

# Биохимические маркеры костного метаболизма в дифференциальной диагностике гематогенного остеомиелита костей стоп и острой стадии диабетической остеоартропатии

Ульянова И.Н.<sup>1</sup>, Мачерец Е.А.<sup>2</sup>, Токмакова А.Ю.<sup>1</sup>, Арбузова М.И.<sup>1</sup>, Молитвословов А.Б.<sup>2</sup>

Эндокринологический Научный Центр Росмедтехнологий<sup>1</sup> (директор – член-корр. РАМН Мельниченко Г.А.)

Отделение диабетической стопы ГКБ №20<sup>2</sup>

Поражения костно-суставной системы при сахарном диабете (СД) наблюдаются довольно часто (до 77,8%) [7]. Процент ампутаций нижних конечностей у данной категории больных составляет 50–70% среди всех нетравматических ампутаций, а постампутационная смертность в первый год после операции на 30% выше, чем у пациентов с нормальным углеводным обменом [1]. Высокая частота развития изменений опорно-двигательной системы и их весомая роль в формировании стойкой нетрудоспособности у больных сахарным диабетом определяют необходимость выработки точных критериев диагностики диабетической остеоартропатии (ДОАП) и остеомиелита (ОМ).

Начальные изменения в костях и суставах могут не выявляться при рентгенологическом и других инструментальных исследованиях [11]. В настоящее время не существует высокоинформативного метода для дифференциальной диагностики острой стадии остеоартропатии и остеомиелита костей стоп [1, 3, 7]. Крайне схожи клинические и рентгенологические признаки этих заболеваний [4]. По данным некоторых авторов более 50% состояний, диагностированных как остеомиелит, в действительности являются острой стадией ДОАП [3]. Следствием ошибочного диагноза в этих случаях являются неоправданные ампутации, приводящие к инвалидизации пациентов, а также к большим экономическим затратам на их лечение и реабилитацию. Потребность в доступных неинвазивных методах, пригодных для обследования и мониторинга пациентов, обосновывает поиск таких показателей обмена в костной ткани, которые можно определять при исследовании крови или мочи [2, 5, 7]. В этой связи нам показалось весьма перспективным изучение показателей костного метаболизма.

В настоящее время применяется достаточно широкий спектр маркеров костного ремоделирования, используемых для диагностики различных заболеваний костно-суставной системы [6, 8, 9, 10].

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка диагностической значимости различных биохимических маркеров костного ремоделирования в дифференциальной диагностике острой стадии диабетической остеоартропатии и гематогенного остеомиелита стоп у пациентов с СД.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 10 пациентов с острой стадией ДОАП (группа 1) и 15 пациентов с гематогенным остеомиелитом костных структур стоп на фоне СД (группа 2). 10 здоровых волонтеров составили группу контроля. Диагноз ДОАП и ОМ был поставлен на основании данных рентгенологического исследования. При оценке показателей общего анализа крови учитывали значения уровня лейкоцитов и СОЭ. Степень компенсации углеводного обмена оценивалась по уровню HbA1c (анализатор Bayer DCA 2000, Германия, норма до 5,7%).

Для оценки состояния фосфорно-кальциевого обмена определяли уровни кальция и фосфора в сыворотке крови (анализатор Spectrum, фирма Abbott, США).

В целях изучения параметров костеобразования и костной резорбции определялись следующие показатели.

В качестве **биохимических маркеров костеобразования** костной ткани исследовали:

- уровень остеокальцина (Окн) в сыворотке крови иммуноферментным методом (набор Osteocalcin, анализатор Immulite, фирма DCP, США).

- уровень активности костного изофермента щелочной фосфатазы (КЩФ) в сыворотке крови иммуноферментным методом (набор Alkphase-B, фирма Metra biosystems, США).

В качестве **биохимических маркеров костной резорбции** костной ткани определяли:

- уровень С-терминального телопептида коллагена 1 типа (1СТР) в сыворотке крови с помощью иммуноферментного теста (набор Serum CrossLaps, фирма Osteometer Biotech, Дания).

- уровень активности тартрат-резистентной кислой фосфатазы (ТРКФ) в сыворотке крови иммуноферментным методом (набор PAP, анализатор Immulite, фирма DCP, США).

При формировании групп обследуемых больных применялись следующие **критерии исключения**:

- наличие системного остеопороза;
- хроническая почечная недостаточность любой стадии;

– возраст пациентов, соответствующий незавершенному процессу набора пика костной массы (девушки до 20 лет и юноши до 25 лет).

