

Патогенез остеоартропатии Шарко: роль периферической нервной системы

Галстян Г.Р., Каминарская Ю.А.

ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России, Москва, Россия

Нейроостеоартропатия является редким, но тяжелым осложнением периферической нейропатии. Это состояние характеризуется прогрессирующей деструкцией костей и суставов стопы и приводит к необратимой инвалидизации пациентов. На сегодняшний день безусловно лидирующей причиной нейроостеоартропатии является сахарный диабет, преимущественно с поражением стопы и голеностопного сустава. Патогенез до сих пор остается предметом дискуссий. Последние исследования указывают на ведущую роль системы RANK/RANKL/OPG в развитии данного осложнения. На настоящий момент отсутствуют фармакологические методы терапии с доказанной эффективностью. Со времен Жан-Мартена Шарко был достигнут лишь небольшой прогресс в лечении. Общеизвестным стандартом лечения на сегодняшний день является полная разгрузка конечности при помощи иммобилизирующей повязки из полимерных материалов. Целью этой обзорной статьи является анализ исследований, проведенных в области патогенеза остеоартропатии Шарко (ОШ), обсуждение возможного дальнейшего развития представления о природе данного состояния. Особое внимание уделено современной концепции, рассматривающей поражение нервной системы в качестве ведущего звена в развитии костной патологии. Выявление новых аспектов патогенеза ОШ способно привести к появлению фармакологических методов лечения этой группы пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет, стопа Шарко, нервные волокна, нейропептиды, патофизиология.

The pathogenesis of Charcot osteoarthropathy: the role of the peripheral nervous system

Galstyan G.R., Kaminarskaya Yu.A.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

Neuroosteoarthropathy is a rare, but devastating complication affecting patients with peripheral neuropathy. It is a progressive, destructive condition that is characterised by progressive bone and joint deterioration of the foot leading to permanent incapacity. Nowadays, diabetes mellitus is by far the most common etiology of CNO (Charcot neuro-osteoarthropathy), especially if it affects the foot or ankle. The cause of the condition is still controversial among experts. In particular, new data have emerged on the central role of RANK/RANKL/OPG in the pathogenesis of this complication, also known as Charcot foot. No pharmacological methods of therapy have proven effective to date. Very little progress has been made in treating this condition since the days of Jean-Martin Charcot. Today, the universally accepted treatment involves completely relieving pressure from the limb using a polymer retaining bandage. The aim of this review is to analyze research into the pathogenesis of CNO and our potential to better understand the nature of this condition. Particular attention is paid to modern concept of neuroosteopathology, according to which neuropathy is crucial to developing acute osseous pathology. Revealing new aspects of CNO pathogenesis can help extend therapeutic resources for treating this patient group.

Key words: diabetes mellitus, Charcot joint, nerve fibres, neuropeptides, physiopathology.

Введение

Нейроостеоартропатия, также известная как остеоартропатия Шарко (ОШ), – это неинфекционная деструктивная артропатия одного или нескольких суставов, вызванная периферической нейропатией. Впервые это состояние было описано в 1868 г. французским неврологом Jean Martin Charcot (Жан-Мартеном Шарко) у больного с сифилитиче-

ским поражением спинного мозга. В дальнейшем было установлено, что подобные изменения могут возникать вследствие целого ряда причин (сирингомиелия, сифилис, лепра, полиомиелит, злоупотребление алкоголем, травматическое повреждение спинного мозга). На сегодняшний день лидирующей причиной нейроартропатии является

сахарный диабет (СД) [1, 2], за исключением районов, эндемичных по лепре [3].

Интересен тот факт, что в случае “недиабетической” ОШ поражение суставов не ограничивается стопой, оно может вовлекать плечевые, локтевые, тазобедренные и коленные суставы. Общим между всеми патологиями, приводящими к ОШ, является повреждение нервных волокон на уровне спинного мозга или периферического нерва [4].

Распространенность диабетической остеоартропатии среди пациентов с СД составляет, по данным разных авторов, от 0,08 до 7,5% [5]. Тем не менее некоторые исследования выявили более высокие показатели распространенности ОШ: у 13% больных СД и у 29% пациентов с диабетической полинейропатией [6, 7]. Такая противоречивость, очевидно, связана с отсутствием патогномичных симптомов и соответственно четких диагностических критериев, схожестью клинической картины с более распространенными патологиями, такими как, например, остеомиелит.

ОШ приводит к выраженным деформациям стопы, которые в последующем становятся основой для развития гнойно-некротических осложнений, повышают риск ампутаций [8]. Помимо этого ОШ ассоциирована с высоким уровнем смертности [9].

Патогенез ОШ до сих пор остается предметом дискуссий, отсутствуют фармакологические методы лечения с доказанной эффективностью. Со времен Жан-Мартена Шарко был достигнут лишь небольшой прогресс в лечении. Общепризнанным стандартом лечения является полная разгрузка конечности при помощи иммобилизирующей повязки из полимерных материалов.

Теории патогенеза остеоартропатии Шарко

В течение длительного времени развитие ОШ рассматривалось с позиций двух основных теорий: нейротравматической и нейроваскулярной.

• Согласно первой теории сенсомоторная форма нейропатии (прежде всего вследствие утраты проприоцептивного чувства) приводит к нарушениям биомеханики стопы. В результате возникает чрезмерная нагрузка

на отдельные суставы стопы при ходьбе, провоцирующая их деструкцию. Наряду с этим грубые нарушения чувствительности приводят к нераспознанным повторяющимся травмам, что в свою очередь ведет к избыточному растяжению связок, микропереломам и дезинтеграции суставов. Подтверждением этой теории служит частое сочетание ОШ с нейропатическими язвами, наличие доказанного избыточного давления на плантарную часть переднего свода стопы у этих больных [10, 11].

