

Статья поступила в редакцию 6.11.2018 г.

Борщикова Т.И., Епифанцева Н.Н., Лызлов А.Н., Кан С.Л., Додонов М.В.
НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
Новокузнецкий перинатальный центр,
г. Новокузнецк, Россия

ДИНАМИКА СПЕКТРА СРЕДНЕМОЛЕКУЛЯРНЫХ ПЕПТИДОВ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Предмет исследования. Обследованы 66 больных с изолированной тяжелой черепно-мозговой травмой в остром периоде заболевания. Выделены две группы: 1-я – 35 больных (53 %), у которых не отмечено гнойно-воспалительных осложнений, 2-я группа – 31 пациент (47 %), у которых развивались гнойно-воспалительные осложнения в среднем на $7,7 \pm 2,8$ сутки после травмы.

Цель исследования – изучить динамику средномолекулярных пептидов сыворотки крови, эритроцитов и мочи, оценить их взаимосвязь с функциональной способностью почек в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы.

Методы исследования. Определяли спектр средномолекулярных пептидов сыворотки крови, эритроцитов и мочи с помощью метода Малаховой М.Я. и Габриэлян Н.И. (1985). Для оценки выделительной функции почек рассчитывали клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта, вычисляли индекс синдрома эндогенной интоксикации и клиренс средномолекулярных пептидов.

Основные результаты. Динамика средномолекулярных пептидов в сыворотке крови имела двухволновый характер, сразу после травмы была обусловлена продуктами деструкции поврежденных и ишемизированных тканей головного мозга, «вторая волна» их повышения была связана с развитием гнойно-воспалительных осложнений.

Область применения. Отделения анестезиологии-реанимации, отделения нейрохирургии.

Выводы. С целью оценки синдрома эндогенной интоксикации при тяжелой черепно-мозговой травме в комплекс обследования целесообразно включать определение средномолекулярных пептидов сыворотки крови, эритроцитов и мочи.

Ключевые слова: тяжелая черепно-мозговая травма; синдром эндогенной интоксикации; средномолекулярные пептиды; гнойно-воспалительные осложнения.

Borshchikova T.I., Epifantseva N.N., Lyzlov A.N., Kan S.L., Dodonov M.V.

Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors,
Novokuznetsk Perinatal Center, Novokuznetsk, Russia

DYNAMICS OF THE SPECTRUM OF THE MEDIUM-MOLECULAR PEPTIDES IN SEVERE TRAUMATIC BRAIN INJURY

Objective. The study included 66 patients with isolated severe traumatic brain injury in the acute period of the disease. Two groups were singled: the 1st group included 35 patients (53 %) who did not have inflammatory complications, the second group had 31 (47 %) people who developed inflammatory complications on the $7,7 \pm 2,8$ days after injury.

In the study analyzed of the dynamics of medium-molecular peptides in blood serum, erythrocytes and urine and evaluate the relationship levels of the medium-molecular peptides with the functional ability of the kidneys in the acute period of the severe craniocerebral trauma.

Methods. In patients with severe traumatic brain injury measured the spectrum of the medium-molecular peptides in blood serum, erythrocytes and urine through method of the M.Ya. Malakhova and N.I. Gabrielian (1985). Excretory function of the kidneys calculated by the clearance of the creatinine (the formula of Cockcroft-Gault), the index of the syndrome of the endogenous intoxication and the clearance of the medium-molecular peptides.

Results. The dynamics of medium-molecular peptides in the blood serum had a two-wave character, immediately after the injury it was caused by the products of destruction of damaged and ischemic brains tissues, and the «second wave» of the increase is associated with the formation of inflammatory complications.

Conclusions. In order to assess the level of intoxication in patients with severe traumatic brain injury, it is advisable to include the levels of the medium-molecular peptides in blood serum, erythrocytes and urine into the complex tests of endogenous intoxication.

Key words: severe traumatic brain injury; syndrome of endogenous intoxication; medium-molecular peptides; inflammatory complications.

Развитие синдрома эндогенной интоксикации при тяжелой черепно-мозговой травме (ТЧМТ) обуславливают деструктивные процессы в поврежденной ткани мозга, нарушение процессов регуляции физиологической детоксикации, развитие системно-

го протеолиза и присоединение бактериальной токсемии.

Универсальным маркером эндогенной интоксикации принято считать средномолекулярные пептиды (СМП), так как они обладают высокой биологической активностью и нейротоксической функцией, угнетают процессы биосинтеза белка, способны подавлять активность ряда ферментов, разобщать процессы окисления и фосфорилирования, вносить свой вклад в развитие вторичной иммуносупрессии [1]. Эти вещества являются физиологически активными молекулами с токсическими свойствами. По молекулярной

Корреспонденцию адресовать:

БОРЩИКОВА Тамара Ивановна,
654041, г. Новокузнецк, ул. Сеченова, д. 26,
ГАУЗ КО Новокузнецкий перинатальный центр.
Тел.: 8 (3843) 324-951; +7-905-961-97-37.
E-mail: tamara.borshchikova@mail.ru

массе они занимают промежуточное положение между белками и аминокислотами. Водорастворимые молекулы средномолекулярной массы подразделяют на небольшие соединения с низким молекулярным весом < 500 дальтон (Да) и средним молекулярным весом 500-12000 Да [1]. При критических состояниях в результате катаболизма белков образуются эндотоксины с молекулярной массой от 500 до 2000 Да [2]. В норме 95 % СМП удаляются из организма почками путем клубочковой фильтрации. В поисковой системе PubMed, представляющей наиболее вместительную научную базу, на сегодняшний день нет информации о динамике СМП в секторах организма «сыворотка крови – мембрана эритроцитов – моча» при ТЧМТ.

