



Научная статья
УДК 616.728.5/9-007.248-06-076
<https://doi.org/10.21823/2311-2905-2020-26-4-112-120>

Микроскопическое исследование компонентов суставов стопы при диабетической остеоартропатии, осложненной остеомиелитом

Т.А. Ступина, Н.С. Мигалкин, М.М. Щудло, А.С. Судницын, И.Н. Мезенцев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия

Реферат

Актуальность. Остеоартропатия Шарко является серьезной медико-социальной проблемой. Гистологические исследования компонентов суставов стопы при диабетической остеоартропатии и остеомиелите немногочисленны. **Цель** — оценить структурные изменения суставного хряща и субхондральной кости суставов стопы при диабетической остеоартропатии, осложненной остеомиелитом. **Материал и методы.** Исследованы костно-хрящевые фрагменты голеностопного, подтаранного, плюснефалангового суставов и окружающие их мягкие ткани от 20 пациентов с остеоартропатией Шарко, осложненной хроническим остеомиелитом. Часть материала фиксировали в нейтральном формалине, образцы подвергали стандартной гистологической обработке. Парафиновые срезы окрашены трехцветным методом по Массону, гематоксилином и эозином. Часть материала заливали в эпоксидные смолы, полутонкие срезы окрашивали метиленовым синим и основным фуксином. Гистологические препараты изучали, оцифровывая изображения под микроскопом AxioScore.A1 (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия). Фазу воспалительного процесса хронического остеомиелита оценивали полуколичественно с помощью гистопатологической шкалы А. Tiemann с соавторами (2014). **Результаты.** У 80% пациентов воспалительная фаза хронического остеомиелита характеризовалась как активная и подострая. Во всех наблюдениях выявлены участки с полнослойным разволокнением суставного хряща вплоть до субхондральной зоны с отторжением фрагментов хрящевой ткани в полость сустава. Нарушена citoархитектоника, основная часть хондроцитов в состоянии деструкции. Суставная поверхность покрыта паннусом. Отсутствовала базофильная линия, зона кальцифицированного хряща. Гиалиновый хрящ замещался грануляционной и/или фиброзной тканью. Отмечен воспалительный инфильтрат в поверхностной и глубокой зонах хряща. Выявлено нарушение структуры и/или полное отсутствие субхондральной кости вследствие высокой активности остеокластов в субхондральной зоне. Отмечено избыточное количество остеокластов на границе с суставным хрящом, при этом признаки репаративного костеобразования слабо выражены. Регистрировали отек и утолщение стенок сосудов микроциркуляторного русла. **Заключение.** Микроскопическое исследование суставов стопы при диабетической остеоартропатии, осложненной остеомиелитом, выявило нарушение структуры и/или полное отсутствие субхондральной кости вследствие высокой активности остеокластов в субхондральной зоне. Структурные изменения субхондральной кости и синовиальный паннус ведут к необратимой деструкции суставного хряща и проникновению инфекции, что следует учитывать при определении объема хирургического вмешательства.

Ключевые слова: остеоартропатия Шарко, остеомиелит, гистопатология, суставной хрящ, субхондральная кость.

Источник финансирования: работа поддержана программой МЗ РФ в рамках государственного задания ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» для выполнения НИР на 2018–2020 гг.

Ступина Т.А., Мигалкин Н.С., Щудло М.М., Судницын А.С., Мезенцев И.Н. Микроскопическое исследование компонентов суставов стопы при диабетической остеоартропатии, осложненной остеомиелитом. *Травматология и ортопедия России*. 2020;26(4):112–120. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-4-112-120.

Cite as: Stupina T.A., Migalkin N.S., Shchudlo M.M., Sudnitsyn A.S., Mezentsev I.N. [Microscopic Examination of Foot Joints Components in Charcot Arthropathy Complicated by Osteomyelitis]. *Traumatalogiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2020;26(4):112-120. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-4-112-120.

Ступина Татьяна Анатольевна / Tatiana A. Stupina; e-mail: StupinaSTA@mail.ru

Рукопись поступила/Received: 14.10.2020. Принята в печать/Accepted for publication: 18.11.2020.

© Ступина Т.А., Мигалкин Н.С., Щудло М.М., Судницын А.С., Мезенцев И.Н., 2020

Microscopic Examination of Foot Joints Components in Charcot Arthropathy Complicated by Osteomyelitis

Tatiana A. Stupina, Nikolai S. Migalkin, Mikhail M. Shchudlo, Anatoly S. Sudnitsyn, Igor N. Mezentsev

Iltzarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia

Abstract

Background. Charcot arthropathy is a serious medical and social problem. Histological studies of foot joints components in Charcot arthropathy complicated by osteomyelitis are few. **The purpose of this study** was to assess structural changes in the articular cartilage and subchondral bone of the foot joints in Charcot arthropathy complicated by osteomyelitis. **Materials and Methods.** The bone-cartilage fragments of the ankle, subtalar and metatarsophalangeal joints with the surrounding soft tissues of 20 patients with Charcot arthropathy complicated by chronic osteomyelitis were examined. Part of the material was fixed in neutral formalin. All samples were subjected to standard histological processing. Paraffin sections were stained by Masson's tricolor method, hematoxylin and eosin. Part of the material was embedded in epoxy resins. Then semi-thin sections were stained with methylene blue and basic fuchsin. Histological preparations were studied by digitizing images under the AxioScope A1 microscope (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Germany). The phase of chronic osteomyelitis inflammation was assessed semi-quantitatively using the histopathological scale by A. Tiemann et al. (2014). **Results.** In 80% of the patients, the inflammatory phase of chronic osteomyelitis was characterized as active and subacute. In all cases, the areas with full-layer of articular cartilage unweaving, up to the subchondral zone, with cartilaginous tissue fragments rejection into the joint cavity were revealed. Cytoarchitectonics was disrupted. The main part of chondrocytes was in a state of destruction. The articular surface was covered with pannus. There were no basophilic line and the zone of calcified cartilage. The hyaline cartilage was replaced by granulation and/or fibrous tissue. An inflammatory infiltrates was noted in the superficial and deep areas of the cartilage. The impairment of the structure and/or complete absence of the subchondral bone due to the high activity of osteoclasts in the subchondral zone were revealed. An excessive amount of osteoclasts at the border with the articular cartilage was noted, while the signs of reparative bone formation were poorly expressed. Edema and thickening of the vascular walls of the microvasculature were recorded. **Conclusion.** The microscopic examination of the foot joints in Charcot arthropathy complicated by osteomyelitis revealed structural impairment and/or complete absence of the subchondral bone due to the high activity of osteoclasts in the subchondral zone. Structural changes in the subchondral bone and synovial pannus led to irreversible destruction of articular cartilage and the penetration of infection. These should be taken into account in surgical planning.

Keywords: Charcot arthropathy, osteomyelitis histopathology, articular cartilage, subchondral bone.

Funding: This study was supported by the program of the Ministry of Health of Russian Federation within the framework of the state assignment for 2018–2020.

Введение

Диабетическая остеоартропатия (нейро-остеоартропатия, остеоартропатия Шарко, стопа Шарко) — неинфекционная хроническая деструкция костей и суставов стопы у больных сахарным диабетом с неврологическим дефицитом, при неадекватном лечении приводящая к необратимой инвалидизации. Существует несколько теорий, раскрывающих патогенез этой патологии (сенсомоторная форма нейропатии или нейротравматическая теория, невровазкулярная теория) [1, 2]. В недавно опубликованных исследованиях сообщается, что при остеоартропатии Шарко наблюдается повышенная активность остеокластов, вызванная воспалительными цитокинами [3, 4, 5].

Наиболее частым проявлением позднего осложнения синдрома диабетической стопы являются трофические язвы, которые приводят к тяжелым гнойно-некротическим осложнениям. До 60% таких осложнений сопровождаются развитием гнойного поражения костей и суставов. Остеомиелит возникает при контактном распространении инфекции со стороны мягких тканей и является главной причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей [6, 7]. В мире выполняется от 57 000 до 125 000 больших ампутаций в год или 150 ампутаций в день по поводу гнойно-некротических осложнений сахарного диабета. Частота неудовлетворительных результатов лечения и рецидивов гнойно-деструктивного поражения костей стопы после проведен-

ного комплексного лечения составляет от 10 до 40% [8, 9]. Хронический остеомиелит — это многофакторная проблема, многие вопросы лечения и диагностики остаются нерешенными [10].

Общепринятой гистопатологической классификации остеомиелита диабетической стопы в настоящее время не существует. Патоморфологические изменения кости при остеомиелите диабетической стопы характеризуются наличием участков некроза, отека и фиброза костного мозга, воспалительного инфильтрата, слабо выраженных признаков регенерационного остеогистогенеза, усиленной эндостальной резорбцией, истончением субхондрального слоя, утратой компактного вещества [7, 11, 12, 13].

Публикации о гистологических изменениях хрящевой ткани суставов при остеомиелите немногочисленны и в основном представлены описаниями клинических случаев [14, 15, 16, 17]. Для хирургов дискуссионным остается вопрос: оставлять хрящ или использовать его как «барьер» для предотвращения распространения инфекции в следующую кость [18]. При анализе литературы не обнаружено исследований, которые бы детализировали микроскопическую структуру суставов при остеоартропатии Шарко, осложненной остеомиелитом.

Цель — оценить структурные изменения суставного хряща и субхондральной кости суставов стопы при диабетической остеоартропатии, осложненной остеомиелитом.

Материал и методы

Объект исследования

Объектом гистологического исследования являлись костно-хрящевые фрагменты голеностопного ($n = 1$), подтаранных ($n = 13$), плюснефаланговых суставов ($n = 6$) и окружающие их мягкие ткани, полученные от 20 пациентов (15 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 38 до 69 лет (в среднем $55,30 \pm 9,31$ года), страдающих сахарным диабетом 2-го типа, с целевым уровнем HbA1c в среднем $7,250 \pm 1,225\%$, диабетической дистальной сенсорной полинейропатией, синдромом диабетической стопы, диабетической нейроостеоартропатией (ДНОАП), хроническим остеомиелитом костей стоп. Длительность заболевания сахарным диабетом у больных в среднем составила $9,5 \pm 6,6$ лет. Все больные обратились в клинику гнойной остеологии в период от 17 до 345 суток (в среднем $189,00 \pm 116,18$ суток) с момента развития гнойно-воспалительного процесса. Длительность ДНОАП варьировала от 1 до 6 лет (медиана 2 года). При обращении в клинику у всех больных функционировал гнойно-воспалительный процесс, характеризующийся локальной гиперемией, отеком,

