

ИССЛЕДОВАНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА И ОСНОВНЫХ МАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПОСЛЕ СРЕДИННОЙ СТЕРНОТОМИИ

THE STUDY OF HORMONAL STATUS AND KEY MARKERS OF BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH DIABETES AFTER MEDIAN STERNOTOMY

D. Volkov
Yu. Vinnik
L. Kochetova
V. Sakovich
A. Kulikova

Summary. Topicality of the research is that if there is a patient of diabetes there is a risk of violation the reparation of wounds of the sternum, which leads to development of complications such as instability of the sternum and sternomastoid. The aim of the study was to study the effectiveness of prevention and treatment of sternal instability after sternotomy, taking into account the hormonal status and bone metabolism in patients with diabetes mellitus. To conduct the study, we selected 146 patients after complete longitudinal sternotomy, of these, 89 patients diagnosed with diabetes mellitus type II. The study revealed the presence of correlations between biochemical markers of bone remodeling and densitometric parameters.

Keywords: Diabetes, cardio-surgical patients, sternotomy, bone density, hormonal status.

Волков Даниил Юрьевич

Врач, сердечно-сосудистый хирург, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Красноярск
liner@mail.ru

Винник Юрий Семенович

Д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого

Кочетова Людмила Викторовна

Д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого

Сакович Валерий Анатольевич

Д.м.н., главный врач, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого

Куликова Анна Борисовна

К.м.н., ассистент, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого

Аннотация. Актуальность темы изучения состоит в том, что при присутствии у пациента сахарного диабета появляется опасность нарушение репарации раны грудины, что приводит к формированию подобных осложнений как нестабильность грудины и стерномедиастит. Целью изучения стало исследование эффективности профилактики и излечения нестабильности грудины уже после стернотомии с учетом гормонального статуса и костного метаболизма у пациентов с сахарным диабетом. С целью проведения изучения было отобрано 146 больных, перенесших абсолютную продольную стернотомию, из них у 89 больных диагностирован сахарный диабет II типа. В процессе изучения было выявлено присутствие корреляционных взаимосвязей среди биохимических маркеров костного ремоделирования и денситометрическими признакам.

Ключевые слова: Сахарный диабет, кардиохирургические больные, стернотомия, костная плотность, гормональный статус.

Актуальность

Одним из ключевых заболеваний, ведущих к нестабильности грудины уже после срединной стернотомии у кардиохирургических пациентов, считается сахарный диабет. В заключительное время в категорию хронических осложнений сахарного диабета все больше вводят патологическое преобразование

костной ткани [1,2]. Веские сведения говорят о том, что при сахарном диабете существует тенденция к уменьшению костной массы и изменению микроархитектоники костной ткани. Процесс, сопровождаемый уменьшением костной плотности, проводит к увеличению риска формирования переломов. При данной неполную «пиковую» костную массу возможно расценивать в свойстве значимой детерминанты остеопороза [3,4].

Таблица 1. Основные показатели костного метаболизма больных сахарным диабетом

Показатели (физиол. норма)	Общая ЩФ (Ед/л) 87,0	ТРКФ(Ед/л) до 2,75	ВАР (Ед/л) 27,75	Кальций общий ммоль/л	Фосфор общий ммоль/л
1 группа	91,28±8,05	2,4±0,85	22,29±4,15	2,44±0,15	1,12±0,01
2 группа	156,5±6,15	7,26±1,005	29,9±3,015	2,13±0,04	0,9±0,01
3 группа	118,7±4,15	3,1±0,815	44,7±9,15	2,0±0,08	0,78±0,001
4 группа	99,7±5,75	6,4±0,55	27,9±3,29	2,2±0,28	1,03±0,06
5 группа	103,7±6,05	2,7±0,95	31,8±4,61	2,1±0,51	0,91±0,096

Не проходящий интерес и непрерывное внимание ученых к данной проблеме разъясняется, прежде всего тем, что длится неуклонный рост количества пациентов с гнойными болезнями грудины и ещё тем, что понятия о раневом процессе регулярно изменяются и углубляются с формированием медицины, биологии, технических средств и возникновением все новых и новых лекарственных средств, что не могло не отразиться на методах излечения [5,6,7].

