

Изменение концентрации остеотропных гормонов, остеокальцина, гормонов стресс-группы при лечении чрез- и межвертельных переломов

А.А. Свешников, А.В. Каминский, Т.А. Ларионова

The change in the concentration of osteotropic hormones, osteocalcin, stress-group hormones in treatment of trans- and intertrochanteric fractures

A.A. Sveshnikov, A.V. Kaminsky, T.A. Larionova

Федеральное государственное учреждение

«Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г. А. Илизарова Росмедтехнологий», г. Курган (генеральный директор — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор В.И. Шевцов)

В процессе лечения 24 больных с чрез- и межвертельными переломами методом Илизарова определяли концентрацию костного маркера остеокальцина, остеотропных гормонов и стресс-группы (АКТГ, альдостерон, кортизол), а также гормона роста и циклических нуклеотидов. При активном течении репаративного процесса в 3-5 раз увеличивалась концентрация остеокальцина. Из гормонов стресс-группы с первых часов после перелома в 7 раз возрастала концентрация АКТГ и на протяжении нескольких дней быстро снижалась. Одновременно было повышено содержание паратиринина. Концентрация кальцитонина и соматотропина повышалась после снижения содержания паратиринина. Динамика изменения циклических нуклеотидов отражает активность репаративного процесса.

Ключевые слова: переломы бедра, гормоны стресса, остеокальцин, циклические нуклеотиды.

The concentration of osteocalcin bone marker, that of osteotropic hormones and stress-group ones (ACTH, aldosterone, hydrocortisone) as well as that the concentration of growth hormone and cyclic nucleotides has been determined during treatment of 24 patients with trans- and intertrochanteric fractures using the Ilizarov method. The concentration of osteocalcin 3-5-fold increased for active reparative process. Among stress-group hormones ACTH concentration 7-fold increased from the early hours after fracture and decreased quickly within some days. Parathyrine content increased simultaneously. Calcitonin and somatotropin concentration increased after parathyrine content decrease. The dynamics of cyclic nucleotide change reflects reparative process activity.

Keywords: femur fractures, stress hormones, osteocalcin, cyclic nucleotides.

Лечение переломов проксимального отдела бедренной кости, которые относятся к тяжелым повреждениям, до сих пор остается актуальной проблемой для врачей-травматологов. Особое место среди них занимают переломы вертельной области. Наличие высоко остеогенной губчатой кости в зоне перелома и хорошего кровообращения сочетаются со сложными биомеханическими условиями. Среди специалистов по остеопорозу центральная часть этой области известна под названием "пространство Варда", хотя на самом деле, это квадрат со стороной в 1 см. Это самое «слабое» место в проксималь-

ной трети бедренной кости. Здесь за год до появления рентгенологических признаков методом фотонной абсорбциометрии выявляются признаки деминерализации и именно в этом месте нередко проходит линия перелома.

Динамический контроль за концентрацией остеотропных гормонов (паратирин, кальцитонин) и костного маркера остеокальцина (синтезируется остеобластами) представляет исключительный интерес для клинициста, занимающегося лечением больных ортопедотравматологического профиля.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Наблюдения проведены на 24 больных с переломами проксимальной трети бедренной кости. Больные были подразделены на четыре группы в зависимости от характера перелома:

- 1) чрезвертельные переломы — 6 больных;
- 2) чрезвертельные с отрывом малого вертела — 6;
- 3) межвертельные — 6;
- 4) вертельно-диафизарные (межвертельные) с отрывом малого вертела — 6.

Чрескостный остеосинтез выполняли с помощью аппарата Илизарова [1]. Он позволял при минимальной травме мягких и костной тканей создать условия для полноценной репарации. Из-за малой травматичности остеосинтез в большинстве случаев проводили по принципам неотложной хирургии. Стабильная фиксация отломков обеспечивала оптимальные условия

для регенерации кости, способствуя активизации поведения больных. Уже на следующий день после операции больные могли ходить с помощью костылей. Срок фиксации аппаратом зависел от возраста, давности поступления и тяжести травмы и составлял 50-70 дней.

Содержание гормонов в крови (АКТГ, кальцитонин, паратирин, альдостерон, кортизол, соматотропин) и остеокальцина определяли методом радиоиммунологического анализа с использованием наборов фирмы «Sea Ige Sorin bio international» (Франция), цАМФ и цГМФ – наборами фирмы «Amersham» (Англия). Измерения проводили в первые две недели после оперативного вмешательства, перед снятием аппарата (1,5 месяца фиксации) и через 4 месяца после снятия аппарата. Подсчет величины активности и расчет концентрации гормонов проводился на гамма-счетчике фирмы «Tracor Eurora» (Голландия).