• С позиции нейроваскулярной теории автономная нейропатия является причиной аномального усиления кровотока в костной ткани путем открытия артериовенозных шунтов [12]. Возникающая гиперперфузия приводит к увеличению активности остеокластов, что в свою очередь ведет к остеопении и костной резорбции. Однако недавние исследования показали, что активации остеокластов способствует не снижение тонуса симпатической нервной системы, а, наоборот, его повышение, а усиление кровотока костной ткани не играет при этом большой роли [13].

Эти две теории, изначально воспринимаемые как конкурирующие концепции, рассматриваются в единой “синтетической” теории, согласно которой оба вышеописанных процесса, взаимодействуя, приводят к развитию болезни.

Тем не менее ни одна из этих гипотез не способна объяснить некоторые из характерных черт ОШ, в частности:

- почему данное состояние является односторонним, в то время как нейропатия чаще всего двусторонняя;
- почему ОШ возникает редко, а нейропатия является частым осложнением СД;
- какова связь нейропатии с воспалительной реакцией, выявляемой при данном состоянии.

В настоящее время существует теория, объясняющая роль воспаления в патогенезе ОШ. Согласно ей предполагают наличие триггера, провоцирующего развитие местной воспалительной реакции. Таким триггером может стать нераспознанная травма, инфицированная язва или оперативное вмешательство на стопе [14]. Впервые роль

воспаления в нарушении костного метаболизма была показана в исследовании J.F. Vaithauer и соавт. [15]. Двадцать образцов костной ткани пациентов с подтвержденной ОШ было обработано гематоксилином и эозином, а также антителами к фактору некроза опухоли α (α ФНО), интерлейкину (ИЛ) 1, ИЛ-6. Было выявлено значительное увеличение количества остеокластов, продемонстрирована их иммунореактивность по отношению к α ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6. Таким образом, было показано, что резорбция кости происходит вследствие стимуляции провоспалительными цитокинами остеокластов, их пролиферации и дифференцировки. Эти данные согласуются с результатами исследования L. Ucciolì и соавт. [16], подтвердившего роль избыточной продукции провоспалительных факторов в развитии ОШ. Необходимо отметить, что исследование N.L. Petrova и соавт. [17] выявило у пациентов с острой стадией ОШ диссоциацию между выраженной местной воспалительной реакцией и отсутствием системного ответа. В 2004 г. W.J. Jeffcoate [18] предположил вовлеченность системы RANK/RANKL/остеопротегерин (рис. 1) в патогенез острой стадии ОШ.

Лиганд активатора рецептора ядерного фактора (NF) κ B (RANKL) относится к суперсемейству ФНО и экспрессируется остеобластами и стромальными клетками костного мозга. Его рецептор (RANK) располагается на мембранах остеокластов и его предшественников. RANKL стимулирует экспрессию NF- κ B, который в свою очередь индуцирует созревание клеток-предшественников в зрелые остеокласты. В то же время в норме NF- κ B индуцирует экспрессию гликопротеина остеопротегерина (OPG), который нейтрализует действие RANKL, что позволяет избежать избыточного остеолитического [19].

Однако у пациентов с ОШ было выявлено повышение соотношения RANKL/OPG [20, 21]. Участие RANKL-опосредованной активации остеокластов в острой стадии ОШ было доказано в исследовании G. Mabileau и соавт. [22]. Проанализировав остеокластную и остеобластную активность в трех группах пациентов: с СД 2 типа и ОШ, с СД 2 типа без ОШ и у здоровых лиц (контроль), авторы пришли к выводу, что повышение образо-

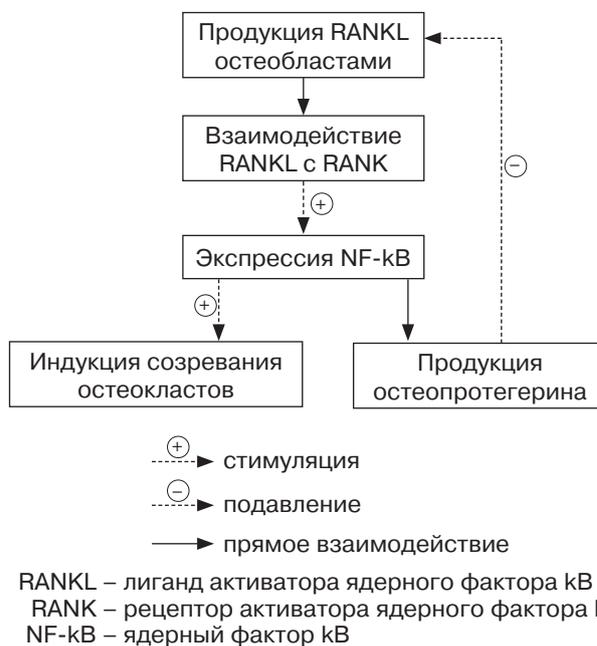


Рис. 1. Система RANK/RANKL/остеопротегерин.

вания остеокластов и костная резорбция наблюдаются только у больных с ОШ. Также было выявлено, что добавление RANKL к исследуемым образцам приводит к усилению остеокластной резорбции у всех групп. Добавление же OPG вызывает значительное уменьшение резорбции у больных всех групп, но наименее выражено в группе с ОШ.

Различные механизмы оказывают влияние на систему RANK/RANKL/OPG, тем самым участвуя в процессах ремоделирования костной ткани. К ним, в частности, относятся факторы роста и гормоны, способные стимулировать (ФНО, глюкокортикоиды, паратгормон) или подавлять (половые стероиды, кальцитонин, лептин) экспрессию RANKL и таким образом активировать или ингибировать костный метаболизм [23]. Косвенным подтверждением роли данного механизма в развитии ОШ является участие системы RANK/RANKL/OPG в патогенезе медиакальциноза, состояния, ассоциированного как с дистальной полинейропатией [24], так и с ОШ [25].