Цель исследования

Улучшить результативность профилактики и излечения нестабильности грудины уже после стернотомии с учетом гормонального статуса и костного метаболизма у заболевших сахарным диабетом

Задачи исследования

1. Исследовать маркеры костного метаболизма у больных СД.
2. Исследовать связи ферментов костного метаболизма и гормонов, влияющих на него.
3. Исследовать связи между биохимическими показателями маркеров костного метаболизма, кортизолом, инсулином и скоростью прохождения звука по нижней трети грудной кости в зависимости от тяжести сахарного диабета.

Материалы и методы

Из 146 больных, перенесших полную продольную стернотомию, у 89 (60,9%) диагностирован сахарный диабет II типа. Из них в зависимости от клинической формы стерномедиастинита данные заболевшие распределены на 5 групп.

Первую группу собрали больные с сахарным диабетом II типа без клинических свойств стерномедиастинита. Другую группу составили заболевшие сахарным диабетом II типа с нагноением мягких тканей грудины без

клинических и рентгенологических свойств костной патологии. В третью группу были введены больные с клиническими проявлениями диабетической остеопатии в сфере грудины содержащими в себе её нестабильность и соответствующие перемены рентгенологической картины (остеопороз, присутствие перестройки костной ткани, фрагментация костных строений, пареоостальные обызвествления, периостальные наслоения). В 4 группу вступили 15 больных из второй группы и 17 человек из третьей группы (5 группа), согласившиеся принимать препарат Бивалос и Кальций-Д3 Никомед с курсом озонотерапии. Препараты предназначались с целью возобновления процессов ремоделирования костной ткани.

Полученные результаты

Для оценки процессов ремоделирования и резорбции костной ткани у пациентов сахарным диабетом изучали степень костного изофермента щелочной фосфатазы (ВАР) и тартрат-резистентной кислой фосфатазы (ТРКФ), в сыворотке крови устанавливали содержание кальция и фосфора [8,9] (таблица 1).

ТРКФ экспрессируется остеокластами в ходе резорбции костной ткани, активность костного изофермента щелочной фосфатазы в сыворотке крови человека устанавливали как индикатор активности остеобластов, отбражающих процессы ремоделирования костной ткани [10,11].

Показатели фосфорно-кальциевого обмена у больных СД в абсолютно всех группах статистически значимо не различались друг от друга и были в границах физиологической нормы.

Для наиболее точного представления о начале процесса патологии ремоделирования биохимические маркеры изучены в зависимости от серьезности клинических проявлений и продолжительности течения СД. Как заметно из таблицы, биохимические характеристики костного ремоделирования в первой группе (у пациентов СД без клинических проявлений стерномедиастинита) отвечают норме. У пациентов СД второй группы

Таблица 2. Коэффициент соотношения ТРКФ и ВАР

Группы больных	Количество больных	ТРКФ/ВАР
1 группа	25	0,1252±0,1211
2 группа	30	0,1022±0,0868
3 группа	34	0,0811±0,0663
4 группа	15	0,1107±0,0968
5 группа	17	0,0931±0,0793
здоровые	1–00	0,099±0,0728

Таблица 3. Показатели инсулина, кортизола и глюкозы у больных сахарным диабетом

Показатели	Глюкоза (3,5–5,7 ммоль/л)	Кортизол (353,5 нмоль/л)	Инсулин (3–20 мкЕД/мл)
1 группа	5,4±1,6	561±27,04	14,0±7,6
2 группа	6,1±1,5	641±24,3	15,6±4,8
3 группа	6,2±1,9	712±31,1	20,2±7,1

Таблица 4. Корреляция среди биохимических признаков маркеров костного метаболизма, кортизолом и инсулином

