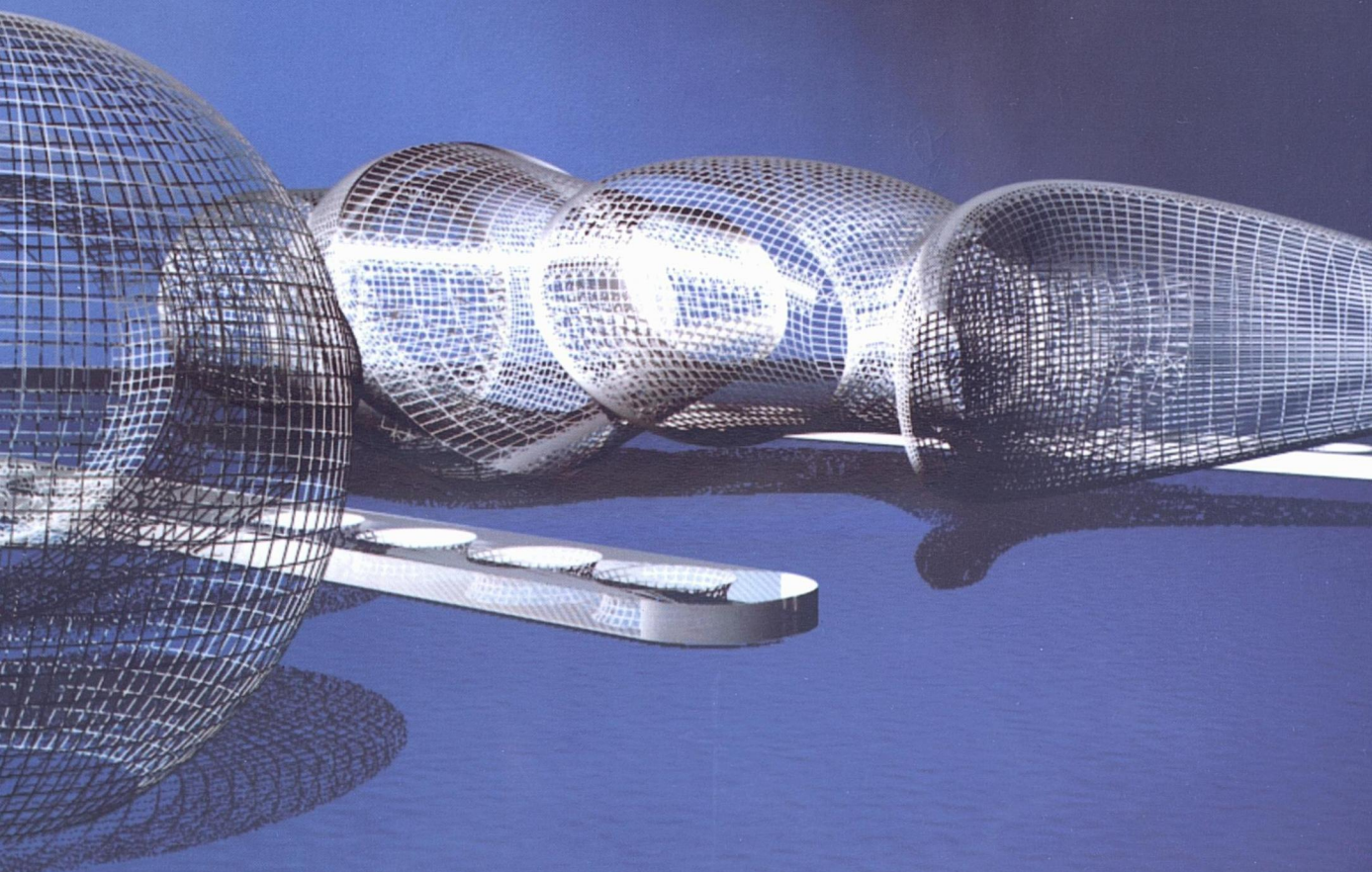


ISSN 1684-9280

Травматология ЖЭНЕ Ортопедия

Специальный выпуск



Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау министрлігі
Травматология және ортопедия ғылыми-зерттеу институты

ТРАВМАТОЛОГИЯ ЖӘНЕ ОРТОПЕДИЯ

ҒЫЛЫМИ ТӘЖІРИБЕЛІК ЖУРНАЛ

2 (4) /2003

*“Қазіргі таңдағы травматология және ортопедияның
өзекті мәселелері” атты халықаралық
ғылыми-практикалық конференцияның
МАТЕРИАЛДАРЫ*