Одним из предполагаемых механизмов ОШ является дефицит нейропептидов, возникающий вследствие периферической нейропатии, нарушения вегетативной иннерва-

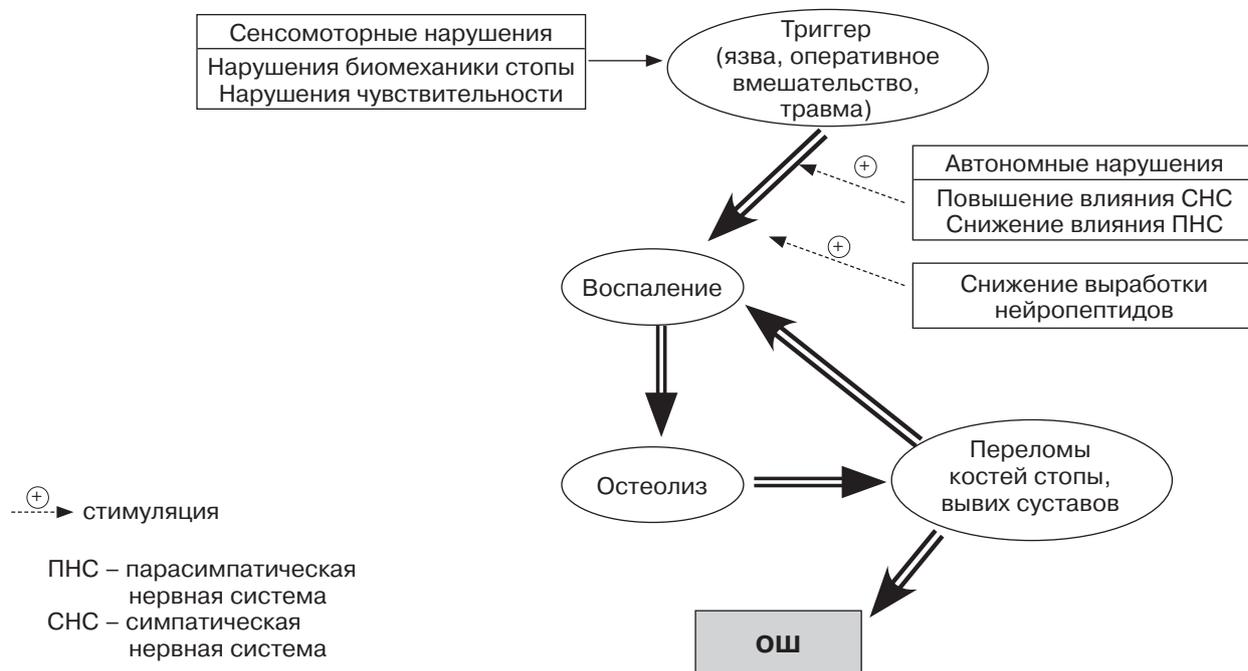


Рис. 2. Патогенез ОШ (схема). Предрасполагающими факторами развития ОШ являются существующие при нейропатии автономные и сенсомоторные нарушения. Предполагается наличие дисбаланса автономной регуляции костного метаболизма: снижение противовоспалительного действия парасимпатической нервной системы, усиление влияния симпатической, что приводит к снижению функциональной активности остеобластов и дальнейшей костной резорбции. Помимо этого снижение выработки нейропептидов периферическими нервными волокнами сопровождается уменьшением их протективного противовоспалительного действия на систему RANK/RANKL/OPG. Таким образом создается провоспалительный фон для развития ОШ. Сенсомоторная форма нейропатии приводит к нарушениям биомеханики стопы, нераспознанным травмам. Следовательно, возникают условия для возникновения триггера, запускающего местную воспалительную реакцию, активацию системы RANK/RANKL/OPG, и дальнейшего развития ОШ.

ции. Обобщенная схема предполагаемого патогенеза ОШ приведена на рис. 2.

Периферическая нервная система и ее роль в регуляции костного метаболизма

Сустав является сложной анатомической структурой, все компоненты которой, кроме суставного хряща, иннервированы [26]. Около 20% иннервирующих сустав нервных волокон миелинизированы и представлены проводниками ноци- и механорецепторов. Аксоны оставшихся 80% волокон не миелинизированы, половина из них представлена симпатическими нервными волокнами, другая – чувствительными [27, 28]. Ткани сустава содержат множество нервных окончаний, из них наиболее распространенными являются свободные [29]. Нервные волокна костной ткани активно участвуют в процессах

костного метаболизма. В процессе развития скелета они концентрируются в областях формирования костной ткани [30, 31], в процессе заживления переломов – в области костной мозоли [32].

Однако механизм взаимодействия костной и нервной систем остается неясным. Проводились работы по выявлению нейротрансмиттеров, модулирующих деятельность костных клеток. Показано, что многочисленные нервные волокна в костной ткани сконцентрированы преимущественно в области надкостницы, костного мозга и эпифизарной части трабекулярной кости. Они вырабатывают нейропептиды и другие сигнальные молекулы [33, 34]. При исследовании немиелинизированных свободных нервных окончаний в суставах выявлено, что около трети из них содержит такие нейропептиды как субстанция P (SP), кальцитонин

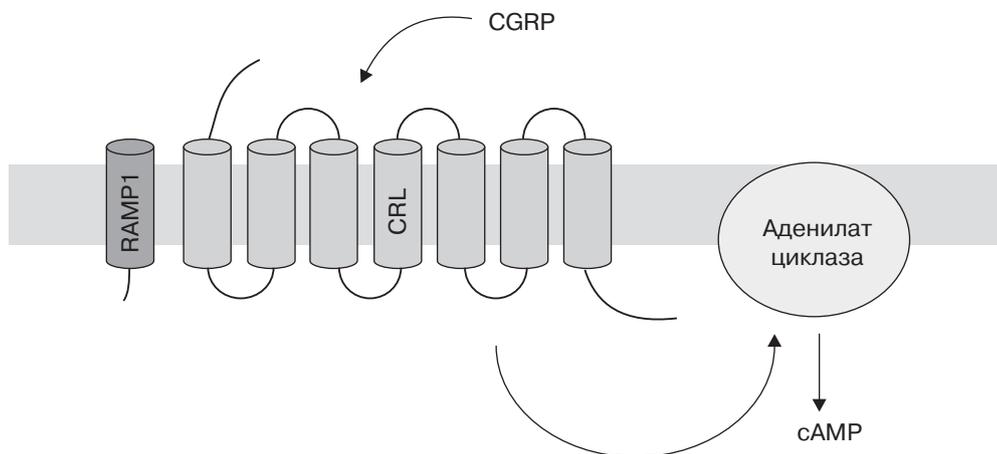


Рис. 3. Рецептор CGRP.