Цель работы – изучить динамику средномолекулярных пептидов сыворотки крови, эритроцитов и мочи, оценить их взаимосвязь с функциональной способностью почек в остром периоде ТЧМТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 66 пациентов с изолированной ТЧМТ, мужчин – 59 (90,4 %), женщин – 7 (10,6 %). Наличие сахарного диабета, декомпенсированных заболеваний сердца, онкологических заболеваний – составляли критерии исключения из исследования. У 36 пациентов травма была закрытой и у 30 пострадавших – открытой. В структуре внутричерепных повреждений преобладали субдуральные – 30 (45,5 %), внутримозговые – 15 (22,7 %) и эпидуральные – 4 (6,1 %) гематомы. Тяжелый ушиб головного мозга без образования внутричерепных гематом отмечен у 17 (25,7 %) пострадавших.

Выделены 2-е группы пациентов: 1-я группа включала 35 (53 %) пострадавших, у которых в посттравматическом периоде не отмечено развития гнойно-воспалительных осложнений (ГВО), 2-я группа включала 31 (47 %) пациента, у которых развивались ГВО в среднем на $7,7 \pm 2,8$ сутки после травмы. Возраст пациентов в первой группе ($\bar{X} \pm \sigma$) был $41,5 \pm 12,7$ лет, во второй группе – $42,3 \pm 13,2$ лет.

В структуре ГВО пневмонии и гнойные бронхиты составили 80,7 % (25 случаев). Менингиты или менингоэнцефалиты диагностированы у 2 пострадавших (6,5 %), пневмонии в сочетании с инфекцией мочевыводящих путей – у 3 пациентов (9,6 %), инфицированные пролежни третьей степени – у 1 пострадавшего (3,2 %). Для оценки степени нарушения сознания использовали шкалу ком Глазго (ШКГ). На

момент поступления ШКГ не имела различий в группах 1 и 2 – $7,9 \pm 2,2$ и $6,9 \pm 2,3$ баллов, соответственно.

В 74 % случаев пострадавшим проводились оперативные вмешательства: декомпрессивная костнопластическая трепанация черепа, удаление внутричерепных гематом, очагов разможнения мозга, дренирование желудочков мозга. У пациентов с ушибом головного мозга комплекс проводимого лечения включал проведение протезирования функции дыхания согласно концепции безопасной искусственной вентиляции легких; лечение отека головного мозга; проведение нейропротективной терапии; применение антибиотиков широкого спектра действия и нутритивной поддержки.

На 1, 3, 7, 14-е сутки после травмы у пациентов определяли спектр средномолекулярных пептидов сыворотки смешанной венозной крови, эритроцитов и мочи (метод М.Я. Малаховой и Н.И. Габриэлян, 1985) [3]. Наряду с рутинными биохимическими показателями мочевины и креатинина сыворотки крови, для оценки выделительной функции почек применяли расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта: $C_{cr} = (140 - \text{возраст, годы}) \times \text{вес (кг)} / (\text{креатинин в ммоль/л}) \times 814$, для женщин полученное значение умножается на 0,85 [4]. Вычисляли индекс синдрома эндогенной интоксикации ($I_{СМП}$) по формуле: $I_{СМП} = \text{СМП сыворотки крови} \times \text{СМП эритроцитов} / \text{СМП мочи}$, где показатель СМП представлял собой сумму экстинций средномолекулярных молекул при длинах волн (λ) 254 и 290 нм в каждом изучаемом компартменте [5]. Клиренс СМП ($K_{СМП}$) определяли по формуле: $K_{СМП} = \text{СМП мочи} \times \text{объем мочи (мл/мин)} / \text{СМП сыворотки крови}$ [6]. Контрольную группу составили 24 здоровых добровольца, средний возраст $42,7 \pm 12,0$ лет.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программы «Statistica-6». Для изучаемых показателей рассчитывали средние арифметические значения, стандартную ошибку среднего значения ($\bar{X} \pm m$), критерий Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Для графического изображения динамики СМП вычисляли их относительные значения при длинах волн 254 нм и 290 нм. Для оценки взаимосвязи между показателями использовали корреляционный анализ Спирмана.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рисунках 1 и 2 представлена динамика относительных значений спектра СМП в сыворотке кро-

Сведения об авторах:

БОРЩИКОВА Тамара Ивановна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра анестезиологии и реаниматологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: tamara.borshchikova@mail.ru

