

Артропатия Шарко: место встречи ревматолога и эндокринолога

Ф.М. Кудяева, М.С. Елисеев, С.А. Владимиров, В.Г. Барскова

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Артропатия Шарко (АШ, нейропатическая остеоартропатия Шарко, нейроартропатия) известна как одно из наиболее изнуряющих осложнений сахарного диабета (СД). Бессимптомное начало, зачастую быстрое прогрессирование АШ могут приводить к нарушению архитектоники костей стопы вследствие их резорбции, деформации, к нестабильности стопы и в итоге к ее ампутации [1, 2].

Историческая справка и эпидемиология. Впервые нейроартропатия, или нейротрофический сустав, как нозологическая единица была описана в 1703 г. W. Musgrave. В 1868 г. гипотезу о развитии разрушения стопы при сухотке спинного мозга (сифилис) выдвинул J.M. Charcot [3]. На рис. 1 представлено изображение анатомической препарации стопы больного сифилисом из публикации Шарко и Фере 1883 г. Первые публикации, посвященные описанию нейроартропатии, ассоциированной с СД, относятся к 1936 г. В наше время СД является лидирующей причиной нейроартропатии в развитых странах, которая встречается не менее чем у 13% больных СД и у 29% пациентов с нейропатией [3–5]. Нейроартропатия наблюдается у 0,8–7,5% больных СД и нейропатией, при этом у 9–35% из них поражение бывает двусторонним [5]. Болеют одинаково часто как мужчины, так и женщины разного возраста. К группе повышенного риска развития АШ относят пациентов с длительностью СД более 10 лет, особенно когда СД находится в стадии декомпенсации, а также больных с нейропатией, трофическими язвами в анамнезе, предшествующей нейроартропатией и трансплантацией почек [3]. Наиболее часто при АШ затрагивается предплюсне-плюсневый сустав (сустав Лисфранка). Если разделить стопу на три отдела, то при АШ в 70% случаев поражается средний отдел стопы, а по 15% случаев приходится на передний и задний отделы.

Патогенез артропатии Шарко

J.M. Charcot считал резорбцию кости при АШ результатом денервации, что в дальнейшем получило название нейротрофической теории. Однако с тех пор представления о патогенезе претерпели существенные изменения. В настоящее время существует две теории развития АШ: нейротравматическая и более современная — нейроваскулярная [6].

Нейротравматическая теория, близкая к теории Шарко, связывает разрушение кости с потерей стопой проприоцептивной и болевой чувствительности, что в свою очередь запускает цикл рецидивирующих из-

быточных экстензий связок, микропереломы и усиливающую быструю дезинтеграцию суставов вследствие продолжительных нагрузок на ноги. Подтверждением этой теории служили действительно частое присутствие нейропатии у таких больных, возникновение нейропатических изъязвлений и избыточное давление на плантарную часть переднего отдела стопы. Такое объяснение кажется справедливым в ситуациях, когда нейропатия наблюдается в клинической картине, например при продвинутых стадиях сифилиса и при острой диабетической нейроартропатии [3, 5, 7–9]. Однако оно терпит крах в тех случаях, когда нейропатии нет.

С позиции нейроваскулярной теории заболевание возникает вторично вследствие автономно-стимулированного сосудистого рефлекса, вызывающего гиперемию и периартикулярную остеопению [10]. На самом деле современные исследования показали, что остеокластная активность возникает не из-за снижения, а из-за повышения симпатической активности и костная гиперперфузия не играет при этом большой роли [11].

Поскольку ни одна из этих теорий не может объяснить развитие всех случаев артропатии, например, у пациентов с параплегией или после травмы, в настоящее время считают, что оба описанных выше процесса, взаимодействуя, приводят к развитию болезни (см. схему) [3–5, 8, 12].

