Основные принципы лечения диабетической нейроостеоартропатии

И.Н. Ульянова, Г.Р. Галстян, А.Ю. Токмакова

ГУ Эндокринологический научный центр (дир.– акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Диабетическая нейроостеоартропатия (артропатия Шарко, ДНОАП) является одним из поздних осложнений сахарного диабета (СД), которое сопровождается асептической деструкцией костного скелета стопы на фоне выраженной диабетической нейропатии. Частота развития ДНОАП колеблется от 1,5% среди всех больных СД до 50% среди пациентов с диабетической нейропатией [1]. Учитывая то, что продолжительность жизни больных СД растет, увеличивается и частота ДНОАП. Несмотря на то, что характерные изменения при ДНОАП были описаны более ста лет назад, до сих пор не существует однозначных данных о распространенности, патогенезе и наиболее эффективной тактике лечения больных с этой патологией.

В развитии ДНОАП 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. Очевидным является разобщение процессов костной резорбции и костеобразования в острой стадии ДНОАП [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 [4]. Herbst и соавт. [5] считают, что наличие остеопении больше предрасполагает к развитию переломов, чем к формированию нестабильности связочного аппарата суставов.

Лечение ДНОАП можно разделить на несколько направлений: иммобилизация, фармакотерапия и хирургическое лечение.

Иммобилизация. До настоящего времени наиболее эффективным методом лечения острой стадии ДНОАП является иммобилизация пораженной конечности в течение 3–6 мес [1, 6–8]. До появления современных иммобилизирующих приспособлений использовались костыли, кресло-каталка и постельный режим. В настоящее время широко применяется 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 целесообразно 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** [7]. 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. Наш опыт применения ИРП показал, что эти повреждения кожи достаточно быстро заживают. 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 надлежащей подготовки персонала, владеющего этим методом. 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 мес). 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 мес. МРТ позволяет выявить изменения на ранних этапах, однако неорганический матрикс кости недоступен для исследования. При оценке результатов сцинтиграфии частыми являются ложноположительные 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 ДНОАП используют инфракрасную термометрию кожных покровов стоп. Проводившиеся исследования продемонстрировали достоверную корреляцию изменений кожной температуры пораженной конечности со скоростью накопления изотопа Tc^{99} в костях стопы, а также с изменениями маркеров костного ремоделирования в течение всего периода разгрузки стопы при острой стадии нейроостеоартропатии [9, 10]. 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 отечности, гиперемии и деформации стопы.

Медикаментозное лечение ДНОАП. В настоящее время обсуждается вопрос о фармакотерапии острой стадии ДНОАП. Имеются сообщения об использовании препаратов группы бифосфонатов и кальцитонина, которые в основном применяются для лечения системного остеопороза. Бифосфонаты (БФ) абсорбируются в пространства внутри гидроксиапатита – 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 [11].

Так, Jude и соавт. [12] провели двойное слепое рандомизированное многоцентровое исследование эффективности применения памидроната для лечения острой стадии ДНОАП. В исследование были включены 39 пациентов с острой стадией ДНОАП. Каждому пациенту проводилась иммобилизация пораженной конечности с помощью различных приспособлений. Часть больных получала памидронат в дозе 90 мг однократно внутривенно капельно в течение 4 ч. Визиты наблюдения проводились с интервалами в 2 нед первые 3 мес, затем через 6, 9 и 12 мес. 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 пациент испытывал боли в мышцах сразу после окончания инфузии. Наблюдалось клинически значимое снижение температуры в пораженной конечности в группе памидроната первые 4 нед по сравнению с группой плацебо. Маркеры костного ремоделирования снизились на 30% в группе памидроната по сравнению с плацебо начиная с 4-й недели и оставались ниже в течение всего периода наблюдения. Исследование продемонстрировало хорошую переносимость памидроната, его влияние на активность процесса костного ремоделирования при ДНОАП. Показано также, что изменение температуры стоп коррелирует с биохимическими параметрами, отражающими изменения костной ткани.