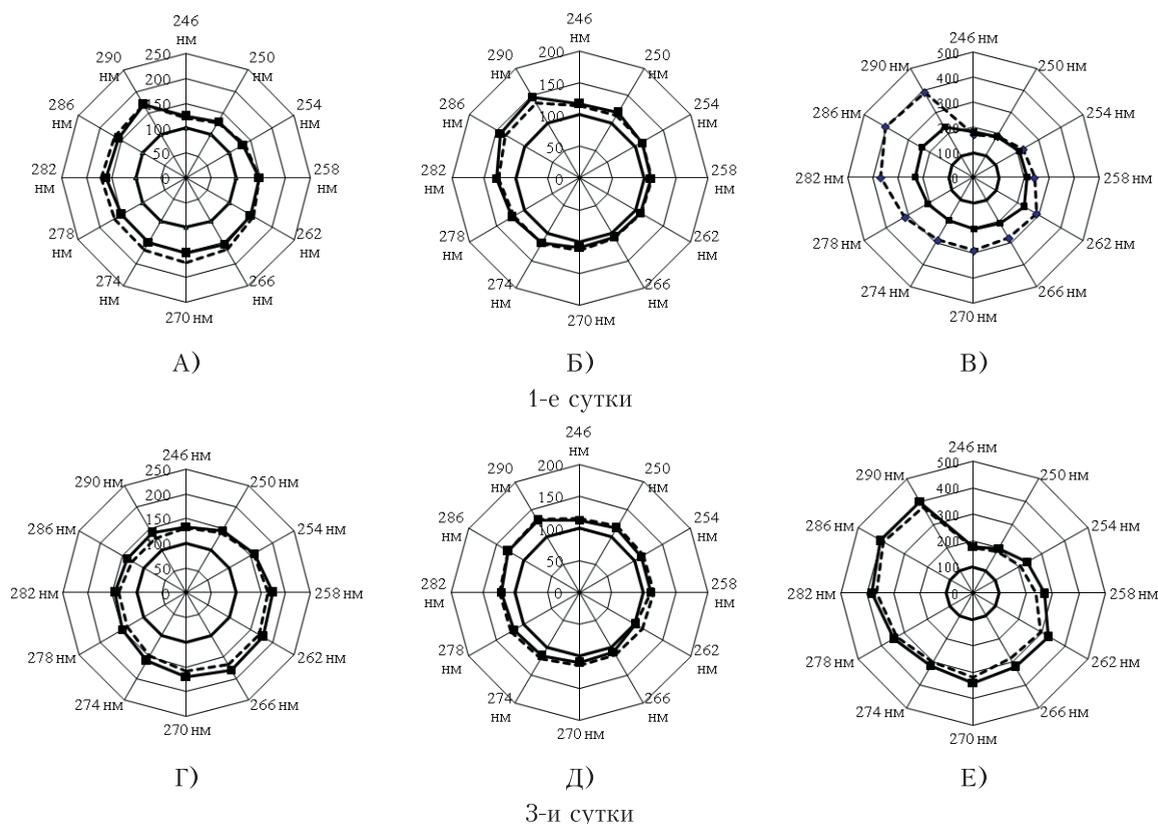
ЕПИФАНЦЕВА Наталья Николаевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра клинической лабораторной диагностики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: n.epifanceva@gm-clinic

ЛЫЗЛОВ Андрей Николаевич, зав. отделением анестезиологии-реанимации, ГАУЗ КО НПЦ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: lizlov.andrej@yandex.ru

КАН Сергей Людовикович, доктор мед. наук, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: kansergey1980@mail.ru

ДОДОНОВ Максим Владимирович, канд. биол. наук, доцент, кафедра патологической анатомии, ФГБОУ ВО КемГУ, г. Кемерово, Россия.

Рисунок 1
Динамика относительных величин среднемoleкулярных пептидов
на 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода при тяжелой черепно-мозговой травме
Picture 1
Dynamics of the relatives values of the medium-molecular peptides
on the 1st and 3rd day after the severe traumatic brain injury



Примечание (Note): А, Г – динамика СМП в сыворотке крови (dynamics of SMP in serum);
Б, Д – динамика СМП на эритроцитах (dynamics of SMP on erythrocytes);
В, Е – динамика СМП в моче (the dynamics of the SMP in the urine);
—■— пациенты с гнойно-воспалительными осложнениями (patients with purulent-inflammatory complications);
---◆--- пациенты без гнойно-воспалительных осложнений (patients without purulent-inflammatory complications).