МАТЕРИАЛЫ

*Международной научно-практической конференции
“Актуальные вопросы травматологии и
ортопедии на современном этапе”*

АСТАНА

ТРАВМАТОЛОГИЯ ЖӘНЕ ОРТОПЕДИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор Н.Д. Батпенов

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А.Ж. Абдрахманов (зам. главного редактора)
Ш.А. Баймагамбетов
К.Т. Оспанов (отв. секретарь)
Н.Б. Орловский
Ж.Х. Хамзабаев
С.К. Рахимов
Ш.А. Ержанова
Ж.М. Ермеков
Х.М. Мухаметжанов
Р.К. Жакупов
Г.В. Цой

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Алиев М.А. (Алматы)
Айдарханов А.Т. (Астана)
Абдуразаков У.А. (Алматы)
Ахметов К.К. (Астана)
Голубев В.Г. (Москва)
Доскалиев Ж.А. (Астана)
Ерекешов А.Е. (Астана)
Жанаспаев А.М. (Семей)
Казымбет П.К. (Астана)
Кожокматов С.К. (Бишкек)
Миронов С.П. (Москва)
Сагын Х.А. (Астана)
Сексенбаев Б.Д. (Астана)
Сейсембаев М.А. (Алматы)
Султанбаев Т.Ж. (Алматы)
Тайгулов Е.А. (Астана)
Шайдаров М.З. (Астана)
Шевцов В.И. (Курган)
Эхтермайер В. (Германия)

Технический редактор: Ертаева К.Б.

Дизайн, компьютерная верстка: Резлог Т. Н.

ISBN 9965 - 9278 - 0 - 4

Собственник: Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии.

Журнал зарегистрирован в Министерстве информации и общественного согласия 06.03.2002.

Свидетельство о постановке на учет средства массовой информации №2746-ж.

Адрес редакции: 473000, Астана, пр. Абылай-хана, 13, НИИ травматологии и ортопедии
Тел. (3172) 355-577, 355-508, факс 355-345. E-mail: niito@mail.kz, niito@mail.ru

ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЯ ЛЕЙЦИН-ЭНКЕФАЛИНА И ИЗМЕНЕНИЕ ЕГО КОНЦЕНТРАЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АНГИОПАТИЕЙ

М.Б.БАУБЕКОВ

Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии, Астана

Диабетикалық ангиопатиясы бар 62 науқаста ишемияның әр дәрежесі мен оның өзгерісінде, стандартты емдеп, ревазуляризациялаушы остеотрепанацияда, синтетикалық лейцин-энкефалин-даларгинмен алмастыру емінде лейцин-энкефалиннің жинақ мөлшері анықталды. Ишемиялық өзгерістердің ауырлығына сәйкес лейцин-энкефалин дәрежесі төмендегені анықталды. Аталмыш дәрімен алмастыру емі жақсы нәтижелерге қол жеткізетіні анықталды.

It has been determined the quantitative contents of leucine-enkephaline in 62 patients with diabetic angiopathy in different stages of ischemia and the dynamics of its changes in standard therapy and also operations of revascularizing osteotrepation in substitutive therapy with synthetic leucine - enkephaline - dalargin. In accordance with degree of ischemic disorders it has been revealed decreasing the level of leucine- enkephaline. It has been shown the positive effect of substitutive therapy with leucine- enkephaline.

Внедрение нейропептидов (регуляторных пептидов - РП) в широкую клиническую практику затруднено при очевидном положительном терапевтическом эффекте по одной из причин, а именно: в настоящее время еще не известны заболевания, связанные с дефицитом пептидов и требующие заместительной терапии. К таким заболеваниям можно отнести все патологические состояния, связанные, во-первых, с наличием хронических болей, возникающих на почве недостаточности кровообращения, а во-вторых, с локальной болью, вызванной местной недостаточностью в эндорфинной системе. В этом отношении любопытен следующий факт - обнаружена возможность клеток иммунной системы костного мозга синтезировать эндогенные опиаты [2,3,4,5].

Учитывая данное обстоятельство, целью нашего исследования явилось: изучение количественного содержания в плазме крови лейцин-энкефалина в зависимости от выраженности хронической артериальной недостаточности, определение динамики изменения концентрации лейцин-энкефалина в зависимости от различных методов лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С этой целью нами было обследовано 62 больных с диабетической ангиопатией на разных стадиях развития ишемии нижних конечностей. В качестве контроля служили 10 практически здоровых людей (добровольцев) в возрасте 22-24 лет. Исследование уровня лейцин-энкефалина в плазме крови выполнено до и после операции ревазуляризирующей остеотрепанации у 17 больных. В качестве объекта исследования были подобраны одинаковые по всем параметрам больные с диабетической ангиопатией, с дистальным типом

поражения артерий нижних конечностей (ниже колена) с III стадией ишемии и длительностью заболевания от 5 до 7 лет. Все были женщины в возрасте от 40 до 50 лет (с компенсированным уровнем гликемии). У всех больных в указанные сроки оценивались субъективные и объективные данные: наличие боли в покое, локомоторная выносливость, состояние пульсации магистральных артерий, кожная температура в первом межпальцевом промежутке стоп и напряжение кислорода в тканях, а также пульсоксиметрия, реовазография.