ген-связанный пептид (CGRP) или вазоактивный кишечный пептид (VIP) [35], каждый из которых является мощным модулятором воспаления. Исследование S.C. Offley и соавт. показало, что участие немиелизированных чувствительных волокон в поддержании трабекулярной целостности кости, возможно, происходит через механизмы, связанные с выработкой нейропептидов [36].

CGRP

Одним из наиболее изученных нейропептидов, участвующих в костном метаболизме, является кальцитонин ген-связанный пептид (CGRP). Рецепторы к CGRP расположены на клеточной мембране зрелых остеобластов. Сам рецептор – это димерный комплекс, состоящий из двух молекул (G-протеина, связанного с рецепторами, подобными рецепторам кальцитонина (CRL), и белка, модифицирующего активность рецепторов (RAMP1)), которые требуются для физиологической активации CGRP [37–39]. Активация этого комплекса оказывает стимулирующее действие на активность остеобластов путем повышения концентрации внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата и кальция [33], а также инсулиноподобного фактора роста [40].

Для исследования эффектов CGRP *in vivo* были использованы трансгенные мыши, в геном которых был внедрен дополнительный или удален исходный ген, ответственный за выработку CGRP. Эти модели позволили изучить влияние избытка и недостатка данного

нейропептида на организм в целом. Так, гиперэкспрессия CGRP приводила к повышению активности остеобластов, ускорению формирования кости и увеличению трабекулярной костной массы [41]. При дефиците α CGRP у мышей наблюдали замедление образования костной ткани и ускорение потери костной массы с возрастом [38, 42].

Помимо влияния CGRP на остеобласты была доказана его роль в подавлении активности остеокластов. L. Wang и соавт. в ряде исследований с использованием культур макрофагов костного мозга мышей обнаружили, что CGRP ингибирует RANKL-индуцированную активацию NF- κ B, тем самым подавляя резорбцию кости [43].

Субстанция P

Широко распространен в периферической и центральной нервной системе и другой нейропептид – субстанция P (SP), который по своему строению относится к пептидам и состоит из 11 аминокислот [44]. SP принадлежит к тахикининовому семейству, также включающему нейрокинин А (НКА), НКБ, нейропептид К и нейропептид Б. Тахикинины действуют через три различных подтипа рецепторов: рецептор нейрокина-1 (NK1-R), NK2-R и NK3-R, но наибольшее сродство SP имеет к NK1-R. NK1-R обнаружен как на поверхности зрелых остеобластов и остеокластов [45], так и на их клетках-предшественниках [46]. Взаимодействие SP со своим рецептором стимулирует дифференцировку и увеличивает активность как остеобластов,

так и остеокластов. SP может также индуцировать резорбцию кости, что показано в экспериментах с культурами клеток свода черепа новорожденных мышей [47]. Возможно, влияние SP на остеокластогенез обусловлено не только прямым взаимодействием нейропептида с рецепторами остеокластов, но и опосредованным – через систему RANK/RANKL/OPG [48].

Интересен тот факт, что SP часто экспрессируется совместно с CGRP в чувствительных нервах. Более того, доказано участие в процессах заживления перелома как CGRP-положительных, так и SP-положительных нервных волокон [31, 49], в то время как данных за участие VIP-положительных волокон получено не было.

VIP

Вазоактивный интестинальный пептид (VIP) принадлежит к глюкагон-секретиновому семейству нейропептидов. При изучении нервных волокон костей крыс A. Bjurholm и соавт. [33] выявили, что VIP-содержащие волокна расположены преимущественно в области надкостницы и эпифиза. Фармакологическая десимпатизация гуанидином приводит к значительному уменьшению количества VIP-содержащих нервов в костной ткани, что указывает на их симпатическое происхождение [50]. Исследования показали, что VIP влияет на активность как остеобластов, так и остеокластов и регулирует экспрессию остеотропных факторов, в том числе и системы RANK/RANKL/OPG. В исследовании Н. Микохуама и соавт. выявили, что VIP подавляет резорбцию кости путем уменьшения экспрессии RANK и RANKL остеокластами и остеобластами и увеличения продукции остеобластами остеопротегерина [51]. Помимо этого VIP регулирует продукцию воспалительных цитокинов – доказана его способность снижать ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-17 и ФНО- α 50. Экспериментальные исследования влияния VIP на течение коллаген-индуцированного артрита показали, что нейропептид обладает протективным действием по отношению к костной ткани. Введение VIP мышам с коллаген-индуцированным артритом замедляет начало заболевания, снижает заболеваемость и тяжесть артрита. Также VIP

резко уменьшает степень выраженности повреждения хрящевой ткани и эрозирования суставных поверхностей костей [52].

При диабетической нейропатии (обязательном условии развития ОШ) могут поражаться как тонкие немиелинизированные волокна, так и толстые миелинизированные. Вовлечение тонких нервных волокон часто происходит рано и может предшествовать объективным признакам или изменениям на электронейромиографии (отражающим состояние крупных миелинизированных волокон). Поражение тонких волокон нижних конечностей прежде всего характеризуется субъективными симптомами, такими как боль, гиперальгезия, потеря температурной чувствительности [53]. Однако остается спорным вопрос о роли повреждения разных типов волокон в развитии ОШ. М. Donaghy и соавт. показали ведущую роль тонких нервных волокон в развитии ОШ при других заболеваниях, таких как сирингомиелия, врожденная сенсорная нейропатия и отравления тяжелыми металлами [54].

