



ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПОНЕНТОВ ГОЛЕНСТОПНОГО СУСТАВА ШАРКО, ОСЛОЖНЕННОГО ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ, КАК ОСНОВА ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии
им. акад. Г.А. Илизарова Минздрава России, г. Курган,
Российская Федерация

Цель. Изучить особенности структурной перестройки основных компонентов голеностопного сустава при диабетической нейроостеоартропатии, осложненной хроническим остеомиелитом, с применением гистопатологической полуколичественной оценки остеомиелита.

Материал и методы. Анализ данных патогистологических исследований операционного материала (костно-хрящевые фрагменты голеностопного сустава с прилежащими мягкими тканями) 30 пациентов с установленным диагнозом – диабетическая нейроостеоартропатия, осложненная хроническим остеомиелитом. Проведены световая микроскопия парафиновых срезов и иммуногистохимическая реакция с использованием маркера нейтрофильных гранулоцитов CD15.

Результаты. У всех пациентов выявлена выраженная деструкция суставного хряща и субхондральной кости. Нарушение структуры суставного хряща отмечено со стороны суставной поверхности (синовиальный паннус, активные хондрокласты) и со стороны субхондральной зоны (разрушение базофильного раздела, зоны кальцифицированного хряща). Фрагменты хряща и кости распределены в суставной полости и в синовиальной оболочке. Синовиальная оболочка гипертрофирована, гипervasкуляризована, с воспалительным инфильтратом. Гистопатологическая полуколичественная оценка остеомиелита и иммуногистохимическое выявление CD15-позитивных нейтрофилов позволили выделить признаки активной стадии хронического остеомиелита у 8 пациентов, подострого течения – у 16 пациентов, ослабленного хронического остеомиелита (ремиссия) – у 6 пациентов. Увеличенное количество остеокластов, интенсивное разрушение субхондральной костной пластинки и выраженный воспалительный инфильтрат с содержанием 5 и более нейтрофилов отмечены у пациентов с активной воспалительной стадией хронического остеомиелита. Выявлена положительная корреляционная связь между воспалительной стадией хронического остеомиелита и степенью выраженности воспалительной инфильтрации и остеонекроза.

Заключение. Комбинация признаков – выраженная деструкция суставного хряща, субхондральной кости, гипертрофия синовиальной оболочки, костные и хрящевые фрагменты в полости сустава и в синовиальной оболочке, фрагменты костной ткани в хряще – является диагностическим гистологическим критерием хронической стадии диабетической нейроостеоартропатии. Гистопатологическая полуколичественная оценка остеомиелита и иммуногистохимическое определение CD15 повышают точность патогистологической диагностики воспалительных фаз хронического остеомиелита при синдроме диабетической стопы.

Ключевые слова: гистология, голеностопный сустав, диабетическая нейроостеоартропатия, остеомиелит, диагностика

Objective. Purpose of this article – to study the characteristic features of the structural rearrangement of the main components of the ankle joint in diabetic neuroosteoarthropathy complicated by chronic osteomyelitis using histopathological semi-quantitative assessment of osteomyelitis.

Methods. Analysis of the data of pathohistological studies of the operating material (bone-and-cartilaginous fragments of the ankle with adjacent soft tissues) of 30 patients with the established diagnosis of diabetic neuroosteoarthropathy complicated by chronic osteomyelitis. Light microscopy of paraffin-embedded sections using immunohistochemical evaluation of marker of neutrophilic granulocytes CD15 was performed.

Results. The pronounced destruction of the articular cartilage and subchondral bone was revealed in all the patients. The articular cartilage structure disturbance was noted both on the side of the articular surface (synovial pannus, active chondroclasts), and on the side of the subchondral zone (destruction of the basophilic section, the calcified cartilage zone). Fragments of cartilage and bone were distributed in the articular cavity and in the synovium. The synovium was hypertrophied, hypervasularized with inflammatory infiltration. The histopathological semi-quantitative assessment of osteomyelitis and the immunohistochemical detection of CD15-positive neutrophils made it possible to identify signs of the active stage of chronic osteomyelitis in 8 patients, those of subacute course – in 16 patients, weakened chronic osteomyelitis (remission) – in 6 patients. An increased number of osteoclasts, intense destruction of the subchondral bone plate and a pronounced inflammatory infiltrate with the content of 5

or more neutrophils were observed in patients with an active inflammatory stage of chronic osteomyelitis. A positive correlation was found between the inflammatory stage of chronic osteomyelitis and the severity of inflammatory infiltration and osteonecrosis.

Conclusion. The combination of signs – pronounced destruction of the articular cartilage, subchondral bone, hypertrophy of the synovial membrane, bone and cartilaginous fragments in the joint cavity and in the synovial membrane, fragments of bone tissue in the cartilage is a diagnostic histological criterion for the chronic stage of diabetic neuroosteoarthropathy. The histopathological semi-quantitative assessment of osteomyelitis and the immunohistochemical determination of CD15 increase the accuracy of the pathological diagnostics of the inflammatory phases of chronic osteomyelitis in diabetic foot syndrome.

Keywords: histology, the ankle (joint), diabetic neuroosteoarthropathy, osteomyelitis, diagnostics

Novosti Khirurgii. 2022 Nov-Dec; Vol 30 (6): 562-571

The articles published under CC BY NC-ND license

Pathomorphological Study of the Components of the Charcot Ankle Complicated by Chronic Osteomyelitis as a Basis for Developing Diagnostic Histological Criteria
T.A. Stupina, N.S. Migalkin, I.N. Mezentsev, A.S. Sudnitsyn

Научная новизна статьи

Впервые изучены структурные изменения компонентов голеностопного сустава у 30 пациентов с диабетической нейроостеоартропатией, осложненной остеомиелитом. Установлено, что выраженная деструкция суставного хряща, субхондральной кости, гипертрофия синовиальной оболочки, костные и хрящевые фрагменты в синовиальной оболочке являются диагностическими гистологическими критериями диабетической нейроостеоартропатии. Полуколичественная оценка остеомиелита и иммуногистохимическое определение CD15 повышают точность патогистологической диагностики воспалительных фаз хронического остеомиелита.

