

# ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ ПРИ ЛЕГОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

Н. Н. Епифанцева, Т. И. Борщикова, Ю. А. Чурляев,  
Д. Г. Данцигер, Н. В. Никифорова, Л. Г. Херингсон

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН (Филиал), Новокузнецк;  
МЛПУ «Городская клиническая больница № 1», Новокузнецк

## Endogenous Intoxication in Pulmonary Complications in Patients with Severe Brain Injury

N. N. Yepifantseva, T. I. Borshchikova, Yu. A. Churlyayev,  
D. G. Dantsiger, N. V. Nikiforova, L. G. Kheringson

Branch of the Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences  
City Hospital One, Novokuznetsk

**Цель исследования** — оценить динамику лабораторных маркеров синдрома эндогенной интоксикации в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и определить их прогностическую значимость при формировании пневмоний. **Материал и методы.** Обследовано 66 больных с изолированной тяжелой черепно-мозговой травмой в острый период заболевания. Выделены 2-е группы: 1-я — 35 (53%) больных, у которых не отмечено пневмоний в остром периоде, 2-я группа — 31 (47%) человек, у которых развивались пневмонии в среднем на  $7,7 \pm 2,8$  сутки после травмы. Синдром эндогенной интоксикации оценивали с помощью скорости оседания эритроцитов, лейкоцитарного индекса интоксикации, спектра среднемoleкулярных пептидов сыворотки крови и эритроцитов, С3- и С4-компонентов системы комплемента, С-реактивного белка, растворимых фибрин-мономерных комплексов, диеновых конъюгатов, молочной кислоты, мочевины и креатинина. Исследованы иммунологические показатели: общее число лимфоцитов и содержание CD3+ лимфоцитов (маркер зрелых лимфоцитов) методом непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами. Контрольная группа — 24 здоровых человека. Статистическая обработка проведена программой «Statistica-6» с использованием критерия Стьюдента и коэффициента корреляции Пирсона. **Результаты.** Синдром эндогенной интоксикации сопровождается иммунологической недостаточностью и имеет двухволновый характер, сразу после травмы он обусловлен продуктами деструкции поврежденных и ишемизированных тканей головного мозга, а его «вторая волна» связана с формированием пневмоний к концу 1-й недели после травмы, когда наряду с токсемией бактериальной природы, значимым оказалось повышение продуктов протеолиза. Маркеры — предикторы развития пневмонии при ТЧМТ: повышение СОЭ более 40 мм/час на 3-и сутки и увеличение СОЭ более 50 мм/час и С3-компонента комплемента более 1,5 г/л на 5-е сутки. Ранние маркеры легочных осложнений: повышение на 7-е сутки среднемoleкулярных пептидов сыворотки крови свыше 0,3 единиц оптической плотности при 262 нм, увеличение С-реактивного белка более 100 мг/л и диеновых конъюгатов более 1,2 ммоль/л. Прогностически благоприятный признак течения пневмоний — увеличение С4-компонента комплемента более 0,4 г/л после 7-х суток и снижение ЛИИ менее 3 отн. ед. **Заключение.** Полученные результаты указывают на необходимость включения диагностических маркеров — среднемoleкулярных пептидов, С-реактивного белка и диеновых конъюгатов в комплексное обследование больных тяжелой черепно-мозговой травмой. **Ключевые слова:** тяжелая черепно-мозговая травма, синдром эндогенной интоксикации, С-реактивный белок, диеновые конъюгаты, среднемoleкулярные пептиды, пневмонии.

**Objective:** to evaluate changes in the laboratory markers of endogenous intoxication in acute severe brain injury (SBI) and to define their prognostic significance in the development of pneumonias. **Subjects and methods.** Sixty-six patients with isolated severe brain injury in the acute phase of the disease were examined and divided into two groups: 1) 35 (53%) patients who were not observed to have pneumonias in the acute period; 2) 31 (47%) who had developed pneumonia on an average of  $7.7 \pm 2.8$  days after injury. Endogenous intoxication was evaluated from the erythrocytic sedimentation rate (ESR), leukocytic indoxication index (LI), the spectrum of serum medium molecular-weight peptides and red blood cells, complements C3, C4, C-reactive protein, soluble fibrin monomer complexes, dienic conjugates, lactic acid, urea, and creatinine. Immunological parameters, such as the total count of lymphocytes and the level of CD3+ lymphocytes (a marker of mature lymphocytes), were studied by indirect monoclonal antibody immunofluorescence. A control group comprised 24 healthy individuals. The data were statistically processed by the Statistica-6 program, by applying Student's test, and Pearson's correlation coefficient. **Results.** Endogenous intoxication was found to be attended by immunodeficiency and to show two waves; just after injury it was caused by diseased and ischemic brain tissue destruction products and its second wave was associated with the development of pneumonias by the end of the first week after injury when an increase in proteolysis products along bacterial toxemia proved to be of significance. The markers, the predictors of pneumonia development in SBI, are increases in ESR up to more than 40 mm/hour on day 3, ESR up to more than 50 mm/hour, and in complement C3 levels up to more than 1.5 g/l on day 5. The early markers of