W. Jeffcoate [13] предположил, что большее значение в развитии остеолиза имеет путь RANK/RANKL/OPG. Он заключается в том, что RANKL (лиганд активатора рецептора ядерного факто-

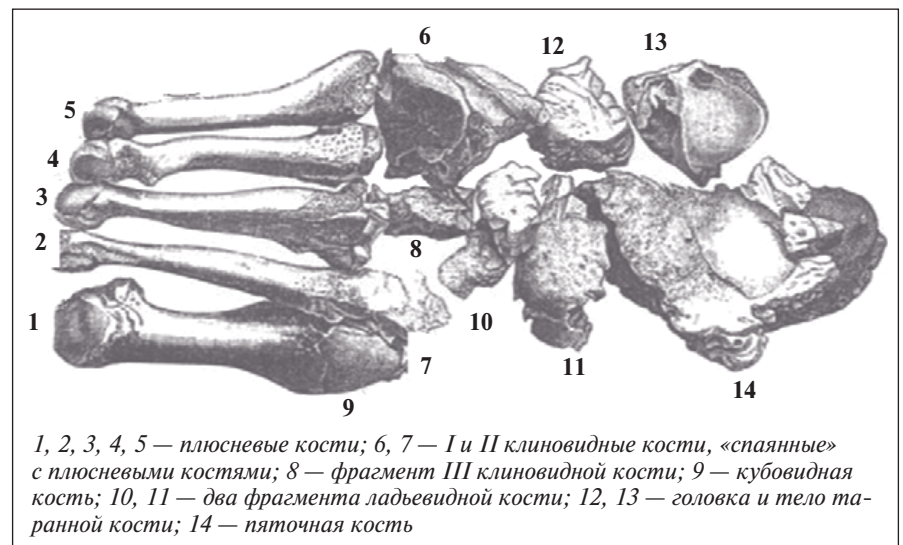


Рис. 1. Анатомический препарат стопы с нейроостеоартропатией вследствие сухотки спинного мозга. Оригинальный эскиз и публикация Шарко и Фере 1883 г.