What this paper adds

Structural changes of the ankle joint components had been studied for the first time in 30 patients with diabetic neuroosteoarthropathy complicated by osteomyelitis. As it had been found, the pronounced destruction of articular cartilage, subchondral bone, synovial hypertrophy, bone and cartilaginous fragments in the synovial membrane are diagnostic histological criteria for diabetic neuroosteoarthropathy. Semi-quantitative assessment of osteomyelitis and immunohistochemical determination of CD15 increase the accuracy of the pathohistological diagnosis of the chronic osteomyelitis inflammatory phases.

Введение

Диабетическая нейроостеоартропатия (ДНОАП, стопа Шарко, сустав Шарко) – это неинфекционная деструкция одного или нескольких суставов, вызванная периферической нейропатией. Встречается преимущественно при сахарном диабете и является одной из форм синдрома диабетической стопы [1]. Синдром диабетической стопы включает в себя патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, костно-суставного аппарата и может привести к развитию воспалительно-некротических процессов, остеомиелита и ампутаций. Поражение голеностопного сустава протекает наиболее тяжело и приводит к укорочению конечности [2]. По данным разных авторов, частота остеомиелита при синдроме диабетической стопы колеблется от 10 до 72% [3]. Прогноз для остеомиелита переднего отдела стопы лучше, чем для среднего и заднего отделов. Риск ампутации выше голеностопного сустава более выражен для заднего отдела стопы (50%) [4]. ДНОАП и остеомиелит особенно сложно диагностировать, если они возникают одновременно, отчасти это обусловлено малым количеством исследований, направленных на изучение структурных изменений тканей стопы при данных заболеваниях. Гистологический метод входит в перечень меж-

дународно признанных критериев и является «золотым стандартом» диагностики остеомиелита диабетической стопы [5]. В настоящее время отсутствуют достоверные гистологические критерии диагностики хронического остеомиелита. Применение полуколичественной оценки НОЕС (Histopathological osteomyelitis evaluation score) позволяет дифференцировать острый и хронический остеомиелит [6]. Публикации, включающие гистологические исследования тканей стоп пациентов с хронической ДНОАП, немногочисленны и касаются в основном исследований костной ткани на небольших выборках пациентов [7, 8, 9].

Особенности гистологических изменений основных компонентов суставов – синовиальной оболочки, суставного хряща, субхондральной кости при ДНОАП, осложненной хроническим остеомиелитом, не изучены. Схожесть клинической картины, низкая специфичность рентгенологических методов исследования (в основе обоих процессов лежит деструкция костной ткани), отсутствие специфических лабораторных критериев требуют проведения дальнейших детальных гистологических исследований указанных патологических изменений для дифференциальной диагностики и определения верной тактики лечения с учетом преобладания тех или иных морфологических изменений [10].

Цель. Изучить особенности структурной перестройки основных компонентов голеностопного сустава при диабетической нейроостеоартропатии, осложненной хроническим остеомиелитом, с применением гистопатологической полуколичественной оценки остеомиелита.

Материал и методы

В исследование были включены 30 больных (13 женщин и 17 мужчин, в возрасте от 29 до 69 лет [Me (Q1;Q3); 58 (52;60)], страдающих сахарным диабетом 2 типа (длительность заболевания составила от 1 года до 26 лет (Me (Q1;Q3); 11,5 (4;15,5)), дистальной полинейропатией и развившимся на фоне диабета осложнением нейроостеоартропатией Шарко (хроническая фаза стопы Шарко, рентгенологическая классификация по S. Eichenholtz 2 ст. — 8 больных, 3 ст. — 22 больных) и хроническим остеомиелитом костей голеностопного сустава.

Стандартный протокол диагностики состоял из общего и местного осмотра больного, выполнения рентгенографии и компьютерной томографии пораженного сегмента, ультразвукового сканирования сосудов нижних конечностей и забора материала из очага гнойного воспаления для определения состава микробного пейзажа. Микробный пейзаж у всех больных был представлен грамположительной микрофлорой рода *Staphylococcus* — 85,8% в виде моноинфекции, реже в 14,2% случаев, наблюдали штаммы из рода *Proteaceae* (*Proteus Mirabilis*).

Критерии включения — наличие установленного диагноза диабетической нейроостеоартропатии голеностопного сустава, осложненной хроническим остеомиелитом.

Критерии исключения: диабетическая нейроостеоартропатия других суставов стопы, осложненная хроническим остеомиелитом; ДНОАП суставов стопы и голеностопного сустава, неосложненная остеомиелитом; наличие других заболеваний или травм, оказывающих значительное влияние на костно-суставные структуры голеностопного сустава.

Описание медицинского вмешательства. Лечение включало в себя коррекцию показателей ведущих фоновых заболеваний (сахарного диабета, гипертонической болезни сердца и т.д.), хирургическую санацию гнойного очага со стабилизацией пораженного сегмента, местную и общую терапию в послеоперационном периоде, направленные на подавление остаточных воспалительных явлений. В ходе хирургической санации гнойного очага наряду

со секвестрнекрэктомией выполнялся забор материала для патоморфологического исследования, осуществлялись репозиция и адаптация костей голени с заднего отдела стопы, фиксация сегмента аппаратом Илизарова, пластика кожного дефекта и установка в полость раны активной дренажной системы. При проведении исследования учитывали этические стандарты, изложенные в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. От пациентов было получено добровольное информированное согласие на публикацию результатов исследования без раскрытия личности.

