

Гусакова А. М.¹, Насрашвили Г. Г.¹, Трубачева О. А.¹,
Саушкин В. В.¹, Горчакова М. Б.², Козлов Б. Н.¹, Суслова Т. Е.¹

¹ ФГБНУ НИИ кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Томск, Россия

МАРКЕРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТИ В ОЦЕНКЕ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ГРУДИНЫ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

<i>Цель</i>	Изучить особенности динамики маркеров ремоделирования кости у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), ассоциированной с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и нарушениями углеводного обмена (УО), и возможность их использования в оценке репаративной регенерации грудины на раннем и позднем послеоперационных этапах коронарного шунтирования (КШ).
<i>Материал и методы</i>	В исследование были включены 28 пациентов с ИБС, стенокардией напряжения II–III функционального класса после КШ. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия (1-я группа) и отсутствия (2-я группа) нарушений УО. Содержание остеокальцина (ОК), С-концевого телопептида (СКТП) коллагена I типа, дезоксиридинолина (ДПД) и костного изофермента щелочной фосфатазы (кЩФ) определяли методом иммуноферментного анализа при поступлении в стационар (Т1), на раннем (Т2) и отдаленном (Т3) послеоперационных этапах. На этапе Т3 после стернотомии проводили остеосцинтиграфию грудины с радиофармпрепаратом (РФП).
<i>Результаты</i>	В 1-й группе содержание ОК и СКТП было снижено по сравнению с таковыми в группе без УО ($p < 0,005$) на этапах Т1 и Т2. Результаты исследования не выявили статистически значимых межгрупповых различий в содержании кЩФ и ДПД на протяжении всего исследования. Динамика уровня ОК, СКТП, ДПД имела некоторые межгрупповые особенности: в 1-й группе увеличение содержания биомаркеров наблюдалось значительно позже – на этапе Т3 ($p < 0,005$), а в 2-й группе – на этапе Т2 после стернотомии. Результаты скинтиграфии выявили статистически значимые межгрупповые различия в показателях интенсивности накопления РФП тканями грудины.
<i>Заключение</i>	Выявленные межгрупповые особенности содержания изученных биомаркеров свидетельствуют о нарушении баланса между процессами формирования, резорбции костной ткани и замедленных процессах ремоделирования кости у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа и нарушениями УО. Полученные результаты подтверждают важность комплексного изучения динамики маркеров метаболизма костной ткани и остеосцинтиграфии грудины для диагностики и оценки процессов репаративной регенерации грудины после стернотомии у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа и нарушениями УО.
<i>Ключевые слова</i>	Сахарный диабет 2-го типа; стернотомия; биомаркеры ремоделирования кости; остеокальцин; остеосцинтиграфия
<i>Для цитирования</i>	Gusakova A. M., Nasrashvili G. G., Trubacheva O. A., Saushkin V. V., Gorchakova M. B., Kozlov B. N. et al. Bone Remodeling Markers in Assessing of Sternal Reparative Regeneration in Patients With Carbohydrate Metabolism Disorders After Coronary Bypass Surgery. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(2):47–53. [Russian: Гусакова А. М., Насрашвили Г. Г., Трубачева О. А., Саушкин В. В., Горчакова М. Б., Козлов Б. Н. и др. Маркеры ремоделирования кости в оценке репаративной регенерации грудины у пациентов с нарушениями углеводного обмена после коронарного шунтирования. <i>Кардиология</i> . 2021;61(2):47–53]
<i>Автор для переписки</i>	Гусакова Анна Михайловна. E-mail: mag_a@mail.ru

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы, сопровождающееся высоким риском развития сосудистых осложнений и смерти. В настоящее время одним из эффективных методов лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом коронарных артерий и осложненными формами ИБС является коронарное шунтирование (КШ). По данным международных исследований, от 22 до 48% всех процедур реваскуляризации миокарда выполняется пациентам с такой

тяжелой сопутствующей патологией, как сахарный диабет (СД) 2-го типа [1]. В российских исследованиях среди пациентов, подвергшихся КШ, больные СД составляют 20–23% [2]. Н.А. Безденежных и соавт. [3] свидетельствуют, что результаты большинства наблюдений ассоциированы с худшим прогнозом у пациентов с СД 2-го типа в отдаленном послеоперационном периоде, подвергшихся любому виду реваскуляризации, по сравнению с пациентами без нарушений углеводного обмена (УО). Гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия вызывают целый