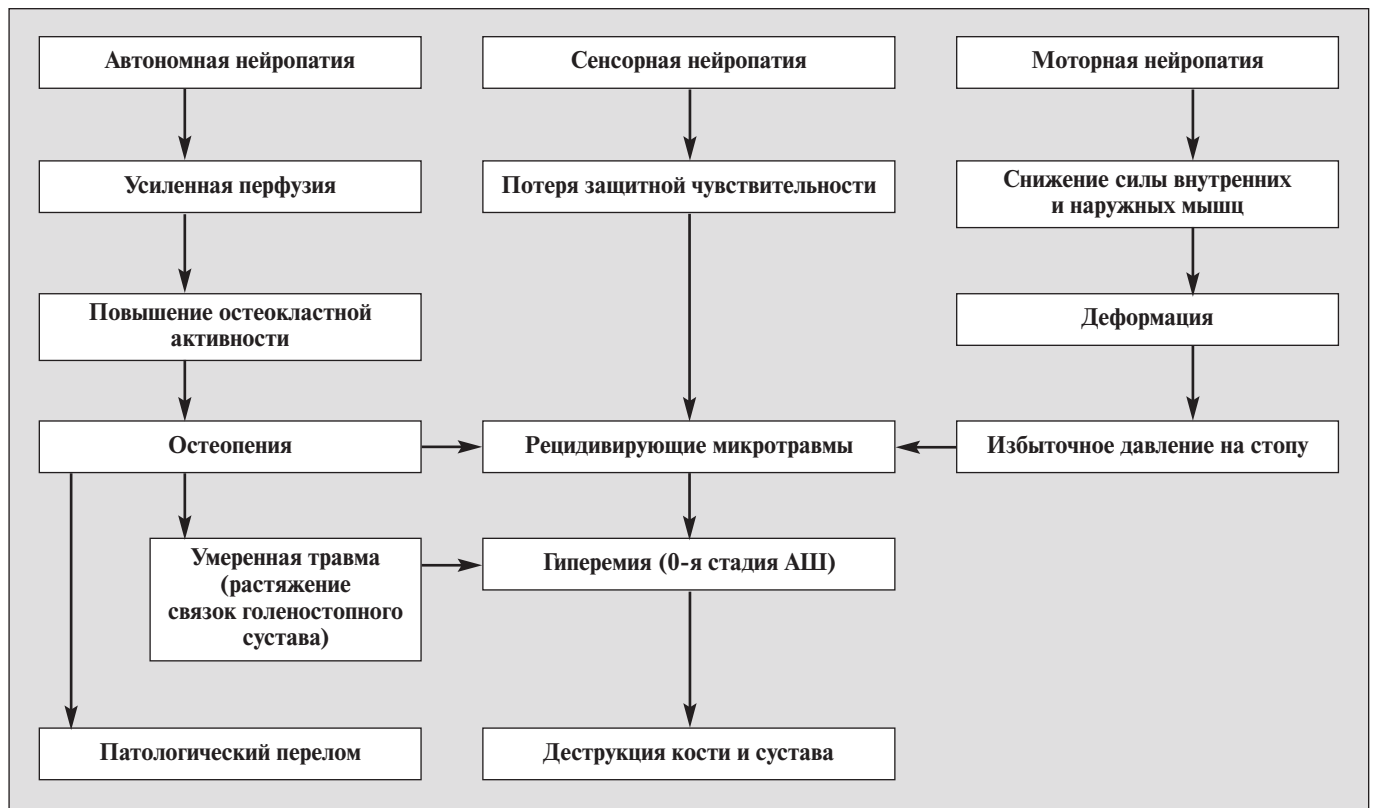


Схема комплексной теории патогенеза диабетической нейроартропатии

ра кВ) регулирует процесс остеокластогенеза, связываясь с RANK (рецептор ядерного фактора кВ). Эффекты RANKL—RANK-взаимодействия физиологически блокируются остеопротегерином (ОПГ). Соотношение RANKL/ОПГ регулирует степень формирования остеокластов и резорбцию, и любое нарушение этого соотношения может приводить к остеолиту кости [14].

G. Mabileau и соавт. проанализировали остеокластную и остеобластную активность в трех группах пациентов: с СД 2-го типа и АШ; с СД 2-го типа без АШ и у здоровых (контроль). Авторы показали, что повышение образования остеокластов и костная резорбция наблюдаются именно у больных с АШ, но не в других двух группах. При этом добавление RANKL к исследуемым образцам приводило к значительному повышению агрессивности остеокластов и усилению остеокластной резорбции у больных всех групп. Добавление же к RANKL ОПГ вызывало значительное уменьшение резорбции у больных АШ, но не столь выраженное, как у больных СД и в контроле. Эти данные свидетельствуют о том, что при АШ имеет место RANKL-опосредованная остеокластная резорбция кости. Однако неполная ингибция RANKL после добавления ОПГ предполагает существование другого, RANKL-независимого, пути активации остеокластов. Это первое по сути исследование, в котором выдвинуто предположение о значении RANKL-зависимого пути в развитии резорбции кости при АШ [15].

Классификация

и клиническая картина нейроартропатии

Встречаются две формы нейроартропатии — атрофическая и гипертрофическая. Атрофическая форма поражает

передний отдел стопы, приводя к остеолиту дистальных отделов предплюсны [16]. Гипертрофическая форма обычно затрагивает средний, задний отделы стопы и голеностопный сустав и определяется по классификации S.N. Eichenholtz, который предложил 3-ступенчатую систему развития АШ (развитие, срастание и перестройка) на основании данных рентгенографии [17]. В настоящее время эта классификация пересмотрена и включает еще и 0-ю стадию — префрагментацию (табл. 1).

Другие классификации. E.J. Sella и C. Barette предложили 5 стадий АШ — от минимальных локальных изменений с рентгенологическими находками или без них до значительных деформаций и разрешения [18]. 0-я стадия характеризуется болью, припухлостью, гиперемией и гипертермией над суставом, I — остеопенией, субхондральными кистами, эрозиями, диастазом; II — подвывихами; III — дислокацией и разрушением сустава; IV — заживлением и формированием гипертрофии кости.

Кроме того, существует анатомическая классификация АШ, имеющая большое значение для оценки тяжести и прогноза болезни. Она подразумевает разделение стопы и голеностопного сустава на пять зон: передний отдел стопы; предплюсне-плюсневый сустав; таранно-ладьевидный, пяточно-кубовидный и ладьевидно-клиновидный суставы; голеностопный сустав; пяточная кость [3].

Псевдонейропатический вариант артропатии Шарко при пирофосфатной артропатии

Пирофосфатная артропатия (ПФА) — заболевание, являющееся результатом образования и депонирования кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) в суставах и развивающегося в связи с этим иммунного воспаления.