В качестве инструмента вычислений использовали пакет статистического анализа и встроенные формулы расчетов компьютерной программы Microsoft® Excell (Microsoft® Office 1997 – Professional Runtime).

Концентрация остеокальцина: увеличение ее свидетельствует о повышении активности остеобластов и начале репаративного процесса. Концентрация остеокальцина зависела от характера перелома (табл. 1): наиболее высокой ($28,1 \pm 1,3$ нг/мл, в норме $6,4 \pm 0,4$ нг/мл) она была в первой группе (чрезвертельные переломы), где наиболее благоприятные условия для регенерации (трабекулярная кость).

Во второй группе (в силу отрыва малого вертела) активность вначале несколько ниже ($26,3 \pm 1,9$ нг/мл), чем в первой группе, но на 28-й день превосходила ($41,3 \pm 3,0$ нг/мл) величину в первой группе. В третьей и четвертой группах на 14-й день – концентрация была самой низкой (соответственно $24,0 \pm 1,2$ нг/мл и $20,3 \pm 1,0$ нг/мл).

Высокая и практически одинаковой концентрация остеокальцина была во всех группах на 28-45 дни. На 60-й день – снижалась, наиболее заметно в первой и второй группах, где репаративный процесс раньше и активнее начинался. В силу активно протекающих перестроечных процессов содержание остеокальцина приближалось к нормальным значениям лишь через 4 месяца после снятия аппарата.

Концентрация гормонов стресс-группы и

остеотропных гормонов. В ответ на травму прежде всего реагировала гипофиз-адреналовая система: концентрация АКТГ на 3-й день увеличилась в 9,3 раза. Такое значительное увеличение концентрации приводило к стимуляции продукции гормонов коры надпочечников: альдостерона – в 3,5 раза и кортизола – в 2,6 раза. По существующим представлениям [5] под влиянием альдостерона уменьшается выведение калия из организма, происходит задержка воды, повышается проницаемость тканей в месте травмы, развивается асептическая воспалительная реакция. Усиленное выведение ионов калия вызывает повышение гидрофильности тканей и мышечного тонуса. Конкретным проявлением этого эффекта в наших наблюдениях являлась отечность в месте перелома [2, 3].

Существенно возрастала активность и других эндокринных желез. Концентрация паратгормона на 3-й день увеличена в 8,9 раза. К 14-му дню она достигала максимальных значений (10 раз) и сохранялась на высоких цифрах до 21-го дня, а затем уменьшалась (рис. 1).

Концентрация гормона роста на 3-й день после перелома была увеличена в крови в 2,2 раза (рис. 2), затем непрерывно возрастала, достигала максимальных значений (10 раз) на 45-й день. В дальнейшем снижалась, оставаясь на высоких величинах (6,4 раза) и после снятия аппарата.

Начало повышения концентрации кальцитонина отмечено на 3-й день. Максимальные значения (увеличение в 2,6 раза) наблюдались на 45-й день. Вслед за этим концентрация уменьшалась, но в течение трех месяцев после снятия аппарата была выше нормы.

Изменения циклических нуклеотидов при лечении переломов практически не изучены. Вместе с тем, их содержание может иметь существенное значение для суждения о тяжести повреждения при травме, об активности репаративного процесса. Результаты исследования в ближайшие часы после травмы указывали на повышенное содержание (2,2 раза) цАМФ, что являлось отражением напряжения адренергических механизмов. В последующие 7 дней концентрация резко уменьшалась (рис. 3). С 7-го по 14-й день снижалась менее интенсивно. К 21-му дню – находилась в пределах нормы.

Таблица 1
Концентрация остеокальцина (нг/мл) в крови в процессе лечения чрез- и межвертельных переломов проксимальной трети бедренной кости (M±m)

Номер группы	Дни после перелома				После снятия аппарата (месяцы)	
	14	28	45	60	2	4
Первая	28,1±1,3	37,3±1,6	30,1±1,1	18,6±1,0	8,8±0,6	6,4±1,0
Вторая	26,3±1,9	41,3±3,0	35,3±1,5	20,1±1,8	10,2±1,5	7,3±1,3
Третья	24,0±1,2	38,4±1,9	33,4±1,2	26,7±1,3	8,2±0,4	6,1±1,5
Четвертая	20,3±1,0	34,9±2,0	39,7±1,6	33,6±1,9	12,7±0,6	9,3±0,4

Примечание: нормальные значения остеокальцина $6,4 \pm 0,4$ нг/мл.