каскад патогенетических реакций и приводят к повреждению, дисфункции, развитию недостаточности различных органов и тканей [4, 5]. В настоящее время накоплены данные о связи СД с повышенным риском ломкости костей и развитием остеопоротических переломов [6, 7]. Кроме того, нарушения УО и СД относятся к наиболее клинически значимой сопутствующей патологии, которая отягощает заживление и приводит к осложнениям, ассоциированным с плохой консолидацией грудины после стернотомии. По данным V.A. Olbrecht и соавт. [8], расхождение грудины после срединной стернотомии встречается у 0,2–5% пациентов. Однако диастаз грудины, вызванный раневой инфекцией, является осложнением с летальностью от 10 до 40% [9]. Такие осложнения, как асептическая несостоятельность швов грудины, поверхностная раневая инфекция, медиастинит, остеомиелит грудины, незаращение и/или смещение костных краев грудины, существенно влияют на исходы лечения и увеличивают длительность пребывания больных в стационаре. Ретроспективный анализ операций бимаммарного КШ у больных ИБС показал, что у пациентов с СД частота развития инфекций глубоких послеоперационных ран грудины и длительность пребывания больных в стационаре были выше, чем у пациентов без СД [10]. Пациенты с СД подвержены большему риску развития диастаза и осложнений при повреждении грудины [8, 11]. Данные факты свидетельствуют о необходимости объективной оценки степени сращения грудины для своевременной профилактики и лечения возможных осложнений после кардиохирургических операций.

До сих пор нет единого объективного метода контроля за послеоперационным процессом регенерации грудины. Одним из способов диагностики нарушений ремоделирования кости является использование маркеров костного образования и резорбции.

В настоящее время исследования маркеров костного обмена проводятся для изучения механизмов развития остеопороза как осложнения СД 2-го типа, улучшения ранней диагностики, оценки эффективности терапии остеопороза и определения прогностической ценности в отношении риска переломов у пациентов с СД 2-го типа. Неоднородность и противоречивость результатов большинства исследований маркеров ремоделирования кости обусловлены неоднородностью группы пациентов с СД с точки зрения различий в метаболическом статусе, длительности заболевания, принимаемых лекарственных средствах, сопутствующей патологии и осложнениях, методов измерения маркеров. Сведения о влиянии СД 2-го типа на процессы репаративной регенерации грудины и послеоперационную динамику маркеров метаболизма кости у пациентов с ИБС после КШ отсутствуют.

Цель исследования

Изучить особенности динамики маркеров ремоделирования кости у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД

2-го типа и нарушениями УО, и возможность их использования в оценке репаративной регенерации грудины на раннем и позднем послеоперационных этапах КШ.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 28 пациентов в возрасте $62,5 \pm 6,0$ года с ИБС, стенокардией напряжения II–III функционального класса. Все пациенты были госпитализированы в отделение сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии для прямой реваскуляризации миокарда с выделением левой внутренней грудной артерии. Хирургические операции выполняли в условиях искусственного кровообращения и антеградной фармакохолодовой кардиopleгии. С целью стабилизации рассеченных половин грудины использовали традиционную схему остеосинтеза грудины отдельными проволочными лигатурами. Все операции выполнялись под руководством одного оперирующего хирурга, двумя ассистентами, осуществлявшими доступ и ушивание грудной стенки по одной методике для минимизации индивидуальных особенностей работы хирурга, способных исказить результаты исследования.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В зависимости от наличия или отсутствия метаболических нарушений пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включены 14 пациентов с СД 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), во 2-ю группу – 14 пациентов без нарушений УО. Диагноз СД 2-го типа устанавливали в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [8]: уровень глюкозы в венозной плазме натощак $\geq 7,0$ ммоль/л; через 2 ч после перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ) – $\geq 11,1$ ммоль/л; гликированный гемоглобин $\geq 6,5\%$. Диагностическими критериями НТГ считали уровень глюкозы $< 7,0$ ммоль/л (венозная плазма) натощак; $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л – через 2 ч после ПТТГ [8].

Динамику биомаркеров костного метаболизма оценивали при поступлении больного в стационар, в раннем (через 2 нед) и отдаленном (через 6 мес) послеоперационных периодах. У всех пациентов в указанные сроки брали кровь, полученные образцы инкубировали при комнатной температуре 30–45 мин и центрифугировали при скорости 3 000 об/мин в течение 15 мин при комнатной температуре. В указанные этапы исследования собирали порцию первой утренней мочи, которую центрифугировали и хранили при температуре -40°C . Сывороточный уровень остеокальцина (ОК) определяли с помощью тест-системы N-MID™ Osteocalcin ELISA, для количественного измерения костного изофермента щелочной фосфатазы (кЩФ) в сыворотке крови использовали набор Metra®VAR, определение С-концевого телопептида (СКТП) коллагена I типа выполнено с использованием

тест-системы Serum CrossLaps™ ELISA, содержание дезоксипиридинолина (ДПД) определяли в моче с помощью тест-системы Metra DPD EIA kit. Количественное определение выполнено методом твердофазного иммуноферментного анализа. Полученные результаты оценки ДПД были скорректированы по концентрации креатинина, содержание которого определяли в моче с помощью ферментативного колориметрического кинетического теста Chronolab, основанного на реакции Яффе.