Таблица 1. Классификация развития АШ

Стадия	Характеристика	Клинические признаки	МПКТ	Маркеры костной резорбции
0-я (префрагментация)		Эритема, отек, гипертермия над стопой		
I (фрагментация)	Подвывихи, фрагментация кости и хряща, формирование детрита, ослабление капсулы, формирование подвывихов и дислокации костей	Отек, гипертермия, гиперемия и увеличение размеров стопы	Снижается	Повышение уровня костной алкалнфосфатазы, карбокситерминального телопептида коллагена I типа и дезоксипиридинолина в моче
II (срастание)	Рассасывание обломков костей, срастание переломов, склероз костных фрагментов	Уменьшение клинических проявлений	Снижается	Повышение уровня костной алкалнфосфатазы, карбокситерминального телопептида коллагена I типа и дезоксипиридинолина в моче
III (перестройка)	Заживление и формирование гипертрофии кости, реконструкция и ремоделирование костной ткани, уменьшение склероза, реформация архитектоники костной ткани	Стопа увеличена, скованность в суставе, фиксированная деформация, без признаков воспаления	Не уменьшается	В норме

Примечание. МПКТ — минеральная плотность костной ткани.

Клиническая симптоматика ПФА многообразна. Описано по крайней мере четыре типичных варианта мимикрий ПФА: псевдоподагрическая, псевдоостеоартрозная, псевдоревматоидная, псевдонейропатическая. Имеются бессимптомная форма и всевозможные варианты перекрестов.

Псевдонейропатическая форма ПФА, о которой и идет речь, имеет приставку псевдо-, так как в отличие от истинной нейропатической формы поражения суставов и костей, описанных Шарко при СД, не сопровождается явными неврологическими расстройствами. Клиническая картина напоминает таковую у больных СД, но с несколькими отличиями. Во-первых, локализация: гораздо чаще поражаются коленные суставы, что нехарактерно для СД. Кроме того, при ПФА не описана классическая атрофическая форма, что, прежде всего, подразумевает локализацию — периферию конечности (пальцы), о чем говорилось выше. Во-вторых, для ПФА обязательными стадиями деструктивного процесса и ремоделирования костной ткани, заболевание может закончиться под влиянием симптоматической терапии раньше (как в приведенном ниже клиническом случае). Эта форма встречается у 5% больных ПФА.

Интересно, что патогенез остеоартропатии при ПФА, несомненно, имеет ряд особенностей. Во-первых, как уже указывалось, влияние нейропатии здесь абсолютно нивелируется. Однако на первый план выходят специфические моменты, которые имеют непосредственное значение для патогенеза ПФА. Недавно показано, что образование АТФ, деградация которой связана с пирофосфатом, вызывает симпатическую активность (роль которой обсуждается при АШ) путем повышения активности эктоэнзимов (в том числе алкалнфосфатазы) и нуклеозидов трифосфатпирофосфогидролазы. При этом может активироваться ANKH — один из ключевых моментов патогенеза ПФА [19–21]. В то же время кристаллы ПФК являются крайне провоспалительной

субстанцией и могут вызывать воспаление, которое лежит в основе тяжелой деструкции кости [22].

По-видимому, в случае ПФА причиной столь бурной воспалительной и деструктивной реакции могут являться ПФК. При СД, наоборот, избыточная кальцификация является итогом классической АШ.

Диагностика артропатии Шарко при сахарном диабете и пирофосфатной артропатии

Рентгенография. Рентгенологическая картина при АШ у больных СД характеризуется переломом-дислокацией сустава Лисфранка с фрагментацией предплюсне-плюсневых суставов, разрушением и новообразованием костей. (Рентгенологическая диагностика АШ по стадиям S.N. Eichenholtz описана в разделе классификация.) При ПФА определяется хондрокальциноз.

Магнитно-резонансная томография (МРТ). При МРТ у больных наблюдаются дезорганизация, деструкция, дислокация костей, отек мозгового вещества, выпот, потеря МПКТ. Отложения ПФК не выявляются.

Трехмерное сканирование кости. Отмечается повышенный захват изотопа, очевидно, вследствие разрушения кости.

Пункция сустава и исследование синовиальной жидкости. При АШ синовиальная жидкость в основном имеет невоспалительный характер или геморрагическая, может содержать мононуклеарные клетки. При ПФА выявляются ПФК.

Диагностика остеопороза или остеопении костей стопы. Проводится при помощи биоэнергетической рентгеновской абсорбциометрии и компьютерной томографии.