Несмотря на то что при СД отмечено снижение SP и CGRP [55], участие этих нейропептидов в развитии ОШ доказано не было. В своем исследовании F.-X. Коеск и соавт. сравнивали содержание симпатических и SP-положительных нервных волокон в костной ткани при ОШ и остеоартрите. Было выявлено, что при ОШ по сравнению с остеоартритом отмечается выраженное снижение симпатических нервных волокон, в то время как схожих данных по SP-положительным волокнам получено не было [56]. Однако при остеоартрите наблюдается значительное сокращение SP-содержащих волокон [57], что объясняет отсутствие снижения SP при ОШ в этом исследовании.

Исследование J. La Fontaine и соавт. включало в себя 12 пациентов, которые были разделены на три группы: к первой относились пациенты с диагностированной ОШ 2-й или 3-й стадии, ко второй – с диабетической дистальной полинейропатией, третья группа – контрольная (пациенты с СД, но без нейропатии) [58]. Был произведен забор образцов костной ткани с последующим иммуногистохимическим анализом, в результате чего было выявлено снижение CGRP

у больных ОШ и полинейропатией по сравнению с группой контроля, однако оно не достигло статистически значимого уровня, что, возможно, связано с небольшим объемом выборки. Таким образом, в этом пилотном исследовании были получены данные о возможном участии CGRP в патогенезе ОШ.

Вегетативная иннервация

Также не исключается роль нарушений вегетативной иннервации в патогенезе ОШ. В своем исследовании К.В. Трасеу и соавт. доказали существование “холинергического противовоспалительного механизма”, таким образом подтвердив, что вегетативная нервная система участвует в контроле воспалительных процессов [59]. Избыточная продукция цитокинов приводит к активации афферентных волокон блуждающего нерва, в результате чего происходит взаимодействие ацетилхолина с α -7 субъединицей рецептора к ацетилхолину (α 7nAChR). Активация α 7nAChR подавляет продукцию цитокинов путем снижения транслокации NF- κ B в ядре. Участие парасимпатической нервной системы в регуляции воспалительных процессов также подтверждается данными исследования М.А. ван Маапел и соавт., в котором было показано, что односторонняя цервикальная ваготомия ухудшает течение коллаген-индуцированного артрита у мышей, в то время как введение агониста α 7nAChR снижает выраженность симптоматики [60].

Симпатическая нервная система

Симпатическая нервная система также участвует в регуляции костного метаболизма. Стимуляция β 2-адренорецепторов влияет на ремоделирование кости, снижая функциональную активность остеобластов и способствуя дальнейшему прогрессированию костной резорбции [61]. При воздействии на культуру клеток костного мозга мышей β 2-адреномиметиком изопреналином повышается содержание RANKL, что в последующем активирует остеокласты [62]. Известно, что нейропептид Y, являющийся трансмисмиттером в симпатических терминалях (как и норадреналин), способен ингибировать резорбтивное действие изопреналина на культуру клеток костного мозга [63].

Обсуждение

Исследования последних десятилетий показали, что образование, консолидация и ремоделирование костной ткани происходят под контролем нервной системы [64, 65]. К примеру, продемонстрировано, что сохранение иннервации имеет большое значение для полноценного развития конечностей и восстановления их после ампутации у земноводных [66, 67]. Влияние периферической нервной системы также показано в работе Н. Аго и соавт.: удаление периостальных механорецепторов приводило к несрастанию перелома малоберцовой кости у мышей, а перерезание седалищного нерва выше уровня травматического повреждения – к формированию неполноценной костной мозоли [64, 68]. В свою очередь уровень повреждения нервной системы у человека влияет на процесс заживления переломов. При повреждении головного мозга выявляют усиленное образование костной мозоли и ускоренное заживление переломов [69], в то время как при травмах спинного мозга наблюдают патологические переломы и избыточное формирование костной мозоли [70].

Таким образом, учитывая тесную взаимосвязь периферической нервной системы и костного метаболизма, очевидна роль нарушения иннервации в развитии ОШ. Однако клеточные и молекулярные механизмы этого взаимодействия изучены недостаточно. Связь нейропатии с развитием костной патологии связывают со снижением выработки нейропептидов [36, 71], при этом не исключают и влияние вегетативной нервной системы [4]. Но, несмотря на проведенные исследования, роль этих факторов в развитии ОШ не доказана.

Прогресс в понимании патогенеза ОШ позволит создать новые методы лечения. Общеизвестно участие системы RANK/RANKL/OPG в развитии ОШ, что открывает новые возможности в лечении ОШ. Применение препаратов из группы бисфосфонатов при ОШ теоретически обосновано их способностью подавлять активность остеокластов. Проведенные в этой области рандомизированные клинические исследования показали, что бисфосфонаты значительно снижали температуру кожи стопы, маркеры костной резорбции и не оказывали при этом серьез-

ных побочных эффектов. Тем не менее по сравнению с группой контроля сокращения сроков иммобилизации не отмечается [72]. Наряду с этим, учитывая доказанную роль активации системы RANK/RANKL/OPG в патогенезе ОШ, медикаментозная терапия антагонистами α -ФНО (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб), антагонистами RANKL (деносумаб) может представлять особый интерес и иметь клиническое значение.

Помимо этого имеются данные экспериментальных исследований по применению нейропептидов. Местное введение SP ускоряет образование костной ткани при проведении дистракции нижней челюсти у крыс [73]. В стоматологической практике рассматривается возможность применения CGRP для улучшения заживления костной ткани после установления имплантантов [74].