Для оценки состояния грудины в отдаленном послеоперационном периоде всем пациентам проводили контрольную госпитализацию и остеосцинтиграфию грудины. В качестве радиофармпрепарата (РФП) использовали технефор, ^{99m}Tc в дозе 640–960 МБк. Запись сцинтиграфического изображения выполняли через 4 ч после инъекции РФП в планарном и томографическом режимах. Регистрацию изображений проводили в течение 25 мин на гамма-камере Forte и гибридном компьютерном томографе GE Discovery NM/CT570C. Обработка полученных сцинтиграмм осуществлялась при помощи пакетов прикладных программ JetStream Workspace Release 3.0 и Xeleris Workspace Release 3.1. Интенсивность накопления РФП измерялась количеством импульсов в зоне интереса. Лучевая нагрузка при радионуклидных исследованиях не превышала предельно допустимой дозы.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. В связи с малыми объемами выборок и отличием распределений в группах от нормального все количественные признаки описывали с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Для попарного сравнения использовали ранговый критерий Крускала–Уоллиса. Оценку статистической значимости различий выполняли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Для оценки взаимосвязи признаков был рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принят равным 0,05.

Результаты

На момент включения в исследование по основному заболеванию, видам хирургической коррекции, длительности операции и искусственного кровообращения, иной сопутствующей патологии группы были сопоставимы (табл. 1).

Сравнительный анализ показал, что в группе пациентов с нарушениями УО содержание маркера костного образования ОК до стернотомии (Т1) и через 2 нед после операции (Т2) было статистически значимо ниже, чем в группе без патологии (табл. 2).

Оценка динамики ОК в обеих группах показала незначительные изменения уровня ОК между этапами Т1 и Т2 с последующим увеличением в отдаленном послеоперационном

периоде ($p=0,0005$ и $p=0,016$ соответственно). Межгрупповые различия экспрессии ОК на этапе Т3 не выявлены. Изучение динамики ОК показало, что в 1-й группе только через 6 мес наблюдения (Т3) содержание ОК достигло аналогичного уровня ОК, измеренного через 2 нед после операции у пациентов 2-й группы.

Сравнительный анализ содержания биомаркера деградации коллагена I типа СКТП выявил статистически значимые межгрупповые различия. В 1-й группе содержание СКТП на этапах Т1 и Т2 было статистически значимо ниже, чем во 2-й группе (см. табл. 2). При оценке изменений СКТП в обеих группах было установлено повышение уровня биомаркера к этапу Т2 ($p=0,005$). Через 6 мес после стернотомии во 2-й группе наблюдали снижение содержания СКТП до уровней, статистически значимо не отличающихся от исходных. В 1-й группе концентрация СКТП к этапу Т3 изменялась незначительно и оставалась выше исходной ($p=0,0005$). На этапе Т3 межгрупповых различий по содержанию СКТП выявлено не было.

В результате корреляционного анализа в обеих группах были установлены положительные ассоциации между содержанием СКТП и ОК (табл. 3).

Через 2 нед после стернотомии в обеих группах выявлено значительное увеличение содержания маркера формирования костной ткани кЩФ ($p=0,003$ и $p=0,0005$ соответственно). В отдаленном периоде содержание кЩФ не отличалось от такового на этапе Т2, но оставалось статистически зна-

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n=14)	2-я группа (n=14)	p
Сахарный диабет 2-го типа	9 (64,3%)	0	0,0004
НТГ	5 (35,7%)	0	0,017
Ожирение	10 (71,4%)	7 (50,0%)	0,266
ХОБЛ	3 (21,4%)	2 (14,3%)	0,653
БА	1 (7%)	0	0,353
Хронический гастрит/дуоденит	10 (71,4%)	10 (71,4%)	1,000
Язвенная болезнь желудка/ДПК	3 (21,4%)	5 (35,7%)	0,428
ЖКБ/хронический холецистит	7 (50%)	3 (21,4%)	0,128
МКБ/хронический пиелонефрит	6 (42,8%)	5 (35,7%)	0,724
Остеохондроз позвоночника	10 (71,4%)	7 (50%)	0,266
ХПН	1 (7%)	2 (14,3%)	0,577
Узловой зоб	3 (21,4%)	2 (14,3%)	0,653
Возраст старше 70 лет	0	2 (14,3%)	0,165
Курение	12 (85,7%)	14 (100%)	0,165
Выделение ВГА	14 (100%)	14 (100%)	1,000
ФВ ЛЖ <50%	2 (14,3%)	2 (14,3%)	1,000
Длительность ИВЛ более 48 ч	1 (7%)	0	0,353

