

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2016

УДК 617.586-007.24-02:616.832/.833]-091.8

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ГИСТОЛОГИЯ «СТОПЫ ШАРКО»

Д.Д. НАСЫБУЛЛИНА¹, И.М. ТИМУРХАНОВ¹, И.Л. ПЛАКСА^{2,3}, И.А. ЧЕКМАРЕВА⁴,
Н.Д. МЖАВАНАДЗЕ⁵, Р.В. ДЕЕВ², А.А. Крылов⁵

Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань (1)

Институт стволовых клеток человека, г. Москва (2)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова, г. Санкт-Петербург (3)

Институт хирургии им. А.В. Вишневского, г. Москва (4)

Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, г. Рязань (5)

Цель исследования – выявить структурные изменения тканей нижних конечностей у пациентов со «стопой Шарко». Материалом послужили фрагменты костей предплюсны и окружающие мягкие ткани, полученные, в ходе корригирующей остеотомии (n = 2), и фрагменты икроножного нерва из конечностей, ампутированных в связи с инфекционными осложнениями или полной утратой опорной функции стопы (n = 4). Препараты изучены при помощи гистологических методов, ультратонкие срезы исследовали в электронном микроскопе Philips CM 10. Показано, что наиболее выраженные изменения выявляются в сосудах микроциркуляторного русла, они заключаются в значительном утолщении базальной мембраны, гиперплазии эндотелия, сужении просвета вплоть до его полной окклюзии. На этом фоне отмечаются необратимые патоморфологические изменения в структуре икроножного нерва, выражающиеся в массивной мозаичной демиелинизации, диффузном снижении количества осевых цилиндров, а также дистрофических изменениях и гибели леммоцитов. Вследствие нарушения микроциркуляции определяются очаги некроза костной ткани, истончение кортикального слоя и нарушение процессов репаративного остеогистогенеза. В окружающих мягких тканях отмечался отек и разрушение межклеточного матрикса, фрагментация коллагеновых волокон, гибель клеточных элементов соединительной ткани и мышечных волокон.

Ключевые слова: «стопа Шарко», сахарный диабет, диабетическая нейропатия.

HISTOPATHOLOGY OF CHARCOT ARTHROPATHY

D.D. NASYBULLINA¹, I.M. TIMURKHANOV¹, I.L. PLAKSA^{2,3}, I.A. CHEKMAREVA⁴,
N.D. MZHAVANADZE⁵, R.V. DEEV², A.A. Krylov⁵

Kazan Federal University, Kazan (1)

Human State Medical University, Moscow (2)

I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg (3)

A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow (4)

Ryazan State Medical University, Ryazan (5)

The aim of the research was to identify structural changes in tissues of the lower limbs in patients with Charcot foot. Tarsus bone fragments and surrounding soft tissues were obtained during corrective osteotomy ($n = 2$); sural nerve fragments were harvested from patients who underwent amputations due to infectious complications or loss of function ($n = 4$). Histological methods and ultra-thin sections for electron microscopy were used. Severe pathological changes such as significantly thickened basal membrane, endothelium hyperplasia, and lumen occlusion were observed in the microcirculatory vessels. Sural nerve structure was characterized by irreversible pathomorphological changes including massive mosaic demyelination, markedly reduced number of axis-cylinders, and lemmocyte dystrophy and loss. Bone tissue necrosis, cortical bone layer thinning, and impaired reparative osteogenesis were observed in specimen and were caused by microcirculatory dysfunction. Surrounding tissues were characterized by oedema and intercellular matrix damage, collagen fiber fragmentation, muscle fiber and connective tissue cell death.

Keywords: Charcot foot, diabetes, diabetic neuropathy.

«Стопа Шарко» (СШ) – это патологическое состояние, основой которого является деформация скелета стопы вследствие повреждения костной ткани, возникающего на фоне поражения периферического и (или) центрального отдела нервной системы. Впервые данное состояние было описано французским врачом-неврологом Жаном Мартеном Шарко

у пациентов с нейросифилисом (спинной сухоткой). Автор указал, что морфологическими проявлениями этого состояния являются дегенерация и атрофия нервных волокон задних канатиков спинного мозга, сопровождающаяся потерей проприоцептивной чувствительности и формированием выраженной деформации стопы [1] (рис. 1).

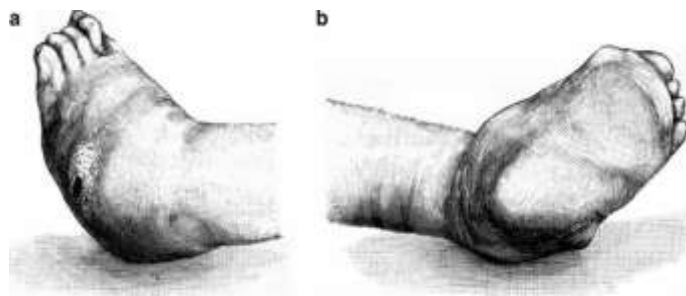


Рис. 1. Жан-Мартен Шарко и иллюстрация из его статьи [2]

Как стало известно позже, данная патология не является патогномоничной для позднего сифилиса и встречается при других заболеваниях, патоморфогенез которых включает поражение проводниковых путей спинного мозга и (или) периферических нервных волокон, участвующих в иннервации тканей стопы, таких как лепра, полиомиелит, сирингомиелия. На сегодняшний день, ввиду разработки эффективных

средств коррекции нарушений углеводного обмена при сахарном диабете (СД), позволяющих значительно увеличить продолжительность жизни этой группы пациентов, у большинства из них в течение жизни формируются осложнения, связанные с поражением периферических нервных волокон. Таким образом, наиболее частой причиной развития «стопы Шарко» сегодня является диабетическая нейропатия (ДН) [3, 4].