Показатели	Общая ЩФ	ТРКФ	Кортизол	ВАР	Инсулин
общая ЩФ		p = 0,016 r = -0,220	p = 0,001 r = 0,475	p = 0,072 r = 0,165	p = 0,725 r = -0,032
ТРКФ	p = 0,016 r = 0,0220		p = 0,081 r = 0,161	p = 0,427 r = 0,073	p = 0,65 r = 0,042
кортизол	p = 0,001 r = 0,475	p = 0,081 r = 0,161		p = 0,089 r = 0,155	p = 0,855 r = 0,017
ВАР	p = 0,072 r = 0,165	p = 0,427 r = 0,073	p = 0,089 r = 0,155		p = 0,005 r = 0,251
инсулин	p = 0,728 r = -0,032	p = 0,650 r = 0,0042	p = 0,855 r = 0,017	p = 0,005 r = 0,251	

активность биохимических характеристик резорбции костной ткани больше в четыре раза, нежели в первой группе, а активность биохимических характеристик костеобразования остаются на том же уровне. У пациентов третьей группы (с диабетической остеопатией и нестабильностью грудины) активность ТРКФ уменьшается по сопоставлению со второй группой, однако остается выше общепризнанных мерок, а активность характеристик ВАР существенно выше подобных показателей пациентов первой и второй групп ($p < 0,005$).

С целью установления соотношения активности остеокластов к остеобластам рассчитали показатель соотношение активности ТРКФ к ВАР. Статистически достоверное сокращение соотношения выявлено у пациентов третьей группы по сопоставлению с здоровыми и пациентами СД первой и второй группы, в то время как у пациентов СД второй и первой группы данный показатель имел направленность к увеличению (таб. 2).

Подобным образом, перемена активности ферментов костного ремоделирования и их соотношение говорит о том что, у заболевших СД, с гнойной конфигурацией медиастинита, со сроком манифестации болезни более 5 лет меняется процесс костного метаболизма в сторону активации остеокластов и резорбции костной ткани. При данном темп резорбции существенно больше, нежели ремоделирования. При возникновении клинических и рентгенологических свойств костно-деструктивных перемен и непостоянности грудины у заболевших сахарным диабетом с манифестацией болезни более 10 лет динамичность ферментов костного ремоделирования остается значительной, однако доминирует активность ВАР, что по всей видимости приводит к болезненному уплотнению костной ткани, и в дальнейшем развитию болезненной костной мозоли и болезненной подвижности грудины.

Для изучения взаимосвязи ферментов костного метаболизма и гормонов, оказывающих большое влияние

Таблица 5. Корреляция среди биохимических признаков маркеров костного метаболизма, кортизолом, инсулином и скоростью прохождения звука по нижней трети грудной кости в зависимости от серьезности болезни

Группа	Показатели	Скорость звука	Общая ЩФ	ТРКФ	Кортизол	ВАР	Инсулин
1 группа	общая ЩФ	p = 0,308 r = 0,228		p = 0,017 r = -0,473	p = 0,101 r = 0,336	p = 0,639 r = -0,099	p = 0,503 r = 0,071
	ТРКФ (КФ)	p = 0,974 r = 0,007	p = 0,07 r = -0,473		p = 0,357 r = -0,192	p = 0,736 r = 0,071	p = 0,759 r = 0,065
	кортизол	p = 0,355 r = 0,207	p = 0,101 r = 0,336	p = 0,357 r = -0,192		p = 0,832 r = -0,045	p = 0,23 r = 0,452
	ВАР	p = 0,994 r = 0,002	p = 0,639 r = -0,099	p = 0,736 r = 0,071	p = 0,832 r = -0,045		p = 0,937 r = -0,017
	инсулин	p = 0,017 r = -0,473	p = 0,503 r = 0,141	p = 0,759 r = 0,065	p = 0,233 r = 0,452	p = 0,937 r = -0,017	
2 группа	общая ЩФ	p = 0,038 r = -0,288		p = 0,807 r = 0,036	p = 0,125 r = 0,343	p = 0,153 r = 0,209	p = 0,25 r = 0,169
	ТРКФ	p = 0,815 r = 0,033	p = 0,807 r = 0,036		p = 0,591 r = 0,080	p = 0,520 r = -0,095	p = 0,124 r = 0,225
	кортизол	p = 0,012 r = -0,345	p = 0,17 r = 0,343	p = 0,591 r = 0,080		p = 0,64 r = 0,69	p = 0,174 r = -0,0200
	ВАР	p = 0,612 r = 0,074	p = 0,153 r = 0,209	p = 0,52 r = -0,095	p = 0,64 r = 0,069		p = 0,285 r = -0,158
	инсулин	p = 0,161 r = 0,074	p = 0,25 r = 0,169	p = 0,124 r = 0,225	p = 0,174 r = 0,200	p = 0,285 r = -0,158	
3 группа	общая ЩФ	p = 0,040 r = -0,305		p < 0,001 r = 0,553	p < 0,001 r = 0,555	p = 0,504 r = 0,100	p = 0,079 r = -0,255
	ТРКФ	p = 0,023 r = -0,335	p < 0,001 r = 0,553		p = 0,24 r = 0,333	p = 0,56 r = -0,088	p = 0,224 r = -0,183
	кортизол	p = 0,209 r = -0,189	p < 0,001 r = 0,555	p = 0,24 r = 0,333		p = 0,383 r = 0,129	p = 0,572 r = -0,084
	ВАР	p = 0,042 r = 0,304	p = 0,504 r = 0,100	p = 0,56 r = -0,088	p = 0,383 r = 0,129		p = 0,89 r = 0,248
	инсулин	p = 0,087 r = 0,255	p = 0,079 r = -0,258	p = 0,224 r = -0,183	p = 0,572 r = -0,084	p = 0,89 r = 0,248	