Концентрация уровня лейцин-энкефалина определялась при следующих методах лечения: стандартная сосудорасширяющая терапия, операция ревазуляризирующая остеотрепанация, как фактор активации собственной пептидэргической системы для опосредованного влияния на клиническое течение заболевания и заместительная терапия синтетическим аналогом лейцин-энкефалина даларгином, а также сочетанное использование ревазуляризирующей остеотрепанации и даларгина.

Уровень эндогенного лейцин-энкефалина в плазме крови исследовался до операции (как исходный показатель) и на 1, 3, 14 сутки послеоперационного периода.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показал анализ полученных данных уровень содержания лейцин-энкефалина в плазме крови у здоровых лиц в общем кровеносном русле составил $592,7 \pm 17,5$ пмоль/мл.

Как видно из таблицы 1 у больных с диабетической ангиопатией получены достаточно интересные данные, которые выражались в следующем: уже в начальной стадии ишемических проявлений отмечено

Таблица 1 - Концентрация лейцин-энкефалина (пмоль/мл) в плазме крови у больных с диабетической ангиопатией на разных стадиях ишемии нижних конечностей

Заболевание	В норме (n=10)	Стадии ишемии			
		I стадия (n=12)	II стадия (n=18)	III стадия (n=19)	IV стадия (n=13)
Диабетическая ангиопатия	592,7±17,5	454,2±72,3	381,8±32,3	279,7±25,2	222,6±29,1

довольно существенное снижение уровня лейцин-энкефалина на 22,4% по отношению к контрольным величинам, в дальнейшем эта тенденция носила прогрессирующий однонаправленный характер и составила при II стадии - 35,6%, III стадии - 52,8% и IV стадии - 62,4% по сравнению со здоровыми людьми.

Такое разительное отличие в концентрации лейцин-энкефалина в плазме крови на разных стадиях нарушения микроциркуляции обусловлено, возможно, с одной стороны длительностью заболевания, с другой теми системными, полиорганными и метаболическими нарушениями в организме свойственными для диабета в целом, в регуляции которых нейропептиды (регуляторные пептиды) принимают самое непосредственное участие. Последнее обстоятельство, указывающее на регуляторную роль лейцин-энкефалина во многих физиологических процессах находит подтверждение в работах многочисленных исследователей [1,6,7,8].

Следует особо отметить, что между клиническими проявлениями симптомов ишемии и дефицитом энкефалинов в крови больных с диабетической

ангиопатией наблюдается довольно выраженный параллелизм, подтвержденный соответствующим снижением параметров макро- и микроциркуляции, кислородотранспортной функции крови, оксигенации тканей, ряда обменных процессов.

Таким образом, резюмируя этот фрагмент исследования, можно сделать следующее предположение, что хроническая ангиопатия нижних конечностей, в частности, диабетической этиологии сопровождается довольно выраженным снижением уровня лейцин-энкефалина в плазме крови. Выраженность дефицита лейцин-энкефалина у больных с диабетической макро- и микроангиопатией носит однонаправленный характер, проявляющийся в его прогрессивном уменьшении в соответствии с тяжестью ишемических проявлений в тканях конечностей.

Определен уровень лейцин-энкефалина при выполнении операции реваскуляризирующей остеотрепанации, при заместительной терапии синтетическим аналогом лейцин-энкефалина - даларгином и при сочетанном их использовании.