Гистологическое исследование. Костно-хрящевые фрагменты голеностопного сустава с прилежащими мягкими тканями (5-7 образцов от каждого клинического случая) фиксировали в 4% растворе формалина. Костно-хрящевые фрагменты декальцинировали в смеси соляной и муравьиной кислот, затем весь материал обезвоживали в этаноле, пропитывали и заливали в парафин. Парафиновые срезы (5-7 мкм) изготавливали на микротоме «Reichert» (Австрия), окрашивали трехцветным методом по Массону, гематоксилином и эозином. Для визуализации нейтрофильных гранулоцитов ставили иммуногистохимическую реакцию на парафиновых срезах с применением первичных антител кролика против антигена CD15 (Anti-CD15 antibody [SP159]ab135377), разведенных буфером (ab64211) в соответствии с рекомендацией производителя (Abcam, Великобритания) и пероксидазной системой детекции с диаминобензидином с микрополимером (ab236469 — Rabbit specific HRP/DAB Detection IHC Detection Kit-Micropolymer). Гистологические препараты изучали и оцифровывали на микроскопе «AxioScope.A1» с цифровой камерой «AxioCam» (CarlZeissMicroImagingGmbH, Германия). Фазу воспалительного процесса хронического остеомиелита оценивали независимо друг от друга три гистолога с помощью полуколичественной шкалы HOES A. Tiemann et al. [6], включающей оценку изменений костной, мягкой тканей и воспалительного инфильтрата в баллах (0 — отсутствуют изменения, 1 — слабо выражены, 2 — умеренно, 3 — интенсивно). От каждого пациента анализировали от 25 до 35 полей зрения. Оценка ≥ 6 баллов соответствовала активной воспалительной фазе хронического остеомиелита, оценка ≥ 4 балла — подострому течению хронического остеомиелита и оценка < 4 баллов соответствовала фазе ремиссии [6].

Статистика

Статистическую обработку количественных данных проводили с использованием программы Attestat (версия 9.3.1, автор И.П. Гайдышев, Сертификат Роспатента 2002611109) в электронных таблицах Microsoft Excel. Количественные характеристики представлены в виде медиан и квартилей (Me (Q1; Q3)). Так как гипотеза о нормальности была отклонена, оценку корреляционной связи между выявленными признаками и воспалительной фазой производили с применением непараметрического коэффициента Спирмена (r , мощность критерия 0,8-0,9, уровень доверительной вероятности 95%). Для оценки согласия между экспертами определяли внутриклассовый коэффициент корреляции (ICС, уровень доверительной вероятности 95%).

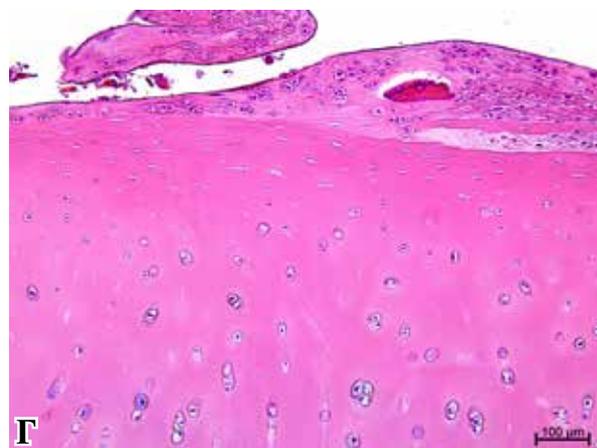
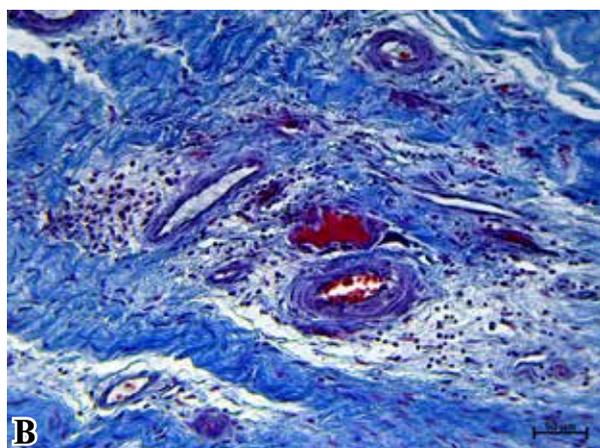
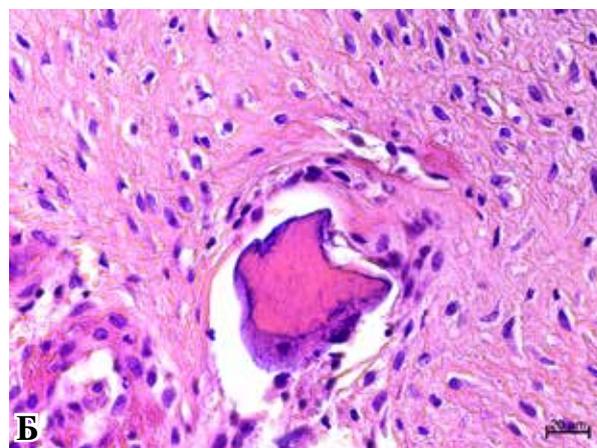
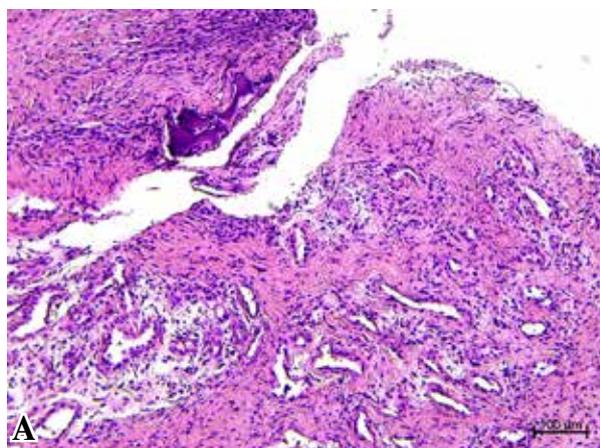
Результаты

При светооптическом исследовании парафиновых срезов во всех наблюдениях синовиальная оболочка была гипертрофирована, гипervasкуляризована (рис. 1 А). Отмечали воспалительный инфильтрат диффузного типа распределения, повышенную клеточность в покровном слое и в глубоких слоях, наличие фрагментов (микросеквестров) костной и хрящевой тканей (рис. 1 А, Б, В), некротизированные участки разной степени выраженности. Фрагменты костных трабекул выявлены и в поверхностной зоне суставного хряща (рис. 1 Г).

Во всех наблюдениях отмечено нарушение структуры суставного хряща. На суставной поверхности регистрировали синовиальный паннус, разволокнение матрикса и формирование глубоких трещин (рис. 2 А), отслоение фрагментов хряща в полость сустава (рис. 2 Б),

Рис. 1. Фрагменты синовиальной оболочки и суставного хряща голеностопного сустава.