язвенно-раневым дефектом, свищевыми ходами с экссудацией. Свищевые ходы функционировали у 6 больных, раны — у 14. Раны локализовались на опорной поверхности стопы и характеризовались глубоким поражением кожного покрова и подлежащих мягких тканей с вовлечением костей. При этом размеры ран варьировали от 400 до 3000 мм² (в среднем $764,29 \pm 680,05$ мм²). Микробный пейзаж раневого отделяемого характеризовался наличием как моноинфекции, так и микробных ассоциаций. В состав микробного пейзажа отделяемого у всех пациентов входила только грамположительная флора. Рентгенологическая картина пораженных стоп у всех больных была оценена по классификации Eihengholz [19], согласно которой II тип был обнаружен у 6 больных, а III тип — у 14, что характеризовало наличие стойких и необратимых изменений костных структур. Лечение заключалось в хирургической санации гнойного очага у 17 больных и сегментарной ампутации переднего отдела стопы у 3 пациентов, в ходе которых осуществлялся забор материала для патоморфологического исследования.

Техника исследования

Материал фиксировали в нейтральном формалине, образцы подвергали стандартной гистологической обработке (декальцинировали в смеси соляной и муравьиной кислот, обезвоживали, заливали парафином). Парафиновые срезы окрашивали трехцветным методом по Массону, гематоксилином и эозином. Часть материала вырезали на более мелкие фрагменты, фиксировали в смеси глутарового альдегида и параформальдегида на фосфатном буфере с добавлением пикриновой кислоты, затем дополнительно фиксировали в 1% растворе оксида осмия. Образцы заливали в эпоксидные смолы, полутонкие срезы толщиной 0,5–1,0 мкм изготавливали на ультратоме Nova (LKB, Швеция), окрашивали метиленовым синим и основным фуксином. Гистологические препараты изучали и оцифровывали на микроскопе AxioScope.A1 с цифровой камерой AxioCam (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия). Фазу воспалительного процесса хронического остеомиелита оценивали с помощью гистологической полуколичественной шкалы A. Tiemann с соавторами [20].

Этика исследования

От всех пациентов было получено информированное согласие на проведение исследований. Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 2 (57) от 19.03.2018) и проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации (2013).

Результаты

Полуколичественный гистопатологический анализ костной ткани выявил в 65% случаев подострую стадию хронического остеомиелита, оценка по шкале А. Tiemann [20] составила 4–5 баллов. В 15% случаев оценка составила 6–7 баллов и соответствовала стадии хронического активного остеомиелита, в 20% случаев — 2–3 балла, что указывало на ослабленный хронический остеомиелит (фаза ремиссии). При микроскопическом исследовании независимо от воспалительной фазы хронического остеомиелита во всех исследованных образцах

обнаружено нарушение структуры суставного хряща и субхондральной зоны.

Микроскопические изменения суставного хряща

При светооптическом исследовании суставного хряща выявлены участки с полнослойным разволокнением, вплоть до субхондральной зоны с отторжением фрагментов хрящевой ткани в полость сустава, суставная поверхность покрыта паннусом, гиалиновый хрящ замещался грануляционной и/или фиброзной тканью (рис. 1 а).