Высокая актуальность «стопы Шарко», или диабетической нейроостеоартропатии (ДНОАП), обусловлена потерей опорной функции конечности, а также развитием резистентных к терапии язвенных дефектов вследствие деформации скелета стопы, являющихся основной причиной гнойно-некротических осложнений и последующей ампутации [5]. На ранних стадиях ДНОАП, до формирования выраженной деформации, единственным средством с доказанной клинической эффективностью остаётся разгрузка конечности, направленная на купирование острой стадии заболевания, предотвращение дальнейшей травматизации тканей и переломов костей стопы. Также на протяжении крайних 10 лет были зарегистрированы препараты, механизм действия которых направлен на коррекцию ремоделирования костной ткани путём ингибирования остеокластической резорбции [6]. Однако пока их применение не получило широкого распространения при данной патологии, ввиду отсутствия убедительных доказательств об их способности предотвращать прогрессирование заболевания. Существуют лишь небольшие плотные исследования, в ходе которых была показана терапевтическая эффективность этих препаратов. Таким образом, для большинства пациентов единственным средством лечения остаётся выполнение хирургической коррекции, направленной на предотвращение развития осложнений, связанных с формированием на поверхности стопы точек повышенного плантарного давления, создающих условия для развития резистентных к терапии язвенных дефектов. По мнению некоторых исследователей, имеющих большой опыт лечения данной категории больных (25 пациентов) с точки зрения отдаленных результатов эта методика является наиболее оптимальной [7].

Вследствие недостаточности представлений о патоморфогенезе «стопы

Шарко» и патоморфологических изменениях в тканях, на сегодняшний день отсутствуют эффективные средства коррекции данной патологии. Согласно существующим сегодня гипотезам, причиной изменения структуры костной ткани может являться локальное усиление кровотока в сосудах стопы вследствие нейропатии волокон симпатического отдела нервной системы (нейроваскулярная теория) и (или) систематическая травматизация на фоне потери сенсорной чувствительности (нейротравматическая теория) [3]. Однако ни одна из них пока не даёт исчерпывающего представления о том, вследствие чего при поражении периферических нервов и проводниковых путей происходит столь тяжёлая деформация скелета. Отчасти это обусловлено малым количеством проведённых исследований, направленных на изучение морфологических изменений тканей стопы у пациентов с ДНОАП.

Цель исследования: выявить структурные изменения тканей нижней конечности у пациентов со «стопой Шарко» (ДНОАП).

Материалы и методы

Материалом для исследования являлись: фрагменты костей предплюсны (кубовидная и латеральная клиновидная) с окружающими мягкими тканями, полученные в ходе корригирующей остеотомии (Эндокринологический научный центр, Москва), и четыре фрагмента икроножного нерва голени протяжённостью около 3-4 см, полученные из ампутированных нижних конечностей (Рязанский государственный медицинский университет, Рязань) пациентов со «стопой Шарко». Характеристика пациентов со «стопой Шарко», которым выполнялась корригирующая остеотомия, представлена в табл. 1; возраст больных, которым была выполнена ампутация в связи с прогрессированием инфекционных осложнений и/или потерей опорной функции стопы – $78,8 \pm 7,4$ лет, длительность СД – $10,3 \pm 3,4$ года.

**Характеристика пациентов со «стопой Шарко»,
которым выполнялась корригирующая остеотомия**

Показатель	Пациент 1	Пациент 2
Возраст	28 лет	44
Пол	ж	ж
Тип диабета	1 тип	1 тип
Длительность диабетического анамнеза	16 лет	24 года
Длительность анамнеза СДС	5 лет	7 лет
Проявления микроангиопатии	Диабетическая ретинопатия, нефропатия	Диабетическая ретинопатия, нефропатия
Проявления макроангиопатии	нет	нет
Показания к операции	На подошвенной поверхности левой стопы язвенный дефект 4×2 см	На подошве левой стопы язвенный дефект размерами 8×8 мм и глубиной 2,5 см
Содержание операции	Корригирующая остеотомия медиальной кубовидной кости	Корригирующая остеотомия основания латеральной клиновидной

Фиксированный тканевой материал подвергался стандартной гистологической обработке. Полученные гистологические срезы, окрашенные гематоксилином и эозином, изучали в световом микроскопе. Для электронно-микроскопического исследования образцы фиксировали в 2,5%

глутаровом альдегиде и 1% растворе четырехокси осмия. Дегидратацию проводили спиртами с восходящими концентрациями, затем заливали в эпон-аралдит. Ультратонкие срезы изучали в электронном микроскопе «Philips CM-10».



Рис. 2. Рентгенограмма дистального сегмента нижней конечности пациентки со «стопой Шарко»: выраженная деформация стопы по типу «пресс-папье», сопровождающаяся пролапсом свода стопы

Результаты и обсуждение

Патоморфологические изменения сосудистой стенки.