Дифференциальная диагностика

1. Остеомиелит. J. Brodsky описал тест, позволяющий отличать АШ от инфекции у пациентов с плантарными язвами. В положении лежа больной поднимает вверх пораженную конечность и удерживает ее 5–10 мин. Если краснота и отек проходят, вероятнее всего, это АШ, если нет, — инфекционный процесс [23, 24].

ШКОЛА МОЛОДОГО РЕВМАТОЛОГА

Таблица 2. История болезни больного А., 62 лет

Период наблюдения	Клинические признаки	Рентгенологические данные	Диагноз, лечение и его результаты
2007 г.	Артрит правого локтевого сустава	Данные рентгенографии отсутствуют	Стационарное лечение в больнице по месту жительства с диагнозом «артрозоартрит». Получал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в средних суточных дозах, артрит купирован в течение 7–10 дней
Сентябрь — декабрь 2008 г.	Артрит правого голеностопного сустава, характеризующийся сильнейшей болью при ходьбе, отеком, синюшностью правого голеностопного сустава. В анализах крови: СОЭ 15 мм/ч, л. $7,6 \cdot 10^9$ /л	Рентгенография голеностопных суставов (декабрь 2008 г.): мягкие ткани уплотнены, утолщены справа. Умеренно увеличена околосуставная рентгенопрозрачность костей. Субхондральный остеосклероз и эрозии суставных поверхностей. Асептический некроз блока таранной кости справа. Признаки хондрокальциноза правого голеностопного сустава (рис. 2, а, б)	Обследован в терапевтическом, затем в ревматологическом стационарах Москвы, поставлен диагноз «подкожный абсцесс», проводилась антибактериальная терапия, но без эффекта. Незначительное уменьшение боли в суставе достигнуто только при применении НПВП (лорноксикам 16 мг/сут или нимесулид 200 мг/сут), внутрисуставном введении бетаметазона 7 мг
Январь 2009 г.	Без динамики	Данные рентгенографии отсутствуют	Госпитализирован в больницу по месту жительства с диагнозом «подкожный абсцесс», продолжена антибактериальная терапия, УВЧ, УФО. Эффекта от лечения не наблюдалось
Март — май 2009 г.	Сохранялся артрит правого голеностопного сустава, с марта 2009 г. присоединилась боль, припухлость левого голеностопного сустава. Из-за боли хромота на правую ногу, передвигается с опорой на костыли. Появилась боль в покое. В анализах крови: СОЭ 17 мм/ч, л. $8,7 \cdot 10^9$ /л, hsCRP 4,5 мг/мл	Рентгенография голеностопных суставов (май 2009 г.): мягкие ткани утолщены и уплотнены справа. Распространенный выраженный пятнистый остеопороз справа, множественные кистовидные просветления костной ткани, субхондральный остеосклероз в области блока таранной кости, эрозии на краях суставных поверхностей. Отмечается отрицательная динамика в виде нарастания перестройки костной структуры в метафизе большеберцовой кости, периостальная реакция кости (рис. 3)	Обследован в НИИ ревматологии РАМН, где впервые было обращено внимание на наличие типичных рентгенологических признаков ПФА (хондрокальциноз), с помощью поляризационной микроскопии проведено исследование синовиальной жидкости, полученной из полости правого голеностопного сустава, выявлены ПФК, поставлен диагноз псевдонейропатической формы, ПФА, диагноз септического артрита отвергнут
Июнь 2009 г. — июнь 2010 г.	Боль, припухлость в левом голеностопном суставе постепенно полностью регрессировали, а в правом голеностопном суставе существенно уменьшились. Перестал пользоваться опорой при ходьбе. В анализах крови: СОЭ 10 мм/ч, л. $7,7 \cdot 10^9$ /л, hsCRP 4,1 мг/мл	Рентгенография голеностопных суставов (июнь 2010 г.): сохраняются признаки деструктивного артрита правого голеностопного сустава, но можно отметить небольшую положительную динамику в виде увеличения зон остеосклероза в эпифизе большеберцовой кости и в блоке таранной кости (рис. 4, а, б)	Продолжает наблюдаться в НИИ ревматологии РАМН, назначены колхицин в дозе 1 мг/сут, антиостеопоротические препараты (ибандроновая кислота 5 мг каждые 3 мес), курсы актовегина
Июль — сентябрь 2010 г.	Усиление боли в правом голеностопном суставе, его припухлость	Данные рентгенографии отсутствуют	Самостоятельно отменил колхицин и ибандроновую кислоту