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; БА – бронхиальная астма; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ЖКБ – желчнокаменная болезнь; МКБ – мочекаменная болезнь; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ВГА – внутренняя грудная артерия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Таблица 2. Динамика биохимических маркеров до стернотомии, в раннем и отдаленном послеоперационных периодах

Показатель	1-я группа (n=14)			P	2-я группа (n=14)			P	p между группами
	T1	T2	T3		T1	T2	T3		
ОК, нг/мл	8,38 [3,60; 12,91] [#]	4,75 [1,80; 11,83] ^{##}	19,12 [14,24; 25,22] ^{**,***}	$P_{T1-T3}=0,000$ $P_{T2-T3}=0,003$	14,47 [11,99; 20,04]	19,35 [11,04; 23,02]	24,36 [17,15; 28,03] ^{**,***}	$P_{T1-T3}=0,016$ $P_{T2-T3}=0,016$	$P_{T1}=0,008$ $P_{T2}=0,003$
кЩФ, МЕ/л	19,15 [17,41; 20,50]	31,47 [28,69; 41,01] [*]	28,06 [26,42; 39,36] ^{**}	$P_{T1-T2}=0,003$ $P_{T1-T3}=0,005$	21,28 [19,54; 24,15]	34,48 [27,54; 40,11] [*]	29,24 [26,00; 36,27] ^{**}	$P_{T1-T2}=0,000$ $P_{T1-T3}=0,000$	н/а
ДПА, нмоль/л	7,43 [6,37; 10,07]	10,76 [8,50; 16,06]	11,99 [9,53; 15,16] ^{**}	$P_{T1-T3}=0,003$	8,13 [6,07; 9,33]	11,98 [9,54; 18,16] [*]	9,51 [7,65; 13,54] ^{**}	$P_{T1-T2}=0,016$ $P_{T1-T3}=0,016$	н/а
СКТП, нг/мл	0,367 [0,238; 0,415] [#]	0,631 [0,53; 0,931] ^{*,##}	0,683 [0,518; 0,779] ^{**}	$P_{T1-T2}=0,000$ $P_{T1-T3}=0,000$	0,622 [0,346; 0,886]	1,096 [0,693; 1,239] [*]	0,605 [0,424; 1,093] ^{***}	$P_{T1-T2}=0,000$ $P_{T2-T3}=0,003$	$P_{T1}=0,009$ $P_{T2}=0,007$

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Ме [25-й процентиль; 75-й процентиль]. T1 – исходные данные, T2 – через 2 нед, T3 – через 6 мес после операции. Статистически значимые различия ($p < 0,05$) между этапами наблюдения: * – между этапами T1 и T2; ** – между этапами T1 и T3; *** – между этапами T2 и T3. Межгрупповые статистически значимые ($p < 0,05$) различия: # – $p < 0,05$ на этапе T1; ## – на этапе T2; н/а – различия не достоверны. ОК – остеокальцин; кЩФ – костный изофермент щелочной фосфатазы; ДПА – дезоксиридинолин; СКТП – С-концевой телопептид.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа взаимосвязей между биомаркерами метаболизма кости

Показатель	СКТПТ			
	СКТПТ1	СКТПТ2	СКТПТ3	
ОКТЗ	1-я группа	R=0,68; p=0,008	R=0,56; p=0,037	R=0,67; p=0,009
	2-я группа	R=0,78; p=0,0009	R=0,79; p=0,0007	R=0,83; p=0,0003

ОК – остеокальцин; СКТП – С-концевой телопептид; T1 – исходные данные, T2 – через 2 нед, T3 – через 6 мес после операции.

чимо выше по сравнению с исходными показателями на этапе T1 ($p=0,0005$ в обеих группах). Результаты исследования не выявили статистически значимых межгрупповых различий по содержанию кЩФ на протяжении всего исследования. Во 2-й группе активность кЩФ на этапе T1 и T2 имела прямые корреляции с содержанием СКТП до стернотомии ($R=0,732$; $p=0,003$ и $R=0,67$; $p=0,009$ соответственно).

При сравнительном анализе маркера резорбции костной ткани ДПА статистически значимых межгрупповых различий не обнаружено. В 1-й группе оценка динамики ДПА показала отсутствие статистически значимых изменений между этапами T1 и T2 и выявила увеличение уровня ДПА через 6 мес после стернотомии по сравнению с исходными концентрациями ($p=0,003$). Анализ динамики ДПА во 2-й группе показал значимое увеличение содержания биомаркера к этапу T2 ($p=0,016$). В отдаленном послеоперационном периоде содержание ДПА оставалось без существенных изменений. У пациентов 1-й группы были установлены прямые корреляции между содержанием ОК и ДПА на этапах T1 и T2.