Число женщин в менопаузе не имело статистически достоверных различий для всех групп.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы «Statistica for Windows 95» и представляла собой группировку материала, вычисление средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ) и средней ошибки (m). При нормальном варьировании достоверность различия для параметрических показателей определялась с помощью критерия Стьюдента, для непараметрических – Манна-Уитни. Коэффициент корреляции (r) проверялся для параметрических признаков по критерию Пирсона, для непараметрических – по критерию Спирмена. Достоверными считались различия показателей при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Из таблицы видно, что все обследованные пациенты были сопоставимы по возрасту, полу и длительности СД. На момент обследования пациенты с СД были декомпенсированы по углеводному обмену, что, вероятно, связано с наличием острого деструктивного процесса. При анализе уровней Са и Р в сыворотке крови исследуемые показатели соответствовали нормальным значениям. Не было отмечено статистически значимых различий между группами 1 и 2 по данным параметрам. Таким образом, определение уровней Са и Р в сыворотке крови не является информативным в дифференциальной диагностике острой стадии ДОАП и ОМ.

Значения СОЭ были повышены в группах 1 и 2 по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ), однако статистически достоверных различий между группой пациентов с острой стадией ДОАП и ОМ не было обнаружено. Уровни лейкоцитов соответствовали норме у всех обследованных. Это свидетельствует о низкой информативности определения уровней лейкоцитов и СОЭ в дифференциальной диагностике деструктивных поражений стоп у пациентов с СД.

### Результаты исследования маркеров костного формирования:

Уровень КЩФ был достоверно выше в группе больных с острой стадией ДОАП (группа 2) и составлял  $35,44 \pm 9,8$  (здесь и далее  $\pm SD$ ) ЕД/л по сравнению с группой 2 –  $18,9 \pm 4$  ЕД/л и группой контроля –  $16,7 \pm 2,6$  ЕД/л ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

Значения остеокальцина так же были достоверно выше в группе 1 –  $23,2 \pm 4,1$  нг/мл и в группе контроля –  $21,6 \pm 1,8$  нг/мл

по сравнению с группой 2 –  $5,58 \pm 1,2$  нг/мл ( $p < 0,001$ ) (рис. 2).

**Показатели маркеров костной резорбции:** При анализе уровней маркеров костной резорбции нами были получены следующие результаты.

Значения карбокситерминального телопептида коллагена 1 типа (1СТР) были достоверно выше в группе 2 и составляли  $7243 \pm 894$  рМ по сравнению с группой 1 –  $5335 \pm 1131$  рМ ( $p < 0,1$ ) и группой контроля –  $1918 \pm 179$  рМ ( $p < 0,001$ ). В группе больных с острой стадией ДОАП (группа 1) уровень 1СТР был также достоверно выше, чем в группе контроля ( $p < 0,01$ ) (рис. 3).

При измерении активности ТРКФ достоверно более высокие значения отмечались в группе больных с остеомиелитом (2 группа) –  $2,07 \pm 0,44$  нг/мл по сравнению с группой пациентов с острой стадией ДОАП (группа 1)  $1,47 \pm 0,1$  нг/мл и группой контроля –  $1,24 \pm 0,07$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) (рис. 4).

Одной из задач нашего исследования являлось выявление возможных различий в механизмах нарушения костного ремоделирования у больных с СД 1 и 2 типов. С этой целью все пациенты каждой из групп были разделены на подгруппы в соответствии с типом СД.

В группе больных с острой стадией ДОАП уровень КЩФ составил при СД 1 типа –  $39,4 \pm 8,7$  Ед/л, при СД 2 типа –  $26 \pm 3,3$  Ед/л ( $p < 0,03$ ). В группе пациентов с ОМ уровень КЩФ составил при СД 1 типа –  $18,5 \pm 4$  Ед/л и при СД 2 типа –  $19,2 \pm 4,3$  Ед/л ( $p < 0,7$ ). Полученные данные позволяют предположить, что у пациентов с острой стадией ДОАП при СД 1 типа остеобласты активнее участвуют в процессе синтеза костной ткани в ответ на повреждение, чем у лиц с СД 2 типа.

При анализе значений других маркеров костного ремоделирования не было выявлено статистически значимых различий между типами СД в исследуемых группах.