Таблица 2 - Влияние реваскуляризирующей остеотрепанации на стимуляцию эндогенного лейцин-энкефалина в крови и показатели гемодинамики у больных с диабетической ангиопатией (III стадия ишемии) в абсолютных величинах и процентах к контролю

Показатели	Исходные в абс. цифрах	Время после реваскуляризирующей остеотрепанации (в сутках)					
		1		3		14	
		в абс. цифрах	% к контролю	в абс. цифрах	% к контролю	в абс. цифрах	% к контролю
РИ* (ед)	0,6±0,03	0,9±0,07	150±2,3	0,8±0,03	133,3±1	0,7±0,03	116±1
ТсРО** (мм.рт.ст.)	20,8±0,9	38,2±0,02	183,7±0,02	36,3±0,07	174,5±0,08	35,6±0,06	171,2±0,07
t (в градусах С)	30±0,6	32,8±0,02	109,3±0,03	33,6±0,03	112±0,05	34,9±0,1	116,3±0,17
Сатурация	86%	92 %	107%	92,4 %	107,4%	93,6%	108,8%
Лейцин- энкефалин пмоль/мл	279,7±28,2	393,3±42,6	140,6±1,51	366,4±31,3	131±1,11	351,5±24,3	125,7±0,86

* - реовазографический индекс; ** - чрескожное напряжение кислорода

Анализируя данные, приведенные в таблице № 2, в ходе изучения влияния реваскуляризирующей остеотрепанации как активатора собственной пептидэргической системы, конкретно костного мозга и ее опосредованное влияние на клиническое течение заболевания выявлено, что уровень эндогенного лейцин-энкефалина в плазме крови уже на первые сутки после операции существенно повысился и составил 393,3 ± 42,6 пмоль/мл, что на 40,6% выше по отношению к исходному состоянию

279,7 ± 25,2 пмоль/мл. К 3 и 14 суткам отмечалась повышенная концентрация ЛЭ, но было отмечено некоторое умеренное снижение особенно к 14 суткам, и в абсолютном выражении 366,4 ± 31,3 пмоль/мл и 351,5 ± 24,3 пмоль/мл, что соответствовало 31% и 25,7% к дооперационному уровню. Уже в первые и последующие сутки после остеотрепанации у больных купировался болевой синдром, особенно в ночное время, улучшились данные объективного и инструментального

исследования, состояния органной гемодинамики и снабжения тканей кислородом.

Особенно это было заметно в раннем послеоперационном периоде, когда в ответ на "стимуляцию" посредством реваскуляризирующей остеотрепанации пептидэргических систем костного мозга отмечается наибольший уровень эндогенного лейцин-энкефалина в крови.

Резюмируя данную часть работы, на наш взгляд, складывается довольно четкое убеждение, что опийные пептиды в лице одного из его представителей лейцин-энкефалина играют немаловажную роль в системе регуляторных процессов, связанных с микро- и макрогемодинамикой конечностей.

Хроническая ишемия тканей конечностей приводит к истощению АРУД-системы, в частном случае применительно к нашим наблюдениям, по-видимому, как на организменном, так и на местном уровне, что в свою очередь влечет за собой усугубление всех тех клинических проявлений, характерных для течения изучаемого заболевания.

Вполне очевидно, что заместительная терапия, развившегося в течение заболевания, дефицита эндогенных энкефалинов их синтетическими аналогами приводит к выраженному положительному эффекту, даже в варианте монотерапии.

При этом достаточно четко прослеживается прямо-пропорциональная связь между тяжестью ишемического процесса и тканевой гипоксии с прогрессивным снижением уровня эндогенного лейцин-энкефалина в крови, а также обусловленную последним обстоятельством количественную зависимость в плане заместительной терапии применительно к каждой стадии нарушения гемоциркуляции в нижней конечности.

Этот момент в значительной мере подтверждается на примере больных, перенесших операцию реваскуляризирующей остеотрепанации, где происходит суммация порогового и "стимулированного" эндогенного лейцин-энкефалина с дополнительно введенным извне его синтетическим аналогом.

Таблица 3 - Концентрация лейцин-энкефалина (пмоль/мл) у больных диабетической ангиопатией нижних конечностей в начале и к 14 суткам проводимого лечения

Проводимое лечение	До начала лечения			После лечения (14 суток)		
	IIб стадия ишемии	III стадия ишемии	IV стадия ишемии	IIб стадия ишемии	III стадия ишемии	IV стадия ишемии
Традиционное лечение	381,8±32,3	279,7±25,2	222,6±29,1	409,7±34,5	287,5±21,7	231,5±32,4
Традиционное+ даларгин	-	-	-	468,1±39,6	364,4±52,2	303,6±38,7
1 сутки после операции						
Традиционное+ РОТ	465,5±19,7	375,0±63,0	287,7±48,3	421,3±18,5	321,3±42,3	234,5±38,9
РОТ + даларгин	-	-	-	492,9±35,6	448,9±36,4	294,7±41,8

Как видно из таблицы № 3 у больных с диабетической ангиопатией к 14 суткам проводимого лечения уровень лейцин-энкефалина в крови во IIб стадии, там, где применялось традиционное лечение, повысился незначительно и был выше на 7,3% исходных величин и ниже контрольных величин (здоровые люди) на 49,4%. При III и IV стадиях ишемии они составили прирост соответственно на 2,8% и 4%, а по отношению к контролю был ниже на 51,5% и 71%.