Определяется выраженное увеличение толщины стенки сосудов (артериол и венул) надкостницы и окружающих мягких тканях вследствие гиперплазии кле-

точных элементов, обуславливающее значительное сужение просвета, а в некоторых сосудах и полное его закрытие. Наиболее распространенными изменениями являются утолщение базальной мембраны, что связано с избыточным синтезом коллагена IV типа, протеогликанов, фиб-

ронектина и ламинина, и гиперплазия эндотелия, что становится причиной полной окклюзии просвета сосудов микроциркуляторного русла (рис. 3). Электронограммы свидетельствуют о разрыхленности базальной мембраны капилляров, что способствует развитию паравазального отека. Следует отметить, что некоторые эндотелиоциты находятся в состоянии выраженных изменений, часть из которых является обратимыми – общее набухание и просветление цитоплазмы, угнетение синтетической активности, крайняя узуриро-

ванность линии ядерного края вплоть до формирования акантоидных ядер (рис. 3Д). Необратимые изменения эндотелия проявляются наличием фрагментированных клеток, клеток с гомогенизированной и вакуолизированной цитоплазмой. Также толщина стенки сосудов увеличена за счет гиперплазии гладкомышечного и фибробластического компонентов и пропитывания белками плазмы крови, в связи с чем данное состояние можно охарактеризовать как похожее на гиалиноз мелких сосудов.

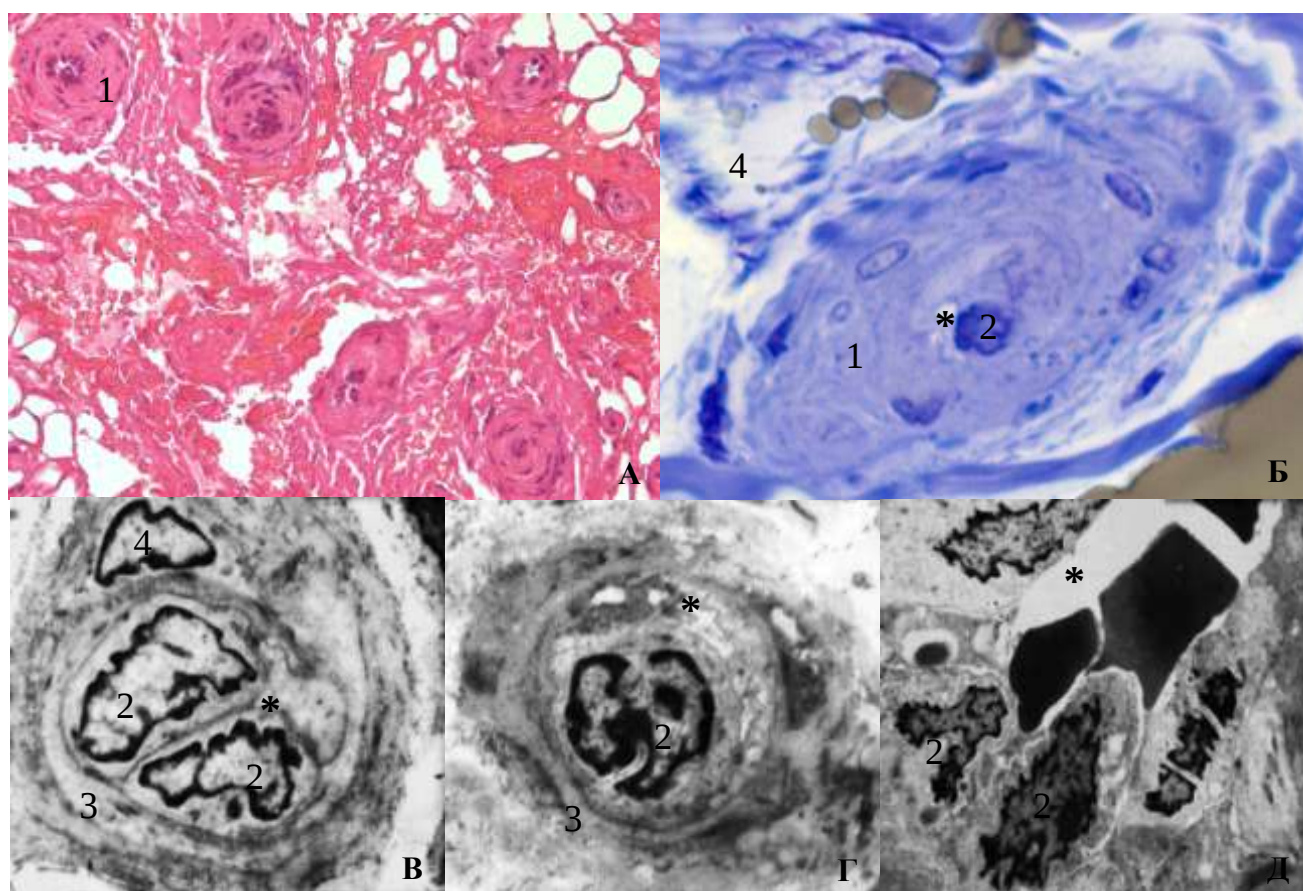


Рис. 3. Сосуды периоста костей стопы: * – просветы сосудов; 1 – tunica media; 2 – ядра эндотелиоцитов; 3 – базальная мембрана; 4 – ядро перицита. А, Б – световая микроскопия; В-Д – трансмиссионная электронная микроскопия. Окраска: А – гематоксилин и эозин; Б – толуидиновый синий (полутонкий срез). Ув.: А $\times 100$, Б $\times 900$, В-Д $\times 3000$

В пери- и интраневральных сосудах икроножного нерва обнаружены как окклюзированные вследствие набухания эндотелиальных клеток сосуды микроци-

куляторного русла, так и капилляры с сохраненным просветом. Изменения в структуре сосудистой стенки включают гиперплазию клеточных элементов инти-

мы, утолщение субэндотелиального слоя, в том числе и за счет отека, приводящего к разобщению лейомиоцитов. При электронно-микроскопическом исследовании базальной мембраны установлены ее рас-

слоения, фокальные утолщения за счет накопления аморфного электронномало-контрастного вещества, в некоторых участках ее целостность проследить не удастся (рис. 4).