ви, на эритроцитах и в моче. В 1-е сутки СМП сыворотки крови при всех длинах волн достоверно превышали контрольные значения в 1,3-1,8 раза в группах сравнения ($p < 0,05$). При этом максимальные различия СМП в группах 1 и 2 в сравнении с контрольной группой выявлены не на традиционно используемых длинах волн 254 нм и 282 нм (более чем в 1,3-1,4 раза, $p < 0,05$), а на длинах волн 262-290 нм,

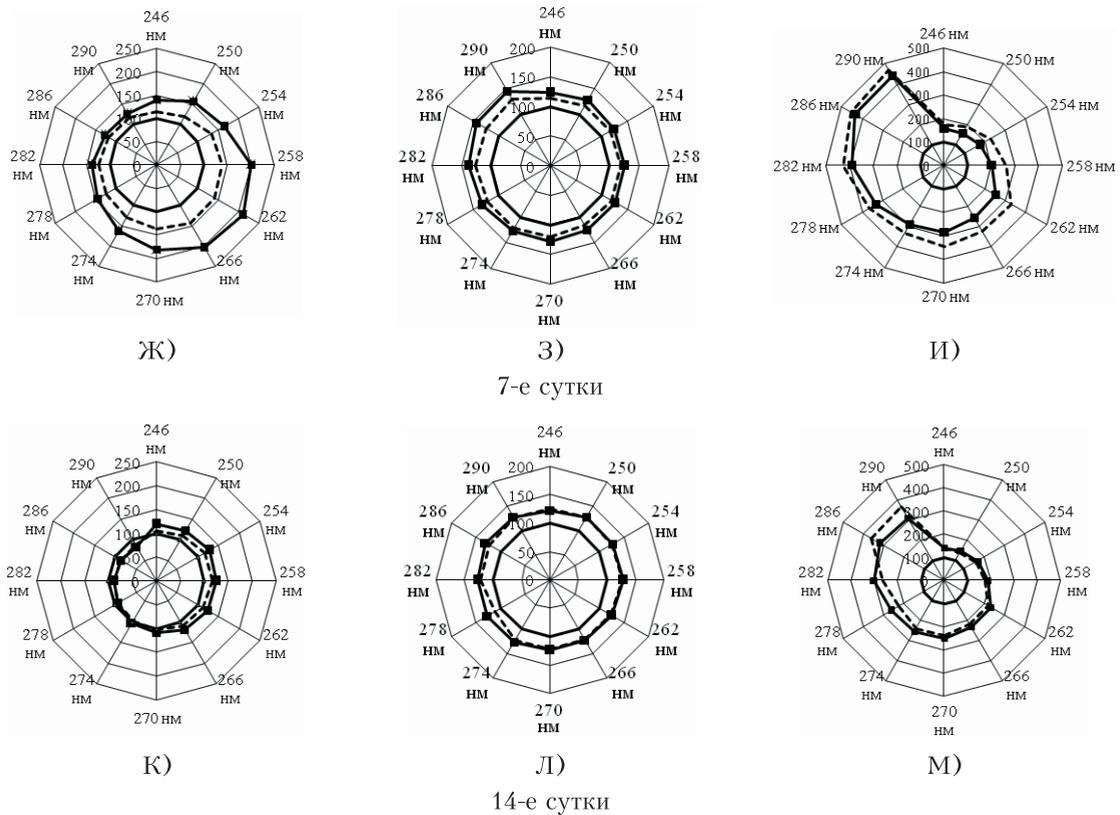
превышая значения контрольной группы в 1,7 раза ($p < 0,05$). Абсолютные значения СМП при $\lambda = 282$ нм в 1 и 2 группах составили $0,351 \pm 0,023$ условных единиц (у.е.) оптической плотности ($p < 0,001$ к контрольной группе) и $0,330 \pm 0,043$ у.е. ($p < 0,001$ к контрольной группе). Значение показателя в контрольной группе для этой длины волны было $0,205 \pm$

Information about authors:

BORSHCHIKOVA Tamara Ivanovna, candidate of medical sciences, assistant, chair of anesthesiology and intensive-care medicine, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia. E-mail: tamara.borshchikova@mail.ru
EPIFANTSEVA Natalya Nikolaevna, candidate of medical sciences, assistant, chair for clinical laboratory diagnostics, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia. E-mail: n.epifanceva@gm-clinic
LYZLOV Andrei Nikolaevich, head department of anaesthesiology-resuscitation, Novokuznetsk Perinatal Center, Novokuznetsk, Russia. E-mail: lizlov.andrej@yandex.ru
KAN Sergey Lyudovikovich, doctor of medical sciences, head of the chair of anesthesiology and intensive-care medicine, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine, Novokuznetsk, Russia. E-mail: kansergey1980@mail.ru
DODONOV Maxim Vladimirovich, candidate of biological sciences, docent, chair of pathological anatomy, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia.

Рисунок 2
Динамика относительных величин среднемoleкулярных пептидов
на 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода при тяжелой черепно-мозговой травме
Picture 2

Dynamics of the relatives values of the medium-molecular peptides
on the 7 and 14 days after the severe traumatic brain injury



Примечание (Note): Ж, К - динамика СМП в сыворотке крови (dynamics of SMP in serum);

З, Л - динамика СМП на эритроцитах (dynamics of SMP on erythrocytes);

И, М - динамика СМП в моче (the dynamics of the SMP in the urine);

—■— пациенты с гнойно-воспалительными осложнениями (patients with purulent-inflammatory complications);

---◆--- пациенты без гнойно-воспалительных осложнений (patients without purulent-inflammatory complications).