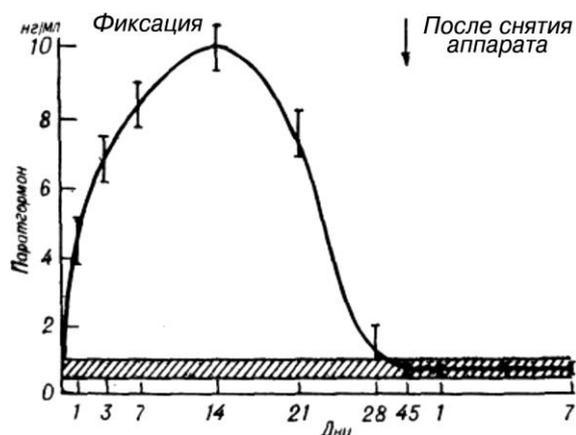


Рис. 1. Изменение концентрации паратиреоидного гормона в процессе лечения больных с чрез- и межвертельными переломами

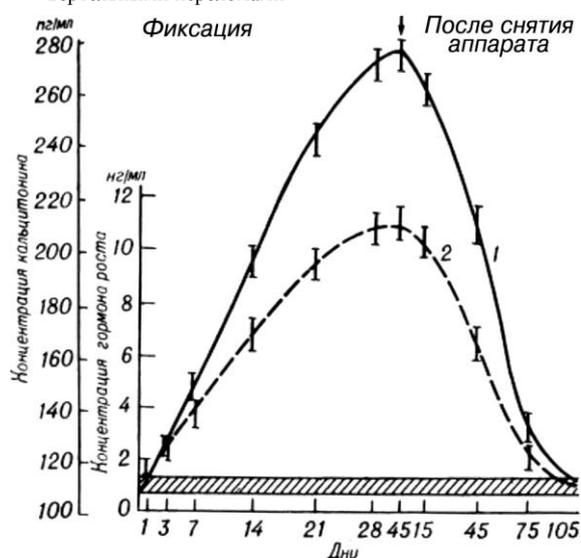


Рис. 2. Изменение концентрации кальцитонина (1) и соматотропина (2) в процессе лечения больных с чрез- и межвертельными переломами

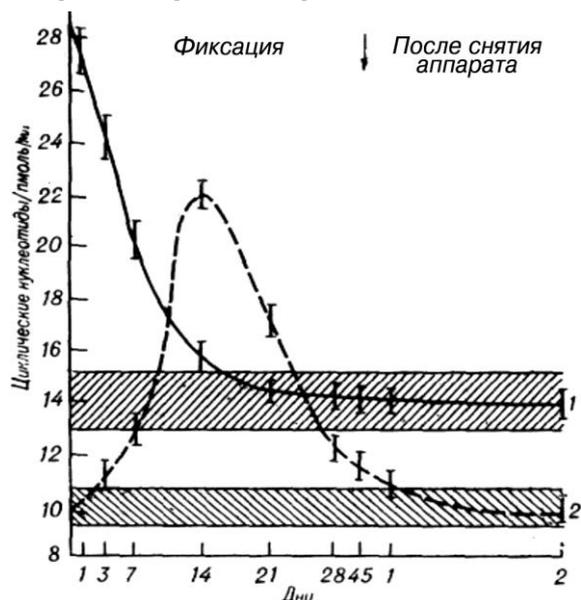


Рис. 3. Изменение концентрации цАМФ (1) и цГМФ (2) в процессе лечения больных с чрез- и межвертельными переломами

Концентрация цГМФ начинала повышаться только на 3-й день. Затем прогрессивно нарастала, достигая максимальных значений к 14-му дню. В дальнейшем снижалась и к моменту окончания фиксации приближалась к верхней границе нормы (рис. 3). Полная нормализация происходила в течение 1-й недели после снятия аппарата.

Практический интерес представляли изменения отношения цАМФ/цГМФ (рис. 4). Сразу после перелома оно было увеличено, со 2-х суток – снижалось, достигая границы нормы на 5-е сутки лечения. Уменьшение продолжалось до 14-х суток лечения. В дальнейшем отмечено его увеличение с нормализацией на 28-е сутки. Уменьшение этого отношения отражает наиболее интенсивную клеточную пролиферацию [10]. Следовательно, определение концентрации циклических нуклеотидов и их отношения имеет существенное значение для прогнозирования исхода лечения. Такое заключение основывается на известном положении о том, что цАМФ играет регулируемую роль в пролиферативном ответе стволовых клеток-предшественников костного мозга [3]. Есть основание предположить, что в период образования костного регенерата в месте перелома факторы микроокружения стволовых клеток костного мозга реализуют свое действие через индукцию синтеза цАМФ, который, в свою очередь, изменяет межклеточные контакты в дифференцирующихся тканях остеогенного аппарата [6]. В регуляции клеточного деления важна роль и цГМФ: он инициирует цепь реакций, ведущих к митозу, и клеточную пролиферацию. Индукторы пролиферации стволовых клеток, взаимодействуя с рецепторами мембран, усиливают транспорт ионов кальция внутрь клетки. Противоположная зависимость уровня цАМФ от содержания кальция обуславливает реципрокные отношения между этими циклическими нуклеотидами, а не антагонистический характер [2]. Повышенный уровень цГМФ стимулирует также освобождение лизосомальных ферментов и гистамина [9].