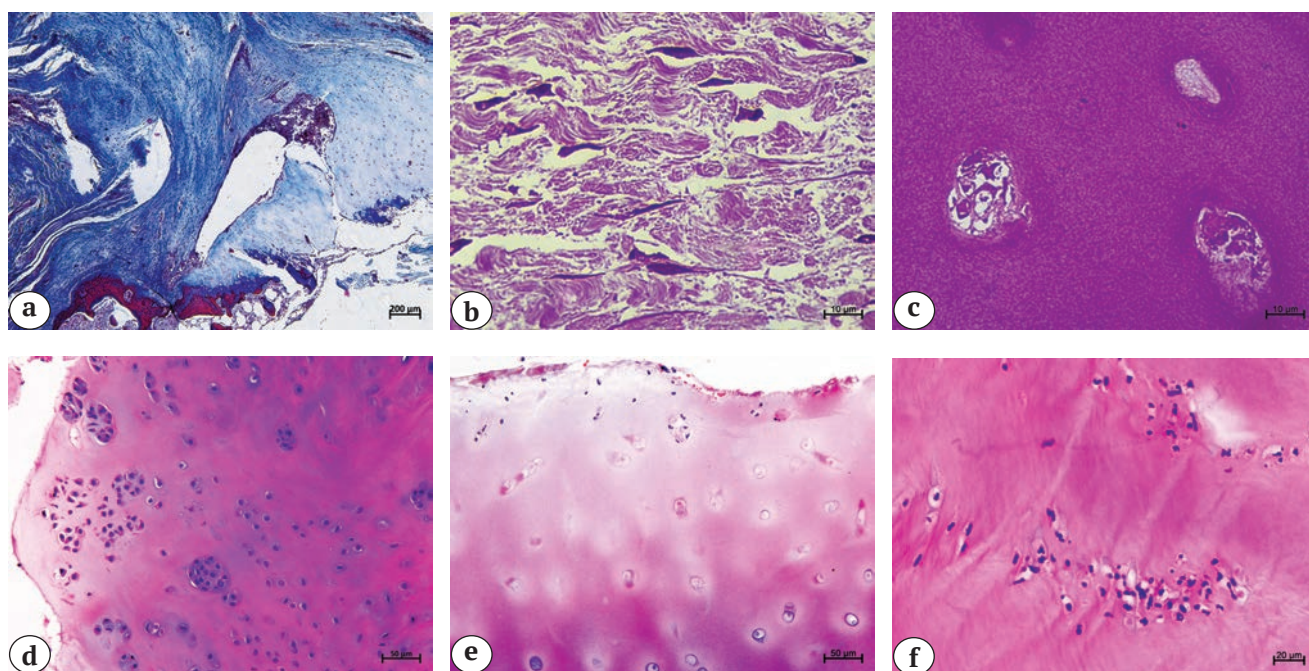


Рис. 1. Светооптическое исследование суставного хряща:
 а — разрушение хряща и субхондральной кости, синовиальный паннус;
 б — демаскировка коллагеновых волокон в поверхностной зоне хряща, хондроциты аномальной формы с пикнотичными ядрами;
 с — хондроциты в состоянии хондроптоза (гетерохроматизация и фрагментация ядер, обилие вакуолей);
 д — многочленные изогенные группы хондроцитов в поверхностной зоне хряща;
 е — воспалительный инфильтрат, инвазирующий поверхностную зону хряща;
 ф — воспалительный инфильтрат в глубокой зоне хряща.

Парафиновые срезы, окраска по Массону (а), гематоксилином и эозином (d, e, f), полутонкие срезы, окраска метиленовым синим и основным фуксином (b, c).
 Увеличение $\times 40$ (а), $\times 1000$ МИ (b, c), $\times 200$ (d, e), $\times 400$ (f)

Fig. 1. Light-optical examination of articular cartilage:

- a — destruction of cartilage and subchondral bone, synovial pannus;
- b — unmasking of collagen fibers in the cartilage superficial zone, chondrocytes of an abnormal shape with pyknotic nuclei;
- c — chondrocytes in a state of chondroptosis (heterochromatization and fragmentation of nuclei, an abundance of vacuoles);
- d — polynomial isogenic groups of chondrocytes in the cartilage surface area;
- e — inflammatory infiltrate invades the cartilage surface area;
- f — inflammatory infiltrate in the cartilage deep zone.

Paraffin sections, Masson's staining (a), hematoxylin and eosin (d, e, f), semi-thin sections, staining with methylene blue and basic fuchsin (b, c).

Magnification $\times 40$ (a), $\times 1000$, immersion microscopy (b, c), $\times 200$ (d, e), $\times 400$ (f)

Базофильная линия не визуализировалась. В участках суставного хряща, не покрытых паннусом, суставная поверхность разволокнена. Межклеточное вещество теряло свою гомогенную структуру, снижена интенсивность его окраски, территориальный матрикс слабо окрашивался. Выявленные изменения окраски межклеточного вещества свидетельствовали о снижении биосинтетической функции хондроцитов, вследствие чего визуализировались коллагеновые волокна (рис. 1b). Нарушена цитоархитектоника всех зон хряща, хондроциты расположены беспорядочно. Основная часть хондроцитов в состоянии хондроптоза и гибели (рис. 1c).

Во всех зонах хряща отмечены лакуны без хондроцитов. Наиболее часто пустые лакуны встречались в глубокой и поверхностной зонах хряща. В этих же зонах, особенно в поверхностной зоне

суставного хряща голеностопного сустава, зарегистрированы гигантские изогенные группы клеток (клоны хондроцитов), состоящие из десяти и более хондроцитов (рис. 1d). В суставном хряще пациентов с активным хроническим остеомиелитом отмечен воспалительный инфильтрат с содержанием нейтрофильных гранулоцитов (рис. 1e, f).

Микроскопические изменения субхондральной зоны

В большей части исследуемых образцов костно-хрящевых блоков отсутствовала субхондральная кость. Грануляционная ткань, содержащая воспалительный инфильтрат, инвазировала глубокую зону некальцифицированного хряща (рис. 2a).

В субхондральной зоне трабекулы дезорганизованы, единичны и истончены, отмечен остеолизис отдельных фрагментов трабекул (рис. 2b).