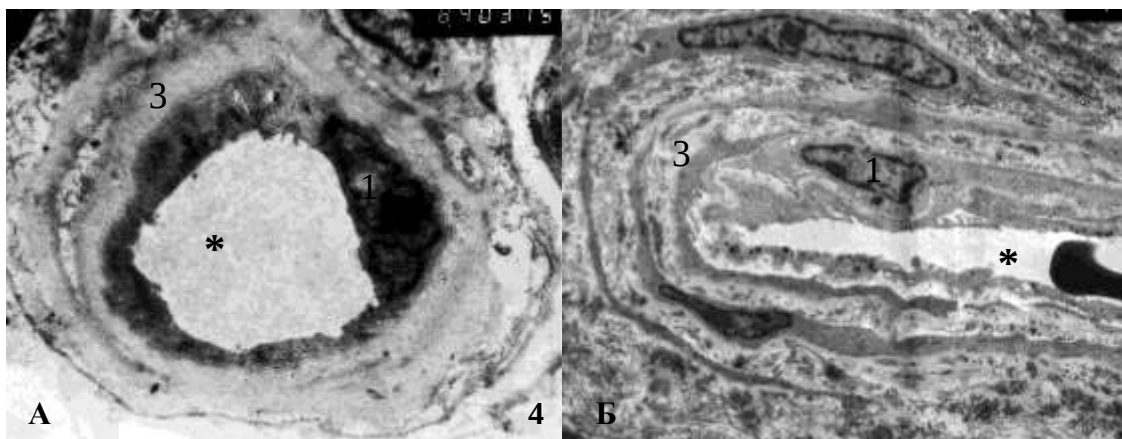


Рис. 4. Сосуды микроциркуляторного русла икроного нерва:

* – просвет сосуда; 1 – ядро эндотелиоцита; 2 – перицит; 3 – утолщенная базальная мембрана; 4 – отек периваскулярной соединительной ткани.

Трансмисионная электронная микроскопия. Ув. ×9000

При оценке всей площади поперечного среза икроного нерва отмечается диффузное снижение количества толстых миелиновых волокон, сопровождающиеся разрастанием соединительной ткани, формирующей широкие перегородки. Среди наиболее распространенных изменений следует выделить расслоение миелина (по типу «луковичной шелухи»), скручивание миелиновых оболочек, полную или частичную его потерю на одной из поверхностей осевого цилиндра, нарушение упорядоченности слоев (рис. 5). Важно отметить, что наряду с процессами деструкции могут быть констатированы и признаки регенерации нервных волокон, что проявляется новообразованием новых волокон малого диаметра с относительно сохранными миелиновыми оболочками. Одновременно с этим наблюдаются дегенеративные изменения в леммоцитах, проявляющиеся в вакуолизации цито-

плазмы, нарушении конденсации хроматина и изменении формы ядра.

В очагах деструктивно измененного миелина отмечали наличие длинных тяжей леммоцитов (шванновских клеток). В леммоцитах регистрируются полиморфные изменения разной степени выраженности. Морфологическим эквивалентом напряжения и функциональной активности можно считать появление в цитоплазме леммоцитов крупных фагосом с гетерогенным содержимым, определявшим их неравномерную электронную плотность.

Среди патоморфологических изменений костной ткани наиболее значимыми являются: фокальный некроз костной ткани, проявляющийся запустеванием остеоцитарных лакун, усиление эндостальной резорбции, что проявляется истончением субхондрального слоя до 2–3 костных пластинок, утратой компактного вещества костей предплюсны; отмечен феномен свободных трабекул.