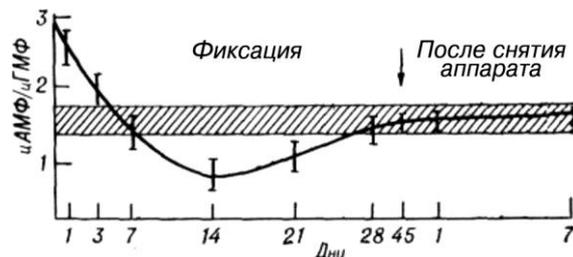


Рис. 4. Соотношение цАМФ и цГМФ в процессе лечения больных с чрез- и межвертельными переломами

Следует также отметить, что при ответе организма на травму происходит одновременное воздействие на клетки ряда гормонов. Значительное увеличение содержания паратирина в

начальном периоде после перелома, концентрации кальцитонина и цГМФ на более поздних этапах фиксации согласуется с мнением авторов [1] об активации мезенхимальных клеток, усилении пролиферации костного мозга и резорбции костной ткани.

Результаты проведенных исследований дают основание считать, что жесткая фиксация травмированной конечности в аппарате не только стабилизирует процессы в месте перелома, но и способствует нормализации гомеостаза, свидетельством чего является устойчивая динамика концентрации изученных гормонов и циклических нуклеотидов.

Изменения минеральной плотности (МП) в лучевой кости. МП адекватно отражает изменения в скелете [2], тенденция к снижению ее (на 3,6 %) обнаружена на 7-й день, а статистически достоверная величина (12,6 %) – на 21-й день. Наибольшая величина снижения (15,3 %) была на 28-й день. Затем МП очень медленно увеличивалась и к 45-му дню после снятия аппарата была снижена на 4,8 %. Полное восстановление наблюдалось через месяц после снятия аппарата. Эти изменения МП указывают на существенную роль эндокринной системы, в частности, на длительно сохраняющуюся повышенную концентрацию паратиринина.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что процессы костеобразования и перестройки костной ткани идут и после наступления клинически определяемого сращения перелома, но ослабляется их интенсивность. Закономерные изменения МП в зоне перелома и в противоположной неповрежденной конечности также подтверждают мысль о первичной мобилизации организмом минеральных веществ в ответ на травму.

Увеличение концентрации паратиреоидного гормона с первых же дней после травмы приводило к растворению костного минерала в результате чего возрастало накопление меченого технефора [7]. Повышенная концентрация этого гормона тормозила продукцию кальцитонина, необходимого для минерализации вновь образующегося органического вещества. Но на 3-й неделе концентрация паратиринина начинала снижаться и возрастало содержание кальцитонина и соматотропина.

Кальцитонин, как известно, ослабляет деминерализацию костных фрагментов, тормозит активность остеокластов, увеличивает массу формирующегося регенерата, способствуя перестройке его в зрелую кость. Поэтому содержа-

ние этого гормона увеличено и после снятия аппарата.

Изменение соматотропина, как мы видели, происходило однонаправленно с кальцитонином. Он подавляет действие инсулина, стимулирует образование коллагена путем воздействия на биосинтез РНК и ДНК и включение аминокислот в клетки, оказывает влияние на минеральный обмен [7]. В результате такого действия в костных фрагментах прекращалась убыль минералов и их величина начинала возрастать. Изучение гормонального фона в организме явилось дополнительным диагностическим тестом репаративного процесса, в том числе и состояния его отдельных звеньев. Уровень концентрации гормонов подтверждает обоснованность заключений, делаемых по результатам радионуклидных исследований.

В данной работе использовался маркер формирования кости остеокальцин. Он продуцируется остеобластами и является неколлагеновым белком. У подростков концентрация его повышена во время пубертатного периода (13-18 лет), у взрослых увеличена в случаях интенсивной перестройки кости. Снижение активности остеобластов сопровождалось уменьшением уровня остеокальцина. Поэтому он служит специфическим индикатором костеобразования. Нами обнаружена его повышенная концентрация в период формирования регенерата.