D.Pitocco и соавт. [13] проводили исследование эффективности действия алендроната при острой стадии ДНОАП. 20 пациентов с острой стадией ДНОАП были рандомизированны на группу лечения алендронатом 70 мг 1 раз в неделю и контрольную группу. Наблюдение и лечение продолжалось 6 мес. Уровни маркера костной резорбции – карбокситерминального телопептида коллагена I типа (ICTP) 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 и соавт. [10] участвовали 32 пациента с острой стадией ДНОАП, часть из них после рандомизации получали ежедневно кальцитонин лосося 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 исследования разницы в температуре стоп, уровне КЩФ и 1CTP не наблюдалось. Первые 3 мес лечения наблюдалось выраженное снижение уровня 1CTP и КЩФ в группе кальцитонина. Однако через 6 мес статис-



тически 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.

Вопрос о целесообразности и длительности назначения антирезорбтивных препаратов требует проведения дальнейших рандомизированных многоцентровых исследований. Пациенты с ДНОАП представляют собой достаточно разнородную группу, в зависимости от типа СД, его длительности, возраста, веса, 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 ДНОАП. Учитывая, что для любого пациента с острой стадией ДНОАП характерно 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 ДНОАП показано в случае, если имеются ограничение опорной функции стопы, некорректируемые с помощью ортопедических приспособлений деформации и нестабильность суставов. В острой стадии ДНОАП хирургическое вмешательство противопоказано из-за наличия отека, выраженной воспалительной реакции, остеопении костей стоп.

Целью хирургического вмешательства при ДНОАП является создание стабильности суставов посредством артродеза и устранение деформаций (остеоэктомия), 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 мес и в последующем изготовление ортопедической обуви [14].

Профилактика при ДНОАП должна быть направлена на предотвращение развития язвенных дефектов и ампутаций нижних конечностей. В этой связи необходим мультидисциплинарный подход к лечению этого заболевания. Пациенты должны регулярно наблюдаться у специалиста по диабетической стопе, ортопеда, эндокринолога, кардиолога, нефролога, ангиохирурга, окулиста. Важно обучение пациентов и их близких правилам ухода за ногами, тактике поведения при возникновении новых повреждений. Больному следует объяснить 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 ДНОАП имеется стопа-качалка, на подошве выполняется перекат [3, 6, 14].

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

Литература

1. Дедов И.И., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Удовиченко О.В. Синдром диабетической стопы. Пособие для врачей. Москва, 2003.
2. Jeffcoate WJ., Game F., Cavanagh P. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes. Lancet 2005; 366:2058-2061.
3. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом. Сборник лекций для врачей. Москва, 2003.
4. Ульянова И.Н., Токмакова А.Ю., Чернова Т.О., Анциферов М.Б. Минеральная плотность костной ткани у больных с диабетической остеоартропатией. Остеопороз и остеопатии, 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; 86:378-383.
6. Jude EB., Boulton AJV. Medical treatment of Charcot's arthropathy. Journal of the American Podiatric Medical Association Volume 92 Number 7(2002): 381-383.
7. Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Применение иммобилизирующих разгрузочных повязок (методика Total Contact Cast) при лечении синдрома диабетической стопы. Методические рекомендации. Москва, 2005.
8. Токмакова А.Ю., Галстян Г.Р., Анциферов М.Б. Современные иммобилизационные материалы в лечении синдрома диабетической стопы. Сахарный диабет, 2001. №2, с.29-31.
9. McGill M., Molyneaux L., Boulton T., Ioannou K., Uren R., Yue DK. Response of Charcot arthropathy to contact casting: assessment by quantitative techniques. Diabetologia (2000) 43: 481-484.
10. 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, June, 2006; 29(6):1392-1394.
11. Руководство по остеопорозу. Под ред. Беневоленской.-М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003.-524 с.
12. Jude E.B., Selby PL., Burgess J., Lilleystone P., Mawer EB., Page SR., Donohoe M/. Foster AVM., Edmonds ME., Boulton AJM. Bisphosphonates in treatment of Charcot neuroarthropathy: a double blind randomized controlled trial. Diabetologia 44:2032-2037.
13. 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, 28: 1214-1215.
14. Levin and O`Neal`s. The Diabetic Foot.-6th ed. 2001.