0,015 у.е. При $\lambda = 290$ нм абсолютные значения СМП сыворотки крови в группах сравнения были $0,296 \pm 0,023$ у.е. ($p < 0,001$ к контрольной группе) и $0,297 \pm 0,031$ у.е. ($p < 0,001$ к контрольной группе), при уровне показателя в группе контроля — $0,175 \pm 0,016$ у.е.

На 3-и сутки в группах 1 и 2 отмечено смещение максимума кривой экстинции СМП в направлении длин волн 254-278 нм, с увеличением значений в 1,6 раза в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). На 7-е сутки во 2 группе отмечалось отчетливое повышение СМП, превышающее значения контрольной группы в 1,5-2,0 раза при $\lambda = 250-278$ нм, с максимумом повышения в 1,7-2,1 раза при традиционно описываемых для гнойно-воспалительных процессов длинах волн 254-262 нм. Абсолютные значения СМП при $\lambda = 254$ нм в группах 1 и 2 составили $0,322 \pm 0,030$ у.е. ($p < 0,05$ к контрольной группе) и $0,313 \pm 0,032$ у.е. ($p < 0,05$ к контрольной группе) при значении показателя в группе контроля $0,235 \pm 0,009$ у.е. При длине волны $\lambda = 262$ нм абсолютные

значения СМП сыворотки крови в группах сравнения были $0,295 \pm 0,016$ у.е. ($p < 0,001$ к контрольной группе) и $0,257 \pm 0,032$ у.е. ($p < 0,001$ к контрольной группе), при норме $0,170 \pm 0,020$ у.е. На 14-е сутки сохранялось умеренное увеличение уровней СМП при длинах волн 254-282 нм во второй группе. В дальнейшем у пациентов 1-й группы происходило медленное снижение СМП сыворотки крови до нормы к 14-м суткам при всех длинах волн, во время как во 2-й группе значения СМП нормализовались в более поздние сроки.

В первые сутки посттравматического периода отмечена достоверная корреляционная взаимосвязь между ШКГ и уровнем СМП в моче при всех длинах волн 246-290 нм (ШКГ-СМП: $r = -0,76$ — $-0,68$ при $p < 0,05$), в сыворотке крови — только у пациентов 2 группы при длинах волн, традиционно описываемых для гнойно-воспалительных осложнений (ШКГ-СМП_{262нм}: $r = -0,76$ при $p < 0,05$ и ШКГ-СМП_{282нм}: $r = -0,70$ при $p < 0,05$). У этих больных на 7-е сутки достовер-

ный коэффициент корреляции между ШКГ и СМП был выявлен в большем диапазоне длин волн – 246-266 нм ($r = -0,70 - -0,66$ при $p < 0,05$).

Таким образом, выявлена следующая закономерность динамики СМП при ТЧМТ: на 7-е сутки снижалось количество пептидов, определяемых при длинах волн 282-290 нм, но при развитии гнойно-воспалительных осложнений отмечалось увеличение токсических субстанций в 1,3-1,4 раза при длинах волн 250-282 нм ($p < 0,05$).

Изучение СМП на мембранах эритроцитов в 1-е сутки выявило наибольшие их значения в обеих группах в спектральном диапазоне длин волн от 278 нм до 290 нм (при $p < 0,05$ к контрольной группе). На 3-и сутки это повышение сохранялось с максимумом значений в указанном диапазоне волн. Абсолютные значения СМП при $\lambda = 278$ нм в группах 1 и 2 составили $0,368 \pm 0,011$ у.е. ($p < 0,05$ к контрольной группе) и $0,381 \pm 0,024$ у.е. ($p < 0,05$ к контрольной группе). Значение показателя в контрольной группе для $\lambda = 278$ нм было равным $0,310 \pm 0,010$ у.е.

При длине волны 290 нм абсолютные значения СМП сыворотки крови в группах сравнения были $0,178 \pm 0,009$ у.е. ($p < 0,05$ к контрольной группе) и $0,193 \pm 0,017$ у.е. ($p < 0,001$ к контрольной группе) при уровне в контрольной группе для этой длины волн $0,130 \pm 0,007$ у.е. На 7-е сутки происходило увеличение в 1,3-1,5 раза эритроцитарных пептидов спектра $\lambda = 258-290$ нм во 2 группе (при $p < 0,05$ к контрольной группе). На 14-е сутки уровень эритроцитарных СМП в группах сравнения не отличался и был выше значений контрольной группы в среднем в 1,2-1,3 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, в посттравматическом периоде с 1-х по 14-е сутки выявлена «нагруженность» мембраны эритроцитов молекулами СМП, что объясняло высокий уровень корреляции СМП со скоростью оседания эритроцитов ($r = 0,71-0,65$, при $p < 0,05$). По нашему мнению, повышение СМП в сыворотке крови и на эритроцитах характеризовало накопление токсических веществ, обуславливающих синдром эндогенной интоксикации при ТЧМТ. При этом в первые сутки уровень СМП был обусловлен продуктами деструкции поврежденных и ишемизированных тканей головы, вторая волна его повышения была связана с присоединением гнойно-воспалительных осложнений.