Результаты остеосцинтиграфии грудины представлены на рис. 1.

Наблюдали повышенное накопление РФП в области рукоятки и нижней половины тела грудины (мечевидного отростка) у пациентов с метаболическими нарушениями по сравнению с пациентами 2-й группы ($p=0,021$ и $p=0,024$, соответственно). В области верхней половины тела грудины интенсивность накопления РФП у пациентов 1-й группы бы-

ла в среднем на 62% выше ($p=0,139$). В 1-й группе выявлены сильные позитивные ассоциации интенсивности накопления РФП в области рукоятки грудины с содержанием СКТП на этапе T1 (рис. 2А) и T3 (рис. 2Б).

Наблюдались прямые взаимосвязи между уровнем ОК на раннем послеоперационном этапе и интенсивностью накопления РФП в области рукоятки (рис. 2В) и мечевидного отростка грудины (рис. 2Г).

Дооперационный уровень кЩФ у пациентов 1-й группы продемонстрировал обратные взаимосвязи с интенсивно-

Рисунок 1. Результаты сцинтиграфического исследования грудины с технефором, ^{99m}Tc

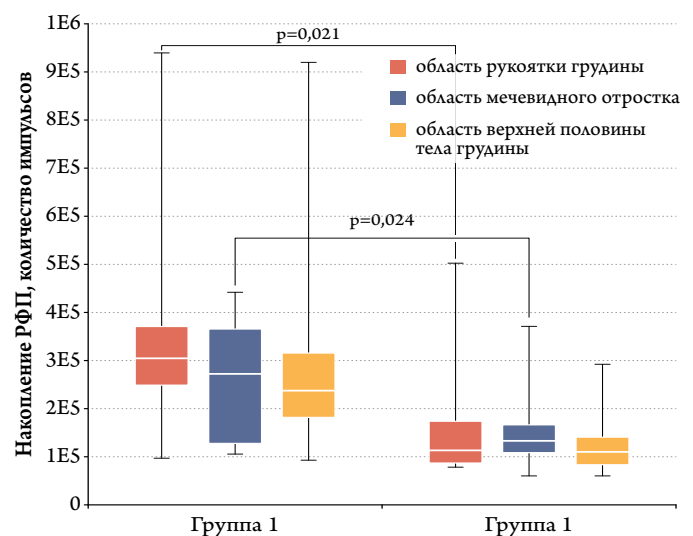
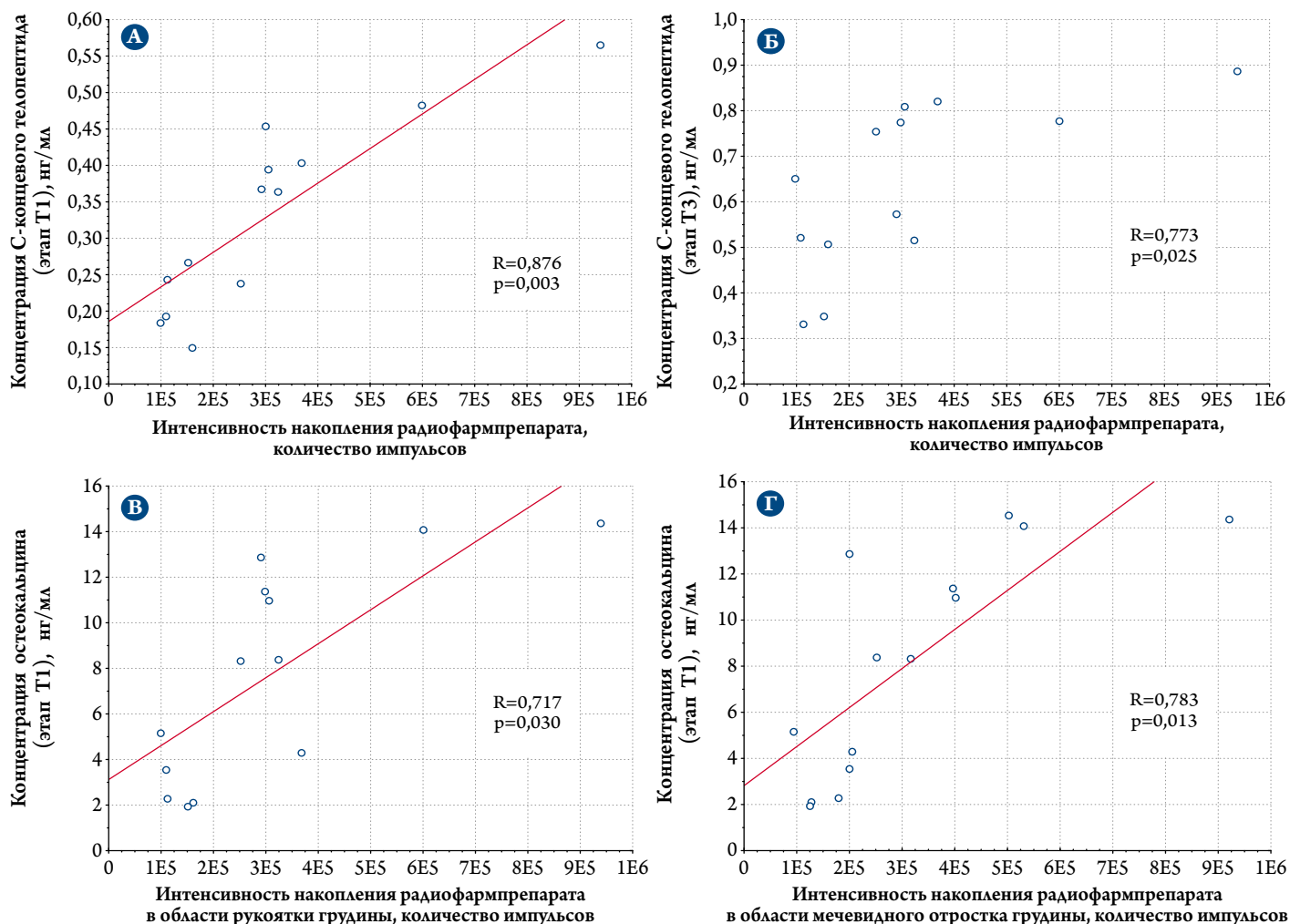