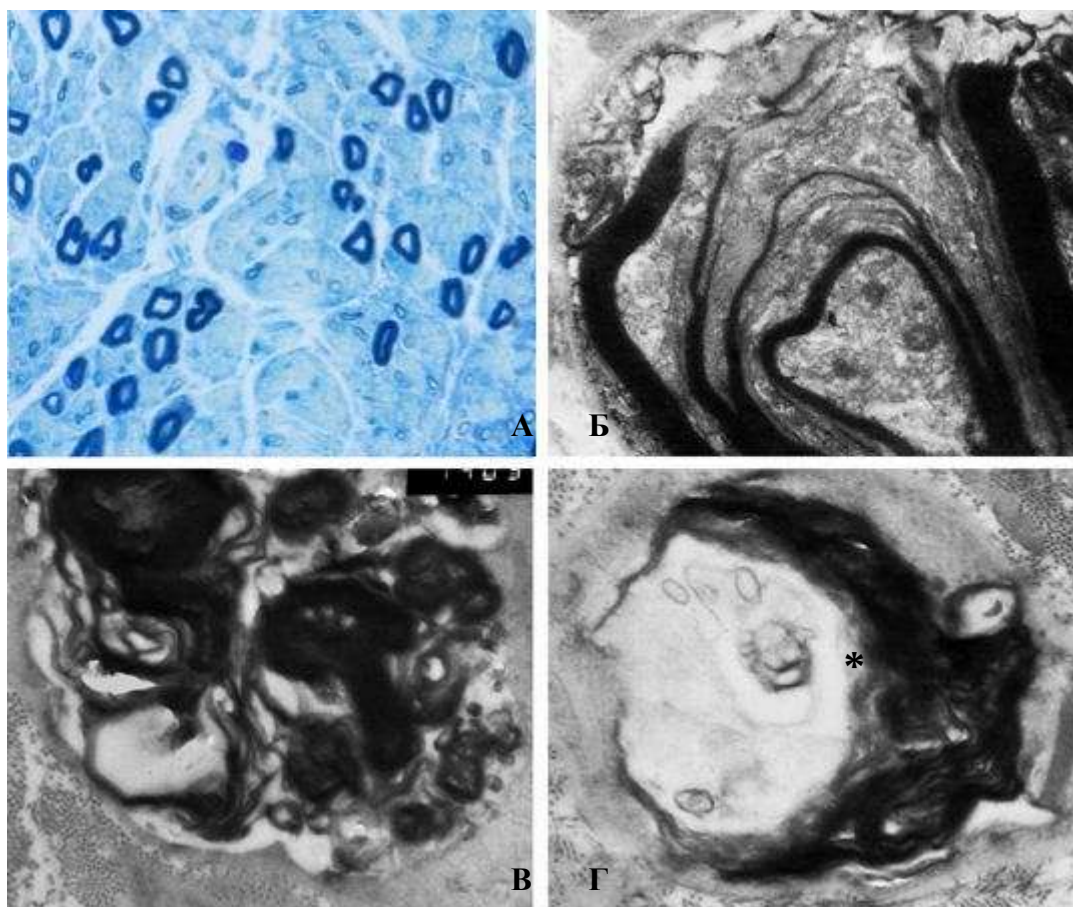


Рис. 5. Икроножный нерв: А – мозаичная демиелинизация и частичная утрата осевых цилиндров (полутонкий срез); Б-Г – варианты деструкции миелиновых оболочек: А – расслоение миелина по типу «луковичной шелухи; В – скручивание; Г – локальное истончение и формирование миелиновых телец внутри осевых цилиндров (*). Окраска: А – толудиновый синий. Б-Г – трансмиссионная электронная микроскопия. Ув.: А $\times 20$, Б, В $\times 3000$

В некоторых полях зрения костномозговые пространства заполнены волокнистым и хлопьевидным тканевым дебрисом без воспалительной инфильтрации (рис. 6). Внутри нескольких Гаверсовых каналов обнаружены признаки реактивного костеобразования. Таким образом, несмотря на тканевую гипоксию и нарушение иннервации, в костной ткани в связи с гибелью части объемов кости происходят явления регенерационного остеогистогенеза, которые, однако, не приводят к полному восстановлению органа.

Патоморфологические изменения соединительной и мышечной тканей.

В спектре патогистологических изменений соединительной ткани отмечены выраженный отёк и разрушение матрикса, фрагментация коллагеновых волокон, а также гибель клеточных элементов. В мышечной ткани определяются некроз и пролиферация клеток фибробластического дифферона. Погибшие волокна активно фагоцитируются макрофагами. На их месте формируются скопления мелких деформированных миосимпластов и мышечных трубочек, разобщённых прослойками рыхлой соединительной ткани. В совокупности данные признаки свидетельствуют о незавершенном репаративном рабдомиогистогенезе.

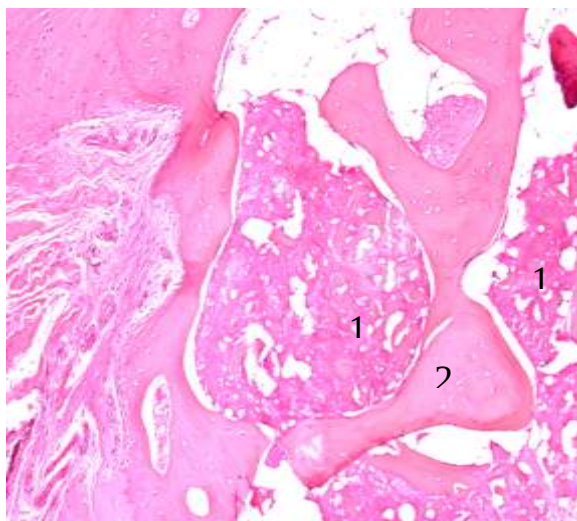


Рис. 6. Фрагмент плюсневой кости: 1 – тканевый дебрис в межатрабекулярном пространстве; 2 – запустевшие остеоцитарные лакуны. Окраска: гематоксилин и эозин. Ув. $\times 100$

Необходимо отметить, что особенностью данной патологии является то, что объем повреждения всего разнообразия тканей, наличие некроза, массивов тканевого детрита не сопровождаются выраженной воспалительной инфильтрацией полиморфно-ядерными лейкоцитами, что, возможно, связано, в том числе и с крайне

редуцированным микроциркуляторным кровотоком в этом регионе при формировании «стопы Шарко». Кроме этого отмечена «анергия» межклеточных взаимодействий клеток отечной жидкости. Отдельные случаи контактов разнообразных лейкоцитов являются редким наблюдением (рис. 7).