Изучение динамики выведения токсических субстанций почками выявило, что в 1-е сутки после травмы в 1-й группе пациентов уровень экскреции СМП превышал значения показателя во 2-й группе в 1,4-1,7 раза при $\lambda = 266-290$ нм. На 3-и сутки эти различия нивелировались, секреция средних молекул была выше в 2-4 раза в обеих группах в сравнении с контрольными показателями с максимумом их повышения на длинах волн 278-290 нм. На 7-е сутки экскреция СМП при $\lambda = 262-290$ нм достоверно превышала значения нормы в 1,5-3,6 раза в обеих группах.

Следствием преобладания в посттравматическом периоде катаболических процессов над анаболическими явилось изменение концентрации промежуточ-

ных производных протеинового метаболизма, в частности мочевины (табл.). Мочевина была достоверно выше нормы с 7-х по 14-е сутки у пациентов 2-й группы ($p < 0,01$). Креатинин в группах сравнения был выше нормы на 1-3 сутки и далее на 7-14-е сутки во второй группе ($p < 0,05$). При этом уровень клиренса креатинина не имел достоверного снижения в обеих группах весь период исследования. Но нужно отметить, что пациентам в это время проводилась инфузионная терапия наряду с введением мочегонных препаратов, применяемых с целью лечения отека головного мозга. На этом фоне клиренс СМП с 3-х суток до конца исследования был выше уровня показателя в контрольной группе. При этом индекс СМП достоверно снижался, отражая сохранность фильтрационной способности почек для молекул средней массы. Но у пациентов 2-й группы с 7-х по 14-е сутки отмечено достоверное повышение индекса СМП, что указывало на накопление токсических субстанций в период развития гнойно-воспалительных осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

При критических состояниях состав токсических субстанций различается в зависимости от характера патологического процесса [7]. При ТЧМТ токсические субстанции поступают в кровоток из очагов повреждения головного мозга, а также формируются в результате оксидативного стресса и активации процессов протеолиза [3, 9]. При этом молекулы средней массы действуют как вторичные эндотоксины, внося свой вклад в повреждение мембран клеток [2].

Природа СМП до сих пор не изучена, не идентифицированы соединения, обуславливающие оптическую плотность раствора, измеряемого методом спектрофотометрии. Понятие «среднемолекулярные пептиды» отражает тот факт, что в растворе присутствуют неидентифицированные вещества различной химической природы (пептиды, нуклеотиды, продукты углеводного, липидного, азотистого обмена), характеризующиеся одним общим свойством – молекулярной массой до 12000 Да. Среди этой группы веществ определяют биологические молекулы мочевины, креатинина, продуктов протеолиза распада клеток и другие [1]. Литературные данные свидетельствуют о том, что область поглощения $\lambda = 280$ нм спектрофотометрии сопряжена с наличием триптофана, тирозина и фенилаланина [10]. Установлено, что интенсивность полосы поглощения каждого данного белка вблизи 275-280 нм зависит от количества в нем хромофорных групп, содержащих π -электроны. При этом, чем длиннее система сопряженных двойных связей в молекуле, тем при большей длине волны располагает она максимум поглощения света [10].

При ТЧМТ были отмечены особенности динамики СМП в биологических средах «кровь – эритроцит – моча». При анализе спектрограмм в 1-3 сутки увеличение СМП при длинах волн 262-290 нм отражало поступление СМП из очага повреждения головного мозга. Максимум увеличения площади спектрог-

Таблица
Динамика показателей мочевины, креатинина сыворотки крови, расчетных показателей интоксикации и выделительной функции почек при тяжелой черепно-мозговой травме ($\bar{X} \pm m$)

Table
Dynamics of indicators of urea, serum creatinine, calculated indicators of intoxication and excretory function of the kidneys in severe traumatic brain injury ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Контрольная группа	Группа	Значение показателя на этапах исследования, день лечения					
			1-й день	3-й день	5-й день	7-й день	10-й день	14-й день
Мочевина, ммоль/л	5,2±0,35	1-я (n=35)	5,29 ± 0,39	6,90 ± 1,42	6,23 ± 0,91	6,90 ± 0,18 ^{2*}	6,07 ± 0,4	4,85 ± 0,52
		2-я (n=31)	6,11 ± 0,35	5,94 ± 0,62	6,30 ± 0,44	7,80 ± 0,40 ^{2*}	7,83 ± 0,44 ^{2**}	10,65 ± 2,60 ^{2**}
Креатинин, ммоль/л	0,07±0,01	1-я (n=35)	0,12 ± 0,01 ^{2*}	0,13 ± 0,16 ^{2*}	0,07 ± 0,02	0,09 ± 0,02	0,09 ± 0,01	0,08 ± 0,01
		2-я (n=31)	0,11 ± 0,02 [*]	0,12 ± 0,01 [*]	0,09 ± 0,01	0,11 ± 0,01 [*]	0,12 ± 0,01 ^{2**}	0,13 ± 0,02 ^{2**}
C _{cr} , мл/мин/м ²	103,2±10,5	1-я (n=35)	85,81 ± 12,76	94,01 ± 9,68	82,92 ± 13,76	101,92 ± 20,36	111,28 ± 6,02	105,65 ± 16,51
		2-я (n=31)	115,86 ± 28,24	93,18 ± 4,38	108,03 ± 5,38	91,26 ± 4,49	85,02 ± 10,05 [*]	84,51 ± 12,05
K _{СМП} , мл/мин	2,0±0,2	1-я (n=35)	1,38 ± 0,35	3,53 ± 0,53 ^{2*}	4,5 ± 0,90 ^{2*}	4,15 ± 1,00 [*]	4,01 ± 0,46 ^{2**}	3,62 ± 0,26 ^{2**}
		2-я (n=31)	1,41 ± 0,32	3,15 ± 0,50 [*]	3,41 ± 0,30 ^{4**}	3,43 ± 0,40 [*]	4,21 ± 0,59 ^{3**}	4,03 ± 0,94 [*]
I _{СМП} , ед	2,10±0,23	1-я (n=35)	1,60 ± 0,26	1,50 ± 0,22	1,20 ± 0,14 ^{4**}	1,32 ± 0,20 [*]	1,53 ± 0,21	1,44 ± 0,30
		2-я (n=31)	2,88 ± 0,40 [*]	1,83 ± 0,37	1,70 ± 0,38	2,58 ± 0,17 [*]	3,28 ± 0,17 ^{4**}	3,62 ± 0,26 ^{4**}