А – гипертрофия синовиальной оболочки, очаговый ангиоматоз, повышенная клеточность, диффузный воспалительный инфильтрат, некротизированные фрагменты кости (микросеквестры). **Б** – микросеквестр в синовиальной оболочке, окруженный клеточным валом. **В** – микросеквестр (красный цвет) в глубоком коллагеново-эластическом слое синовиальной оболочки, периваскулярный воспалительный инфильтрат. **Г** – некротизированный фрагмент кости на поверхности суставной выстилки таранной кости, окруженный новообразованной хрящевой тканью, отторжение фрагментов новообразованного хряща в полость сустава. Парафиновые срезы, окраска гематоксилином и эозином (А, Б, Г), трехцветным методом по Массону (В). Ув. $\times 100$ (А, Г), $\times 200$ (В), $\times 400$ (Б).

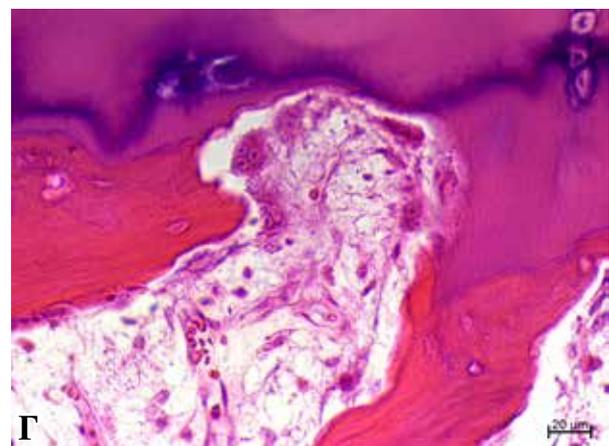
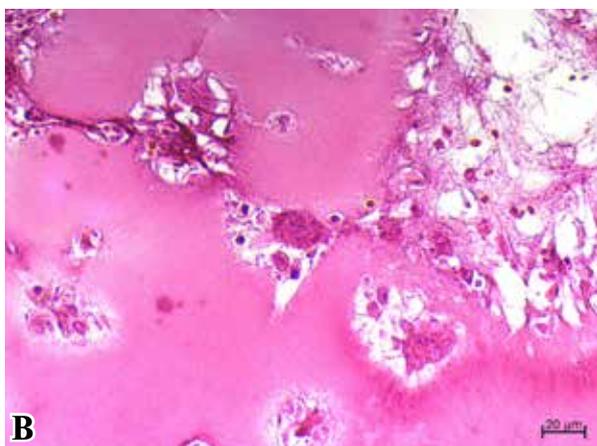
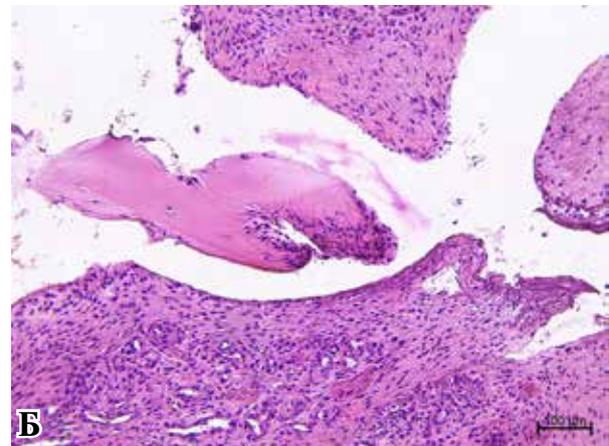
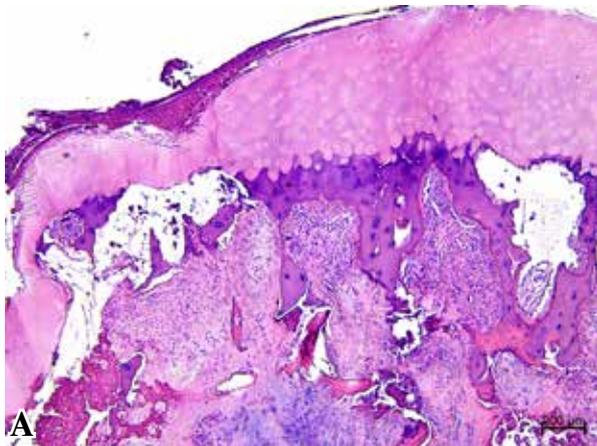


активные хондрокласты, резорбирующие хрящевой матрикс поверхностной зоны (рис. 2 В). Выявлены участки суставных концов, на которых хрящ отсутствовал, а также многочисленные участки с нарушением базофильной линии, зоны кальцифицированного хряща. Субхондральная костная пластинка была истончена либо вовсе отсутствовала (рис. 2 Г). В субхондральной зоне отмечали признаки остеонекроза, нарушение архитектоники трабекул, их разрежение (рарефикацию), истончение, расслоение основного вещества, пустые остеоцитарные лакуны, гаверсовы каналы лишены сосудов. В межкостных промежутках присутствовали поля грануляционной ткани разной степени зрелости, микросеквестры, воспалительный инфильтрат. Воспалительный инфильтрат был разной степени выраженности: от уплотненного очагового до диффузного типа распределения. Клеточный состав представлен преимущественно гистиоцитами, лимфоцитами, макрофагами и плазматическими клетками. В части наблюдений выявлено большое количество

нейтрофильных гранулоцитов. В этих же наблюдениях была отмечена высокая активность процесса разрушения субхондральной костной пластинки, об этом свидетельствовало увеличение частоты встречаемости остеокластов, которые образовывали глубокие резорбционные лакуны (Хаушипа). Регистрировали признаки регенерации костной ткани в виде присутствия активных остеобластов, выстилающих поверхность трабекул и новообразованного остеоида, очаги энхондрального остеогенеза.