Рисунок 2. Результаты корреляционного анализа взаимосвязей



А, Б – интенсивность накопления радиофармпрепарата в области рукоятки грудины с содержанием С-концевого телопептида на этапе Т1 (А) и на этапе Т3 (Б); В, Г – содержание остеокальцина на этапе Т1 с интенсивностью накопления радиофармпрепарата в области рукоятки (В) и мечевидного отростка грудины (Г).

стью накопления РФП в области мечевидного отростка грудины ($R = -0,683$; $p = 0,042$).

Наблюдались выраженные прямые взаимосвязи между уровнем ОК на раннем послеоперационном этапе и интенсивностью накопления РФП в области рукоятки ($R = 0,783$; $p = 0,0125$) и мечевидного отростка грудины ($R = 0,717$; $p = 0,030$). Дооперационный уровень кЩФ у пациентов 1-й группы продемонстрировал обратную взаимосвязь с интенсивностью накопления РФП в области мечевидного отростка грудины ($R = -0,683$; $p = 0,042$). У пациентов без нарушений УО подобных взаимосвязей не обнаружено.

Обсуждение

По результатам нашего исследования, в группе пациентов с СД и НТГ содержание ОК до стернотомии и на раннем госпитальном этапе было снижено по сравнению с таковым в группе без нарушений УО ($p < 0,005$). Полученные результаты согласуются с данными мета-анализа, проведенного К. Нугум и соавт. [7], в котором у пациентов с СД 1-го и 2-го

типов показано снижение уровней маркеров ОК и СКТП. Можно предположить, что установленный в нашем исследовании низкий уровень циркулирующего биомаркера ОК у пациентов основной группы свидетельствует о замедлении процессов формирования костной ткани.

Маркер СКТП, образующийся остеокластами в процессе резорбции кости, высвобождается в кровоток в виде небольших пептидных фрагментов со скоростью, пропорциональной активности резорбции кости [12]. Результаты исследований СКТП и его связи с СД весьма противоречивы. В ряде исследований сообщается о снижении уровня СКТП [7], в то же время С. Р. Sanches и соавт. [6] не выявили статистически значимых различий по содержанию СКТП у больных СД 2-го типа. Наши результаты показали существенные межгрупповые различия: в группе с СД и НТГ содержание СКТП было статистически значимо ниже, чем у пациентов 2-й группы до стернотомии и через 2 нед после КИШ. Оценка динамики уровня СКТП также имела межгрупповые особенности. Сниженное содержание СКТП и замедленное вы-

свобождение его в кровоток у пациентов с СД и НТГ, вероятно, обусловлены отрицательным влиянием на остеобласты повышенных концентраций глюкозы, снижением продукции коллагена при недостаточном количестве инсулина, а также высоким уровнем циркулирующих конечных продуктов гликирования и гипергомоцистеинемией, которые увеличивают апоптоз остеоцитов.