pulmonary complications are increases in serum medium molecular-weight peptide levels up to over 0.3 optical density units at 262 nm, in C-reactive protein up to more than 100 mg/l, and in dienic conjugates up to above 1.2 mmol/l on day 7. The good predictor of the course of pneumonia is an increase in complement C4 levels up to over 0.4 g/l after day 7 and a reduction in LII to less than 3 relative units. **Conclusion.** The findings show it necessary to include the diagnostic markers: medium molecular-weight peptides, C-reactive protein, and dienic conjugates into the comprehensive examination of patients with severe brain injury. **Key words:** severe brain injury, endogenous intoxication, C-reactive protein, dienic conjugates, medium molecular-weight peptides, pneumonias.

Последние годы характеризуются все возрастающим вниманием к эндогенной интоксикации (ЭИ), лежащему в основе тяжелых системных нарушений при различных заболеваниях. Синдром эндогенной интоксикации при тяжелых травматических повреждениях развивается на фоне других синдромов: синдрома системного воспалительного ответа (СВО), ДВС, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), вторичного иммунодефицитного состояния с присоединением гнойно-септических осложнений [1–3]. Развитие ЭИ при тяжелой черепно-мозговой травме (ТЧМТ) обуславливают деструктивные процессы в поврежденной ткани мозга, нарушение регуляции процессов физиологической детоксикации, системный протеолиз, бактериальная токсемия при присоединении инфекционных осложнений [4].

В структуре инфекционных осложнений при ТЧМТ доминируют пневмонии (32–60% случаев ТЧМТ), пик развития которых, по данным литературы, приходится на 3–5 сутки посттравматического периода [5, 6]. На сегодняшний день остаются противоречивыми сведения о диагностической и прогностической значимости лабораторных тестов для выявления ранних стадий вторичных пневмоний.

Цель работы — определить прогностическую значимость лабораторных маркеров ЭИ в остром периоде ТЧМТ и при формировании легочных инфекционных осложнений.

## Материалы и методы

. Обследовано 66 больных с ТЧМТ в возрасте 17 – 65 лет, средний возраст (35,5±12,1 лет). Мужчин было – 59 (90,4%), женщин – 7 (10,6%) человек. У 36 больных травма была закрытой и у 30 – открытой. В структуре внутричерепных повреждений преобладали субдуральные – 30 (45,5%), внутримозговые – 15 (22,7%) и эпидуральные – 4 (6,1%) гематомы. Тяжелый ушиб головного мозга отмечен у 17 (25,7%) пострадавших. Были выделены 2-е группы пациентов: 1-я группа – 35 (53%) больных без развития пневмонии в остром периоде ТЧМТ; 2-я группа – 31 (47%) больной, у которых развивались пневмонии в среднем на 7,7±2,8 сутки после травмы. В 1-е сутки после травмы у больных с ТЧМТ клиническая и рентгенологическая симптоматика поражения легких была характерной для ОРДС I-II степени у 27 (77,1%) и 28 (90,3%) больных в группах сравнения, на фоне проводимого лечения ОРДС не прогрессировал. В 1-е сутки у больных отмечены признаки респираторного или смешанного (респираторного и метаболического) компенсированного или субкомпенсированного ацидоза. Тяжесть травмы оценивали в соответствии с «Классификацией черепно-мозговой травмы», для оценки состояния сознания использовали шкалу ком Глазго (ШКГ) [7, 9]. В 1-е сутки по ШКГ (7,9±2,2 и 6,9±2,3 баллов, соответственно) и АРАСНЕ-II (15,7±6,2 и 19,6±4,0 баллов, соответственно) не выявлено значимых различий в группах сравнения. Критерием не включения в группы было наличие других травматических повреждений (сочетанная травма), массивных аспираций,

тяжелых инфекционных осложнений (менингиты, менингоэнцефалиты), наличие сахарного диабета, декомпенсированных заболеваний сердца и онкологических заболеваний. В 74,2% случаях больным проводились оперативные вмешательства: декомпрессивная костнопластическая трепанация черепа, удаление внутричерепных гематом, очагов размягчения мозга, дренирование желудочков мозга. Оперативные вмешательства выполняли в условиях эндотрахеального наркоза (нейролептанальгезия). Консервативное лечение проводили у пациентов с ушибом головного мозга. Комплекс лечения включал в себя общие мероприятия, направленные на искусственное поддержание функции жизненно важных органов и систем (дыхания, кровообращения, метаболизма) и специфические, направленные на защиту головного мозга, нормализацию его кровообращения, гематоэнцефалического барьера, метаболизма и ликворциркуляции, лечение отека-набухания мозга, внутричерепной гипертензии. Проводили комплексное обследование больных, включающее в себя клиническую оценку неврологического статуса, рентгенологические исследования (компьютерная томография, ангиография), измерение внутричерепного давления, исследование газового состава крови, кислотно-щелочного состояния и биохимические исследования крови.