Полуколичественный анализ гистологических признаков хронического остеомиелита по шкале А. Tiemann et al. [6] выявил признаки активной стадии хронического остеомиелита у 8 пациентов, подострого течения – у 16 пациентов, ослабленного хронического остеомиелита (ремиссия) – у 6 пациентов (таблица). Внутриклассовый коэффициент корреляции (ICC) трех экспертов составил 0,91 (0,89; 0,95), 0,94 (0,93; 0,95), 0,90 (0,89; 0,93) соответственно, среднее значение ICC – 0,91 (0,90; 0,94). Выраженность остеонекроза, ремоделирования костной ткани,

Рис. 2. Костно-хрящевые фрагменты операционного материала. А – выраженная деструкция суставного хряща и субхондральной кости, Б – отслоение хрящевых фрагментов в полость сустава, В – активные хондрокласты с резорбционными лакунами в поверхностной зоне хряща, Г – остеокласты, резорбирующие субхондральную костную пластинку и зону кальцифицированного хряща. Парафиновые срезы, окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$ (А), $\times 100$ (Б), $\times 400$ (В, Г).



замещения костного мозга грануляционной тканью, клеточный состав и объем воспалительного инфильтрата зависели от воспалительной стадии хронического остеомиелита (таблица, рис. 3).

При статистическом анализе выявили среднюю (по шкале Чеддока) положительную корреляционную взаимосвязь между выраженностью воспалительной инфильтрации и остеонекроза (коэффициент корреляции Спирмена $R=0,62$, $p<0,05$). При сравнении зависимости между воспалительной стадией хронического остеомиелита (ремиссия – 0 баллов, подострая – 1 балл, активная – 2 балла) и степенью выраженности воспалительной инфильтрации и остеонекроза выявили положительную ($R=0,92$ и $R=0,65$ соответственно, $p<0,05$) корреляционную связь. Теснота связи выраженности исследуемых признаков воспалительного инфильтрата и остеонекроза с воспалительной фазой хронического остеомиелита по шкале Чеддока оценена как очень высокая и средняя соответственно.

Обсуждение

Патогистологическое и микробиологическое исследования костной ткани являются неизменными условиями для диагностики гнойно-воспалительного процесса в кости. Результаты исследований разных авторов демонстрируют недостаточную информативность бактериологического исследования биоптатов костной ткани при синдроме диабетической

стопы вследствие его низкой специфичности [5, 11]. Гистологические признаки проявления ДНОАП широко варьируют и неоднородны в мелких костях стопы. Гистологические критерии, характеризующие хронический остеомиелит, такие как остеонекроз, ремоделирование кости, воспалительная инфильтрация и фиброз костного мозга имеют место и при диабетической нейроостеоартропатии [6, 7, 8, 9].

В данном исследовании выявлена выраженная деструкция суставного хряща, остеонекроз и остеокластическая активность в субхондральной зоне, следствием которой явилось полное и/или частичное разрушение субхондральной костной пластинки. Фрагменты хряща и кости были распределены в суставной полости и в синовиальной оболочке. Синовиальная оболочка гипертрофирована и гиперваскуляризована с воспалительным инфильтратом. Статистический анализ позволил выявить среднюю положительную корреляционную взаимосвязь между выраженностью воспалительной инфильтрации и остеонекроза.

Полученные результаты согласуются с представленными данными в литературном обзоре S.W. Alpert et al., где сообщается о наличии костных и хрящевых обломков глубоко внутри синовиальной оболочки суставов при ДНОАП, что позволяет дифференцировать ее от остеоартрита [12]. J. La Fontaine et al. отмечали увеличение количества лакун Хаушипа и воспалительного инфильтрата в костях пяти пациентов с ДНОАП, что, по мнению авторов,

Таблица

Гистологические характеристики и полуколичественная оценка стадий хронического остеомиелита у пациентов с диабетической нейроостеоартропатией

Стадии хронического остеомиелита	Активная (оценка ≥ 6 баллов)	Подострая (оценка ≥ 4 баллов)	Ремиссия (оценка < 4 баллов)
Число пациентов	8	16	6
Характеристика костной ткани	Обширный остеонекроз. Истонченные трабекулы с расслоениями костного вещества, пустыми лакунами. Избыточная остеокластическая резорбция. Многочисленные костные микросеквестры, грануляционная ткань. Признаки репаративного остеогенеза умеренно выражены.	Умеренный остеонекроз. В межтрабекулярных промежутках грануляционная ткань разной степени зрелости. Выражены признаки репаративного остеогенеза, новообразованный остеоид и активные остеобласты на поверхности трабекул, очаги энхондрального остеогенеза.	Небольшие очаги остеонекроза. В межтрабекулярных промежутках преобладал жировой костный мозг, участки фиброза немногочисленны. Признаки повторяющихся циклов избыточной резорбции и репаративного остеогенеза.
Характеристика воспалительного инфильтрата	Обширные очаги воспалительной инфильтрации. Клеточный состав: лимфоциты, плазматические клетки с большим содержанием CD15-позитивных нейтрофилов (5 и более).	Умеренно выраженный воспалительный инфильтрат очагово-диффузного типа распределения. Клеточный состав: лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки, с небольшим количеством (не более 5) CD15-позитивных нейтрофилов.	Немногочисленные очаги воспалительной инфильтрации. Клеточный состав: гистиоциты, лимфоциты, плазматические клетки с единичным содержанием CD15-позитивных нейтрофилов.