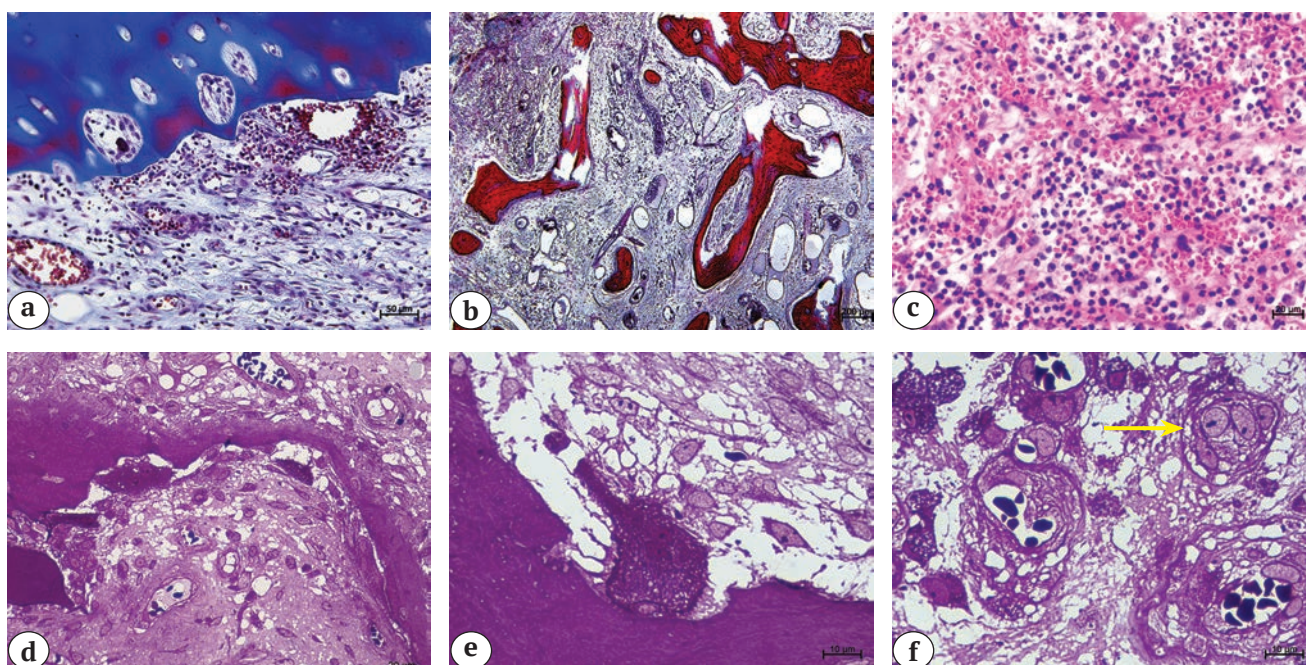


Рис. 2. Микроскопическое исследование субхондральной зоны:

- a — инвазия костномозгового паннуса в глубокую зону суставного хряща;
- b — остеолизис трабекул;
- c — воспалительный инфильтрат с содержанием нейтрофилов;
- d, e — остеокласты, резорбирующие основное вещество костных трабекул;
- f — изменения стенок сосудов, облитерация просвета (стрелка).

Парафиновые срезы, окраска по Массону (a, b), гематоксилином и эозином (c), полутонкие срезы, окраска метиленовым синим и основным фуксином (d, e, f).

Увеличение $\times 200$ (a), $\times 40$ (b), $\times 400$ (c, d), $\times 1000$ МИ (e, f)

Fig. 2. Microscopic examination of the subchondral zone:

- a — invasion of the bone marrow pannus into the articular cartilage deep zone;
- b — osteolysis of trabeculae;
- c — inflammatory infiltrate with neutrophil content;
- d, e — osteoclasts resorb the trabeculae main substance;
- f — changes in the blood vessels walls, obliteration of the lumen (arrow).

Paraffin sections, Masson's staining (a, b), hematoxylin and eosin (c), semi-thin sections, staining with methylene blue and basic fuchsin (d, e, f). Magnification $\times 200$ (a), $\times 40$ (b), $\times 400$ (c, d), $\times 1000$, immersion microscopy (e, f)

В образцах с активной стадией хронического остеомиелита костномозговые пространства заполнены гипervasкулярной миксоидной тканью с воспалительным инфильтратом, содержащим многочисленные нейтрофилы (рис. 2с). В образцах с ослабленным хроническим остеомиелитом костномозговые пространства заполнены грануляционной тканью разной степени зрелости и/или фиброзной тканью. Воспалительный инфильтрат диффузного типа расположения состоял из лимфоцитов, гистиоцитов и плазматических клеток.

Во всех наблюдениях выявлены в большом количестве остеокласты, резорбирующие остатки субхондральной кости и трабекул субхондральной зоны (рис. 2d, e). Регистрировали отек и утолщение стенок сосудов микроциркуляторного русла, частичную или полную облитерацию просветов (рис. 2f). Признаки регенерации костной ткани в виде активных остеобластов на поверхности трабекул слабо выражены и наблюдались в единичных наблюдениях.

Обсуждение

Диабетическая остеоартропатия сопровождается асептической деструкцией костного скелета стопы, объединяет патологические изменения артериального и микроциркуляторного русла, периферической нервной системы, представляющие непосредственную угрозу развития язвенно-некротических процессов и гангрены стопы [21, 22].

Выявленная в нашем исследовании патоморфологическая картина очагов поражения в исследуемых костно-хрящевых фрагментах от 20 пациентов с диабетической остеоартропатией (очаги остеонекроза, замещение структур костного мозга грануляционной и фиброзной тканью, наличие воспалительного инфильтрата) позволила сформулировать диагноз хронического остеомиелита. У 80% пациентов воспалительная фаза хронического остеомиелита характеризовалась как активная и подострая.

В ходе проведенного микроскопического исследования компонентов сустава во всех наблюдениях выявлено нарушение структуры и/или полное отсутствие субхондральной кости вследствие высокой активности остеокластов в субхондральной зоне. Зарегистрировано избыточное количество остеокластов на границе с суставным хрящом, при этом признаки репаративного костеобразования слабо выражены. Известно, что при диабетической остеоартропатии преобладают процессы распада костной ткани, при недостатке инсулина снижается функция остеобластов, а метаболический ацидоз стимулирует активность остеокластов [23]. Остеомиелит еще больше усугубляет потерю костной ткани, поскольку известно, что остеомиелит

характеризуется неконтролируемым ремоделированием кости и потерей костной массы [24].