Деминерализация, периостальная реакция и деструкция кости — классическая рентгенологическая триада остеомиелита, который в 90% случаев является следствием изъязвления переднего отдела стопы при СД. Однако эти признаки появляются только спустя 2–3 нед после начала процесса, когда разрушено уже 30–50% кости. Эта же триада симптомов характерна не только для остеомиелита, но и для деформации и переломов суставов. Поэтому рентгенологическая диагностика остеомиелита помогает лишь в 50–60% случаев. Более информативна (80–90%) МРТ. Это исследование позволяет выявить измененный костномозговой сигнал, деструкцию мягких тканей и кортикального слоя кости. Применение меченых лейкоцитов, которые не скапливаются в местах нового костеобразования при отсутствии

инфекции, также помогает в диагностике остеомиелита стопы в 80–90% случаев.

2. Септический артрит. Сопровождается повышением температуры тела, недомоганием, болезненной припухлостью и покраснением кожи над суставом. Для верификации диагноза требуются аспирация, исследование и посев синовиальной жидкости.

Лечение

1. Полная иммобилизация стопы. После стихания острой фазы болезни и нормализации клинической картины — специальные ортопедические ходунки Шарко.

2. Пациентам с хронической стадией АШ и сохраняющимися экзостозами и рецидивирующими язвами конечностей показана экзостозэктомия.



Рис. 2. Рентгенограммы голеностопных суставов в боковой (а) и прямой (б) проекциях больного А. (декабрь 2008 г.)

3. Артродез среднего отдела стопы или наружная фиксация стопы.

4. Эндопротезирование коленных суставов.

5. Антирезорбтивная терапия.

Установлено, что только бисфосфонаты способны улучшить МПКТ при АШ [25]. Алендронат в дозе 70 мг 1 раз в неделю оказывает обезболивающий эффект, увеличивает МПКТ [26]. Интраназальный кальцитонин в дозе 200 МЕ ежедневно снижает резорбцию кости, замедляет прогрессирование болезни. Может применяться у пациентов с почечной недостаточностью [27].

Диагностика псевдонейропатиче-



Рис. 3. Рентгенограммы голеностопных суставов в боковой проекции больного А. (май 2009 г.)



Рис. 4. Рентгенограммы голеностопных суставов в боковой (а) и прямой (б) проекциях больного А. (июнь 2010 г.)

ской формы ПФА может представлять серьезные трудности. Действительно, воспалительный процесс характеризуется хроническим течением, а свойственные микрокристаллическим артритам острые приступы могут отсутствовать или неправильно интерпретироваться, при этом типичные признаки хондрокальциноза, выявляемые при рентгенологическом исследовании, могут появляться намного позже деструктивных процессов в костной ткани.

Приводим пример развития псевдонейропатической формы заболевания у мужчины 62 лет.

Больной А., 62 лет, с 2005 г. (в возрасте 57 лет) стали беспокоить ноющие боли в локтевых суставах, усиливающиеся при движении, к врачам не обращался, не лечился. В 2006 г. впервые внезапно возникла острая боль, припухлость, гиперемия правого локтевого сустава. Самостоятельно применял внутримышечные инъекции диклофенака, через неделю артрит был купирован. Дальнейшее течение заболевания представлено в табл. 2.

Как видим, несмотря на изменения костной структуры, типичные для псевдонейропатической формы ПФА, и

признаки хондрокальциноза, определенные при рентгенографии, пациент длительно наблюдался с диагнозами «артрозоартрит», «подкожный абсцесс», «гнояный артрит», хотя проводимая антибактериальная терапия, локальная терапия глюкокортикоидами и прием противоспалительных препаратов не были эффективными. Предположить наличие у данного пациента заболевания из группы