Таким образом, для создания новых эффективных методов лечения ОШ необходимы дальнейшие исследования, которые прольют свет на роль периферической нервной системы в контроле местного воспалительного ответа, и в частности в области патогенеза ОШ. На сегодняшний день залогом успешного лечения ОШ является прежде всего ранняя диагностика данного заболевания.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие двойственности (конфликта) интересов и финансовой поддержки при написании данной статьи.

Список литературы

1. Petrova NL, Edmonds ME. Charcot neuro-osteoarthropathy—current standards. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(S1): S58-S61. doi: 10.1002/dmrr.846
2. Jones KB, Mollano AV, Morcuende JA, et al. Bone and brain: a review of neural, hormonal, and musculoskeletal connections. *Iowa Orthop J.* 2004;24:123-32.
3. Rostom S, Bahiri R, Mahfoud-Filali S, et al. Neurogenic osteoarthropathy in leprosy. *Clin Rheumatol.* 2007;26(12): 2153-2155. doi: 10.1007/s10067-007-0629-4
4. Mabileau G, Edmonds ME. Role of neuropathy on fracture healing in Charcot neuro-osteoarthropathy. *J Musculoskeletal Neuronal Interact.* 2010;10:84-91.
5. Larson SaM, Burns PR. The pathogenesis of charcot neuroarthropathy: Current concepts. *Diabetic Foot & Ankle.* 2012;3(0). doi: 10.3402/dfa.v3i0.12236
6. Chisholm KA, Gilchrist JM. The charcot joint: A modern neurologic perspective. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease.* 2011;13(1):1-13. doi: 10.1097/CND.0b013e3181c6f55b
7. Slater RA, Ramot Y, Buchs A, et al. The diabetic charcot foot. *Isr Med Assoc J* 2004;6:280-3
8. Wukich DK, Sung W. Charcot arthropathy of the foot and ankle: Modern concepts and management review. *J Diabetes Complications.* 2009;23(6):409-426. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2008.09.004
9. Van Baal J, Hubbard R, Game F, et al. Mortality associated with acute charcot foot and neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care.* 2010;33(5):1086-1089. doi: 10.2337/dc09-1428
10. Armstrong DG, Lavery LA. Elevated peak plantar pressures in patients who have Charcot arthropathy. *J Bone Jt Surg - Ser A* 1998;80:365-369.
11. Бреговский В.Б., Цветкова Т.Л., Лебедев В.В., и др. Особенности биомеханики стопы при диабетической артропатии Шарко. // Сахарный диабет. – 2005. – № 1 – С.38-40. [Bregovskiy VB, Tsvetkova TL, Lebedev VV, et al. Osobennosti biomekhaniki stopy pri diabeticheskoi artropatii Sharko. *Diabetes mellitus.* 2005;(1):38-40. (In Russ.)] doi: 10.14341/2072-0351-5440
12. Edmonds ME, Clarke MB, Newton S, et al. Increased uptake of bone radiopharmaceutical in diabetic neuropathy. *Q J Med.* 1985;57:843-855.
13. Chantelau E, Onvlee G. Charcot foot in diabetes: Farewell to the neurotrophic theory. *Hormone and Metabolic Research.* 2006;38(6):361-367. doi: 10.1055/s-2006-944525
14. Jeffcoate WJ, Game F, Cavanagh PR. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute charcot foot) in diabetes. *The Lancet.* 2005; 366(9502): 2058-2061. doi: 10.1016/s0140-6736(05)67029-8
15. Baumhauer JF, O'Keefe RJ, Schon LC, et al. Cytokine-induced osteoclastic bone resorption in charcot arthropathy: An immunohistochemical study. *Foot Ankle Int.* 2006; 27(10):797-800
16. Uccioli L, Sinistro A, Almerighi C, et al. Proinflammatory modulation of the surface and cytokine phenotype of monocytes in patients with acute charcot foot. *Diabetes Care.* 2009;33(2):350-355. doi: 10.2337/dc09-1141
17. Petrova NL, Moniz C, Elias DA, et al. Is there a systemic inflammatory response in the acute charcot foot? *Diabetes Care.* 2007;30(4):997-998. doi: 10.2337/dc06-2168
18. Jeffcoate W. Vascular calcification and osteolysis in diabetic neuropathy? Is rank-l the missing link? *Diabetologia.* 2004;47(9):1488-1492. doi: 10.1007/s00125-004-1477-5
19. Hofbauer LC. The role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2000;85(7):2355-2363. doi: 10.1210/jc.85.7.2355
20. Ярославцева М.В., Ульянова И.Н., Галстян Г.Р., и др. Состояние системы остеопротегерин (OPG)-лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL) у пациентов с диабетической остеоартропатией и медиа-