Примечание: C_{cr} - клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта; I_{СМП}, ед - индекс среднемолекулярных пептидов; K_{СМП}, мл/мин - клиренс среднемолекулярных пептидов; * - различия достоверны в сравнении с контрольной группой, p < 0,05; ^{2*} - различия достоверны в сравнении с контрольной группой, p < 0,02; ^{3*} - различия достоверны в сравнении с контрольной группой, p < 0,01; ^{4**} - различия достоверны в сравнении с контрольной группой, p < 0,001; ^{*} - различия достоверны в сравнении между показателями в 1-й и 2-й группах, p < 0,05.

Note: C_{cr} - creatinine clearance according to Cockcroft-Gault formula; I_{СМП}, unit - index of medium molecular peptides; K_{СМП}, ml/min - clearance of medium molecular peptides; * - the differences are significant compared with the control group, p < 0.05; ^{2*} - the differences are significant compared with the control group, p < 0.02; ^{3*} - differences are significant in comparison with the control group, p < 0.01; ^{4**} - the differences are significant compared with the control group, p < 0.001; ^{*} - the differences are significant in comparison between the indicators in the 1st and 2nd groups, p < 0.05.

раммы у пациентов с ТЧМТ при $\lambda = 250-278$ нм на 7-е сутки связан с накоплением токсических субстанций липидной природы, ароматических хромофоров и нуклеиновых кислот в результате некроза клеток и катаболизма белков [2]. Другими словами, увеличение показателя СМП при данных длинах 250-278 нм при формировании ГВО у пациентов с ТЧМТ отражало накопление токсических субстанций меньшей молекулярной массы, образующихся в результате активации процессов протеолиза.

В посттравматическом периоде «нагруженность» эритроцитов пептидами была максимальной при $\lambda = 290$ нм. На 7-е сутки отмечено насыщение мембраны эритроцитов всем исследуемым спектром пептидов. Полнота насыщения мембраны эритроцитов отражала выраженность синдрома эндогенной интоксикации при ТЧМТ и имела высокие значения независимо от уровня экскреции СМП почками. Содержание в крови СМП зависело не только от скорости образования токсинов, но и от адекватности выделительной способности почек [1, 7]. Другими словами, при ТЧМТ система выделения не справлялась с накоплением токсических субстанций. Известно, что при критических состояниях нарушение баланса «образования и выделения» токсических веществ способствует появлению клинических признаков синдрома полиорганной недостаточности [6, 8].

При различных заболеваниях у пациентов с выраженной эндогенной интоксикацией увеличение СМП в моче в 3-10 раз по сравнению с нормой указывает на сохраненную функцию почек [11]. Изучение содержания СМП в моче при ТЧМТ показало увеличение их фильтрации почками в 3-4 раза. Клиренс

креатинина и клиренс СМП указывали на сохранность выделительной функции почек в отношении этой группы веществ. Предел пропускания веществ для нефрона — вещества с молекулярной массой не более 70 кДа, их удаление происходит путем экскреции [8]. Влияние самой травмы на выделительную функцию почек в условиях проводимой инфузионной терапии не приводило к ограничению экскреции токсических продуктов метаболизма. То есть, накопление СМП в сыворотке крови при сохранной функции почек было следствием повышенного образования нефизиологических метаболитов [4, 6]. Показатель клиренса СМП оставался высоким на протяжении всего периода исследования, что являлось основанием назначения детоксикационных мероприятий в комплексной терапии ТЧМТ. Индекс СМП позволял оценить метаболический компенсаторный потенциал естественных детоксикационных систем организма и свидетельствовал о смещении баланса между образованием и элиминацией токсичных метаболитов. Повышение этого коэффициента при ТЧМТ свидетельствовало о прогрессировании эндогенной интоксикации в посттравматическом периоде.