Сустав рассматривают не только как совокупность хрящевых и костных структур, синовиальной жидкости, капсулы сустава и параартикулярного аппарата, а как единый орган с присущими ему едиными иммунными, воспалительными, нейротрофическими, метаболическими и функциональными составляющими [25, 26].

Наибольшую функциональную значимость и интерес для патологии и клиники имеет зона контакта суставного хряща и субхондральной зоны. Известно, что субхондральная кость в норме всегда граничит с кальцифицированным хрящом, тесный контакт матрикса хряща и кости обеспечивает трофику хряща и определяет возможности проявления его механической функции [25, 27].

В нашем исследовании во всех наблюдениях в субхондральной зоне преобладали сосуды микроциркуляторного русла со стенозом и облитерацией просветов, что свидетельствовало о нарушении кровообращения этой зоны. В экспериментальных исследованиях показано, что одним из факторов развития очагового субхондрального остеонекроза является хроническая пролонгированная недостаточность кровоснабжения субхондральной кости в результате сужения просвета сосудов артериального типа [28].

Выявленные во всех образцах операционного материала изменения зоны контакта суставного хряща с субхондральной костью ведут к нарушению их сбалансированного взаимодействия и к необратимой деструкции. В таких условиях происходит нарушение функции гипертрофированных хондроцитов глубокой зоны хряща, которые формируют хондрогематический барьер, при этом происходит проникновение сосудов субхондральной кости и костномозгового паннуса в хрящ. Деструктивные изменения суставного хряща зарегистрированы и со стороны суставной поверхности, отмечены очаги разволокнения, отторжение фрагментов хряща в полость сустава, синовиальный паннус. Выявленные гистологические изменения суставного хряща соответствовали 4-й стадии поражения по гистологической классификации Международного общества изучения остеоартроза OARSI [29].

Профилактика серьезных последствий диабета по-прежнему остается нерешенной проблемой. Патогенез остеоартропатии Шарко до сих пор полностью не изучен и остается предметом дискуссий [30]. Исследования костной ткани и мягких тканей стоп немногочисленны и выполнены на небольших группах больных, отсутствуют исследования на более крупных когортах [31].

Трудности в изучении патогенеза данного заболевания обусловлены отсутствием консенсуса по

диагностическим критериям и сложностью выделения критериев для формирования исследуемых групп больных из-за многофакторной этиологии. Изучение факторов генетической предрасположенности, воспаления, изменения периферической нервной системы, нарушения обмена костной ткани в развитии этого заболевания является предметом современных исследований [32].

Полученные нами результаты микроскопического исследования компонентов суставов стопы при диабетической остеоартропатии, осложненной остеомиелитом, дополняют данные о патогенезе этого заболевания.

Заключение

Микроскопическое исследование суставов стопы при диабетической остеоартропатии, осложненной остеомиелитом, выявило нарушение структуры и/или полное отсутствие субхондральной кости вследствие высокой активности остеокластов в субхондральной зоне. Структурные изменения субхондральной кости и синовиальный паннус ведут к необратимой деструкции суставного хряща и проникновению инфекции, что следует учитывать при определении объема хирургического вмешательства.

Литература [References]