Анализ динамики уровня кЩФ показал значительное увеличение активности формирования костной ткани через 2 нед после стернотомии в обеих группах ($p=0,003$ и $p=0,0005$ соответственно). Рост уровня кЩФ, отражающего метаболическое состояние остеобластов, свидетельствует об интенсивной дифференцировке клеток, отвечающих за формирование костной ткани. В ряде исследований [13] показано нормальное или даже повышенное содержание кЩФ у больных СД. Результаты нашего исследования не выявили статистически значимых межгрупповых различий по содержанию кЩФ на протяжении всего исследования, что согласуется с данными М. В. Greenblatt и соавт. [12]. Вероятно, это связано с разобщением обмена в костной ткани, при котором замедление резорбции и образования кости сопровождается интактной минерализацией [7]. Только в группе пациентов без нарушений УО были установлены прямые корреляции между уровнем кЩФ и содержанием СКТП, что может свидетельствовать о балансе взаимосвязанных между собой процессов формирования и резорбции костной ткани.

Согласно данным литературы, уровень ДПД характеризует функцию и активность остеокластов и наиболее точно отражает степень резорбции костной ткани. В нашем исследовании при сравнительном анализе динамики уровня ДПД в группе пациентов без нарушений УО было показано статистически значимое увеличение уровня ДПД на раннем послеоперационном этапе, в то же время в 1-й группе выявлено увеличение содержания ДПД только через 6 мес после стернотомии ($p=0,003$). Полученные данные свидетельствуют о замедленной активации резорбции кости.

Отсутствие в нашем исследовании статистически значимых межгрупповых различий по содержанию и динамике маркеров ДПД и кЩФ, вероятно, связано с недостаточной специфичностью маркеров в отношении процессов заживления и консолидации костной ткани грудины при таких хирургических вмешательствах, как стернотомия. Известно также, что ДПД подвергается метаболизму в почках и печени, что влияет на точность результата при сопутствующих заболеваниях этих органов и, кроме того, обладает значительной суточной вариабельностью [14].

В настоящее время для оценки степени консолидации костной ткани и диагностики возможных раневых осложнений используется метод радионуклидной визуализации костных тканей – остеосцинтиграфия, отражающая уровень кровоснабжения кости и интенсивность обменных процес-

сов в ней [15, 16]. Степень накопления РФП в костной ткани зависит от местного кровотока, но сильнее зависит от степени активности остеобластов и, следовательно, формирования костей. Остеосцинтиграфия позволяет оценить состояние костной ткани, адекватность репозиции, интенсивность кровообращения и остеорепаративных процессов в зоне повреждения, а также может быть полезна для выявления инфекционных осложнений в зоне повреждения.

Анализ результатов проведенной в отдаленном послеоперационном периоде скintiграфии грудины с РФП выявил статистически значимые межгрупповые различия по интенсивности накопления РФП тканями грудины. У пациентов с нарушениями УО было показано повышенное по сравнению со 2-й группой накопление РФП в области рукоятки, верхней и нижней половины тела грудины с разной степенью значимости. Полученные данные могут свидетельствовать о незавершенности консолидации грудины в отдаленном периоде, обусловленной замедлением процесса регенерации, а также более длительным течением асептического воспаления в зоне вмешательства у пациентов с нарушениями УО.

Таким образом, результаты свидетельствуют о нарушении баланса между процессами формирования, резорбции костной ткани и замедленных процессах ремоделирования кости у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа и НТГ. Увеличение интенсивности накопления РФП в различных областях грудины у пациентов с ИБС и нарушениями УО обусловлено незавершенностью консолидации грудины в отдаленном периоде вследствие замедленного процесса ремоделирования. Полученные результаты подтверждают важность комплексного изучения динамики маркеров метаболизма костной ткани и остеосцинтиграфии грудины для диагностики и оценки процессов репаративной регенерации грудины после стернотомии у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД 2-го типа и нарушениями УО.

Выводы

1. В группе пациентов с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе, показано снижение уровня циркулирующих маркеров остеокальцина и С-концевого телопептида, что свидетельствует о нарушении баланса между процессами формирования, резорбции костной ткани и замедлении процессов ремоделирования кости.
2. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе статистически значимое увеличение уровня дезоксиридинолина показано через 6 мес после стернотомии по сравнению с таковым у пациентов без нарушений углеводного обмена, у которых максимальное содержание дезоксиридинолина в сыворотке крови

выявлено на раннем послеоперационном этапе. Полученные данные свидетельствуют о замедленной активации резорбции кости.

3. У пациентов с ишемической болезнью сердца и нарушениями углеводного обмена выявлено статистически значимое увеличение интенсивности накопления радиофармпрепарата в различных областях грудины, обусловленное незавершенностью консолидации грудины в отдаленном периоде вследствие замедленного процесса ремоделирования.
4. В группе пациентов с ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе, обнаружены сильные пози-

тивные ассоциации содержания маркеров остеокальцина и С-концевого телопептида в сыворотке крови с интенсивностью накопления радиофармпрепарата, доказывающие связь накопления радиофармпрепарата в костной ткани со степенью активности остеобластов и, следовательно, формирования костей.