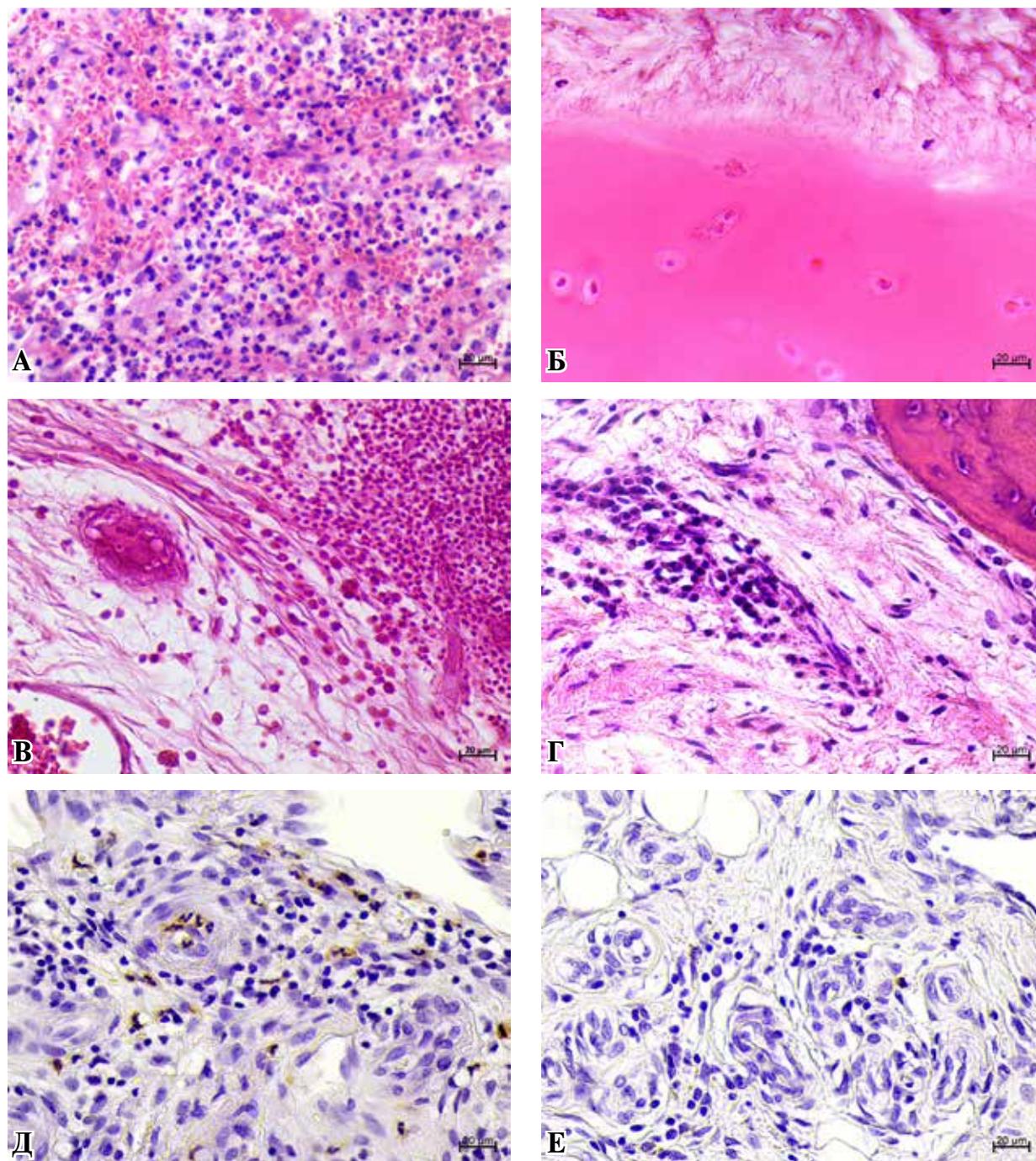


Рис. 3. Воспалительный инфильтрат в субхондральной зоне с высоким содержанием нейтрофилов (А) и нейтрофилы на разволокненной суставной поверхности (Б) при активной воспалительной фазе хронического остеомиелита. Очаговый воспалительный инфильтрат лимфогистиоцитарного типа в субхондральной зоне при подостром хроническом остеомиелите (В). Редкий лимфогистиоцитарного типа воспалительный инфильтрат в субхондральной зоне при ослабленном хроническом остеомиелите (Г). Мембранно-цитоплазматическая экспрессия CD 15 в грануляционной ткани с признаками активного хронического остеомиелита (Д), с признаками ослабленного хронического остеомиелита (Е). Парафиновые срезы, окраска гематоксилином и эозином (А-Г), иммуногистохимическая реакция с CD 15 (Д, Е). Ув. $\times 400$.

подтверждает участие воспаления и снижения плотности костной ткани в патогенезе ДНОАП [8]. Известно, что остеокласты у пациентов со стопой Шарко функционально более активны по сравнению с остеокластами у пациентов с диабетом и здоровых людей [13].

К основным гистологическим критериям хронического остеомиелита относят секвестр – некротизированный фрагмент кости, окруженный фиброзированной соединительной тканью и воспалительным инфильтратом (наличие нейтрофилов от 1 до 10) [5, 14]. A.V. Sybenga

et al. описали гистологические признаки протекания остеомиелита от ранней инфекции (острый остеомиелит) до конечной стадии фиброза (хронический остеомиелит, ремиссия); авторы сообщают, что отсутствие нейтрофилов не должно препятствовать диагностике остеомиелита, агрегаты плазматических клеток на фоне фиброза являются диагностическими признаками хронического остеомиелита [3]. Анализ современной литературы демонстрирует, что диагностические гистологические критерии хронического остеомиелита находятся в стадии активной разработки [3, 5].

Проведенная нами оценка стадий хронического остеомиелита по шкале HOES и иммуногистохимическое выявление маркера нейтрофильных гранулоцитов (CD15) позволили выделить признаки активного подострого и ослабленного хронического остеомиелита (ремиссия). Что касается согласия между экспертами, то среднее значение ICC — 0,91 (0,90; 0,94) указывало на отличную надежность HOES между наблюдателями. Выраженность остеонекроза, ремоделирование костной ткани, замещение костного мозга грануляционной тканью, клеточный состав и объем воспалительного инфильтрата зависели от воспалительной стадии хронического остеомиелита. При сравнении зависимости между воспалительной стадией хронического остеомиелита и степенью выраженности воспалительной инфильтрации и остеонекроза выявили положительную корреляционную связь. Наиболее выражена по силе была корреляционная зависимость воспалительного инфильтрата от воспалительной стадии хронического остеомиелита. Полученные данные подтверждают диагностическую значимость оценки таких признаков, как остеонекроз, площадь и клеточный состав воспалительного инфильтрата.

В проведенном нами ранее исследовании при подостром и ослабленном течении хронического остеомиелита, когда остеомиелитический фокус удален от суставной поверхности, сохранялась непрерывность субхондральной костной пластинки и базофильной линии [15]. Для остеомиелита характерно очаговое поражение и отсутствие деформации суставов, в то время как диабетическая нейроостеоартропатия поражает несколько костей, сопровождается костным мусором и деформацией суставов [7, 11].