У больных с ТЧМТ в 1, 3, 5, 7, 10, 15 и 20-е сутки после травмы определяли классические маркеры ЭИ: скорость оседания эритроцитов (СОЭ); лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по Я. Я. Кальф-Калифу; спектр низко- и среднемолекулярных пептидов (НисМП) сыворотки крови и эритроцитов (метод М. Я. Малаховой и Н. И. Габриэлян) [10, 11]; растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) (ортофенантролиновым методом) и количество фибриногена (гравиметрическим методом, тест-системы фирмы «Технология-Стандарт», Россия); количество С3-компонента системы комплемента (С3-компонент СК), С4-компонента системы комплемента (С4-компонент СК) и С-реактивного белка (СРБ) (иммунотурбидиметрические методы, тест-системы фирмы «Springeact», Испания); диеновые конъюгаты (ДК) (модифицированный метод Плацера с соавт.); молочную кислоту (МК), мочевины и креатинин (ферментативные фотометрические методы, тест-системы фирмы «Springeact»). Исследованы иммунологические показатели: абсолютное число лимфоцитов и содержание CD3+-лимфоцитов (маркер зрелых лимфоцитов) по наличию на поверхности клеточных антигенов методом непрямой иммунофлюоресценции с моноклональными антителами.

Контрольную группу составили 24 здоровых человека в возрасте 35,7±13,9 лет. Статистическая обработка проведена программой «Statistica-6» с использованием критерия Стьюдента и коэффициента корреляции Пирсона.

## Результаты и обсуждение

Динамика изменения лабораторных маркеров ЭИ представлена в табл. 1. В 1-е сутки после травмы у больных с ТЧМТ клиническая и рентгенологическая симптоматика поражения легких была характерной для ОРДС I-II степени в 83,3% случаев. В то же время в 1-е сутки уровень МК был достоверно выше контрольного значения и максимален в обеих группах (2,90±0,40 ммоль/л и 2,98±0,69 ммоль/л, соответственно), далее МК оставалась весь период исследования выше уровня