- кальцинозом артерий нижних конечностей. // Остеопороз и Остеопатии. – 2008. – №1 – С.9-13
[Yaroslavtseva MV, Ul'yanova IN, Galstyan GR, et al. Sostoyanie sistemy osteoprotegerin (OPG)-ligand retseptora-aktivatora yadernogo faktora kappav (RANKL) u patsientov s diabeticheskoi osteoartropatiei i mediakakl'tsinozom arterii nizhnikh konechnostei. Osteoporosis and osteopathy. 2008;1:9-13]
21. *Ndip A, Williams A, Jude EB, et al.* The RANKL/RANK/OPG signaling pathway mediates medial arterial calcification in diabetic Charcot neuroarthropathy. *Diabetes*. 2011;60:2187–2196. doi:10.2337/db10-1220
 22. *Mabilleau G, Petrova NL, Edmonds ME, et al.* Increased osteoclastic activity in acute Charcot's osteoarthropathy: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand. *Diabetologia*. 2008;51:1035–1040. doi:10.1007/s00125-008-0992-1.
 23. *Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL.* Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423:337–342. doi:10.1038/nature01658.
 24. *Jeffcoate WJ, Rasmussen LM, Hofbauer LC, et al.* Medial arterial calcification in diabetes and its relationship to neuropathy. *Diabetologia*. 2009;52:2478-2488. doi:10.1007/s00125-009-1521-6.
 25. *Sinha S, Munichoodappa CS, Kozak GP.* Neuro-arthropathy (charcot joints) in diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 1972; 51(3):191-210. doi: 10.1097/00005792-197205000-00006
 26. *Salo P.* The role of joint innervation in the pathogenesis of arthritis. *Can J Surg*. 1999;42:91-100.
 27. *Craig AD, Heppelmann B, Schaible HG.* The projection of the medial and posterior articular nerves of the cat's knee to the spinal cord. *J Comp Neurol*. 1988;276:279-88.
 28. *Schaible HG, Schmidt RF.* Activation of groups III and IV sensory units in medial articular nerve by local mechanical stimulation of knee joint. *J Neurophysiol*. 1983;49:35-44.
 29. *Schenk I, Spaethe A, Halata Z.* The structure of sensory nerve endings in the knee joint capsule of the dog. *Ann Anat*. 1996;178:515-21.
 30. *Li J, Kreicbergs A, Bergström J, et al.* Site-specific CGRP innervation coincides with bone formation during fracture healing and modeling: A study in rat angulated tibia. *J Orthop Res*. 2007;25:1204-12. doi:10.1002/jor.20406.
 31. *Hukkanen M, Konttinen YT, Santavirta S, et al.* Rapid proliferation of calcitonin gene-related peptide-immunoreactive nerves during healing of rat tibial fracture suggests neural involvement in bone growth and remodelling. *Neuroscience*. 1993;54:969-79.
 32. *Santavirta S, Konttinen YT, Nordström D, et al.* Immunologic studies of nonunited fractures. *Acta Orthop*. 1992;63(6): 579-586. doi: 10.1080/17453679209169713
 33. *Bjurholm A, Kreicbergs A, Brodin E, et al.* Substance p- and cgrp-immunoreactive nerves in bone. *Peptides*. 1988;9(1): 165-171. doi: 10.1016/0196-9781(88)90023-x
 34. *Hill EL, Elde R.* Distribution of cgrp-, vip-, dβH-, sp-, and npy-immunoreactive nerves in the periosteum of the rat. *Cell Tissue Res*. 1991;264(3):469-480. doi: 10.1007/bf00319037
 35. *Salo PT, Theriault E.* Number, distribution and neuropeptide content of rat knee joint afferents. *J Anat*. 1997;190:515-22. doi:10.1017/S0021878296001902.
 36. *Offley SC, Guo T-Z, Wei T, et al.* Capsaicin-sensitive sensory neurons contribute to the maintenance of trabecular bone integrity. *J Bone Miner Res*. 2005;20:257-267. doi:10.1359/JBMR.041108.
 37. *Uzan B, de Vernejoul M-C, Cressent M.* RAMPs and CRLR expressions in osteoblastic cells after dexamethasone treatment. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;321:802-808. doi:10.1016/j.bbrc.2004.07.037.
 38. *Schinke T, Liese S, Priemel M, et al.* Decreased bone formation and osteopenia in mice lacking alpha-calcitonin gene-related peptide. *J Bone Miner Res*. 2004;19:2049-2056. doi:10.1359/JBMR.040915.
 39. *Kawase T, Okuda K, Burns DM.* Immature human osteoblastic MG63 cells predominantly express a subtype 1-like CGRP receptor that inactivates extracellular signal response kinase by a cAMP-dependent mechanism. *Eur J Pharmacol*. 2003;470:125-137. doi:10.1016/S0014-2999(03)01763-1.
 40. *Vignery A, McCarthy TL.* The neuropeptide calcitonin gene-related peptide stimulates insulin-like growth factor I production by primary fetal rat osteoblasts. *Bone*. 1996;18:331-335. doi:10.1016/8756-3282(96)00017-8.
 41. *Ballica R, Valentijn K, Khachatryan A, et al.* Targeted expression of calcitonin gene-related peptide to osteoblasts increases bone density in mice. *J Bone Miner Res*. 1999; 14:1067-1074. doi:10.1359/jbmr.1999.14.7.1067.
 42. *Huebner AK, Schinke T, Priemel M, et al.* Calcitonin deficiency in mice progressively results in high bone turnover. *J Bone Miner Res*. 2006;21:1924-1934. doi:10.1359/jbmr.060820.
 43. *Wang L, Shi X, Zhao R, et al.* Calcitonin-gene-related peptide stimulates stromal cell osteogenic differentiation and inhibits RANKL induced NF-kappaB activation, osteoclastogenesis and bone resorption. *Bone*. 2010;46:1369-1379. doi:10.1016/j.bone.2009.11.029.
 44. *Imai S, Matsusue Y.* Neuronal regulation of bone metabolism and anabolism: calcitonin gene-related peptide-, substance P-, and tyrosine hydroxylase-containing nerves and the bone. *Microsc Res Tech*. 2002;58:61-69. doi:10.1002/jemt.10119.
 45. *Goto T, Nakao K, Gunjigake KK, et al.* Substance P stimulates late-stage rat osteoblastic bone formation through neurokinin-1 receptors. *Neuropeptides*. 2007;41:25-31. doi:10.1016/j.npep.2006.11.002.
 46. *Wang L, Zhao R, Shi X, et al.* Substance P stimulates bone marrow stromal cell osteogenic activity, osteoclast differentiation, and resorption activity in vitro. *Bone*. 2009;45:309-320. doi:10.1016/j.bone.2009.04.203
 47. *Sherman B, Chole R.* A mechanism for sympathectomy-induced bone resorption in the middle ear. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1995;113(5):569-581. doi: 10.1016/s0194-5998(95)70048-x
 48. *Matayoshi T, Goto T, Fukuhara E, et al.* Neuropeptide substance P stimulates the formation of osteoclasts via synovial fibroblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 327:756-764. doi:10.1016/j.bbrc.2004.12.055.