Но концентрация не всех гормонов изменялась однонаправленно. Как показали наши предыдущие исследования [8, 9], после травм снижается секреция лютеинизирующего гормона. У мужчин уменьшается концентрация тестостерона, у женщин – эстрогенов, что в известной мере снижает концентрацию гормонов, обладающих выраженными анаболическими свойствами (эстрон, андростендион, прогестерон).

Определение уровня гормонов позволило вскрыть внутренние механизмы происходящих изменений. Первоначальное увеличение, а затем снижение их концентрации приводило в движение клеточный пул, активизировало цепь реакций, ведущих к митозу, и клеточную пролиферацию, способствовало дифференцировке их в остеобласты, освобождению химических медиаторов, лизосомальных энзимов и гистамина.

Таким образом, изучение гормонального фона в организме в процессе лечения переломов позволяет контролировать состояние отдельных звеньев репаративного процесса, подтверждает обоснованность заключений, проводимых по результатам радионуклидных исследований.

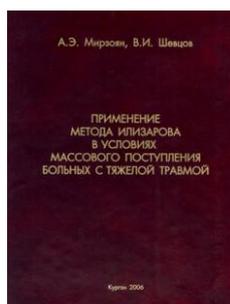
ЛИТЕРАТУРА

- Илизаров, Г. А. Чрескостный остеосинтез при переломах шейки бедренной кости / Г. А. Илизаров, С. И. Швед, В. М. Шигарев // Ортопед., травматол. – 1983. - № 9. – С. 46-47.
- Свешников, А. А. Материалы к разработке комплексной схемы коррективной функциональных изменений в органах при чрескостном остеосинтезе / А. А.Свешников // Гений ортопедии. - 1999. - № 1. - С. 48-52.

3. Sveshnikov, A. A. Mineralstoffwechsel bei Knochenbrüchen nach den Ergebnissen der Photonen-Absorptionsmessung / A. A. Sveshnikov, N. V. Oficerova // Radiol. diagn. - 1985. - Bd. 26. - S. 407-412.
4. Renal leak of calcium in postmenopausal osteoporosis / B. E. Nordin [et al.] // Clin. Endocrinol. - 1994. - Vol. 41. - P. 41-45.
5. Russel, W. The noninvasive determination of bone mineral content by photon absorptiometry / W. Russel, I. Chesney, V. Shore // Am. J. Dis. Child. - 1982. - Vol. 136. - P. 578-580.
6. Свешников, А. А. Роль циклических нуклеотидов в репаративном костеобразовании / А. А. Свешников, Н. В. Офицерова, С. В. Ральникова // Вопросы мед. химии. - 1989. - № 4. - С. 9-11.
7. Свешников, А. А. Изменение минерального компонента кости при переломах / А. А. Свешников, Н. В. Офицерова // Пат. физиология. - 1984. - № 3. - С. 53-57.
8. Свешников, А. А. Менструальный цикл после травм и при удлинении конечностей / А. А. Свешников, Н. В. Офицерова, Л. В. Прояева // Гений ортопедии. - 1997. - № 3. - С. 78-83.
9. Свешников, А. А. Влияние оперативных вмешательств на концентрацию гормонов крови, регулирующих менструальный цикл / А. А. Свешников // Гений ортопедии. - 1998. - № 1. - С. 48-53.
10. Свешников, А. А. Практическое значение определения циклических нуклеотидов / А. А. Свешников, Н. В. Офицерова, С. В. Ральникова // Стресс, адаптация и функциональные нарушения. - Кишинев, 1984. - С. 291-292.

Рукопись поступила 18.08.05.

Предлагаем вашему вниманию



А.Э. Мирзоян, В.И. Шевцов
ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ИЛИЗАРОВА
В УСЛОВИЯХ МАССОВОГО ПОСТУПЛЕНИЯ БОЛЬ-
НЫХ
С ТЯЖЕЛОЙ ТРАВМОЙ

Курган : ДАММИ, 2006. – 153 с.: ил. 72.

В монографии представлены лечебные и организационные мероприятия по оказанию срочной помощи больным с переломами костей, осложненными сопутствующими повреждениями при массовых поражениях в очагах стихийных бедствий.

Отражены современные концепции и даны практические рекомендации использования метода Илизарова в условиях массового поступления больных с тяжелой травмой, осложненной синдромом длительного сдавления.

Для организаторов медицины, врачей-травматологов, хирургов, биохимиков и биомехаников.