Описанные нами структурные изменения основных компонентов голеностопного сустава при диабетической нейроостеоартропатии, осложненной хроническим остеомиелитом, — нарушение структуры и/или полное отсутствие

субхондральной кости вследствие высокой активности остеокластов, синовиальный паннус — ведут к необратимой деструкции суставного хряща и проникновению инфекции в хрящ и следующую кость, что следует учитывать при определении объема хирургического вмешательства.

Заключение

Результаты проведенного патоморфологического исследования основных компонентов голеностопного сустава Шарко, осложненного хроническим остеомиелитом, важны для дальнейшей разработки точных морфологических критериев диагностики указанных патологий. Комбинация признаков — выраженная деструкция суставного хряща и субхондральной кости, гипертрофия синовиальной оболочки, костные и хрящевые фрагменты в полости сустава и в синовиальной оболочке, фрагменты костной ткани в поверхностной зоне хряща — является диагностическим гистологическим критерием хронической стадии диабетической нейроостеоартропатии. Полуколичественная патогистологическая оценка остеомиелита и иммуногистохимическое определение маркера нейтрофильных гранулоцитов CD15 значительно повышают точность патогистологической диагностики воспалительных фаз хронического остеомиелита при синдроме диабетической стопы, что имеет важное значение для определения объема хирургического вмешательства и тактики дальнейшего лечения.

Финансирование

Работа поддержана программой МЗ РФ в рамках государственного задания ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова» для выполнения НИР на 2020-2023 гг.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты

При проведении исследования учитывали этические стандарты, изложенные в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г.

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России.

Согласие

Все пациенты дали информированное согласие на публикацию сообщения и размещение в интернете информации о характере его заболевания, проведенном лечении и его результатах с научной и образовательной целями.

ЛИТЕРАТУРА

- Harris A, Violand M. Charcot Neuropathic Osteoarthropathy. [Updated 2021 Jul 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470164/>
- Sinacore DR, Bohnert KL, Smith KE, Hastings MK, Commean PK, Gutekunst DJ, Johnson JE, Prior FW. Persistent inflammation with pedal osteolysis 1 year after Charcot neuropathic osteoarthropathy. *J Diabetes Complicat.* 2017;31(6):1014-20. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.02.005.
- Sybenga AB, Jupiter DC, Speights VO, Rao A. Diagnosing Osteomyelitis: A Histology Guide for Pathologists. *J Foot Ankle Surg.* 2020;59(1):75-85. doi: org/10.1053/j.jfas.2019.06.007.
- Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Curci V, Somalvico F. Influence of osteomyelitis location in the foot of diabetic patients with transtibial amputation. *Foot Ankle Int.* 2013;34:222-27. doi: 10.1177/1071100712467436.
- Цветков ВО, Колованова ОВ, Фролова ОЕ, Гусарова ТА, Ежова ЛГ. Информативность бактериологического исследования костной ткани в диагностике остеомиелита при синдроме диабетической стопы. *Сахарный Диабет.* 2019;22(5):428-435. <https://doi.org/10.14341/DM10048>.
- Tiemann A, Hofmann GO, Krukemeyer MG, Krenn V, Langwald S. Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score (HOES) an innovative approach to histopathological diagnostics and scoring of osteomyelitis. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW.* 2014;3:Doc08. doi: 10.3205/iprs000049
- Дмитриенко АА, Аничкин ВВ, Курек МФ, Бугаков ВА, Коновков ВВ, Кушнер АО. Дифференцированная хирургическая тактика при гнойных осложнениях диабетической остеоартропатии Шарко. *Новости Хирургии.* 2013;21(6):47-56. doi: 10.18484/2305-0047.2013.6.47
- La Fontaine J, Shibuya N, Sampson HW, Valderrama P. Trabecular quality and cellular characteristics of normal, diabetic, and charcot bone. *J Foot Ankle Surg.* 2011;50(6):648-53. doi: 10.1053/j.jfas.2011.05.005.
- Dharmadas S, Kumar H, Pillay M, Jojo A, Pj T, Mangalanandan TS, Vivek L, Praveen VP, Bal A. Microscopic study of chronic charcot arthropathy foot bones contributes to understanding pathogenesis - A preliminary report. *Histol Histopathol.* 2020 May;35(5):443-48. doi: 10.14670/HH-18-162
- Berli MC, Higashigaito K, Götschi T, Pfirrmann

- CWA, Sutter R, Roskopf AB. The "Balgrist Score" for evaluation of Charcot foot: a predictive value for duration of off-loading treatment. *Skeletal Radiol.* 2021;50(2):311-320. doi: 10.1007/s00256-020-03541-6.
- Donegan R, Sumpio B, Blume PA. Charcot foot and ankle with osteomyelitis. *Diabet Foot Ankle.* 2013;4:10. doi:10.3402/dfa.v4i0.21361
- Alpert SW, Koval KJ, Zuckerman JD. Neuropathic Arthropathy: Review of Current Knowledge. *J Am Acad Orthop Surg.* 1996;4(2):100-108.
- Petrova NL, Petrov PK, Edmonds ME, Shanahan CM. Inhibition of TNF- α Reverses the Pathological Resorption Pit Profile of Osteoclasts from Patients with Acute Charcot Osteoarthropathy. *Diabetes Research.* 2015; Article ID 917945:10. <https://doi.org/10.1155/2015/917945>
- Дьячкова ГВ, Дьячков КА, Ключин НМ, Ларионова ТА, Шастов АЛ. Многоликий хронический остеомиелит: лучевая диагностика. *Гений Ортопедии.* 2020;26(3):385-91. doi:10.18019/1028-4427-2020-26-3-385-391.
- Ступина ТА, Мигалкин НС, Судницын АС. Структурная реорганизация хрящевой ткани при хроническом остеомиелите костей стопы. *Гений Ортопедии.* 2019;25(4):523-27. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-523-527.