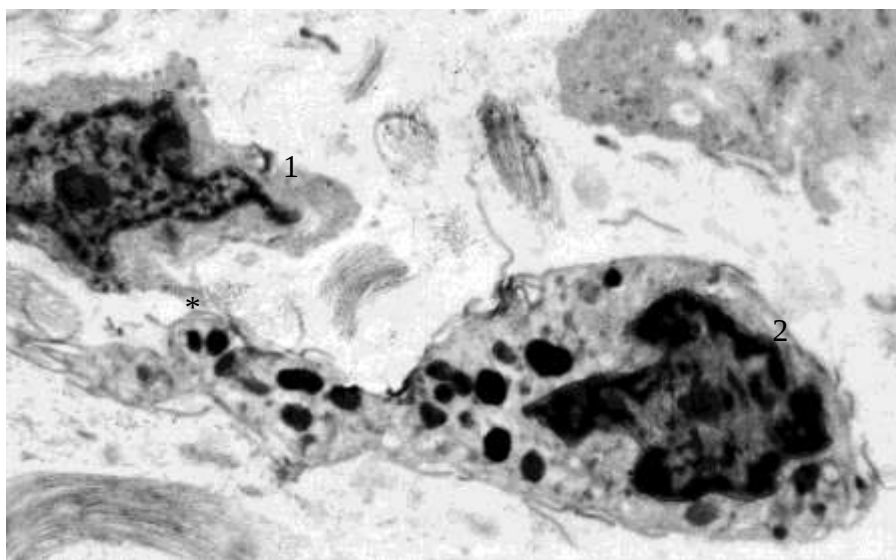


Рис. 7. Межклеточный контакт (*) фибробласта (1) и макрофага (2) в отечной жидкости. Трансмиссионная электронная микроскопия. Ув. $\times 9000$

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что ведущим компонентом в развитии патоморфологических изменений тканей при «стопе Шарко» являются выраженные изменения в стенке сосудов микроциркуляторного русла, приводящие к снижению перфузии и нарушению процессов репаративного гистогенеза тканей. Учитывая отсутствие патогенетических средств коррекции СД, описанные выше изменения тканей с течением времени развиваются у значительной части пациентов, что обуславливает необходимость поиска новых средств коррекции ишемии при «стопе Шарко».

На сегодняшний день имеется несколько теорий, которые с разной степенью вероятности объясняют развитие данного состояния. Наибольшее распространение получила нейроваскулярная, которая гласит, что автономная нейропатия (на фоне сахарного диабета) является причиной аномального усиления кровотока в костной ткани путем открытия артериовенозных шунтов [8]. Возникающая в связи с этим гиперперфузия приводит к увеличению активности остеокластов, что в свою очередь ведёт к усилению костной резорбции и остеопении, как следствие – некрозу участков кости и микропереломам. Однако недавние исследования показали, что активации остеокластов способствует не снижение тонуса симпатической нервной системы, а напротив – его повышение, а усиление кровотока в костной ткани не играет при этом существенной роли. В основе другой теории –нейротравматической, лежат представления о сенсомоторной форме нейропатии, вследствие которой происходит перераспределение нагрузки на стопу и нарушение ее биомеханики. В результате этого возникает чрезмерное давление на отдельные суставы стопы при ходьбе, провоцирующее 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 [9, 10].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что одним из важных звеньев в патоморфогенезе обратимых и необратимых структурных изменений при терминальных формах диабетического поражения является нарушение строения сосудистой стенки и как следствие радикальная депривация кровообращения в микроциркуляторном звене. Нельзя исключить, что каскад последующих изменений, включая нейросенсорные и биомеханические, являются в первую очередь следствием гипоксической гибели тканевых элементов. В этой связи одной из задач при реализации комплексного лечения пациентов с ишемией конечностей является эффективное восстановление тканевой перфузии [11, 12, 13]. В ходе клинических и морфологических исследований было показано, что, в частности, генная индукция ангиогенеза обеспечивает достоверное улучшение функционального состояния больных благодаря увеличению дистанции безболевой ходьбы, что коррелирует с возрастанием количества сосудов микроциркуляторного русла в области инъекций [14, 15, 16]. Также показан эффект фармакологической васкуляризации с использованием генноопосредованного терапевтического ангиогенеза при повреждении периферических нервов [17, 18]. Таким образом, учитывая безопасность данного подхода у пациентов с СД, показанную по результатам мета-анализа клинических исследований с применением ангиогенной терапии, можно рассчитывать на успешную реализацию данного подхода при лечении различных ангиопатий у пациентов с СД [19].

Выводы

Во всех тканях нижней конечности при «стопе Шарко» обнаружены морфологические преобразования как обратимого, так и необратимого характера. В качестве ведущего компонента патогенеза, обуславливающего их развитие, следует выделить выраженные патогистологические изменения стенки сосудов микроциркуляторного русла, приводящие к на-

рушению перфузии и репаративного гистогенеза тканей. В связи с этим коррекция ишемии является ключевым компонентом лечения данной группы пациентов. Учитывая успешную реализацию терапевтического ангиогенеза при ХИНК, основной которого является индукция роста и развития сосудов микроциркуляторного русла, необходима оценка возможности применения данного подхода у больных со «стопой Шарко».

