспособлений использовались костыли, кресло-каталка и постельный режим. В настоящее время широко используется так называемый Total contact cast (TCC), Aircast, Scotch-cast, ортезы. В нашей стране наиболее распространенными способами иммобилизации являются обычная гипсовая лангета, гипсовая съемная или несъемная повязка из современных полимерных материалов (TCC), ортезы. Метод разгрузки зависит и от локализации патологического процесса. При поражениях костей пальцев, плюсны, предплюсны целесообразным является наложение повязки TCC или гипсовой лангеты. В случае поражения пяточной кости или костных структур голеностопного сустава более подходящим методом разгрузки является ортез.

К преимуществам полимерных повязок (используемых также в травматологии для лечения переломов) относятся простота наложения повязки, легкость, прочность, меньшая толщина, влагостойкость, проницаемость для воздуха. Кроме того, гибкий фиксирующий материал Softcast сделал возможной полужесткую иммобилизацию [11]. Достоинства последнего метода (сохранение движений мышц, мягкие края повязки) снижают риск таких осложнений иммобилизации, как тромбозы вен, тугоподвижность суставов, атрофия мышц, повреждения кожи и др. Осложнениями индивидуальной разгрузочной повязки (ИРП) могут быть потертости кожи (с образованием эрозий или новых язв), значительно реже — раневая инфекция, микозы, тугоподвижность суставов и др. Разработаны меры профилактики, должное соблюдение которых предотвращает развитие осложнений. С пациентом проводится беседа по правилам безопасности пользования повязкой и выдается специально разработанная инструкция. Риск осложнений минимизируется также путем надлежной подготовки персонала, владеющего этим методом. Противопоказанием к наложению ТСС является наличие острого инфекционного процесса глубоких тканей.

Смена повязки осуществляется каждые 3–4 недели при отсутствии повреждений кожных покровов и еженедельно при наличии подлежащей язвы. Обязательным является изготовление специальной обуви на гипсовую повязку.

Мнения исследователей относительно продолжительности иммобилизации расходятся. Некоторые считают целесообразным ограничивать нагрузку на период до 1 года, другие предлагают использовать гипсовые повязки на период острой стадии заболевания (3–6 месяцев) [12]. Разница во мнениях исследователей относительно сроков иммобилизации существует в связи с трудностями в оценке объективными методами начальных и незначительных изменений в костной ткани. Для диагностики и мониторинга таких изменений используются рентгенография, денситометрия, МРТ, КТ, сцинтиграфия и др. Однако у каждого из этих методов есть свои ограничения. Стандартная рентгенография является недостаточно чувствительным методом для частого мониторинга костных изменений, а также изменений в мягких тканях. Денситометрия позволяет оценить минеральную плотность костной ткани (МПКТ) в определенных отделах стопы, но, в связи с особенностью метода, выполнять денситометрию целесообразно не чаще 1 раза в 6 месяцев. МРТ позволяет выявить изменения на ранних этапах, однако неорганический матрикс кости недоступен для исследования. При оценке результатов сцинтиграфии частыми являются ложно-положительные результаты, что связано с тем, что сама по себе дистальная нейропатия, сопровождающаяся усилением кровотока в нижних конечностях, приводит к повышенному накоплению изотопа в костях. КТ является наиболее информативным методом диагностики и мониторинга состояния костных структур и мягких тканей стопы.

В клинической практике для диагностики и мониторинга острой стадии ДОАП используют инфракрасную термометрию кожных покровов стоп. Проводились исследования, которые продемонстрировали достоверную корреляцию изменений кожной температуры пораженной конечности со скоростью накопления изотопа Tc99 в костях стопы, а также с изменениями маркеров костного ремоделирования в течение всего периода разгрузки стопы при острой стадии остеоартропатии [11, 13]. Разница температуры на пораженной и здоровой стопе более чем на 2° является клинически значимой и свидетельствует об активности процесса. Измерение температуры производится в местах максимальной деформации и/или гиперемии на пораженной и в соответствующих точках контралатеральной конечности. Учитывается также наличие отека, гиперемии и деформации стопы. Стабилизация температуры кожи в контрольных точках измерения в течение месяца является свидетельством стабилизации деструктивного процесса, и в этом

случае гипсовая повязка может быть заменена на ортопедическую обувь.