REFERENCES

- Harris A, Violand M. Charcot Neuropathic Osteoarthropathy. [Updated 2021 Jul 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470164/>
- Sinacore DR, Bohnert KL, Smith KE, Hastings MK, Commean PK, Gutekunst DJ, Johnson JE, Prior FW. Persistent inflammation with pedal osteolysis 1 year after Charcot neuropathic osteoarthropathy. *J Diabetes Complications.* 2017;31(6):1014-20. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.02.005
- Sybenga AB, Jupiter DC, Speights VO, Rao A. Diagnosing Osteomyelitis: A Histology Guide for Pathologists. *J Foot Ankle Surg.* 2020;59(1):75-85. <https://doi.org/10.1053/j.jfas.2019.06.007>.
- Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Curci V, Somalvico F. Influence of osteomyelitis location in the foot of diabetic patients with transtibial amputation. *Foot Ankle Int.* 2013;34:222-27. doi: 10.1177/1071100712467436
- Tsvetkov VO, Kolovanova OV, Frolova OE, Gusarova TA, Ezhova LG. Informativnost' bakteriologicheskogo issledovaniia kostnoi tkani v diagnostike osteomieliita pri syndrome diabeticheskoi stopy. *Sakharnyi diabet.* 2019;22(5):428-435. <https://doi.org/10.14341/DM10048>. (In Russ.)
- Tiemann A, Hofmann GO, Krukemeyer MG, Krenn V, Langwald S. Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score (HOES) an innovative approach to histopathological diagnostics and scoring of osteomyelitis. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW.* 2014;3:Doc08. doi: 10.3205/iprs000049.
- Dmitrienko AA, Anichkin VV, Kurek MF, Bugakov VA, Konovkov VV, Kushne AO. Differentiated surgical tactics at purulent complications of diabetic charcot osteoarthropathy. *Novosti Khirurgii.* 2013 Nov-Dec; Vol 21 (6): 47-56. doi: 10.18484/2305-0047.2013.6.47 (In Russ.)
- La Fontaine J, Shibuya N, Sampson HW, Valderrama P. Trabecular quality and cellular characteristics of normal, diabetic, and charcot bone.

J Foot Ankle Surg. 2011;50(6):648-53. doi: 10.1053/j.jfas.2011.05.005.

9. Dharmadas S, Kumar H, Pillay M, Jojo A, Pj T, Mangalanandan TS, Vivek L, Praveen VP, Bal A. Microscopic study of chronic charcot arthropathy foot bones contributes to understanding pathogenesis - A preliminary report. *Histol Histopathol.* 2020 May;35(5):443-48. doi: 10.14670/HH-18-162

10. Berli MC, Higashigaito K, Götschi T, Pfirmann CWA, Sutter R, Roskopf AB. The "Balgrist Score" for evaluation of Charcot foot: a predictive value for duration of off-loading treatment. *Skeletal Radiol.* 2021;50(2):311-20. doi: 10.1007/s00256-020-03541-6.

11. Donegan R, Sumpio B, Blume PA. Charcot foot and ankle with osteomyelitis. *Diabet Foot Ankle.* 2013;4:10. doi:10.3402/dfa.v4i0.21361

12. Alpert SW, Koval KJ, Zuckerman JD. Neuropathic

Arthropathy: Review of Current Knowledge. *J Am Acad Orthop Surg.* 1996;4(2):100-108.

13. Petrova NL, Petrov PK, Edmonds ME, Shanahan CM. Inhibition of TNF- α Reverses the Pathological Resorption Pit Profile of Osteoclasts from Patients with Acute Charcot Osteoarthropathy. *Journal of Diabetes Research.* 2015; . <https://doi.org/10.1155/2015/917945> (In Russ.)

14. Diachkova GV, Diachkov KA, Kliushin NM, Larionova TA, Shastov AL. A multifaceted osteomyelitis: radiological diagnosis. *Genii ortopedii.* 2020;26(3):385-391. doi:10.18019/1028-4427-2020-26-3-385-391 (In Russ.)

15. Stupina TA, Migalkin NS, Sudnitsyn AS. Structural reorganization of the cartilage tissue in chronic osteomyelitis of the foot bones. *Genii ortopedii.* 2019;25(4):523-27. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-523-527 (In Russ.)

Адрес для корреспонденции

640014, Российская Федерация,
г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6,
Национальный медицинский исследовательский
центр травматологии и ортопедии
им. акад. Г.А. Илизарова,
тел. +7 905 850-67-89,
e-mail: StupinaSTA@mail.ru,
Ступина Татьяна Анатольевна

Сведения об авторах

Ступина Татьяна Анатольевна, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории морфологии, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова, г. Курган, Российская Федерация. <http://orcid.org/0000-0003-3434-0372>

Мигалкин Николай Сергеевич, научный сотрудник лаборатории морфологии, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова, г. Курган, Российская Федерация. <http://orcid.org/0000-0002-7502-5654>

Мезенцев Игорь Николаевич, врач-патологоанатом, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова, г. Курган, Российская Федерация. <http://orcid.org/0000-0002-7598-0707>

Судницын Анатолий Сергеевич, к.м.н., врач-травматолог-ортопед, Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова, г. Курган, Российская Федерация. <http://orcid.org/0000-0002-2602-2457>

Информация о статье

Поступила 13 октября 2021 г.
Принята в печать 10 августа 2022 г.
Доступна на сайте 30 декабря 2022 г.

Address for correspondence

640014, Russian Federation,
Kurgan, st. M. Ulyanova, 6,
National Medical Research Center
for Traumatology and Orthopedics
Named after Academician G.A. Ilizarov,
tel. +7 905 850-67-89,
e-mail: StupinaSTA@mail.ru,
Stupina Tatyana A.

Information about the authors

Stupina Tatyana A., MD (Biol), Senior Researcher, Laboratory of Morphology, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0003-3434-0372>

Migalkin Nikolai S., Researcher. Laboratory of Morphology, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-7502-5654>

Mezentsev Igor N., Pathologist, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-7598-0707>

Sudnitsyn Anatoly S., PhD, Orthopedic Surgeon, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-2602-2457>

Article history

Arrived: 13 October 2021
Accepted for publication: 10 August 2022
Available online: 30 December 2022