Литература

1. Sanders L.J. The Charcot foot: historical perspective 1827-2003 // *Diabetes Metab Res Rev.* 2004. Vol. 20, №1. P. 4-8.
2. Targett J.H. On the tabetic or trophic foot // *Transactions of the Pathological Society of London.* 1897. Vol. 48. P. 288-300.
3. Kaynak G., Birsal O., Güven M.F., Ögüt T. An overview of the Charcot foot pathophysiology // *Diabet Foot Ankle.* 2013. Vol. 4. P. 1-5.
4. Rogers L.C., Frykberg R.G., Armstrong D.G., Boulton A.J., Edmonds M., Van G.H. et al. The Charcot foot in diabetes // *Diabetes Care.* 2011. Vol. 34. №3. P. 2123-2129.
5. Moradi M., Snyder R.J., Cala M.A., Rolim L.P. Long-Standing nonhealing Charcot foot ulcers that fail conservative care: is major amputation always the solution? // *Wounds.* 2014. Vol. 26. P. 239-244.
6. Petrova N.L., Petrov P.K., Edmonds M.E., Shanahan C.M. Inhibition of TNF- α Reverses the pathological resorption pit profile of osteoclasts from patients with acute Charcot osteoarthropathy // *Journal of Diabetes Research.* 2015. Vol. 2015. P. 917-945.
7. Ward C.M., Dolan L.A., Bennett D.L., Morcuende J.A., Cooper R.R. Long-term results of reconstruction for treatment of a flexible cavovarus foot in Charcot-Marie-Tooth disease // *J Bone Joint Surg Am.* 2008. Vol. 90. №12. P. 2631-2642.
8. Ahmed M.E., Delbridge L., Quesne L.L. The role of autonomic neuropathy in diabetic foot ulceration // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 1986. Vol. 49. P. 1002-1006.
9. Бреговский В.Б., Цветкова Т.П., Лебедев В.В. Особенности биомеханики стопы при диабетической артропатии Шарко // *Сахарный диабет.* 2005. №1. С. 38-40.
10. Armstrong D.G., Lavery L.A., Wu S., Boulton A.J. Evaluation of removable and irremovable cast walkers in the healing of diabetic foot wounds: a randomized controlled trial // *Diabetes Care.* 2005. Vol. 28. P. 551-554.
11. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Никифоров А.А., Пшенников А.С. Динамика некоторых биохимических показателей у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в различные сроки после реконструктивных операций // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2012. №1. С. 41-44.
12. Калинин Р.Е., Абросимов В.Н., Сучков И.А., Буршинов О.А., Пшенников А.С., Жукова Л.А. и др. Ишемические болезни в практике семейного врача. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 208 с.
13. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Слепнев А.А. Эффективность L-аргинина в лечении атеросклероза артерий нижних конечностей и профилактике рестеноза зоны реконструкции // *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2013. Т. 18, № 2. С. 18-21.
14. Деев Р.В., Калинин Р.Е., Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Плакса И.Л., Мжаванадзе Н.Д. и др. Отдаленные результаты применения pl-VEGF165 при хронической ишемии нижних конечностей вследствие облитерирующего атеросклероза // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2015. №4. С. 43-49.
15. Мавликеев М.О., Плотников М.В., Максимов А.В., Гафиятуллина Г.Р., Муртазин А.И., Тергулов Ю.Э. и др. Патогистологическая оценка состояния скелетной мышцы после прямой

генной терапии vegf165 пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей // Гены и клетки. 2014. №3. С. 105-111.

16. Деев Р.В., Мжаванадзе Н.Д. Влияние геннотерапевтического индуктора не-оангиогенеза pvegf165 на показатели макро- и микрогемодинамики у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей атеросклеротического генеза // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2014. №1. С. 68-73.
17. Муллин Р.И., Масгутов Р.Ф., Салафутдинов И.И., Ризванов А.А., Богов А.А. Комбинированное лечение трофической язвы пяточной области с использованием вакуум-терапии в сочетании с прямой генной терапией: клинический случай // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2013. Т. VIII, №3. С. 125-128.
18. Деев Р.В., Плакса И.Л., Матвеев С.А. Генная терапия диабетической нейропатии // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2015. Т. X, №1. С. 129-134.
19. De Haro J., Acin F., Lopez-Quintana A., Florez A., Martinez-Aguilar E., Varela C. Metaanalysis of randomized, controlled clinical trials in angiogenesis: gene and cell therapy in peripheral arterial disease // Heart Vessels. 2009. Vol. 24. P. 321-328.