49. *Rusanen M, Korkala O, Gronblad M, et al.* Evolution of substance P immunofluorescent nerves in callus tissue during fracture healing. *J Trauma.* 1987;27:1340-1343.
50. *Hukkanen M, Kontinen YT, Rees RG, et al.* Distribution of nerve endings and sensory neuropeptides in rat synovium, meniscus and bone. *Int J Tissue React.* 1992;14:1-10.
51. *Mukohyama H, Ransjö M, Taniguchi H, et al.* The inhibitory effects of vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide on osteoclast formation are associated with upregulation of osteoprotegerin and downregulation of RANKL and RANK. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;271:158-163. doi:10.1006/bbrc.2000.2599.
52. *Delgado M, Abad C, Martinez C, et al.* Vasoactive intestinal peptide prevents experimental arthritis by downregulating both autoimmune and inflammatory components of the disease. *Nat Med.* 2001;7:563-568. doi:10.1038/87887.
53. *Pittenger G, Vinik A.* Nerve growth factor and diabetic neuropathy. *Experimental Diabetes Research.* 2003;4(4):271-285. doi: 10.1155/edr.2003.271
54. *Donaghy M, Hakin RN, Bamford JM, et al.* Hereditary sensory neuropathy with neurotrophic keratitis. *Brain.* 1987;110(3):563-583. doi: 10.1093/brain/110.3.563
55. *Lindberger M, Schröder HD, Schultzberg M, et al.* Nerve fibre studies in skin biopsies in peripheral neuropathies. I. Immunohistochemical analysis of neuropeptides in diabetes mellitus. *J Neurol Sci.* 1989;93(2-3):289-296. doi: 10.1016/0022-510x(89)90198-6.
56. *Koeck F-X, Bobrik V, Fassold A, et al.* Marked loss of sympathetic nerve fibers in chronic Charcot foot of diabetic origin compared to ankle joint osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2009;27:736-741. doi:10.1002/jor.20807
57. *Shakoor N, Agrawal A, Block JA.* Reduced lower extremity vibratory perception in osteoarthritis of the knee. *Arthritis & Rheumatism.* 2008;59(1):117-121. doi: 10.1002/art.23241
58. *La Fontaine J, Harkless LB, Sylvia VL, et al.* Levels of endothelial nitric oxide synthase and calcitonin gene-related peptide in the Charcot foot: a pilot study. *J Foot Ankle Surg.* 2008;47:424-429. doi:10.1053/j.jfas.2008.05.009.
59. *Tracey KJ, Borovikova LV, Ivanova S, et al.* Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature.* 2000;405(6785):458-462. doi: 10.1038/35013070
60. *Van Maanen MA, Lebre MC, van der Poll T, et al.* Stimulation of nicotinic acetylcholine receptors attenuates collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis Rheum.* 2009;60:114-122. doi:10.1002/art.24177.
61. *Elefteriou F, Ahn JD, Takeda S, et al.* Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature.* 2005;434:514-520. doi:10.1038/nature03398.
62. *Ishizuka K, Hirukawa K, Nakamura H, et al.* Inhibitory effect of CGRP on osteoclast formation by mouse bone marrow cells treated with isoproterenol. *Neurosci Lett.* 2005;379:47-51. doi:10.1016/j.neulet.2004.12.046.
63. *Amano S, Arai M, Goto S, et al.* Inhibitory effect of NPY on isoprenaline-induced osteoclastogenesis in mouse bone marrow cells. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1770:966-973. doi:10.1016/j.bbagen.2007.02.009.
64. *Aro H, Eerola E, Aho AJ.* Development of nonunions in the rat fibula after removal of periosteal neural mechanoreceptors. *Clin Orthop Relat Res.* 1985;199:292-299.
65. *Dysart PS, Harkness EM, Herbison GP.* Growth of the humerus after denervation. An experimental study in the rat. *J Anat.* 1989;167:147-159.
66. *Dietz FR.* Effect of peripheral nerve on limb development. *Journal of Orthopaedic Research.* 1987;5(4):576-585. doi: 10.1002/jor.1100050413
67. *Singer M.* The influence of the nerve in regeneration of the amphibian extremity. *The Quarterly Review of Biology.* 1952;27(2):169. doi: 10.1086/398873
68. *Aro H.* Effect of nerve injury on fracture healing: Callus formation studied in the rat. *Acta Orthop.* 1985;56(3):233-237. doi: 10.3109/17453678508993002
69. *Glenn JN, Miner ME, Peltier LF.* The treatment of fractures of the femur in patients with head injuries. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care.* 1973;13(11):958-961. doi: 10.1097/00005373-197311000-00004
70. *McMaster WC, Stauffer ES.* The management of long bone fracture in the spinal cord injured patient. *Clin Orthop Relat Res.* 1975;112:44-52.
71. *Irie K, Hara-Irie F, Ozawa H, et al.* Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-containing nerve fibers in bone tissue and their involvement in bone remodeling. *Microsc Res Tech.* 2002;58:85-90. doi:10.1002/jemt.10122.
72. *Richard J-L, Almasri M, Schuldiner S.* Treatment of acute Charcot foot with bisphosphonates: a systematic review of the literature. *Diabetologia.* 2012;55:1258-1264. doi:10.1007/s00125-012-2507-3.
73. *Zhang Y-B, Wang L, Jia S, et al.* Local injection of substance p increases bony formation during mandibular distraction osteogenesis in rats. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2014;52(8):697-702. doi: 10.1016/j.bjoms.2014.07.002
74. *Ma L, Xiang L, Yao Y, et al.* CGRP-alpha application: a potential treatment to improve osseoperception of endosseous dental implants. *Med Hypotheses/* 2013;81:297-299. doi:10.1016/j.mehy.2013.04.025.

Галстян Гагик Радикович – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением диабетической стопы ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва. **Каминарская Юлия Андреевна** – клинический ординатор ФГБУ “Эндокринологический научный центр” Минздрава России, Москва.



Каминарская Юлия Андреевна – 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11. E-mail: osipovaulia@gmail.com