1. Галстян Г.Р., Каминарская Ю.А. Патогенез остеоартропатии Шарко: роль периферической нервной системы. *Эндокринная хирургия*. 2014;(4):5-14. doi: 10.14341/serg201445-14. Galstyan G.R., Kaminarskaya Yu.A. [The pathogenesis of charcot osteoarthropathy: the role of the peripheral nervous system]. *Endokrinnyaya khirurgiya* [Endocrine surgery]. 2014;(4):5-14. doi: 10.14341/serg201445-14. (In Russian).
2. Деев Р.В., Плакса И.Л., Чекмарева И.А., Галстян Г.Р., Сучков И.А., Матвеев С.А. Патогистологические изменения тканей стопы у пациентов с терминальными формами диабетической ангио- и нейропатии. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2016;11(2):69-75. Deev R.V., Plaksa I.L., Chekmareva I.A., Galstan G.R., Suchkov I.A., Matveev S.A. [Histopathological changes of foot tissues in case of terminal diabetic angio- and neuropathy]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova* [Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center]. 2016;11(2):69-75. (In Russian).
3. Baumhauer J.F., O'Keefe R.J., Schon L.C., Pinzur M.S. Cytokine-induced osteoclastic bone resorption in charcot arthropathy: an immunohistochemical study. *Foot Ankle Int*. 2006;27(10):797-800. doi: 10.1177/107110070602701007.
4. Jansen R.B., Christensen T.M., Bülow J., Rørdam L., Jørgensen N.R., Svendsen O.L. Markers of Local Inflammation and Bone Resorption in the Acute Diabetic Charcot Foot. *J Diabetes Res*. 2018;2018:5647981. doi: 10.1155/2018/5647981.
5. Dharmadas S., Kumar H., Pillay M., Jojo A., Pj T., Mangalanandan T.S. et al. Microscopic study of chronic charcot arthropathy foot bones contributes to understanding pathogenesis – A preliminary report. *Histol Histopathol*. 2020;35(5):443-448. doi: 10.14670/HH-18-162.
6. Дмитриенко А.А., Аничкин В.В., Курек М.Ф., Вакар А. Диагностика остеомиелита при синдроме диабетической стопы (обзор литературы). *Проблемы здоровья и экологии*. 2014;3(41):62-67. Dmitrienko A.A., Anichkin V.V., Kurek M.F., Vakar A. [Diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot syndrome (literature review)]. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Problems of health and ecology]. 2014;3(41):62-67. (In Russian).
7. Байрамкулов Э.Д., Воротников А.А., Мозеров С.А., Красовитова О.В. Клинико-морфологическая характеристика остеомиелита при синдроме диабетической стопы. *Фундаментальные исследования*. 2015;1(1):23-27. Bayramkulov E.D., Vorotnikov A.A., Mozerov S.A., Krasovitova O.V. [Clinical and morphological characteristics of osteomyelitis for diabetic foot syndrome]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research]. 2015;1(1):23-27. (In Russian).
8. Game F. Classification of diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;32 Suppl 1:186-194. doi: 10.1002/dmrr.2746.
9. Lipsky B.A., Aragón-Sánchez J., Diggle M., Embil J., Kono S., Lavery L. et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:45-74. doi: 10.1002/dmrr.2699.
10. Губин А.В., Ключин Н.М. Проблемы организации лечения больных хроническим остеомиелитом и пути их решения на примере создания клиники гнойной остеологии. *Гений ортопедии*. 2019;25(2):140-148. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-2-140-148. Gubin A.V., Kliushin N.M. [Organizational issues in management of patients with chronic osteomyelitis and the solutions offered by osteology infection clinic]. *Genij ortopedii*. 2019;25(2):140-148. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-2-140-148. (In Russian).
11. Пахомов И.А. Реконструктивно-пластическое хирургическое лечение хронического остеомиелита пяточной кости, осложненного коллапсом мягких тканей стопы. *Гений ортопедии*. 2011;(3):28-32. Pakhomov I.A. [The reconstructive-and-plastic surgical treatment of calcaneus chronic osteomyelitis complicated by foot soft tissue collapse]. *Genij ortopedii*. 2011;(3):28-32. (In Russian).
12. Malhotra R., Chan C.S., Nather A. Osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabet Foot Ankle*. 2014;5. doi: 10.3402/dfa.v5.24445.
13. Cecilia-Matilla A., Lázaro-Martínez J.L., Aragón-Sánchez J., García-Morales E., García-Álvarez Y., Beneit-Montesinos J.V. Histopathologic characteristics of bone infection complicating foot ulcers in diabetic patients. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2013;103(1):24-31. doi:10.7547/1030024.
14. Ellerbrook L., Laks S. Coccidioidomycosis osteomyelitis of the knee in a 23-year-old diabetic patient. *Radiol Case Rep*. 2015;10(1):1034. doi: 10.2484/rcr.v10i1.1034.
15. Ahmad S.S., Kohl S., Evangelopoulos D.S., Krüger A. Silent chronic osteomyelitis lasting for 30 years before outburst of symptoms. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2013009428. doi: 10.1136/bcr-2013-009428.
16. Ступина Т.А., Мигалкин Н.С., Судницын А.С. Структурная реорганизация хрящевой тка-