References

1. Sanders LJ. The Charcot foot: historical perspective 1827-2003. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004; 20(1): 4-8.
2. Targett JH. On the tabetic or trophic foot. *Transactions of the Pathological Society of London.* 1897; 48: 288-300.
3. Kaynak G, Birsal O, Güven MF, Öğüt T. An overview of the Charcot foot pathophysiology. *Diabet Foot Ankle.* 2013; 4: 1-5.
4. Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG, Boulton AJ, Edmonds M, Van GH et al. The Charcot foot in diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34(3): 2123-9.
5. Moradi M, Snyder RJ, Cala MA, Rolim LP. Long-Standing nonhealing Charcot foot ulcers that fail conservative care: is major amputation always the solution? *Wounds.* 2014; 26: 239-4.
6. 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; 2015. 917-945.
7. Ward CM, Dolan LA, Bennett DL, Morcuende JA, Cooper RR. Long-term results of reconstruction for treatment of a flexible cavovarus foot in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Bone Joint Surg Am.* 2008; 90(12): 2631-42.
8. Ahmed ME, Delbridge L, Quesne LL. The role of autonomic neuropathy in diabetic foot ulceration. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 1986; 49: 1002-6.
9. Bregovskiy VB, Tsvetkova TP, Lebedev VV. Osobennosti biomekhaniki stopy pri diabeticheskoy artropatii Charcot [Characteristics of foot biomechanics in Charcot diabetic arthropathy]. *Sakharney diabet [Diabetes mellitus].* 2005; 1: 38-0. (in Russian)
10. Armstrong DG, Lavery LA, Wu S, Boulton AJ. Evaluation of removable and irremovable cast walkers in the healing of diabetic foot wounds: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2005; 28: 551-4.
11. Kalinin RE, Suchkov IA, Nikiforov AA, Pshennikov AS. Dinamika nekotorykh biokhimicheskikh pokazateley u bolnykh s obliteriruyuschim aterosklerozom arteriy nizhnikh konechnostey v razlichnye sroki posle rekonstruktivnykh operatsiy [Dynamics of certain biochemical parameters in patients with lower limb occlusive atherosclerotic arterial disease at different time points after reconstructive procedures]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical*

- Biological Herald*]. 2012; 1: 41-4. (in Russian)
12. Kalinin RE, Abrosimov VN, Suchkov IA, Burshinov OA, Pshennikov AS, Zhukova LA et al. *Ischemicheskie bolezni v praktike semeynogo vracha [Ischemic diseases in family medicine practice]*. Moscow; 2016. 208 p. (in Russian)
 13. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, Slepnev AA. Effectivnost L-arginina v lechenii atherosklerosa arteriy nizhnikh konechnostey v prophylaktike restenozov zony rekonstruktsii [Efficacy of L-arginine in treatment of lower limb atherosclerosis and prevention of restenosis after reconstructive surgery]. *Vestnik Ivanovskoy Meditsinskoy Akademii [Ivanovo Medical Academy Herald]*. 2013; 18(2): 18-21. (in Russian).
 14. Deev RV, Kalinin RE, Chervyakov YuV, Straoverov IN, Plaksa IL, Mzhavanadze ND et al. Otdalennyye rezultaty primeneniya pl-VEGF165 pri khronicheskoy ishemii nizhnikh konechnostey vsledstvie oblitteriruyushchego atherosklerosa [Long-term results of pl-VEGF165 gene transfer in chronic lower limb ischemia due to obliterating atherosclerosis]. *Kardiologiya i serdechnosudistaya khirurgiya [Cardiology and cardiovascular surgery]*. 2015; 4: 43-9. (in Russian)
 15. Mavlikeev MO, Plotnikov MV, Maksimov AV, Gafiyatullina GR, Murtazin AI, Teregulov YuE et al. Patogistologicheskaya otsenka sostoyaniya skeletnoy myshtsy posle pryamoy gennoy terapii vegf165 patsientov s khronicheskimi oblitteriruyuschimi zabolevaniyami arteriy nizhnikh konechnostey [Pathohistologic evaluation of skeletal muscles after direct vegf165 gene transfer in patients with chronic occlusive lower limb diseases]. *Geny i kletki [Genes and Cells]*. 2014; 3: 105-1. (in Russian).
 16. Deev RV, Mzhavanadze ND. Vliyanie gennoterapevticheskogo induktora neoangiogeneza pvgef165 na pokazateli makro- i mikrogemodinamiki u patsientov s khronicheskoy ishemiey nizhnikh konechnostey ateroskleroticheskogo geneza [Impact of pvgef165 gene therapy for induction of neoangiogenesis on parameters of macro- and microhemodynamics in patients with atherosclerotic chronic lower limb ischemia]. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium) [Science of the young (Eruditio Juvenium)]*. 2014; 1: 68-3. (in Russian)
 17. Mullin RI, Masgutov RI, Salafutdinov II, Rizvanov AA, Bogov AA. Kombinirovannoe lechenie troficheskoy yazvy pyatochnoy oblasti s ispolzovaniem vacuum-terapii v sochetanii s pryamoy gennoy terapiye: klinicheskiy sluchay [Combination therapy of heel trophic ulcer with vacuum therapy and direct gene transfer: a clinical case]. *Kletchnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya [Cell transplantology and tissue engineering]*. 2013; VIII (3): 125-8. (in Russian)
 18. Deev RV, Plaksa IL, Matveev SA. Gen'naya terapiya diabeticheskoy neyropatii [Gene therapy in diabetic neuropathy]. *Vestnik natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova [Herald of the national medical surgical center n.a. N.I. Pirogov]*. 2015; X (1): 129-4. (in Russian)
 19. De Haro J, Acin F, Lopez-Quintana A, Florez A, Martinez-Aguilar E, Varela C. Metaanalysis of randomized, controlled clinical trials in angiogenesis: gene and cell therapy in peripheral arterial disease. *Heart Vessels*. 2009; 24: 321-8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Насыбуллина Д.Д. – Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань.

Тимурханов И.М. – Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань.

Плакса И.Л. – Институт стволовых клеток человека, г. Москва; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург.

Чекмарева И.А. – Институт хирургии им. А.В. Вишневского, г. Москва.

Мжаванадзе Н.Д. – ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

Деев Р.В. – Институт стволовых клеток человека, г. Москва.

Крылов А.А. – ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: andrewkryloc1992@gmail.com