на него, исследована активность кортизола, инсулина и глюкозы в сыворотке крови пациентов СД в зависимости от тяжести стерномедиастинита (таб. 3)[12].

Как очевидно из таблицы у абсолютно всех заболевших СД стерномедиастинитом и клиническими свойствами остеопатии в сыворотке крови совершается увеличение степени кортизола, инсулина и глюкозы, при этом уровень кортизола у заболевших третьей группы больше, нежели у пациентов СД первой и второй групп.

При исследовании корреляционных связей активности ферментов костного метаболизма и гормонов сильная корреляционная связь у заболевших СД выявлена между активностью щелочной фосфатазы и кортизолом (таб.4).

В зависимости от тяжести СД, и его продолжительности корреляционные взаимосвязи между ферментами костного метаболизма и гормонами смотрятся по-иному (таб. 5).

Из таблицы 5 следует, что у больных первой группы замечена статистически важная противоположная корреляционная связь средней силы среди содержания в крови ВАР и ЩФ ($r = -0,473$; $p = 0,017$).

Во второй группе больных среди исследуемыми параметрами не было установлено ни одной важной корреляционной связи. Однако имеется статистически важная обратная корреляционная взаимосвязь средней силы среди денситометрических признаков прохождения быстроты звука по грудине и общей щелочной фосфатазой ($r = -0,288$; $p = 0,038$). Обратная корреляционная взаимосвязь, но наименьшей силы выявлена между кортизолом и денситометрическими признаками ($r = -0,345$; $p = 0,012$).

У больных третьей группы обнаружены статистически важные прямые корреляционные взаимосвязи средней силы уровня общей фосфатазы крови с ВАР

($r=0,553$; $p<0,001$) и кортизолом ($r=0,555$; $p<0,001$). Кроме того статистически важная обратная корреляционная связь средней силы выявлена среди денситометрическими признаками быстроты звука на нижней трети грудины и признаками единой щелочной фосфатазы ($r= - 0,305$; $p=0,040$), ТРКФ ($r= - 0,335$; $p=0,023$), ВАР ($r= 0,304$; $p=0,042$). Присутствие корреляционных взаимосвязей среди биохимических маркеров костного ремоделирования и денситометрическими признаками, говорит о способности применения денситометрии для оценки состояния костной ткани у пациентов СД.