- ни при хроническом остеомиелите костей стопы. *Гений ортопедии*. 2019;25(4):523-527. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-523-527.
- Stupina T.A., Migalkin N.S., Sudnitsyn A.S. [Structural reorganization of the cartilage tissue in chronic osteomyelitis of the foot bones]. *Genij ortopedii*. 2019;25(4):523-527. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-523-527. (In Russian).
17. Ключин Н.М., Судницын А.С., Мигалкин Н.С., Ступина Т.А., Суворов Н.Р. Малигнизация при хроническом остеомиелите стопы и голеностопного сустава (серия случаев). *Гений ортопедии*. 2019;25(4):517-522. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-517-522. Kliushin N.M., Sudnitsyn A.S., Migalkin N.S., Stupina T.A., Suvorov N.R. [Malignancy in chronic osteomyelitis of the foot and ankle (case series)]. *Genij ortopedii*. 2019;25(4):517-522. doi: 10.18019/1028-4427-2019-25-4-517-522. (In Russian).
 18. Li A., Meunier M., Rennekampff H.O., Tenenhaus M. Surgical amputation of the digit: an investigation into the technical variations among hand surgeons. *Eplasty*. 2013;13:e12.
 19. Eichenholtz S.N. Charcot joints. Springfield, IL: Charles C Thomas; 1966. p. 7-8.
 20. Tiemann A., Hofmann G.O., Krukemeyer M.G., 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.
 21. Ульянова И.Н., Токмакова А.Ю., Анциферов М.Б. Диагностика нарушений костного метаболизма при диабетической остеоартропатии. *Остеопороз и остеопатии*. 2001;3:17-23. Ul'yanova I.N., Tokmakova A.Ju., Antsiferov M.B. [Diagnosis of bone metabolism disorders in diabetic osteoarthropathy]. *Osteoporoz i osteopatii* [Osteoporosis and Osteopathy]. 2001;3:17-23. (In Russian).
 22. Паршиков М.В., Бардюгов П.С., Ярыгин Н.В. Ортопедические аспекты классификаций синдрома диабетической стопы. *Гений ортопедии*. 2020;26(2):173-178. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-2-173-178. Parshikov M.V., Bardugov P.S., Yarygin N.V. [Orthopaedic aspects of diabetic foot syndrome classifications]. *Genij ortopedii*. 2020;26(2):173-178. doi: 10.18019/1028-4427-2020-26-2-173-178. (In Russian).
 23. Максимова Н.В., Бобров Д.С. Диабетическая остеоартропатия (стопа Шарко): патогенез, диагностика и лечение редкого осложнения сахарного диабета. *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2013;2(6):20-26. Maksimova N.V., Bobrov D.S. [Diabetic osteoarthropathy (Charcot's foot): pathogenesis, diagnosis and treatment of a rare complication of diabetes mellitus]. *Kafedra travmatologii i ortopedii* [The Department of Traumatology and Orthopedics]. 2013;2(6):20-26. (In Russian).
 24. Croes M., van der Wal B.C.H., Vogely H.C. Impact of Bacterial Infections on Osteogenesis: Evidence From In Vivo Studies. *J Orthop Res*. 2019;37(10):2067-2076. doi: 10.1002/jor.24422.
 25. Павлова В.Н., Павлов Г.Г., Шостак Н.А., Слуцкий Л.И. Сустав: Морфология, клиника, диагностика, лечение. М.: Медицинское информационное агентство; 2011. 552 с. Pavlova V.N., Pavlov G.G., Shostak N.A., Sluckii L.I. [Joint: Morphology, clinical presentation, diagnosis, treatment] М.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. 552 p. (In Russian).
 26. Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит – от новых взглядов на патогенез к новому названию. *Медицинский совет*. 2013;(4):74-78. Hitrov N.A. [Osteoarthritis – from new views on pathogenesis to a new name]. *Meditsinskiy sovet* [Medical advice]. 2013;(4):74-78. (In Russian).
 27. Ступина Т.А., Степанов М.М., Тепленький М.П. Роль субхондральной кости в восстановлении суставного хряща. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;158(12):791-794. Stupina T.A., Stepanov M.M., Teplen'kij M.P. [Role of subchondral bone in the restoration of articular cartilage]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine]. 2014;158(12):791-794 (In Russian).
 28. Зайцева М.Ю., Нетылько Г.И. Экспериментальное моделирование аваскулярного остеонекроза мыщелков бедренной и большеберцовой костей. *Травматология и ортопедия России*. 2005;(3):36-39. Zaitseva M.Yu., Netyl'ko G.I. [Experimental modeling of avascular osteonecrosis of the femoral and tibial condyles] *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2005;(3):36-39. (In Russian).
 29. Pritzker K.P.H., Gay S., Jimenez S.A., Ostergaard K., Pelletier J.P., Revell P.A. et al. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(1):13-29. doi: 10.1016/j.joca.2005.07.014.
 30. Yousaf S., Dawe E.J.C., Saleh A., Gill I.R., Wee A. The acute Charcot foot in diabetics: Diagnosis and management. *EFORT Open Rev*. 2018;3(10):568-573. doi: 10.1302/2058-5241.3.180003.
 31. Johnson-Lynn S.E., McCaskie A.W., Coll A.P., Robinson A.H.N. Neuroarthropathy in diabetes: pathogenesis of Charcot arthropathy. *Bone Joint Res*. 2018;7(5):373-378. doi: 10.1302/2046-3758.75.BJR-2017-0334.R1.
 32. Yates T.H., Cooperman S.R., Shofler D., Agrawal D.K. Current concepts underlying the pathophysiology of acute Charcot neuroarthropathy in the diabetic foot and ankle. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(8):839-845. doi: 10.1080/1744666X.2020.1804869.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ступина Татьяна Анатольевна — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории морфологии ФГБУ «НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия. StupinaSTA@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3434-0372>.

Мигалкин Николай Сергеевич — научный сотрудник лаборатории морфологии ФГБУ «НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия. mignik45@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7502-5654>.

AUTHORS' INFORMATION:

Tatiana A. Stupina — Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Morphology, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russia. StupinaSTA@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3434-0372>.

Nikolai S. Migalkin — Researcher, Laboratory of Morphology, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russia. mignik45@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7502-5654>.

Щудло Михаил Моисеевич — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клиники реконструктивно-пластической хирургии и хирургии кисти ФГБУ «НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия. m.m.sch@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0661-6685>.

Судницын Анатолий Сергеевич — канд. мед. наук, врач травматолог-ортопед, ФГБУ «НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия. anamol_anamol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2602-2457>

Мезенцев Игорь Николаевич — врач патологоанатом, ФГБУ «НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия. mezen.igor.82@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7598-0707>

Mikhail M. Shchudlo — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory Clinical and Experimental Laboratory of Reconstructive-Plastic Microsurgery and Hand Surgery, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russia. m.m.sch@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0661-6685>.

Anatoly S. Sudnitsyn — Cand. Sci. (Med.), Orthopedic Surgeon, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russia. anamol_anamol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2602-2457>

Igor N. Mezentsev — Pathologist, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russia. mezen.igor.82@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7598-0707>.

Заявленный вклад авторов:

Ступина Т.А. — разработка концепции и дизайна исследования, проведение гистологических исследований, анализ полученных данных, подготовка текста, редактирование.

Мигалкин Н.С. — проведение патогистологических исследований, анализ полученных данных, подготовка текста.

Щудло М.М. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, подготовка текста.

Судницын А.С. — проведение клинических исследований, анализ полученных данных, подготовка текста.

Мезенцев И.Н. — проведение патогистологических исследований, анализ полученных данных, подготовка текста.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.