### Взаимосвязь между маркерами костного ремоделирования:

При анализе взаимосвязи между различными биохимическими маркерами состояния костного метаболизма у всех групп больных были выявлены следующие корреляции. В группе больных с острой стадией ДОАП отмечались корреляционные зависимости между уровнями 1СТР и ТРКФ ( $r = 0,6$   $p < 0,05$ ), Окн и КЩФ ( $r = 0,7$   $p < 0,05$ ), а так же Окн и ТРКФ ( $r = 0,69$   $p < 0,05$ ). Эти данные говорят о том, что процессы костного ремоделирования изменены и сопряжены в одном направлении. В то же время обнаружена отрицательная корреляция в группе больных с гематогенным остеомиелитом между Окн и ТРКФ ( $r = -0,48$   $p < 0,05$ ), что свидетельствует о разобщении процессов образования и резорбции костной ткани при септическом некрозе кости.

Таблица № 1  
Клиническая характеристика пациентов.

Группа/параметр	Группа 1 Острая стадия ДОАП	Группа 2 Гематогенный остеомиелит	Контроль
Число, n	10	15	10
Возраст, М (min-max)	38,7 (22–59)	43,9 (24–66)	36,5 (25–58)
Пол (Ж/М)	4/6	7/8	5/5
СД 1/СД 2	7/3	6/9	-
Длительность СД, М (min-max)	13,4 (5–22)	15,5 (4–19)	-
Длительность ДОАП М, (min-max)	3,6 мес. (1–6)	-	-
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	22,5	23,5	22,6
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л), М±SD	6,9±1,7	8,8±1,6	7,6±1,5
СОЭ, (мм/ч), М±SD	31±6,08	40,6±13	7,5±1,6
Са (ммоль/л), М±SD	1,3±0,3	1,2±0,05	1,1±0,04
Р (ммоль/л), М±SD	1,5±0,1	1,2±0,3	1,02±0,2
НвА1с (%), М±SD	10,1±1,8	11,4±1,5	-

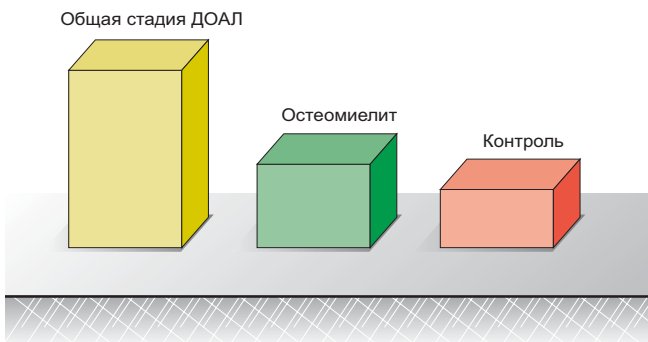


Рис. 1. Показатели костного изофермента ЩФ

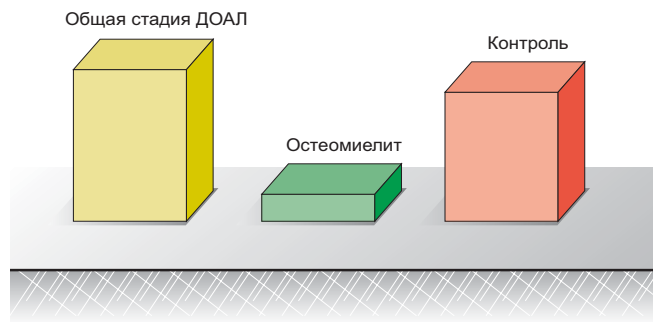


Рис. 2. Показатели остеокальцина

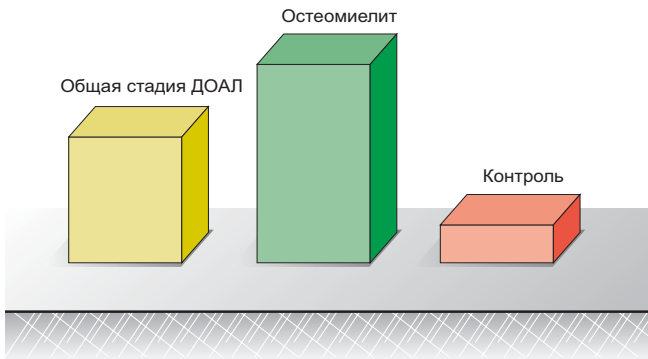


Рис. 3. Показатели карбокситерминального телопептида коллагена 1 типа

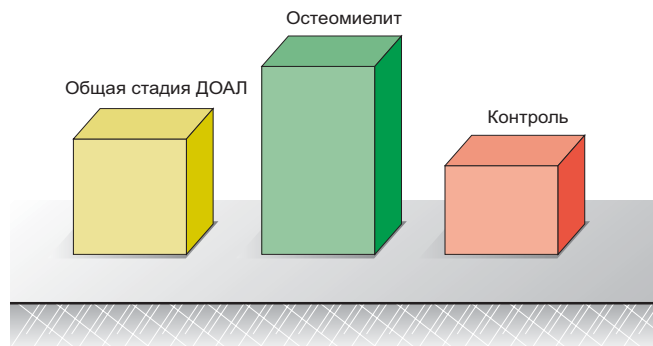


Рис. 4. Показатели тартрат-резистентной кислой фосфатазы

Зависимости уровня маркеров костного ремоделирования от длительности СД, ДООП, возраста, ИМТ и НвА1с не было обнаружено.