Выводы

1. Таким образом, для заболевших СД без проявлений диабетической остеопатии свойственным считается значительная скорость костного метаболизма с доминированием резорбтивных действий ведущих к формированию остеопении. Активность ТРКФ увеличивается у заболевших СД с гнойной конфигурацией медиастинита. При этом, у данных пациентов её активность существенно превосходит нормальные показатели и выше, нежели у больных СД, осложненным стерномедиастинитом с клиникой нестабильности грудины. Данное говорит о том что, у больных СД, осложненным гнойной формой медиастинита, со сроком манифестации болезни более

5 лет меняется процедура костного метаболизма в сторону активации остеокластов и резорбции костной ткани. При данном темп резорбции существенно больше, нежели ремоделирования.

2. При возникновении клинических и рентгенологических свойств нестабильности грудины у заболевших СД с манифестацией болезни более 10 лет активность ферментов костного ремоделирования остается значительной, однако при данном доминирует активность ВАР и статистически важно снижается соотношение ТРКФ/ВАР, что говорит о ускорении процессов костеобразования. По всей видимости «старые» остециты не успевают разрушиться, что и приводит к патологическому уплотнению костной структуры грудины.

3. У больных первой группы замечена статистически важная противоположная корреляционная связь средней силы среди содержания в крови ВАР и ЩФ. Во второй группе имеется статистически важная обратная корреляционная связь среди денситометрических признаков прохождения быстроты звука по грудине и единой щелочной фосфатазой. У больных третьей группы обнаружены статистически важная обратная корреляционная взаимосвязь среди денситометрических признаков быстроты звука на нижней трети грудины и признаками общей щелочной фосфатазы, ТРКФ, ВАР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кохан Е.П., Александров А. С. Послеоперационные медиастиниты: диагностика и лечение // Хирургия. 2011. № 9. С. 22–25.
2. Шонбин А.Н., Быстров Д. О., Заволожин А. С. и др. Медиастинит после кардиохирургических операций // Анн.хир.2012. № 4. С. 56–60.
3. Формирование остеопенических сдвигов в структуре костной ткани (костные органы, структура костной ткани и ее ремоделирование, концепция патогенеза остеопороза, его диагностики и лечения) / А. С. Аврунин, Н. В. Корнилов, А. В. Суханов [и др.]. — СПб.: Библиограф, 1998. — 64 с.
4. Снижение минерализации костной ткани: факторы риска, диагностика и профилактика / Л. А. Щеплягина, Т. Ю. Моисеева, И. В. Круглова, А. О. Богатырева // Проблемы подросткового возраста (избранные главы) / под ред. А. А. Баранова, Л. А. Щеплягиной. — М., 2003. — С. 290–324.
5. Состояние опорно-двигательной системы. Остеопения и остеопороз. Липоидный некробиоз / И. И. Дедов, Т. И. Кураева, В. В. Петеркова [и др.] // Диабетик. — 2006. — № 4. — С. 10–15.
6. Кузин, М. И. Синдром системного ответа на воспаление / М. И. Кузин // Хирургия. — 2000. — № 2. — С. 54–59.
7. Кулешов, Е. В. Сахарный диабет и хирургические заболевания / Е. В. Кулешов, С. Е. Кулешов. — М.: Воскресение, 1996. — 216 с.
8. Вишневский А.А., Печетов А. А. Современное многоэтапное хирургическое лечение больных хроническим послеоперационным стерномедиастинитом // Практик. мед. 2010. № 8 (47). С. 63–64.
9. Вартанян, К. Ф. Патология костной ткани при сахарном диабете / К. Ф. Вартанян // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 4. — С. 9–16.
10. Геник, С. Н. Особенности течения гнойно-некротических процессов при сахарном диабете / С. Н. Геник, Н. Н. Грушецкий // Хирургия. — 1993. — № 5. — С. 28–31.
11. Кулешов, Е. В. Хирургические заболевания и сахарный диабет / Е. В. Кулешов. — Киев: Здоровье, 1990. — 184 с.
12. Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis / Н. Н. Malluche, D. L. Davenport, T. Cantor [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2014. — P. 272–276

© Волков Даниил Юрьевич (liner@mail.ru), Винник Юрий Семенович, Кочетова Людмила Викторовна,

Сакович Валерий Анатольевич, Куликова Анна Борисовна.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»