микросталлических артритов можно было и ранее, учитывая типичный дебют острых асимметричных приступов артрита, быстро купирующихся приемом НПВП. В то же время назначение колхицина, бисфосфонатов, симптоматическая терапия сосудистыми препаратами, позволили добиться значительного клинического и рентгенологического улучшения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Sanders L.J., Frykberg R.G. Diabetic neuropathic osteoarthropathy: Charcot foot. In: The high risk foot in Diabetes Mellitus. Ed. by Frykberg R.G. New York: Churchill Livingstone, 1991.
- Levin M.E., O'Neal L.W., Bowker J.H. Eds New York: Churchill Livingstone, 1991:297—338.
- Sanders L.J., Frykberg R.G. Charcot foot. In: Levin M.E., O'Neal L.W., Bowker J.H. eds. The Diabetic Foot. St. Louis: Mosby, 1993:149—80.
- Rajbhandari S.M., Jenkins R.C., Davies C. et al. Charcot neuroarthropathy in diabetes mellitus. Diabetologia 2002;45:1085—96.
- Armstrong D.G., Todd W.F., Lavery L.A. et al. The natural history of acute Charcot's arthropathy in a diabetic foot specialty clinic. Diabetic Med 1997;14:357—63.
- Brower A.C., Allman R.M. Pathogenesis of the neurotrophic joint: neurotraumatic vs. neurovascular. Radiology 1981;139:349—54.
- Lavery L.A., Armstrong D.G., Walker S.C. Healing rates of diabetic foot ulcers associated with midfoot fracture due to Charcot's arthropathy. Diabetic Med 1997;14:46—9.
- Fabrin J., Larsen K., Holstein P.E. Long-term follow-up in diabetic Charcot feet with spontaneous onset. Diabetes Care 2000;23:796—800.
- Armstrong D.G., Lavery L.A. Elevated peak plantar pressures in patients who have Charcot arthropathy. J Bone Joint Surg Am 1998;80A:365—9.
- Young M.J., Marshall A., Adams J.E. et al. neurological dysfunction, and the development of Charcot neuroarthropathy. Diabetes Care 1995;18:34—8.
- Chantelau E., Onvlee G.J. Charcot Foot in Diabetes. Horm Metab Res 2006;38:361—367.
- Yu G.V., Hudson J.R. Evaluation and treatment of stage 0 Charcot's neuroarthropathy of the foot and ankle. J Am Podiatr Med Assoc 2002;92:210—20.
- Jeffcoate W. Vascular calcification and osteolysis in diabetic neuropathy — is RANK-L the missing link? Diabetologia 2004;47:1488—92.
- Hofbauer L.C., Schoppert M. Clinical implications of the osteoprotegerin RANKL/RANK for bone and vascular diseases. JAMA 2004;292:490—5.
- Mabilleau G., Petrova N.L., Edmonds M.E. et al. Increased osteoclastic activity in acute Charcot's osteoarthropathy: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand. Diabetologia 2008;51:1035—40.
- Sommer T.C., Lee T.H. Charcot Foot: The Diagnostic Dilemma. Am Fam Physician 2001;64:1591—8.
- Eichenholtz S.N. Charcot joints. Springfield:Thomas, 1966.
- Sella E.J., Barrette C. Staging of Charcot neuroarthropathy along the medial column of the foot in the diabetic patient. J Foot Ankle Surg 1999;38:34—40.
- Kirsch T. Determinants of pathological mineralization. Current Opinion in Rheumatol 2006;18:174—80.
- Zaka R., Williams C.J. Role of progressive ankylosis gene in cartilage mineralization. Current Opinion in Rheumatol 2006;18:181—6.
- Graff R.D., Picher M., Lee G.M. Extracellular nucleotides, cartilage stress, and calcium crystal formation. Current Opinion in Rheumatol 2003;15:315—20.
- Announ N., Guerne P.A. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal induced arthropathy. Rev Med Suisse 2007 Mar 21;3(103):740—6.
- Brodsky J.W. Outpatient diagnosis and care of the diabetic foot. Instr Course Lect 1993;42:121—39.
- Brodsky J.W. The diabetic foot. In: Mann R.A., Coughlin M.J., eds. Surgery of the foot and ankle. 6th ed. St. Louis: Mosby, 1993.
- Jude E.B., Boulton A.J. Medical treatment of Charcot's arthropathy. J Am Podiatr Med Assoc 2002;92:381—3.
- Pitocco D., Ruotolo V., Caputo S. et al. Six-month treatment with alendronate in acute Charcot neuroarthropathy. Diabetes Care 2005;28(5):1214—5.
- Bem R., Jircovsca A., Fejfarova V. et al. Intranasal calcitonin in the treatment of acute Charcot neuroosteoarthropathy. Diabetes Care 2006;29(6):1392—4.