Ограничения исследования

Небольшая численность выборки.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 25.10.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(8):151–226. [Russian: Neumann F-J, Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. и др. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского Общества Кардиологов (ESC) и Европейской Ассоциации Кардио-торакальных Хирургов (EACTS). Разработаны с участием Европейской Ассоциации по Чрескожным Сердечно-сосудистым Вмешательствам (EAPCI). *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(8):151–226]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-151-226
2. Bokeria L.A., Aronov D.M. Russian clinical guidelines Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *CardioSomatics*. 2016;7(3-4):5–71. [Russian: Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *CardioСоматика*. 2016;7(3-4):5–71]
3. Bezdenezhnykh N.A., Sumin A.N., Barbarash O.L. Diabetes patient and myocardial revascularization from the evidence guided perspective: cardiologist opinion. Part 2. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(5):146–52. [Russian: Безденежных Н.А., Сумин А.Н., Барбараш О.Л. Пациент с сахарным диабетом и реваскуляризация миокарда с позиций доказательной медицины: взгляд кардиолога. Часть 2. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(5):146–52]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-5-146-152
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. 8th edition. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S):1–121. [Russian: Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Видулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. – 8-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2017;20(1S):1–121]. DOI: 10.14341/DM20171S8
5. Serebryakova V.N., Trubacheva I.A., Kaveshnikov V.S., Khamedova M.Sh., Gusakova A.M., Suslova T.E. Abnormalities of lipid and carbohydrate metabolism in population of female intellectual workers. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2014;29(2):79–84. [Russian: Себрякова В.Н., Трубачева И.А., Кавешников В.С., Хамедова М.Ш., Гусакова А.М., Сулова Т.Е. Нарушения липидного и углеводного обмена в организованной популяции женщин, занятых умственным трудом. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2014;29(2):79–84]
6. Sanches CP, Vianna AGD, Barreto F de C. The impact of type 2 diabetes on bone metabolism. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017;9(1):85. DOI: 10.1186/s13098-017-0278-1
7. Hygum K, Starup-Linde J, Harsløf T, Vestergaard P, Langdahl BL. Mechanisms in endocrinology: Diabetes mellitus, a state of low bone turnover – a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2017;176(3):R137–57. DOI: 10.1530/EJE-16-0652
8. Olbrecht VA, Barreiro CJ, Bonde PN, Williams JA, Baumgartner WA, Gott VL et al. Clinical Outcomes of Noninfectious Sternal Dehiscence After Median Sternotomy. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2006;82(3):902–7. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.04.058
9. Shih C-C, Shih C-M, Su Y-Y, Lin S-J. Potential risk of sternal wires. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2004;25(5):812–8. DOI: 10.1016/j.ejcts.2003.11.043
10. Gatti G, Dell'Angela L, Maschietto L, Luzzati R, Sinagra G, Pappalardo A. The Impact of Diabetes on Early Outcomes after Routine Bilateral Internal Thoracic Artery Grafting. *Heart, Lung and Circulation*. 2016;25(8):862–9. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.02.009
11. Zioupos P, Currey JD. Changes in the Stiffness, Strength, and Toughness of Human Cortical Bone With Age. *Bone*. 1998;22(1):57–66. DOI: 10.1016/S8756-3282(97)00228-7
12. Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clinical Chemistry*. 2017;63(2):464–74. DOI: 10.1373/clinchem.2016.259085
13. Starup-Linde J, Vestergaard P. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus – A systematic review. *Bone*. 2016;82:69–78. DOI: 10.1016/j.bone.2015.02.019
14. Grebennikova T.A., Troshina V.V., Belaia Zh.E. Markers and genetic predictors of osteoporosis in routine clinical practice. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):97–102. [Russian: Гребенникова Т.А., Трошина В.В., Белая Ж.Е. Маркеры и генетические предикторы остеопороза в рутинной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):97–102]. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190323
15. Mikosch P. Bone scintigraphy for the diagnosis of metabolic bone diseases. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2004;154(5–6):119–26. DOI: 10.1007/s10354-004-0053-4
16. Kozlov B.N., Nasrashvili G.G., Kuznetsov M.S., Panfilov D.S., Gusakova A.M., Saushkin V.V. et al. Paraclinical methods of research of sternal bone consolidation after cold plasma and standard sternotomy. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;3:99. [Russian: Козлов Б.Н., Насрашвили Г.Г., Кузнецов М.С., Панфилов Д.С., Гусакова А.М., Саушкин В.В. и др. Параклинические методы исследования репаративной регенерации грудины после холодноплазменной и стандартной стернотомии. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;3:99]