Медикаментозное лечение ДОАП. В настоящее время обсуждается вопрос о фармакотерапии острой стадии ДОАП. Имеются сообщения об использовании препаратов группы бифосфонатов и кальцитонина, которые в основном применяются для лечения системного остеопороза. Бифосфонаты (БФ) абсорбируются в пространстве внутри гидроксипатита — кристаллической решетки кости. Главное их свойство — менять скорость ремоделирования костной ткани — обусловлено преимущественным отложением в местах активации резорбции и костеобразования. БФ являются активными ингибиторами костной резорбции, замедляют превращение предшественников остеокластов в активные остеокласты путем влияния на остеобласты, вызывая ранний апоптоз остеокластов или их токсическую деструкцию, подавляя активность зрелых остеокластов [14].

Так, Jude E. с соавт. [15] провели двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование эффективности применения памидроната для лечения острой стадии ДОАП. В исследование были включены 39 пациентов с острой стадией ДОАП. Каждому пациенту проводилась иммобилизация пораженной конечности с помощью различных приспособлений. Часть больных получала памидронат в дозе 90 мг однократно внутривенно-капельно в течение 4 часов. Визиты наблюдения проводились с интервалами в 2 недели первые 3 месяца, затем через 6, 9 и 12 месяцев. Оценивали степень нейропатии, температуру кожи стоп, определяли уровень костного изофермента щелочной фосфатазы (КЩФ) в крови и уровень дезоксипиридинолина в утренней моче. Переносимость препарата была удовлетворительной — лишь один из пациентов испытывал боли в мышцах сразу после окончания инфузии. Наблюдалось клинически значимое снижение температуры в пораженной конечности в группе памидроната первые 4 недели по сравнению с группой плацебо. Маркеры костного ремоделирования снизились на 30% в группе памидроната по сравнению с плацебо, начиная с 4 недели, и оставались ниже в течение всего периода наблюдения. Таким образом, исследование продемонстрировало хорошую переносимость памидроната, его влияние на активность процесса костного ремоделирования при ДОАП. Показано также, что изменение температуры стоп коррелирует с биохимическими параметрами, отражающими изменения костной ткани.

Pitocco D. с соавт. [16] проводили исследование эффективности действия алендроната при острой стадии ДОАП. 20 пациентов с острой стадией ДОАП были рандомизированы на группу лечения алендронатом 70 мг 1 раз в неделю и контрольную группу. Наблюдение и лечение продолжалось 6 месяцев. Уровни маркера костной резорбции — карбокситерминального телопептида коллагена I типа (КТТК-I) и КЩФ снижались достоверно быстрее в группе лечения алендронатом по сравнению с контролем в течение всего периода наблюдения. Минеральная плотность костной ткани в целом в стопе, дистальных фалангах пальцев и в шейке бедренной кости увеличилась в группе алендроната.

Эффекты кальцитонина определяются тем, что он снижает уровень повышенной резорбции кости и способствует новообразованию костной ткани. Кальцитонин поддерживает гомеостаз кальция, кроме того, за счет как центральных, так и периферических эффектов, оказывает выраженное обезболивающее действие. В исследовании Bem R. с соавт. [17] участвовали 32 пациента с острой стадией ДОАП, часть из которых после рандомизации получали ежедневно кальцитонин лососа в виде назального спрея 200 Ед в сочетании с препаратами кальция. Пациенты контрольной группы получали только препараты кальция. В исследовании принимали участие пациенты с хронической почечной недостаточностью. До начала иссле-

дования разницы в температуре стоп, уровне КЩФ и КТТК-I не наблюдалось. Первые 3 месяца лечения наблюдалось выраженное снижение уровня КТТК-I и КЩФ в группе кальцитонина. Однако через 6 месяцев статистически значимой разницы в данных показателях по сравнению с контрольной группой не наблюдалось. Снижение температуры происходило с одинаковой скоростью в обеих группах. Таким образом, исследование продемонстрировало хорошую переносимость кальцитонина, его безопасность у пациентов с ХПН, а также действие, сопоставимое с эффектами бифосфонатов.

В клинике ФГУ ЭНЦ было проведено исследование эффективности лечения памидронатом и алендронатом 35 пациентов с острой стадией ДООП [18]. Больные были разделены на 3 группы. 10 пациентам проводилось однократное в/в введение памидроната в дозе 90 мг, 13 пациентов получали алендронат 1 раз в неделю в дозе 70 мг в течение трех месяцев и 12 пациентов составили группу контроля. Всем пациентам проводилась иммобилизация пораженной конечности с помощью полимерной гипсовой повязки Total Contact Cast (ТСС) в качестве стандартного лечения. Визиты проводились 1 раз в 2 недели первые 3 месяца исследования, затем 1 раз в 3 месяца в течение 2 лет. В качестве контрольных показателей активности процесса использовались: инфракрасная термометрия в стандартных точках, определение уровня КЩФ и КТТК-I. Измеряли костную плотность в шейке бедренной кости методом DEXA до начала лечения и через год.