ВЫВОДЫ

Эндогенная интоксикация при ТЧМТ является динамическим патологическим процессом, характеризующимся накоплением СМП в сыворотке крови и на эритроцитах, и сопровождается повышенным уровнем их элиминации почками.

Изменение спектрограммы среднемолекулярных пептидов при ТЧМТ свидетельствовало о тяжести

патологического процесса и наличии гнойно-воспалительных осложнений. Выявленная динамика среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови имела двухволновый характер. Сразу после травмы отмечалось превалирование токсических веществ, определяемых при длинах волн 262-290 нм, что может быть обусловлено наличием продуктов деструкции поврежденных и ишемизированных тканей головного мозга в кровотоке. «Вторая волна» их повышения при длинах волны 250-278 нм на второй неделе заболевания сопровождалась развитием гнойно-воспалительных осложнений.

Выявленное нарушение соотношения «накопле-

ние — выведение» токсических субстанций в сторону превалирования образования токсических молекул указывает на целесообразность более глубокого изучения молекулярных механизмов эндогенной интоксикации с целью определения оптимальных сроков применения методов экстракорпоральной детоксикации при ТЧМТ.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilys A, Baurmeister U, Brunet P et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.* 2003; 63(5): 1934-1943.
2. Abramov TA. Endogenous intoxication and its correction by the method of plasmapheresis in neurosurgical patients in critical states: Cand. med. sci. abstracts diss. Moscow, 2004. 26 p. Russian (Абрамов Т.А. Эндогенная интоксикация и ее коррекция методом плазмафереза у нейрохирургических больных в критических состояниях: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2004. 26 с.)
3. Gabrielyan NI. Average molecules and the level of endogenous intoxication in resuscitation patients. *Anesthesiology and resuscitation.* 1985; 1: 36-38. Russian (Габриэлян Н.И. Средние молекулы и уровень эндогенной интоксикации у реанимационных больных //Анестезиология и реаниматология. 1985. № 1. С. 36-38.)
4. Wander A. Physiology of the kidneys. St. Petersburg: Publishing House «Peter», 2000. 256 p. Russian (Вандер А. Физиология почек. СПб.: Изд-во «Питер», 2000. 256 с.)
5. Churyaev YuA, Shukevich LE, Mikhailovich YuA. On the possibility of evaluation and intensive therapy in the syndrome of endogenous intoxication in the abdominal sepsis. *Bulletin of intensive care.* 2003; 3: 45-47. Russian (Чурляев Ю.А., Шукевич Л.Е., Михайловичев Ю.А. К вопросу о возможности оценки и интенсивной терапии синдрома эндогенной интоксикации при абдоминальном сепсисе //Вестник интенсивной терапии. 2003. № 3. С. 45-47.)
6. Shutov AM, Prokaeva PA, Zheleznova SV. Evaluation of the detoxification function of the kidneys by the clearance of medium molecules. *Clinical laboratory diagnostics.* 1996; 6: 28-30. Russian (Шутов А.М., Прокаева П.А., Железнова С.В. Оценка детоксикационной функции почек по клиренсу средних молекул //Клиническая лабораторная диагностика. 1996. № 6. С. 28-30.)
7. Kuznetsov PL, Borzunov VM. Endogenous intoxication syndrome in the pathogenesis of viral hepatitis. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2013; 4: 44-50. Russian (Кузнецов П.Л. Борзунов В.М. Синдром эндогенной интоксикации в патогенезе вирусного гепатита //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 4. С. 44-50.)
8. Sidelnikova VI, Chernitsky AE, Retsky MI. Endogenous intoxication and inflammation: the sequence of reactions and the information content of markers. *Agricultural Biology.* 2015; 50 (2): 152-161. Russian (Сидельникова В.И., Черницкий А.Е., Рецкий М.И. Эндогенная интоксикация и воспаление: последовательность реакций и информативность маркеров //Сельскохозяйственная биология. 2015. № 50(2). С. 152-161.)
9. Epifantseva NN, Borshchikova TI, Churlyayev Yu. A., Ratkin IK, Nikiforova NV, Klochkova-Abelians SA, Heringson LG The state of oxidant-antioxidant equilibrium in severe craniocerebral trauma. *General resuscitation.* 2010; VI(2): 30-33. Russian (Епифанцева Н.Н., Борщикова Т.И., Чурляев Ю.А., Раткин И.К., Никифорова Н.В., Клочкова-Абельянц С.А., Херингсон Л.Г. Состояние оксидантно-антиоксидантного равновесия при тяжелой черепно-мозговой травме //Общая реаниматология. 2010. № 4(2). С. 30-33.)
10. Kishkun AA Manual on laboratory methods of diagnosis. M., GEOTAR-Media, 2007. 800 p. Russian (Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М., ГЭОТАР-Медиа, 2007. 800 с.)
11. Nazarenko GI, Kishkun AA. Clinical evaluation of laboratory results. M.: Medicine, 2006. 544 p. Russian (Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина, 2006. 544 с.)