В проанализированных данных литературы отсутствовали сведения об исследованиях широкого спектра биохимических маркеров костного ремоделирования у пациентов с ДООП. Работы по изучению костного метаболизма при остеомиелите носили экспериментальный характер [10].

Таким образом, полученные результаты позволяют утверждать, что острую стадию ДООП характеризуют высокая скорость костного метаболизма со значительным усилением синтетической функции остеобластов в ответ на резорбцию. В то же время, обнаруженные изменения уровней биохимических маркеров костного ремоделирования у больных с остеомиелитом – выраженная резорбция кости в сочетании с высокой степенью активности ТРКФ – позволяют сделать вывод о различных механизмах развития септического и асептического процессов деструкции костной ткани у больных сахарным диабетом. Это предположение подтверждается найденной прямой взаимосвязью между маркером костеобразования остеокальцином и маркером резорбции ТРКФ в группе пациентов с острой стадией ДООП и отрицательной взаимосвязью между этими показателями в группе пациентов с гематогенным остеомиелитом.

## ВЫВОДЫ

1. Острую стадию ДООП характеризует высокая интенсивность костного метаболизма. Наиболее специфичным маркером острой стадии ДООП является высокий уровень КЩФ.

2. Для гематогенного остеомиелита костных структур стоп характерна низкая интенсивность костеобразования и чрезвычайно высокая костная резорбция. Наиболее специфичными маркерами гематогенного остеомиелита являются низкий уровень остеокальцина и высокий уровень ТРКФ (тартрат-резистентной кислой фосфатазы).

3. Для септического процесса (при остеомиелите) характерным является разобщение процессов синтеза и резорбции, а для асептического процесса (при ДООП) – их со-

пряжение, что говорит о различиях в механизмах развития септического и асептического некрозов.

4. Исследование биохимических маркеров костного ремоделирования информативно в дифференциальной диагностике острой стадии ДООП и остеомиелита костей стоп, что позволяет использовать этот метод в комплексном обследовании пациентов с подозрением на остеомиелит.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Андиферов М.Б., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Синдром диабетической стопы. Москва, «Универсум Паблишинг», 1998.-143с.
2. Ермакова И.П., Пронченко И.А. Современные биохимические маркеры в диагностике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 1998, №1, с.24-27.
3. Международное соглашение по диабетической стопе: – М.: Издательство «Берег», 2000.-96с.
4. Некачаюв В.В. Патология костей и суставов. Руководство. – СПб.: Солис 2000. – 288с.
5. Риттз Б.Л., Мелтон III Л. Дж. Остеопороз. Пер. с англ. М.-СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2000.-560с.
6. Abbas HL. Excretion of urinary hydroxyproline in correlation with severity of induced osteomyelitis in rabbits. Acta. Physiol. Hung. 1991;78(3):235-239.
7. Boulton A.J.M., Connor H., Cavanagh P.R. The Foot in Diabetes. John Wiley & Sons, 2000. -p.165.
8. Edelson GW., Jensen JL., Kaczynski R. Comparison of urinary hydroxypyridinium crosslinks in diabetics with Charcot foot disease versus osteomyelitis (Abstract). Diabetes 1996;45(2):108A.
9. Gough A., Abrahа H., Li F., Purewall TS., Foster AV., Watkins PJ., Moniz C., Edmonds ME. Measurement of markers of osteoclast and osteoblast activity in patients with acute and chronic diabetic Charcot neuroarthropathy. Diabet. Med. 1997 July;14(7): p.527-531.
10. Philipov JP., Pascalev MD., Aminkov BY., Grosev CD. Changes in serum carboxyterminal telopeptide of type 1 collagen in an experimental model of canine osteomyelitis. Calcif. Tissue Int. 1995;57:152-154.
11. Seabold JE., Flickinger FW., Kao SC., Gleason TJ., Kahn D., Nepola JV., Marsh JL. Indium-111-leucocyte\technetium-99m-MDP bone and magnetic resonance imaging: difficulty of diagnosing osteomyelitis in patients with neuropathic osteoarthropathy. J Nucl Med 1990;31:549-556.