После начала лечения снижение температуры пораженной конечности было достоверно более выражено в группе лечения памидронатом первые 2 недели и затем через 4 недели в группах памидроната и алендроната по сравнению с контролем. При последующих визитах снижение температуры продолжалось у пациентов всех групп, однако без достоверных различий. Уровень КЩФ достоверно снизился на 4-й неделе исследования в группе памидроната и алендроната. Уровень КТТК-I снизился через 2 недели у пациентов на фоне лечения памидронатом. Через 12 месяцев от начала терапии нами не было зафиксировано достоверной разницы между маркерами костного метаболизма в исследуемых группах. Костная плотность в шейке бедра достоверно увеличилась у пациентов с СД1 ($0,2 \pm 0,8$ vs $-0,5 \pm 0,2$, $p < 0,05$). Мы наблюдали 1 случай рецидива ДООП в группе памидроната, 2 случая — в группе алендроната и 2 случая в контрольной группе.

Вопрос о целесообразности и длительности назначения антирезорбтивных препаратов требует проведения дальнейших рандомизированных многоцентровых исследований. Пациенты с ДООП представляют собой достаточно разнородную группу, в зависимости от типа СД, его длительности, возраста, массы тела, наличия или отсутствия системных проявлений остеопенического синдрома, локализации и характера патологического процесса в костях стопы, степени выраженности нейропатии, наличия язвенных дефектов стоп и др. Все эти факторы по-разному влияют на тактику и прогноз лечения ДООП. Учитывая то,

что для любого пациента с острой стадией ДООП характерным является травматическое повреждение и усиление кровотока, запускающее каскад воспалительных реакций, целесообразным является назначение препаратов, купирующих воспаление. Такими средствами, помимо антирезорбтивных препаратов, могут быть НПВС, назначаемые на период наличия воспаления и болевой симптоматики.

Хирургическое лечение. Хирургическое лечение ДООП показано в случае, если имеются ограничения опорной функции стопы, некорректируемые с помощью ортопедических приспособлений деформации, и нестабильность суставов. В острой стадии ДООП хирургическое вмешательство противопоказано из-за наличия отека, выраженной воспалительной реакции, остеопении костей стоп. Целью хирургического вмешательства при ДООП является создание стабильности суставов посредством артродеза и устранение деформаций (остеоэктомиа), способствующих развитию длительно незаживающих язвенных дефектов. При этом все проявления инфекционных процессов должны быть купированы. После хирургического вмешательства пациенту предписывается иммобилизация сроком до 7–8 месяцев и в последующем изготовление ортопедической обуви [19].

Профилактика при ДООП должна быть направлена на предотвращение развития язвенных дефектов и ампутаций нижних конечностей. В этой связи необходимым является мультидисциплинарный подход к лечению этого заболевания. Пациенты должны регулярно наблюдаться у специалиста по диабетической стопе, ортопеда, эндокринолога, кардиолога, нефролога, ангиохирурга, окулиста. Важным является обучение пациентов и их близких правилам ухода за ногами, тактике поведения при возникновении новых повреждений. Больному должна быть объяснена необходимость регулярных визитов в кабинет диабетической стопы для обработки гиперкератозов, ногтей и кожи стопы. Это позволяет вовремя предотвратить образование язвенных дефектов стоп. Пациент должен носить терапевтическую обувь. Если имеется выраженная деформация стопы, изготавливается индивидуальная сложная обувь. Данная обувь должна иметь мягкий носок, жесткую пятку, ригидную подошву. Если у пациента с ДООП имеется деформация по типу «стопа-качалка», на подошве выполняется перекат.

Таким образом, лечение ДООП является комплексным процессом, в основе которого лежит иммобилизация пораженной конечности с учетом локализации поражения и на достаточный срок. Вопрос о назначении антирезорбтивных препаратов должен рассматриваться индивидуально, учитывая особенности течения СД и наличие сопутствующих заболеваний у пациентов. В связи с высокой частотой формирования деформаций и язвенных дефектов при ДООП особую важность приобретает развитие и широкое внедрение ортопедической помощи. При своевременной диагностике и ранней иммобилизации конечности в острой стадии ДООП, как правило, удается предотвратить образование деформаций и язвенных дефектов.

