

Метаболические нарушения соединительной ткани у больных сахарным диабетом при переломах длинных костей конечностей

А.М.Магомедов, А.В.Ивченко, В.Л.Орленко, Т.А.Кузуб

Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины (директор — профессор Г.В.Гайко),
ГУ «Луганский государственный медицинский университет» (ректор — профессор В.К.Ивченко)
Киев, Луганск, Украина

Обследовано 57 больных сахарным диабетом II типа в возрасте 45–65 лет с переломами длинных костей конечностей. Больные распределены на группы по срокам длительности сахарного диабета. Контрольную группу составили 20 больных с переломами длинных костей конечностей без заболевания сахарным диабетом. В сыворотке крови больных основных и контрольной групп определяли: фракции гидроксипролина, активность коллагеназы, суммарное содержание гликозаминогликанов. При переломах длинных костей конечностей у больных сахарным диабетом наблюдаются метаболические изменения органических компонентов костной ткани. Степень биохимических нарушений у пациентов определяется длительностью заболевания сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, переломы, длинные кости конечностей, метаболические нарушения.

Введение

Изменения в динамическом равновесии метаболизма любого из компонентов костной ткани приводят к деградациии фибрилл-коллагеновых волокон (вследствие разрушения поперечных внутри- и межмолекулярных связей в полипептидных цепях тропоколлагена), разрыву в цепях тропоколлагена и аномальным изменениям в структуре коллагеновых белков. Нарушения баланса между синтезом и распадом в метаболизме основного вещества составляют биохимическую основу патогенеза многих заболеваний костной ткани (КТ) [5, 6, 9].

Основная роль длинных костей как компонентов опорно-двигательной системы, которые принимают на себя основные рычажные механические нагрузки при движении, обеспечивается их свойствами, такими как прочность, упругость и эластичность. Эти свойства определяются химическим составом и структурой компонентов КТ.

Таким образом, устойчивое структурно-функциональное состояние КТ обеспечивается за счет гомеостатического постоянства соотношений концентраций гликозаминогликанов (ГАГ), коллагена и гиалуроновой кислоты (разновидность ГАГ). Стойкие изменения концентраций этих и других компонентов

в биологических жидкостях адекватно отражают состояние КТ в конкретный период ее жизнедеятельности. Все это свидетельствует о необходимости изучения основных компонентов КТ в норме и патологии у больных сахарным диабетом (СД).

СД сегодня — это одна из ведущих медико-социальных проблем. Миллионы людей во всех странах мира страдают этим заболеванием. СД занимает третье место в мире после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. По разным данным в мире насчитывается от 120 до 180 млн больных СД, что составляет 2–3% от всего населения планеты [1]. По сегодняшним прогнозам каждые 15 лет ожидается двукратное увеличение числа таких больных. Также известно, что среди больных СД 10–15% составляют пациенты с инсулинозависимым типом диабета. Мужчины и женщины болеют этим заболеванием примерно одинаково часто.

У больных СД часто развиваются различные осложнения, такие как патология сердца, печеночная недостаточность, ухудшение зрения и поражение опорно-двигательной системы. Поэтому необходимо всем больным СД проходить регулярные обследования у хирурга, эндокринолога, офтальмолога, невропатолога, своевременно определять уровень глюкозы и электролитов крови и мочи [2].

Биохимические показатели сыворотки крови больных

Группы больных	Показатели			
	коллагеназа, мкмоль/л*ч	фракции ГП, мкмоль/л		ГАГ, г/л
		свободная	б/связанная	
1	3,67±0,10	6,70±0,10	11,76±0,12	0,040±0,001
2	3,89±0,11	7,40±0,11	12,81±0,13	0,043±0,001
3	4,34±0,12	8,32±0,12	13,54±0,15	0,066±0,002
Норма	3,14±0,04	5,75±0,21	11,90±0,29	0,032±0,003
Контрольная группа	3,43±0,2	5,89±0,1	11,95±0,2	0,035±0,001

Целью исследования было изучить структурно-функциональное состояние костной ткани при переломах длинных костей конечностей у больных сахарным диабетом на основе исследования метаболических нарушений в основных органических компонентах костной ткани.

Для достижения поставленной цели решали следующие задачи: изучить активность ключевого фермента в метаболизме КТ — коллагеназы; определить в сыворотке крови у больных содержание свободной фракции гидроксипролина (ГП) (биохимический маркер резорбции КТ); определить в сыворотке крови у больных содержание белковосвязанного ГП (биохимический маркер синтеза коллагена); определить в сыворотке крови у больных содержание ГАГ.

Материалы и методы исследования

Обследовано 57 больных СД II типа в возрасте 45-65 лет с переломами длинных костей конечностей. Больные распределены на группы по срокам длительности СД: 1 группа — до 5 лет (14 пациентов), 2 группа — от 6 до 10 лет (31 пациент), 3 группа — более 10 лет (12 пациентов) и 4 группа (контрольная) — 20 больных с переломами длинных костей конечностей без заболевания СД.

В сыворотке крови больных основных и контрольной групп фракции ГП выделяли по методу Frey [7]. ГП во фракциях определяли по Stegemann [10]. Содержание ГП выражали в мкмоль/л. Активность коллагеназы (мкмоль/л*ч) определяли по Lindy [8]. В качестве субстрата использовали коллаген производства фирмы Sigma. Суммарное содержание ГАГ (г/л) определяли по С.А.Кляцкину и Р.И.Лифшицу [4].

Результаты исследования и их обсуждение

Данные, полученные при исследовании сыворотки крови больных 1 группы, выявили, что

активность коллагеназы возрастает до 117% по отношению к норме, а в абсолютных показателях это составило 3,67±0,10 мкмоль/л*ч при норме 3,14±0,04 мкмоль/л*ч (табл. 1, рис. 1).

У этих же больных содержание свободного ГП возрастает до 116% по отношению к физиологической норме, что свидетельствует о преобладании катаболической фазы в метаболизме основного белка КТ.

Содержание белковосвязанного ГП остается в пределах нормы 11,76±0,12 мкмоль/л при норме 11,90±0,29 мкмоль/л.

У данной группы больных содержание ГАГ возрастает, достигая 125% по отношению к норме, а в абсолютных показателях — 0,040±0,001 г/л (норма 0,032±0,003 г/л).

Таким образом, у больных 1 группы изменения в метаболизме основных органических компонентов КТ находятся в пределах от 99% до 125% по отношению к норме и близки к показателям больных контрольной группы.

Показатели, полученные при исследовании сыворотки крови у больных 2 группы, выявили, что активность одного из ключевых ферментов в метаболизме основного белка КТ коллагена — коллагеназы — достигает 124% по отношению к норме и превышает этот показатель у больных 1 группы. Аналогичные изменения наблюдали и со стороны содержания свободной фракции ГП. Содержание этой аминокислоты

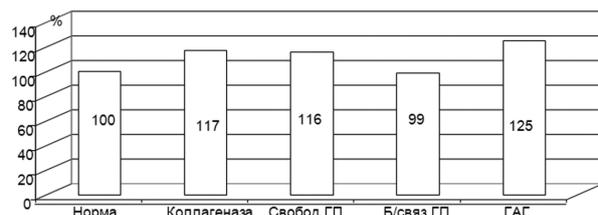


Рис. 1. Биохимические показатели сыворотки крови больных 1 группы.

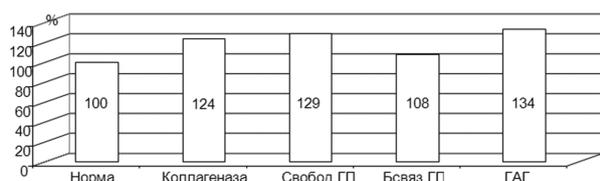


Рис. 2. Биохимические показатели сыворотки крови больных 2 группы.

составило 129% по отношению к норме, а в абсолютных показателях — $7,40 \pm 0,11$ мкмоль/л (норма $5,75 \pm 0,21$ мкмоль/л). При этом содержание белковосвязанного ГП составило 108% от нормы (рис. 2).

Анализ показателей активности фермента коллагеназы и содержания фракций ГП у больных 2 группы свидетельствует о том, что катаболическая фаза в метаболизме коллагена превышает нормальные физиологические значения при нормальной синтетической фазе. Содержание ГАГ в сыворотке крови этой группы больных достигает 134% от нормальной величины, а в абсолютных показателях — $0,043 \pm 0,001$ г/л при норме $0,032 \pm 0,003$ г/л.

При исследовании сыворотки крови больных 3 группы выявили, что активность коллагеназы достигает 138% по отношению к норме, а в абсолютных показателях — $4,34 \pm 0,12$ мкмоль/л*ч, при норме $3,14 \pm 0,04$ мкмоль/л*ч. Содержание свободной фракции ГП составило $8,32 \pm 0,12$ мкмоль/л, а в процентном отношении — 145% от нормы. При этом содержание биохимического маркера синтетической фазы в метаболизме основного белка КТ составило 114% по отношению к норме, а в абсолютных показателях — $13,54 \pm 0,15$ мкмоль/л. Концентрация ГАГ в сыворотке крови превышает норму более чем в 2 раза (рис. 3).

Анализ полученных данных указывает на то, что метаболические нарушения при переломах длинных костей конечностей у больных СД II типа зависят от давности основного заболевания. Так, у больных 1 группы биохимические показатели, отражающие метаболические изменения при переломах, близки к показателям контрольной группы больных (с переломами длинных костей без СД) и нормальным физиологическим показателям с небольшими колебаниями.

У больных 2 группы изучаемые показатели возрастают: активность коллагеназы — до 124%, а содержание свободной фракции ГП — до 129% по отношению к физиологической норме. У этой же группы больных содержание белковосвязанного ГП близко к показателям конт-

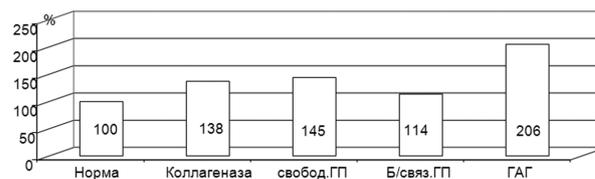


Рис. 3. Биохимические показатели сыворотки крови больных III группы.

рольной группы — 107%, а концентрация ГАГ возрастает до 134% по отношению к норме.

У больных 3 группы все показатели имеют более выраженные изменения. Так, активность коллагеназы по сравнению с контрольной группой больных возросла до 126%, а содержание свободной фракции ГП составило 141%. Концентрация белковосвязанной фракции ГП составила 113% по отношению к показателям контрольной группы больных. Еще более выраженные изменения наблюдали в содержании ГАГ — рост до 189%.

Таким образом, полученные нами биохимические показатели, отражающие состояние метаболизма соединительной ткани у больных СД с переломами длинных костей конечностей, установили, что на метаболизм основного белка КТ оказывают большое влияние не столько переломы (как это подтверждает сравнительный анализ полученных данных у больных СД), сколько СД II типа. Это подтверждает анализ показателей между физиологической нормой, с одной стороны, и показателей контрольной группы больных. У больных 1 группы полученные биохимические показатели отражают как катаболическую фазу (активность коллагеназы и фракцию свободного ГП — маркер резорбции коллагена) и содержание белковосвязанной фракции ГП — маркера синтетической фазы коллагена, а также содержание ГАГ находится на уровне показателей контрольной группы с тенденцией к повышению.

Анализ биохимических показателей 2 группы больных показывает существенное отличие в изучаемых показателях. Так, активность коллагеназы возрастает по отношению к показателям этого фермента контрольной группы в 1,2 раза, а концентрация свободной фракции ГП — в 1,5 раза, но при этом содержание белковосвязанной фракции остается в пределах нормальных величин. Концентрация ГАГ увеличивается более чем в 2 раза.

Все это свидетельствует о том, что длительность заболевания у больных СД вызывает еще большую разобщенность в синтетической и катаболической фазах основных органических компонентов КТ.

Показатели, полученные при обследовании больных 3 группы, также подтверждают, что глубина разобщенности синтетической и каталитической фаз основных органических компонентов КТ зависит от давности СД. У этой группы больных активность коллагеназы превышает норму в 1,4 раза. Аналогичная тенденция наблюдается и в содержании свободной фракции ГП и ГАГ. Концентрация белковосвязанной фракции ГП, как и в предыдущих группах больных, остается в пределах нормальных величин.

При сравнении полученных данных при различных сроках длительности СД и у больных разного возраста выявили большее влияние на нарушение метаболических показателей органических составляющих КТ продолжительности заболевания, чем возраста больного. Так, активность коллагеназы у больных с длительностью СД более чем 10 лет и возрастом 45-55 лет близка по своим значениям к показателям больных возрастом 65-70 лет. Аналогичные из-

менения наблюдали и в показателях свободной и белковосвязанной фракций ГП. Похожее изменение выявили и в показателях ГАГ.

Таким образом, полученные данные при обследовании больных с переломами длинных костей конечностей на фоне СД указывают на то, что глубину метаболических нарушений органических компонентов определяет в основном давность заболевания СД.

Для уточнения полученных данных при обследовании больных нами проведены экспериментальные исследования на животных с моделью СД.

Выводы

1. При переломах длинных костей конечностей у больных сахарным диабетом наблюдаются метаболические изменения органических компонентов костной ткани.

2. Степень (глубина) биохимических нарушений у пациентов определяется длительностью заболевания сахарным диабетом.

Литература

1. Синдром диабетической стопы: метод. рек. / И.В.Гурьева, И.В.Кузина, А.В.Воронин [и др.]. — М., 2000. — 26 с.
2. Ефимов А.С. Сахарный диабет: проблемы наших дней / А.С.Ефимов, Ю.В.Ткачук, А.В.Щербак. — К.: Наука, 1993. — 120 с.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С.Камышников. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — С. 352-359.
4. Кляцкин С.А. Методика определения гликозаминогликанов орцеиновым методом в крови больных / С.А.Кляцкин, Р.И.Лифшиц // Лабораторное дело. — 1989. — №10. — С. 51-53.
5. Лябах А.П. Облитерирующие ангиопатии и расстройства трофики стопы / А.П.Лябах. — К.: Сталос, 2010. — 164 с.
6. Магомедов С. Рівень глікозаминогліканів у сироватці крові та сечі хворих на цукровий діабет / С.Магомедов, В.Л.Орленко, В.С.Ефімов // Проблеми остеології. — 2002. — Т5, №1. — С. 24-26.
7. Frey S. Etude d'une methode d'exploration et du taux normal de l'hydroxyproline du serum / S.Frey // Biochem., Biophys. — 1965. — Vol. 3. — №2. — P. 446-450.
8. Jackson S. / Jackson S. Jackson, M.James, P.Abrams // Br. J. Obstet Gyn. — 2002. — Vol. 109. — P. 339-344.
9. Lindy S. Collagenolytic activity in rheumatoid synovial tissue / S.Lindy, J.Halme // Clin. Chim. Acta. — 1973. — Vol. 47. — №2. — P. 153-157.
10. Stegemann H.J. A simple procedure for the determination of hydroxyproline in urine and bone / H.J.Stegemann // Biochem. Med. — 1952. — Vol. 3. — №1. — P. 23-30.

О.М.Магомедов, А.В.Івченко, В.Л.Орленко, Т.А.Кузуб. Метаболічні порушення сполучної тканини у хворих на цукровий діабет при переломах довгих кісток кінцівок. Київ, Луганськ, Україна.

Ключові слова: цукровий діабет, переломи, довгі кістки кінцівок, метаболічні порушення.

Обстежено 57 хворих на цукровий діабет II типу віком 45-65 років із переломами довгих кісток кінцівок. Хворі розподілені на групи за термінами тривалості цукрового діабету. Контрольну групу склали 20 хворих із переломами довгих кісток кінцівок без захворювання цукровим діабетом. У сироватці крові хворих основних і контрольної груп визначали: фракції гідроксипроліну, активність колагенази, сумарний вміст глікозаминогліканів. При переломах довгих кісток кінцівок у хворих на цукровий діабет спостерігаються метаболічні зміни органічних компонентів кісткової тканини. Ступінь біохімічних порушень у пацієнтів визначається тривалістю захворювання цукровим діабетом.

A.M.Magomedov, A.V.Ivchenko, V.L.Orlenko, T.A.Kuzub. Connective tissue metabolic disorders in diabetic patients with long bones fractures of extremities. Kyiv, Lugansk, Ukraine.

Key words: diabetes mellitus, fractures, extremities' long bones, metabolic disorders.

57 diabetic (II type) patients aged 45-65 with long bones fractures of extremities were examined. The patients were distributed into groups according to diabetes mellitus duration. The control group consisted of 20 patients with long bones fractures of extremities without diabetes mellitus. During blood serum analysis of experimental and control group the levels of hydroxyproline fractions, collagenase activity, glycosaminoglycanes total content were determined. Metabolic changes of osseous tissue organic components were observed in long bones fractures of extremities in patients with diabetes mellitus. The degree of biochemical disturbances is determined by diabetes mellitus duration.

Надійшла до редакції 20.02.2012 р.

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можсаєва, 2012
УДК 616.831 — 001 — 06: 616.831 — 002 — 091]: 599.323.4

Морфогенез и лечебный патоморфоз посттравматической энцефалопатии у крыс с черепно-мозговой травмой

Т.В.Черний, В.Г.Шлопов, Л.И.Волос

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького (ректор — член-корр. НАМН Украины, профессор Ю.В.Думанский), Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение (генеральный директор — профессор Т.Д.Бахтеева)
Донецк, Украина

Исследована експериментально стратегія нейропротекторної терапії, включаюча первичну нейропротекцію, направлену на відновлення реологічних властивостей крові, мікроциркуляції, ендотеліальної дисфункції, функціонального стану нейроглії та гематоенцефалічного бар'єра, і вторичну нейропротекцію, впливаючу в основному на регенераторно-репаративні процеси в нейронах і клітках глії.

Моделювання ЧМТ здійснювалось за рахунок вільного падіння вантажу на фіксовану голову тварини. Всього було виконано чотири експериментальні серії: без лікування, з застосуванням первичної нейропротекції, вторичної нейропротекції та їх поєднання. Загальна кількість тварин в експерименті склало 200. Оптимальні і адекватні прояви лікувального патоморфоза мали місце у тварин, яким після нанесення експериментальної стандартизованої травми проводилось комплексне лікування. Летальність в серіях склала: в серії 1 — 74%, в серії 2 — 18%, в серії 3 — 24% і в серії 4 — 16,6%.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, нейропротекция, морфология.

Введение

Проведя анализ данных литературы по проблеме нейропротекции [1], проанализировав данные ретроспективного анализа лечения черепно-мозговой травмы (ЧМТ), результаты собственных исследований реактивности ЦНС в ответ на применение практически всех современных нейропротекторов [2], мы пришли к мысли о создании патогенетической концепции нейропротекции. Она должна быть двухэтапной (сперва создается плацдарм для восстановления функции мозга за счет преиму-

щенного воздействия на ГЭБ, нейроглию, мозговые сосуды, а затем на этом фоне начинается воздействие непосредственно на нейронит), адекватно воздействовать на все звенья патогенеза ишемии мозга, обладать обратной связью (определение степени эффективности воздействия с помощью изучения реактивности ЦНС) и возможностью коррекции проводимого воздействия [3, 4].

Целью исследования является экспериментальная проверка стратегии нейропротекторной терапии, включающей первич-