Там, где в комплекс консервативных мероприятий включали даларгин, показатели претерпевали следующие изменения: во IIб стадии он был выше к концу второй недели на 22,6%, а по отношению к результатам традиционного этот показатель имел превышение на 15,3% и к контролю на 21,1%. В III и IV стадиях прирост эндогенного пептида составил соответственно 30,3% и 38,5% и был ниже контрольных величин на 36,4% и 48,8%.

В тех случаях, когда традиционное лечение проводилось на фоне реваскуляризирующей остеотрепанации уровень лейцин-энкефалина в крови составил 22,9% и был выше исходных величин, но был ниже контрольных на 42,2%. В IV стадии ишемии эти показатели составили 32,4% и 50,3%.

Дополнительное введение даларгина у больных, перенесших реваскуляризирующую остеотрепанацию, оказывало выраженное действие на качество лечения, что в свою очередь положительно повлияло и на содержание эндогенного лейцин-энкефалина в крови. Так, в III стадии отмечено, что максимальное увеличение было на 46,1%, а в IV стадии - на 74,9%, что было ниже, чем у здоровых соответственно на 31,1% и 34,3%.

Если проследить соотношение уровня эндогенного энкефалина у больных с реваскуляризирующей остеотрепанацией в самостоятельном варианте и в сочетании этой операции с дополнительным введением даларгина по отношению к первым суткам послеоперационного периода, то прослеживается следующая картина. Там, где реваскуляризирующая остеотрепанация была в сочетании со стандартным послеоперационным лечением уровень лейцин-энкефалина в крови имел тенденцию к прогрессивному снижению, что явствует из представленных выше данных буквально во всех клинических группах, в то время как при совместном воздействии с даларгинном эта последовательность была не столь выраженной. Возможно, объяснение этому кроется в том, что в момент остеоперфорации наступает выброс в кровь эндогенных опиоидов из пептидэргических структур костного мозга, поддерживающих, особенно в первые дни после операции, их относительный уровень в крови. В дальнейшем идет истощение указанных структур с последующим снижением их концентрации в системе гемоциркуляции.

ВЫВОДЫ

1. Хроническая ишемия нижних конечностей, в частности диабетической этиологии, сопровождается выраженным снижением уровня лейцин-энкефалина в плазме крови и приводит к истощению собственной АРУД

системы, проявляющаяся в его прогрессивном уменьшении в соответствии с тяжестью ишемических проявлений в тканях конечностей.

2. Заместительная терапия дефицита эндогенных энкефалинов, развившегося в течение заболевания, их синтетическими аналогами приводит к выраженному положительному лечебному эффекту даже в варианте монотерапии.
3. При сочетанном использовании ревааскуляризирующей остеотрепанации и даларгина происходит суммация порогового и стимулированного эндогенного лейцин-энкефалина с дополнительно введенным извне его синтетическим аналогом и увеличивается уровень эндогенного опиоидного пептида в плазме крови в отличие от тех, кому ревааскуляризирующая остеотрепанация не производилась.
4. В момент остеоперфорации наступает выброс в кровь эндогенных опиоидов из пептидэргических структур костного мозга, поддерживающих особенно в первые дни после операции их относительный уровень в плазме крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахарев В.Д. Клиническая нейрофизиология регуляторных нейропептидов. Свердловск, 1989, С. 10-15.
2. Власов Г.П. и др. // *Нейропептиды, их роль в физиологии и патологии.* Томск, 1985, С. 138-139.
3. Диш Т.Н., Пузырева Т.Г. // *Перспективы клинического применения пептидной природы.* Москва, 1987, С. 24-28.
4. Зверьков И.В., Перов Ю.Л. // *Нейропептиды в экспериментальной и клинической практике.* Москва, 1986, С. 88-95.
5. Золоев Г.К., Поярков В.Д. *Энкефалины при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей // В кн.: Нейропептиды. Их роль в физиологии и патологии.* Томск, 1985, С. 172-173.
6. Климов П.К. *Физиологическое значение пептидов мозга для деятельности пищеварительной системы.* Ленинград, 1986, С. 50-55.
7. Самовилова Н.Н., Анкундина О.Н., Блидченко Ю.А. // *Олигопептиды как регуляторы функций организма.* Москва, 1987, С. 33-38.
8. Moretti C. et al // *Opioid Peptides in the periphery.* Rome, 1994, P. 137-157.