Литература

1. Дедов И.И., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Удовиченко О.В. Синдром диабетической стопы: Пособие для врачей. — М., 2003. — 68 С.
2. Jeffcoate W.J., Game F., Cavanagh P. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366. — P. 2058–2061.
3. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом. Сборник лекций для врачей. — М., 2003. — С. 94.
4. Ульянова И.Н., Токмакова А.Ю., Чернова Т.О., Анциферов М.Б. Минеральная плотность костной ткани у больных с диабетической остеоартропатией // *Остеопороз и остеопатия*. — 2002. — № 2. — С. 13–17.
5. Herbst S.A., Jones K.B., Saltzman C.L. Pattern of diabetic neuropathic arthropathy associated with the peripheral bone mineral density // *J. Bone Joint. Surgery*. — 2004. — Vol. 86. — P. 378–383.
6. Petrova N.L., Foster A.V.M., Edmonds M.E. Calcaneal bone mineral density in patients with Charcot neuropathic osteoarthropathy: differences between type 1 and type 2 diabetes // *Diabet. Med.* — 2005. — Vol. 22. — P. 756–761.
7. Токмакова А.Ю., Староверова Д.Н., Шутихина И.В. Комплексное ультразвуковое исследование периферического кровотока у больных сахарным диабетом // *Материалы Всероссийской конференции Актуальные проблемы хирургии сердца и сосудов*. — С.-Петербург, 2003. — С. 98–99.
8. Ярославцева М.В., Ульянова И.Н., Галстян Г.Р., Ильин А.В., Никанкина Л.В., Ремизов О.В. Состояние системы остеопротектин (OPG)/лиганд рецеп-

- тора-активатора ядерного фактора каппа В (RANKL) у пациентов с диабетической остеоартропатией и медиакальцинозом артерий нижних конечностей // Остеопороз и остеопатия. – 2008. – Vol. 1. – С. 9–13.
9. Ульянова И.Н., Токмакова А.Ю., Юшков П.В., Дедов И.И. Остеопатия при синдроме диабетической стопы // Архив патологии. – 2004. – Т. 66, № 1. – С. 10–13.
 10. Jude E.B., Boulton A.J.V. Medical treatment of Charcot's arthropathy // Journal of the American Podiatric Medical Association. – 2002. – Vol. 92, № 7. – P. 381–383.
 11. Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Применение иммобилизирующих разгрузочных повязок (методика Total Contact Cast) при лечении синдрома диабетической стопы. Методические рекомендации. М., 2005.
 12. Токмакова А.Ю., Галстян Г.Р., Анциферов М.Б. Современные иммобилизационные материалы в лечении синдрома диабетической стопы // Сахарный диабет. – 2001. – № 2. – С. 29–31.
 13. McGill M., Molyneaux L., Boulton T., Ioannou K., Uren R., Yue D.K. Response of Charcot arthropathy to contact casting: assessment by quantitative techniques // Diabetologia. – 2000. – Vol. 43. – P. 481–484.
 14. Руководство по остеопорозу /Под ред. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
 15. Jude E.B., Selby P.L., Burgess J., Lilleystone P., Mawer E.B., Page S.R., Donohoe M., Foster A.V.M., Edmonds M.E., Boulton A.J.M. Bisphosphonates in treatment of Charcot neuroarthropathy: a double blind randomized controlled trial // Diabetologia. – 2001. – Vol. 44. – P. 2032–2037.
 16. Pitocco D., Ruotolo V., Caputo S., Mancini L., Manto A., Caradonna P., Ghirlanda G. Six-month treatment with Alendronate in acute Charcot neuroarthropathy // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 1214–1215.
 17. Bem R., Jirkovska A., Fejfarova V., Skibova J., Jude E.B. Intranasal Calcitonin in treatment of acute Charcot neuroosteoarthropathy: A randomized controlled trial // Diabetes Care. – 2006. – June, 29(6). – P. 1392–1394.
 18. Ulyanova I., Tokmakova A., Galstyan G., Il'in A., Nikankina L. Charcot neuroosteoarthropathy: two years follow-up after bisphosphonates treatment // 5th International Symposium on The Diabetic Foot. Abstractbook. – 2007. – OP24. – P. 135.
 19. Levin and O'Neal's. The Diabetic Foot. – 6th ed. 2001.

Ульянова Ирина Николаевна

к.м.н., зав. лечебно-диагностическим отделом, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: ulianovaira@list.ru

Токмакова Алла Юрьевна

д.м.н., главный научный сотрудник, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Ярославцева Марианна Викторовна

к.м.н., старший научный сотрудник, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Ильин Александр Викторович

зав. лабораторией клинической биохимии, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Галстян Гагик Радикович

д.м.н., профессор, зав. отделением диабетической стопы, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва