

УДК 159.942: 614.253

## СОДЕРЖАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТРЕСС-РЕАЛИЗУЮЩЕЙ И СТРЕСС-ЛИМИТИРУЮЩЕЙ СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ДЕФОРМИРУЮЩЕГО АРТРОЗА ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

**Момбеков А.О., Парфенов Ю.А., Дергунов А.В., Васильчук И.М., Абдуллаев Э.И., Черкезян Д.С., Нехвядович Э.А., Ширинбаева Г.К.**

*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: my-internety@yandex.ru*

Установлено, что все клинические варианты течения отдаленного периода у больных деформирующим артрозом голеностопного сустава легкой и средней степени тяжести катамнезом до 3-х лет отмечается существенное повышение активности стресс-реализующей (адренокортикотропный гормон и кортизол) и стресс-лимитирующей ( $\beta$ -эндорфин) систем организма, в то время как при тяжелой травме содержание гормонов существенно снижается; по мере нарастания сроков катамнеза наблюдения отмечается прогрессивное снижение активности стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем в зависимости от степени тяжести и патогенеза перенесенной травмы, что свидетельствует о квалитетическом значении верифицированных соотношений уровней стресс-реализующей (адренокортикотропный гормон и кортизол) и стресс-лимитирующей ( $\beta$ -эндорфин) систем организма в дезорганизации функционального состояния адекватного соответствия нейроэндокринной системы и переходе в функциональное состояние динамического рассогласования.

**Ключевые слова:** артроз, голеностопный сустав, адренокортикотропный гормон (АКТГ), кортизол,  $\beta$ -эндорфин, нейроэндокринная система, травма голеностопного сустава, катамнез, реабилитация

## CONTENTS OF INDICATORS OF STRESS-REALIZING AND STRESS-LIMITING SYSTEMS IN PATIENTS IN THE LATE PERIOD OF DEFORMING ARTHROSIS OF THE ANCLE JOINT OF VARYING SEVERITY

**Mombekov A.O., Parfenov Y.A., Dergunov A.V., Vasilchuk I.M., Abdullaev E.I., Cherkezian D.S., Nechvyadovich E.A., Shirinbaeva G.K.**

*Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, e-mail: my-internety@yandex.ru*

Found that all clinical variants of current remote period in patients with deforming arthrosis of the ankle and mild to moderate severity catamnesis to 3 years there has been a significant increase in the activity of stress-realizing (adrenocorticotrophic hormone and cortisol) and stress – limiting ( $\beta$ -endorphin) body systems, while in severe injury is significantly reduced hormone levels, with the growth of the timing of follow-up there was a progressive decrease in the activity of stress-realizing and stress – limiting systems, depending on the severity and pathogenesis of trauma, indicating that their qualitative value verified relations stress levels-realizing (adrenocorticotrophic hormone and cortisol) and stress – limiting ( $\beta$ -endorphin) body systems in the functional state of disorganization adequate compliance of the neuroendocrine system and the transition to the functional state of the dynamic mismatch.

**Keywords:** osteoarthritis, ankle, adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol,  $\beta$ -endorphin, the neuroendocrine system, trauma ankle catamnesis, rehabilitation

Любая травма, как известно, является стрессом и проявляется непрерывно нарастающей, восходящей к структурным элементам головного мозга (ретикулярная формация, таламус, кора больших полушарий) мощного болевого потока, вызванного повреждением нервных элементов, органов и тканей. Все это мобилизует и изменяет функции сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, эндокринной, иммунной и других систем организма (Коновалов А.Н. с соавт., 1994; Климов Н.Н. с соавт., 1988; Шанин Ю.Н. с соавт., 1996; Попов Ю.В. и др., 1998; Гусев Е.И. с соавт., 2000; Дралюк Н.С. с соавт., 2006; Дралюк М.Г. с соавт., 2006; Лебедев Н.В. с соавт., 2008; Литвицкий П.Ф., 2008; Raskin N.H. et al., 1980; Zimmerman M., 1981; Greenberg M., 1997; Kiefer M. et al., 2003; Stratmoen J., 2005).

Большинство авторов обнаружили у больных травматической болезнью продолжительную активацию коры надпочечников, причем по мере нарастания тяжести травмы и шока концентрация глюкокортикоидов в плазме крови также нарастала (Кулагин К.В., 1978; Dunn L.T., 2002; Bernard F., Outtrim J., Menon D.K., Matta B.F., 2006). В.В. Давыдовым и соавт. (1980) было также показано увеличение концентраций АКТГ и кортизола у больных травматической болезнью, причем не только в плазме крови, но и эритроцитах, моче и ликворе. Подобные изменения в работе гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) авторы в большинстве случаев рассматривают с позиции стресс-реакции и общего адаптационного синдрома.

Известно, что бета-эндорфин устраняет информационную перегрузку и в этом

качестве известен клиницистам как эндогенный опиат. Показано, бета-эндорфин подавляет антителопродукцию (Riekkinen P., Helkala E.-L., Jolkkonen J. et al., 2004). Их эффект реализуется через аминокгруппу, так как налоксон и бета-эндорфин блокируют супрессорную активность этих опиоидов, конкурируя с исследованными лигандами за специфические опиоидные рецепторы. Опиоидные пептиды обладают широким спектром иммуномодулирующего действия (Krajnik M., 2004).

**Цель исследования** – изучить роль адренкортикотропного гормона (АКТГ), кортизола и β-эндорфина в сыворотке крови у больных в отдаленном периоде деформирующего артроза голеностопного сустава (ДАГС) различной степени тяжести и в разные сроки катамнестического периода наблюдения.

### Материалы и методы исследования

Предметом изучения явились две группы больных. Первая из них состояла из 312 человек в возрасте от 18 до 65 лет в отдаленном периоде ДАГС различной степени тяжести с катамнезом до трех лет. На момент возникновения заболевания средний возраст пациентов в этой группе составил  $39,6 \pm 4,44$ . Среди обследованных было 212 (67,9%) мужчин и 100 (32,1%) женщин, что объяснялось большей подверженности травматизму, преимущественно производственному и транспортному, лиц мужского пола.

Следующей категорией больных, включенных в дизайн исследования и представляющих интерес в связи с поставленными целями, явилась группа больных из 94 человек – в возрасте от 29 до 65 лет – в отдаленном периоде ДАГС различной степени тяжести с катамнезом более десяти лет. Среди обследованных также преобладали лица мужского пола: 52 (55,3%) мужчины и 42 (44,7%) женщины. Контроль – 58 человек, здоровые лица, распределение мужчин и женщин равномерное.

*Методика определения гормональных показателей в сыворотке крови*

Гормональные показатели определялись с помощью радиоиммунологического метода.

Основной принцип радиоиммунологического и всех других методов связывания (Чард Т., 1981) со-

стоит в том, что при постоянном количестве связывающего агента и заданной величине константы диссоциации отношение связанного лиганда к свободному в состоянии равновесия находится в количественной зависимости от суммарного количества присутствующего лиганда.

Метка, используемая как удобный в техническом отношении способ измерения распределения лиганда, отодвигается на второй план в сравнении с основным принципом метода. В качестве ее могут быть использованы различные изотопы, флюорофоры, ферменты. Разделение связанной и свободных фаз может быть осуществлено либо методом двойных антител, либо поверхностно-активными веществами (полиэтиленгликоль 600, активированный уголь), хотя такое распределение не является обязательным и о нем можно судить по изменению характеристик меченого лиганда при его реакции со связывающим агентом.

1. Определение содержания адренкортикотропного гормона (АКТГ) в сыворотке крови выполнялось с помощью радиоиммунологического метода «CISBIO», с использованием коммерческих наборов «Белорис» – Белоруссия (РИА). Биологический полураспад 17 дней. Количественное содержание в сыворотке крови выражали в нг/мл.

2. Определение содержания кортизола в сыворотке крови также выполнялось с помощью радиоиммунологического метода, с использованием коммерческих наборов «Белорис» – Белоруссия (РИА). Период биологической полужизни кортизола 80–110 минут. Количественное содержание в сыворотке крови выражали в нмоль/л.

3. Исследование содержания иммунореактивного β-эндорфина в сыворотке крови проводилось методом радиоиммунного анализа с применением стандартных наборов реактивов фирмы «Peninsula Laboratories Inc., California, USA» (США). Количественное содержание в сыворотке крови выражали в пг/мл.

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel с расчетом критерия Стьюдента.

### Результаты исследования и их обсуждение

Данные о содержании АКТГ в сыворотке крови у больных ДАГС различной степени тяжести представлены в табл. 1.

**Таблица 1**

Содержание АКТГ в сыворотке крови у больных ДАГС различной степени тяжести в разные сроки катамнестического периода наблюдения (нг/мл)

Степень тяжести	Катамнестический период до 3-х лет (M ± m)	Катамнестический период более 10 лет (M ± m)
Доноры	$35,2 \pm 2,32$	
Легкая	$69,5 \pm 5,23^*$	$37,3 \pm 3,14$ »
Средняя	$87,1 \pm 6,17^*$	$30,4 \pm 2,23$ »
Тяжелая	$18,4 \pm 1,59^*$	$12,5 \pm 1,11^*$ »

Примечание: \* – обозначены величины, достоверно отличающиеся от контроля, " – обозначены величины, достоверно отличающиеся от значений в группе сравнения.

Содержание АКТГ в сыворотке крови у пациентов контрольной группы составило  $35,2 \pm 2,32$  нг/мл. При легкой закрытой черепно-мозговой травме у больных с катамнезом заболевания до 3-х лет отмечалось повышение изучаемого показателя на 97% и составило  $69,5 \pm 5,23$  нг/мл, а в позднем периоде восстановления (катамнез более 10-ти лет) концентрация АКТГ в сыворотке крови достоверно не отличалась от контрольных значений, но на 48% была ниже значения, зафиксированные у пациентов в группе сравнения. Аналогичная динамика прослеживалась и у больных со среднетяжелой ДАГС: в период наблюдения до 3-х лет содержание АКТГ составило  $87,1 \pm 6,17$  нг/мл (+ 2,5 раза по отношению к контролю) и после 3-х лет

после травмы –  $30,4 \pm 2,23$  нг/мл, что достоверно не отличалось от контрольных значений, но в 2,9 раза было ниже аналогичного показателя в группе пациентов, с катамнезом до 3-х лет после травмы. При тяжелой форме ДАГС у больных с катамнезом заболевания до 3-х лет отмечалось снижение уровня АКТГ в сыворотке крови до  $18,4 \pm 1,59$  нг/мл (–48% по отношению к контрольным значениям), а с катамнезом более 10-и лет – до  $12,5 \pm 1,11$  нг/мл, что было в 2,7 раза ниже контроля и на 48% – по сравнению со значением, определенном в группе сравнения ( $t = 6,94, p < 0,001$ ).

Данные о содержании кортизола в сыворотке крови у больных ДАГС различной степени тяжести представлены в табл. 2.

Таблица 2

Содержание кортизола в сыворотке крови у больных ДАГС различной степени тяжести в разные сроки катамнестического периода наблюдения (нмоль/л)

Степень тяжести	Катамнестический период до 3-х лет (M ± m)	Катамнестический период более 10 лет (M ± m)
Доноры	$431,2 \pm 27,9$	
Легкая	$623,4 \pm 42,2^*$	$492,3 \pm 43,8$ »
Средняя	$733,6 \pm 56,4^*$	$334,1 \pm 26,2^*$ »
Тяжелая	$312,4 \pm 29,3^*$	$219,4 \pm 20,2^*$ »

Пр и м е ч а н и е : \* – обозначены величины, достоверно отличающиеся от контроля, " – обозначены величины, достоверно отличающиеся от значений в группе сравнения.

У пациентов контрольной группы содержание кортизола в сыворотке крови составило  $431,2 \pm 27,9$  нмоль/л. При легкой форме ДАГС у больных с катамнезом заболевания до 3-х лет отмечалось повышение изучаемого показателя на 69% и составило  $623,4 \pm 42,2$  нмоль/л, а в позднем периоде восстановления (катамнез более 10-ти лет) концентрация кортизола в сыворотке крови достоверно не отличалась от контрольного значения, но становилась в 2,1 раза ниже значений, зафиксированных у пациентов в группе сравнения. У больных со среднетяжелой формой ДАГС были обнаружены следующие результаты: в период наблюдения до 3-х лет содержание кортизола составило  $733,6 \pm 56,4$  нмоль/л (+ 69% по отношению к контролю), у пациентов с катамнезом ДАГС более 10 лет –  $334,1 \pm 26,2$  нмоль/л, что было достоверно (на 20%) ниже контрольного значения, а также в 2,1 раза аналогичного показателя в группе пациентов с катамнезом до 3-х лет после травмы ( $t = 4,39, p < 0,001$ ). При тяжелой форме ДАГС у больных с катамнезом заболевания до 3-х лет отмечалось снижение уровня кортизола в сыворотке крови до  $312,4 \pm 29,3$  нмоль/л (–26% по отношению к контрольному значению), а с катамнезом более 10-и лет – до

$219,4 \pm 20,2$  нмоль/л, что было на 49% ниже контроля и на 31% – по сравнению со значением, определенном в группе сравнения ( $t = 4,16, p < 0,001$ ). Данные о содержании иммунореактивного β-эндорфина в сыворотке крови у больных ДАГС различной степени тяжести представлены в табл. 3.

Содержание иммунореактивного β-эндорфина в сыворотке крови у пациентов контрольной группы составило  $42,1 \pm 3,27$  пг/мл. При легкой закрытой черепно-мозговой травме у больных с катамнезом заболевания до 3-х лет отмечалось повышение изучаемого показателя на 66% и составило  $69,2 \pm 5,71$  пг/мл, а в позднем периоде восстановления (катамнез более 10-ти лет) концентрация иммунореактивного β-эндорфина в сыворотке крови достоверно не отличалась от контрольного значения, но становилась на 31% ниже значения, зафиксированные у пациентов в группе сравнения. У больных со среднетяжелой ЗЧМТ были обнаружены следующие результаты: в период наблюдения до 3-х лет содержание иммунореактивного β-эндорфина составило  $54,3 \pm 4,11$  пг/мл (+ 30% по отношению к контролю), у пациентов с катамнезом ДАГС более 10 лет –  $32,4 \pm 3,11$  пг/мл, что было достоверно (на

24%) ниже контрольного значения, а также на 41% аналогичного показателя в группе пациентов с катамнезом до 3-х лет после травмы ( $t = 4,32$ ,  $p < 0,001$ ). При тяжелой форме ДАГС у больных с катамнезом заболевания до 3-х лет отмечалось снижение уровня иммунореактивного  $\beta$ -эндорфина

в сыворотке крови до  $31,3 \pm 2,39$  пг/мл ( $-26\%$  по отношению к контрольному значению), а с катамнезом более 10-и лет – до  $20,4 \pm 2,12$  пг/мл, что было на 52% ниже контроля и на 36% – по сравнению со значением, определенным в группе сравнения ( $t = 4,87$ ,  $p < 0,001$ ).

**Таблица 3**

Содержание иммунореактивного  $\beta$ -эндорфина в сыворотке крови у больных ДАГС различной степени тяжести в разные сроки катамнестического периода наблюдения (пг/мл)

Степень тяжести	Катамнестический период до 3-х лет (M $\pm$ m)	Катамнестический период более 10 лет (M $\pm$ m)
Доноры	42,1 $\pm$ 3,27	
Легкая	69,2 $\pm$ 5,71*	47,7 $\pm$ 3,34»
Средняя	54,3 $\pm$ 4,11*	32,4 $\pm$ 3,11*»
Тяжелая	31,3 $\pm$ 2,39*	20,4 $\pm$ 2,12*»

Примечание: \* – обозначены величины, достоверно отличающиеся от контроля, » – обозначены величины, достоверно отличающиеся от значений в группе сравнения.

**Заключение**

Установлено, что все клинические варианты течения отдаленного периода у больных деформирующим артрозом голеностопного сустава легкой и средней степени тяжести с катамнезом до 3-х лет характеризуются повышением активности стресс-реализующей (адренкортикотропный гормон и кортизол) и стресс-лимитирующей ( $\beta$ -эндорфин) систем организма, в то время как при тяжелой травме содержание гормонов существенно снижается; по мере нарастания сроков катамнестического наблюдения отмечается прогрессивное снижение активности стресс-реализующей и стресс-лимитирующей систем в зависимости от степени тяжести перенесенной травмы, что свидетельствует о дезорганизации нейроэндокринной системы.

**Список литературы**

1. Ильницкий А.Н., Кветной, И.М., Коновалов, С.С., Процаев, К.И. Профилактическая нейроиммуноэндокринология. – СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2008. – 346 с.
2. Кулагин В.К. Патологическая физиология травмы и шока. – Л.: Медицина, 1978. – 296 с.
3. Шанин Ю.Н. Патогенетические основы концепции травматической болезни. Сочетанные ранения и травмы / Ю.Н. Шанин, В.Ю. Шанин. – СПб.: ЭЛБИ. – 1996. – 26 с.
4. Bernard F. Incidence of adrenal insufficiency after severe traumatic brain injury varies according to definition used: clinical implication / F. Bernard, J. Outtrim, D.K. Menon, B.F. Matta // Br. J. Anaesth. – 2006. – Vol. 96. – № 1. – P. 72–76.
5. Greenberg M. Handbook of neurosurgery. Fourth edition. – Lakeland, Florida, 1997. – 964 p.
6. Krajnik M. Opioid and immune system: implications for clinical practice // Pol. Med. Paliat. – 2004. – Vol. 3. – № 2. – P. 139–164.
7. Raskin J.M. Gastrointestinal effects of non-steroidal antiinflammatory therapy / J.M. Raskin // Am. J. Med. – 1999. – Vol. 106, Suppl. – P. 3S–12S.
8. Riekkinen P. The role of beta endorphin and related peptides in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's

disease / P. Riekkinen, E.-L. Helkala, J. Jolkkonen et al. // Drug Devel. Res. – 2004. – Vol. 20. – Issue 4. – P. 445–451.

9. Stratmoen J. High incidence of hypopituitarism among traumatic brain injury patients // Neurology Today. – 2005. – Vol. 5. – № 3. – P. 84.

10. Zimmerman M. Physiological mechanisms of pain // Triangle. – 1981. – Vol. 20. – № 1/2. – P. 7–18.

**References**

1. Ilnitsky A.N., Kvetnoy, I.M., Kononov, S.S., Proshchayev, K.I. Preventive neuroimmunendocrinology. St. Petersburg. Prime EVROZNAK 2008. 346.
2. Kulagin V.K. Pathological physiology of trauma and shock. V.K. Kulagin. L.: Medicine, 1978. 296 p.
3. Shanin N. Pathogenetic basis of the concept of traumatic disease. Associated injuries and trauma. N. Shanin, V.Y. Shanin. St. Petersburg. ELBI. 1996. 26 p.
4. Bernard, F. Incidence of adrenal insufficiency after severe traumatic brain injury varies according to definition used: clinical implication / F. Bernard, J. Outtrim, D.K. Menon, B.F. Matta // Br. J. Anaesth. 2006. Vol. 96. no. 1. pp. 72–76.
5. Greenberg M. Handbook of neurosurgery. Fourth edition. Lakeland, Florida, 1997. 964 p.
6. Krajnik M. Opioid and immune system: implications for clinical practice // Pol. Med. Paliat. 2004. Vol. 3. no. 2. pp. 139–164.
7. Raskin J.M. Gastrointestinal effects of non-steroidal antiinflammatory therapy // Am. J. Med. 1999. Vol. 106, Suppl. pp. 3P–12P.
8. Riekkinen P. The role of beta endorphin and related peptides in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease / P. Riekkinen, E.-L. Helkala, J. Jolkkonen et al. // Drug Devel. Res. 2004. Vol. 20. Issue 4. pp. 445–451.
9. Stratmoen J. High incidence of hypopituitarism among traumatic brain injury patients // Neurology Today. 2005. Vol. 5. no. 3. pp. 84.
10. Zimmerman M. Physiological mechanisms of pain // Triangle. 1981. Vol. 20. no. 1/2. pp. 7–18.

**Рецензенты:**

Дергунов А.В., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии, ВМедА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург;  
 Белов В.Г., д.м.н., профессор кафедры психиатрии ВМедА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург.  
 Работа поступила в редакцию 15.01.2014.