Таблица 1

Динамика показателей синдрома эндогенной интоксикации при тяжелой черепно-мозговой травме ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа	Группа	Значения показателей на этапах исследования (дни)						
			1-й (n=55)	3-й (n=50)	5-й (n=50)	7-й (n=42)	10-й (n=40)	15-й (n=38)	20-й (n=26)
МК, ммоль/л	0,37±0,01	1-я	2,90±0,40**	2,09±0,20**	1,87±0,41**	1,76±0,14**	1,79±0,09**	2,01±0,36**	1,25±0,18**
		2-я	2,98±0,69**	1,70±0,28**	1,87±0,20**	1,88±0,20**	2,16±0,16**	2,41±0,43**	1,88±0,18**
ДК, ммоль/л	0,22±0,03	1-я	0,73±0,20**	0,92±0,22**	0,94±0,22**	0,80±0,25**	0,15±0,35	0,25±0,19	0,29±0,04
		2-я	0,69±0,21**	0,97±0,28**	0,77±0,20**	1,50±0,24**	1,67±0,22**	1,23±0,35**	1,37±0,30**
СОЭ, мм/час	6,0±3,8	1-я	19,03±3,44**	30,92±3,14**	40,44±4,49**	49,45±3,09**	58,86±4,19**	60,00±5,33**	58,33±11,79**
		2-я	20,66±3,16**	42,23±5,99**	52,91±3,23**	60,28±4,20**	63,26±3,13**	59,50±5,89**	58,50±1,50**
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,46±0,52	1-я	11,73±0,56**	10,36±0,76**	9,94±0,75**	11,46±0,79**	13,77±0,97**	14,75±1,21**	13,13±1,68**
		2-я	10,97±0,71**	10,62±0,86**	9,43±0,75**	12,24±1,00**	15,12±0,93**	16,08±1,49**	16,70±3,35**
ЛИИ, отн. ед.	2,19±0,16	1-я	5,03±0,55**	4,16±0,62**	2,33±0,26	3,03±0,73	4,09±0,82**	2,68±0,62	2,36±0,86
		2-я	4,98±0,58**	3,64±0,58**	3,01±0,49	2,92±0,67	4,48±0,51**	7,35±2,22**	3,46±1,03
СРБ, мг/л	1,43±0,26	1-я	51,22±13,01**	75,46±11,36**	96,10±3,90**	71,47±7,50**	87,51±8,40**	71,61±16,68**	75,66±30,50**
		2-я	70,90±14,13**	87,11±12,38**	91,39±20,87**	149,5±19,7**	96,97±13,86**	86,54±11,87**	75,78±21,81**
Фибриноген, г/л	3,14±0,12	1-я	3,63±0,20**	4,66±0,29**	5,73±0,34**	5,04±0,27**	6,01±0,28**	5,48±0,40**	6,04±0,73**
		2-я	3,97±0,27**	4,66±0,28**	5,07±0,29**	6,30±0,45**	6,93±0,29**	7,25±0,42**	6,72±0,88**
С3-компонент СК, г/л	1,04±0,03	1-я	1,00±0,08	1,28±0,10	1,14±0,12	1,62±0,15**	1,85±0,163*	2,32±0,243*	2,03±0,19**
		2-я	1,21±0,13	1,36±0,17	1,71±0,24**	1,67±0,26**	2,13±0,294*	1,94±0,194*	1,36±0,44
С4-компонент СК, г/л	0,26±0,01	1-я	0,29±0,04	0,33±0,03	0,34±0,05	0,39±0,06*	0,46±0,062*	0,47±0,072*	0,48±0,08**
		2-я	0,26±0,03	0,34±0,05	0,33±0,13	0,34±0,06	0,41±0,062*	0,32±0,06	0,38±0,09
РФМК, мг%	0,78±0,4	1-я	8,60±1,45**	12,68±1,73**	19,27±5,86**	14,79±2,37**	17,67±2,71**	12,85±1,80**	12,67±3,06**
		2-я	13,77±2,25**	12,89±1,71**	19,42±1,50**	18,00±1,72**	20,41±1,02**	19,91±2,39**	21,85±2,65**
Мочевина, ммоль/л	5,2±0,35	1-я	5,29±0,39	6,90±1,42	6,23±0,91	6,90±0,18**	6,07±0,4	4,85±0,52	4,47±0,53
		2-я	6,11±0,35	5,94±0,62	6,30±0,44	7,80±0,40**	7,83±0,44**	10,65±2,60**	10,40±2,50**
Креатинин, ммоль/л	0,07±0,01	1-я	0,12±0,012**	0,13±0,164**	0,07±0,007	0,09±0,008	0,09±0,007	0,08±0,006	0,09±0,016
		2-я	0,11±0,01**	0,12±0,009**	0,09±0,006	0,11±0,007*	0,12±0,010**	0,13±0,018**	0,13±0,0174**

**Примечание.** \* — различия достоверны в сравнении с контролем,  $p < 0,05$ ; 2\* — различия достоверны в сравнении с 1-й группой (больные без пневмоний),  $p < 0,05$ . С3-компонент СК — С3 компонента системы комплемента; С4-компонент СК — С4 компонента системы комплемента.

нормы ( $p < 0,02$ ). При этом после 7-и суток во 2-й группе регистрировался дополнительный пик МК и ее значения были значимо выше, чем в 1-й группе, совпадая по времени с развитием пневмоний на фоне ГЧМТ и повторной активизацией гипоксических процессов. Как следствие нарушенного кислородного метаболизма отмечалась активизация перекисного окисления липидов. Дниевые конъюгаты с 1-х по 7-е сутки были повышены в обеих группах по сравнению с контролем ( $p < 0,02$ ). В дальнейшем динамика ДК имела значимые различия: в 1-й группе после 7-х суток этот показатель нормализовался, а во 2-й группе оставался выше такового контрольной группы ( $p < 0,02$ ) по 20-е сутки острого периода.

У всех больных отмечалось динамическое выраженное повышение СОЭ ( $p < 0,001$ ), причем в 1-й группе — максимума этот показатель достигал на 10–15-е сутки и не снижался существенно до конца периода наблюдения, во 2-й группе наибольшее повышение регистрировалось раньше — на 7–10-е сутки. Начиная с 3-х суток заболевания, динамика повышения СОЭ у больных 2-й группы опережала таковую 1-й группы, достигая достоверной разницы на 5-е и 7-е сутки после травмы ( $p < 0,05$ ). Повышение СОЭ более 40 мм/час на 3-и сутки и более 50 мм/час на 5-е сутки оказалось наиболее ранним маркером в прогнозировании развития пневмонии у больных с ГЧМТ среди всех рассмотренных показателей эндогенной интоксикации.

Абсолютное число лейкоцитов с 1-х суток по 20-е сутки было выше нормы в обеих группах и хотя с 7-х суток значение показателя во 2-й группе превышало таковое в 1-й группе, однако разница не была статистически значима.

Изменение ЛИИ в остром периоде заболевания имело двухволновый характер в обеих группах. Первый пик повышения регистрировался с 1-х суток, сохраняясь по

3-и сутки. На 5–7-е сутки наблюдалась нормализация ЛИИ, а далее достоверное повышение по сравнению с контролем на 10-е сутки, более выраженное во 2-й группе ( $p < 0,05$ ). После 10-х суток динамика показателя различалась — в 1-й группе ЛИИ практически возвращался к норме, в то время как во 2-й группе достигал своего максимума на 15-е сутки ( $2,68 \pm 0,62$  и  $7,35 \pm 2,22$ , соответственно, при  $p < 0,05$ ) и в дальнейшем быстро уменьшался к 20-м суткам после травмы.

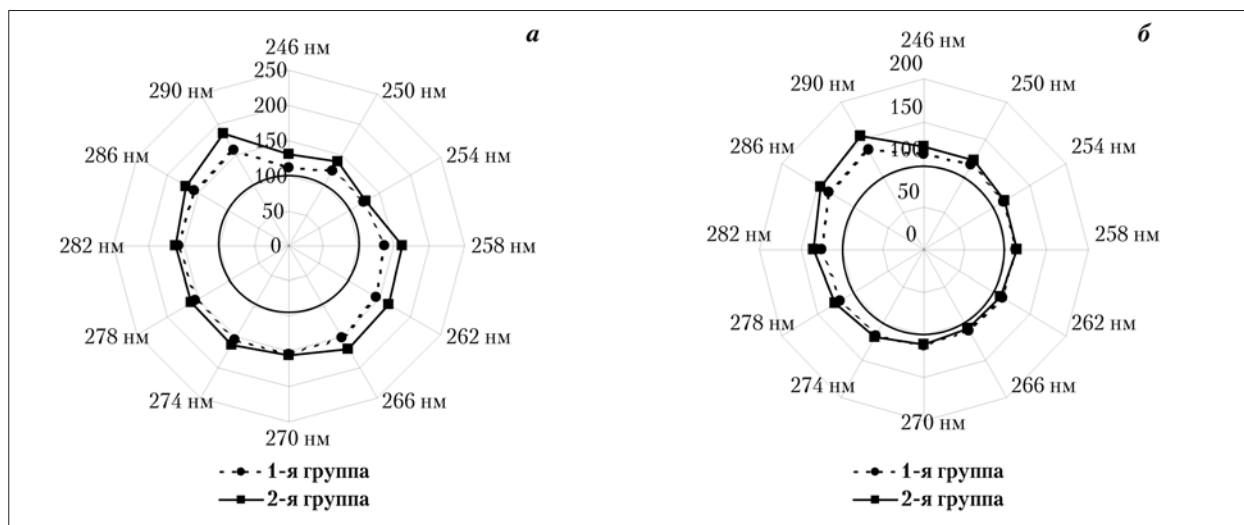
Выраженное и длительное повышение С-реактивного белка с 1-х по 20-е сутки в 30 — 140 раз выше нормы ( $p < 0,001$ ) в обеих группах больных свидетельствовало о системном характере воспалительной реакции при ТЧМТ. При этом на 7-е сутки во 2-й группе регистрировался пик дополнительного выраженного повышения СРБ ( $71,47 \pm 7,50$  и  $149,5 \pm 19,74$  мг%, соответственно в группах 1 и 2, при  $p < 0,01$ ), совпадая с временным пиком развития пневмоний (в среднем по 2-й группе —  $7,7 \pm 2,8$  сутки после травмы). Исследование другого белка острой фазы воспаления, фибриногена, показало его умеренное повышение уже с первых суток заболевания в обеих группах ( $p < 0,05$  к контрольной группе) с быстрым дальнейшим значительным повышением до конца периода наблюдений ( $p < 0,001$  к контрольной группе). Достоверно большими значения фибриногена были в группе больных с пневмонией на фоне ТЧМТ, начиная с 7-х суток заболевания, оставались таковыми по 15-е сутки ( $p < 0,05$  к группе 1) и далее как тенденция, подтверждая высокую диагностическую значимость этого показателя при развитии инфекционных осложнений.

Показатели одной из протеолитических систем крови компоненты системы комплемента С3 и С4, играющие важную роль в иммунологической защите организма, имели различную динамику в остром периоде после травмы. Так С4-компонент системы комплемента в 1-й группе медленно повышался с 1-х по 20-е сутки,

достигая значимого увеличения по сравнению с контрольными значениями на 7-е сутки и далее. У больных 2-й группы достоверное повышение было зарегистрировано только на 10-е сутки (при  $p < 0,02$  к контрольной группе). Весь период наблюдения количество С4-компонента системы комплемента было меньшим во 2-й группе, чем в 1-й ( $p > 0,05$ ), отражая более выраженное потребление этого белка на фоне инфекционных процессов при ТЧМТ. Компонент системы комплемента С3 в 1-й группе повышался значимо с 7-х по 20-е сутки с максимумом на 15-е сутки. Во 2-й группе он повышался раньше, чем в 1-й — на 5-е сутки ( $p < 0,05$  к контрольной группе и группе 1), оставался повышенным по 15-е сутки ( $p < 0,001$ ) и далее быстро снижался к 20-м суткам после травмы.

Количество РФМК в плазме крови, отражающее одновременно активность двух протеолитических систем — свертывающей и фибринолитической, и соответственно, интенсивность внутрисосудистой коагуляции и фибринолиза, с 1-х по 20-е сутки было значительно повышено в обеих группах ( $p < 0,001$  в сравнении с группой контроля). Несколько большее увеличение показателя наблюдалось во 2-й группе с 7-х суток после травмы и далее, однако, статистически значимым это увеличение было только на 15-е и 20-е сутки, когда в 1-й группе наметилась тенденция к нормализации РФМК, а во 2-й группе сохранялось максимальное повышение этого показателя, отражая усиление внутрисосудистого свертывания крови при присоединении пневмонии на фоне ТЧМТ.

Интересные закономерности выявил анализ динамики спектра НИСМП в сыворотке крови и эритроцитах (рис. 1, 2). В 1-е сутки НИСМП сыворотки достоверно повышались в обеих группах по сравнению с таковыми контрольной группы практически при всех длинах волн ( $p < 0,05$ ), превышая контрольные значения



**Рис. 1.** Содержание низко- и среднемолекулярных пептидов сыворотки крови (а) и эритроцитов (б) при длинах волн 246–290 нм в 1-е сутки ТЧМТ. Здесь и на рис. 2: На окружности расположена граница нормы показателей; 1-я группа — больные с ТЧМТ без пневмонии; 2-я группа — больные с ТЧМТ, осложненной пневмонией.

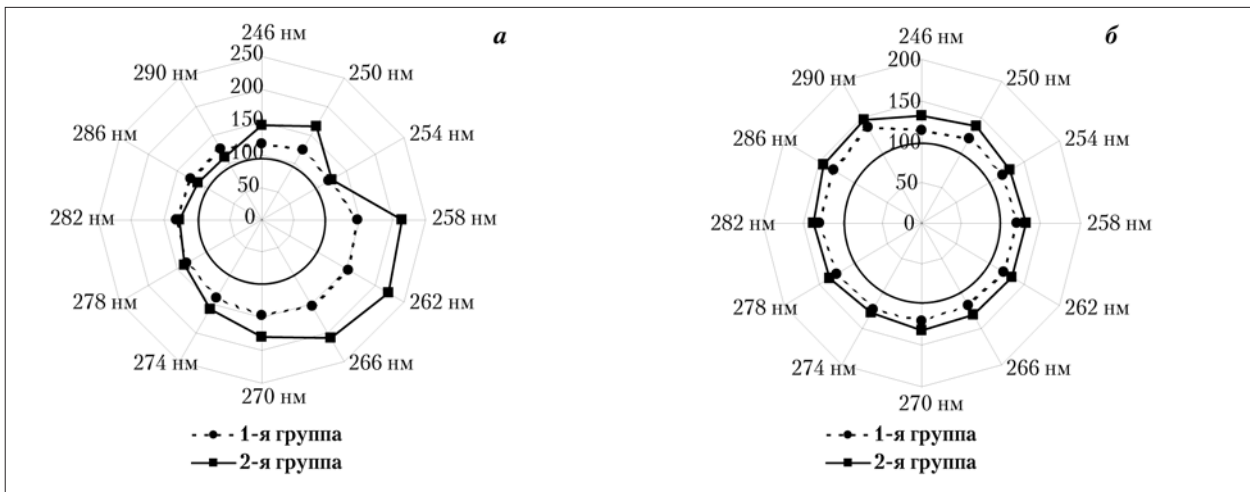


Рис. 2. Содержание низко- и среднемoleкулярных пептидов сыворотки крови (а) и эритроцитов (б) при длинах волн 246–290 нм на 7-е сутки ТЧМТ.

в 1,3–1,8 раз. Обращает внимание, что максимальные различия с контрольной группой и между группами, выявлены не на традиционно используемых длинах волн (254 и 282 нм), а на длинах с 258 по 266 и 290 нм.

К 7-м суткам спектр НиСМП претерпевал выраженные изменения по сравнению с 1-и сутками: снижались количество пептидов, выявляемых при 282–290 нм в обеих группах, и возрастало значимо их количество во 2-й группе по сравнению с 1-й группой при 246–250 нм и 258–256 нм. При этом в 1-й группе уровень НиСМП на длинах волн 246–274 по сравнению с таковым в контрольной группе и в 1-е сутки практически не изменялся.

Спектр НиСМП эритроцитов в 1-е сутки и далее отличался от такового сыворотки крови в обеих группах. В 1-е сутки наибольшее количество пептидов было в спектральном диапазоне от 278 до 290 нм (при  $p < 0,05$  к контрольной группе), с недостоверно большей выраженностью повышения во 2-й группе. На 7-е сутки это повышение сохранялось и происходило увеличение эритроцитарных пептидов остального изученного спектра (246–274 нм), особенно выраженное во 2-й группе (при  $p < 0,05$  к контрольной группе). В дальнейшем, у пациентов 1-й группы происходило медленное снижение НиСМП до нормы к 15-м суткам при всех длинах волн, в то время как во 2-й группе значения НиСМП нормализовались большей частью только к 20-м суткам. Уровень корреляции тяжести состояния по ШКГ с НиСМП при длинах волн 246–266 нм на 7-е сутки составлял  $r = -0,71$  –  $-0,65$  ( $p < 0,05$ ).

Следствием преобладания в посттравматическом периоде катаболических процессов над анаболическими явилось изменение концентрации промежуточных производных протеинового метаболизма, в частности мочевины. Мочевина была достоверно выше нормы с 7-х по 20-е сутки во 2-й группе ( $p < 0,01$ ). Креатинин при поступлении у больных обеих групп не имел отличий в группах сравнения. В динамике у больных 1-й группы он достоверно снижался к 3-м суткам, а у больных 2-й группы к 5-м суткам. С 7-х суток креатинин у больных

2-й группы вновь увеличивался, достоверно превышая значения 1-й группы на 10–20-е сутки ( $p < 0,05$ ).

Наиболее частыми и тяжелыми осложнениями у пострадавших с ТЧМТ являются расстройства дыхания. Ведущее место среди причин смерти после 2-х суток занимает пневмония [12]. Установлено, что нарушенные функции легких при ТЧМТ полиэтиологично, и одними из важнейших факторов дисфункции являются нарушение нервной регуляции дыхания и быстрое развитие внутрисосудистого свертывания крови [4, 6, 13]. Легкие участвуют в поддержании гомеостаза организма и, выполняя роль «эндогенного фильтра», контролируют уровень токсических и биологически активных веществ, клеточных агрегатов, микросгустков фибрина, циркулирующих в крови. В связи со структурными и функциональными особенностями легкие являются первым объектом повреждения при критических состояниях с быстрым развитием ОРДС и на его фоне пневмонии [14, 15]. В основе ОРДС при ТЧМТ наряду с «прямым» центральным механизмом повреждения функции легких, возникает и «непрямое» их повреждение за счет токсемии и системного воспалительного процесса, в котором принимают участие различные системы организма: система комплемента, коагуляции, активированные продукты кислорода [15]. По данным литературы, при ТЧМТ к 3-м суткам увеличивается число ОРДС до 100% [16]. Считается, что в основе дисфункции легких при критических состояниях лежит повреждение эндотелия легочных капилляров с активацией нейтрофилов. Нами выявлен у больных с ТЧМТ с 1-х суток лейкоцитоз  $11,73 \pm 0,56 \times 10^9/\text{л}$  и  $10,97 \pm 0,71 \times 10^9/\text{л}$  в группах 1-й и 2-й, соответственно, с повышением в 2–2,2 раза ЛИИ.

Свободнорадикальные процессы являются неотъемлемой частью жизненного цикла клетки [17, 18]. Патфизиологическую основу перекисного окисления липидов у больных в критических состояниях составляют стресс-реакция, гипоксия и воспалительная реакция [19]. Отличительной чертой процессов перекисного окисления липидов является их высокая чувствитель-

Таблица 2

## Корреляционные связи показателей синдрома эндогенной интоксикации и НиСМП при ТЧМТ в 1–2-е сутки заболевания

НиСМП (нм)	МК	СОЭ	ЛИИ	Фибриноген	РФМК	СРБ
246 нм	0,35	<b>0,47</b>	0,16	0,21	0,03	<b>0,57</b>
250 нм	0,29	<b>0,59</b>	0,14	0,28	0,13	<b>0,73</b>
254 нм	0,30	<b>0,64</b>	0,14	0,32	0,19	<b>0,83</b>
258 нм	0,37	<b>0,70</b>	0,13	0,31	0,25	<b>0,88</b>
262 нм	0,38	<b>0,71</b>	0,12	0,28	0,23	<b>0,89</b>
266 нм	0,35	<b>0,63</b>	0,10	0,32	0,19	<b>0,88</b>
270 нм	0,22	<b>0,47</b>	0,08	0,38	0,08	<b>0,79</b>
274 нм	0,31	<b>0,42</b>	0,04	0,37	0,13	<b>0,74</b>
278 нм	0,36	0,27	0,05	0,37	0,09	0,63
282 нм	<b>0,42</b>	0,14	0,04	0,30	0,03	0,48
286 нм	<b>0,44</b>	0,19	0,05	0,34	0,04	0,42
290 нм	<b>0,46</b>	0,31	0,01	0,27	0,16	0,33

**Примечание.** Здесь и в табл. 2, 3: полужирным цветом выделены корреляционные связи с  $p < 0,05$ . НиСМП — низко- и среднемолекулярные пептиды; МК — молочная кислота; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации; РФМК — растворимые фибрин-мономерные комплексы; СРБ — С-реактивный белок.

Таблица 3

## Корреляционные связи показателей синдрома эндогенной интоксикации и НиСМП при ТЧМТ на 7–10-е сутки заболевания

НиСМП (нм)	МК	СОЭ	ЛИИ	Фибриноген	РФМК	СРБ
246 нм	0,29	0,30	0,03	0,21	0,31	<b>0,58</b>
250 нм	0,21	0,37	0,13	0,22	0,38	<b>0,59</b>
254 нм	0,05	<b>0,44</b>	0,19	0,23	<b>0,45</b>	<b>0,60</b>
258 нм	0,06	<b>0,50</b>	0,25	0,24	<b>0,50</b>	<b>0,61</b>
262 нм	0,09	<b>0,49</b>	0,33	0,24	<b>0,53</b>	<b>0,60</b>
266 нм	0,17	<b>0,50</b>	0,37	0,25	<b>0,57</b>	<b>0,59</b>
270 нм	0,18	<b>0,45</b>	<b>0,44</b>	0,24	<b>0,56</b>	<b>0,53</b>
274 нм	0,30	<b>0,47</b>	<b>0,42</b>	0,26	<b>0,57</b>	<b>0,46</b>
278 нм	0,23	0,38	<b>0,44</b>	0,25	<b>0,56</b>	0,33
282 нм	0,22	0,34	<b>0,43</b>	0,23	<b>0,53</b>	0,24
286 нм	0,24	0,33	<b>0,42</b>	0,21	<b>0,53</b>	0,15
290 нм	0,23	0,29	0,39	0,23	<b>0,51</b>	0,14

ность к самым незначительным изменениям в составе компонентов окисления, в концентрациях его ингибиторов или активаторов [17]. В основе изменения процессов перекисного окисления липидов лежат обменные изменения, которые предшествуют появлению выраженных клинических признаков повреждения [20, 21]. Активация перекисного окисления липидов у больных ТЧМТ доказана повышением ДК.

Уровень НиСМП является универсальным маркером эндогенной интоксикации, определяющим тяжесть состояния пациентов при различных заболеваниях, коррелирует с тяжестью ТЧМТ, достигая максимума на 3–7-е сутки [8, 22–24]. Изучение спектра веществ, поглощающих при длинах волн от 246 до 290 нм в сыворотке крови и эритроцитах, позволило получить дополнительную информацию о механизмах развития ЭИ при ТЧМТ. Выявленные различия в спектрах НиСМП в начале травматического периода и на 7-е сутки после травмы отражают существенные изменения природы токсических субстанций. В 1-е сутки после ТЧМТ в сыворотке крови отмечается увеличение широкого спектра НиСМП с двумя максимумами поглощения: при 262 и 290 нм. В это же время, «нагруженность» эритроцитов

НиСМП максимальна при 290 нм. Изменения спектра НиСМП однонаправлены в группах сравнения, не имеют статистически значимых различий между группами и обусловлены продуктами деструкции поврежденных и ишемизированных тканей головного мозга. На 7-е сутки при возникновении пневмонии на фоне ТЧМТ происходит значимое изменение спектра молекул средней и низкой массы в сыворотке крови с достоверным максимальным повышением пептидов при 262 нм. При увеличении «нагруженности» эритроцитов НиСМП во всем изученном спектре по сравнению с контролем, различий между группами 1 и 2 не было выявлено.

Нами изучена корреляционная связь спектра НиСМП сыворотки с другими показателями токсемии (табл. 2, 3). В 1–2-е сутки заболевания выявлена положительная связь между низко- и среднемолекулярными пептидами, показателем гипоксии молочной кислоты при длинах волн более 282–290 нм, с максимумом при 290 нм ( $r = +0,42 - +0,46, p > 0,05$ ) и показателем оксидативного стресса диеновыми конъюгатами ( $r = +0,39$  при 286–290 нм,  $p > 0,05$ ).

Достоверная связь выявлена с другими неспецифическими маркерами синдрома эндогенной интокси-

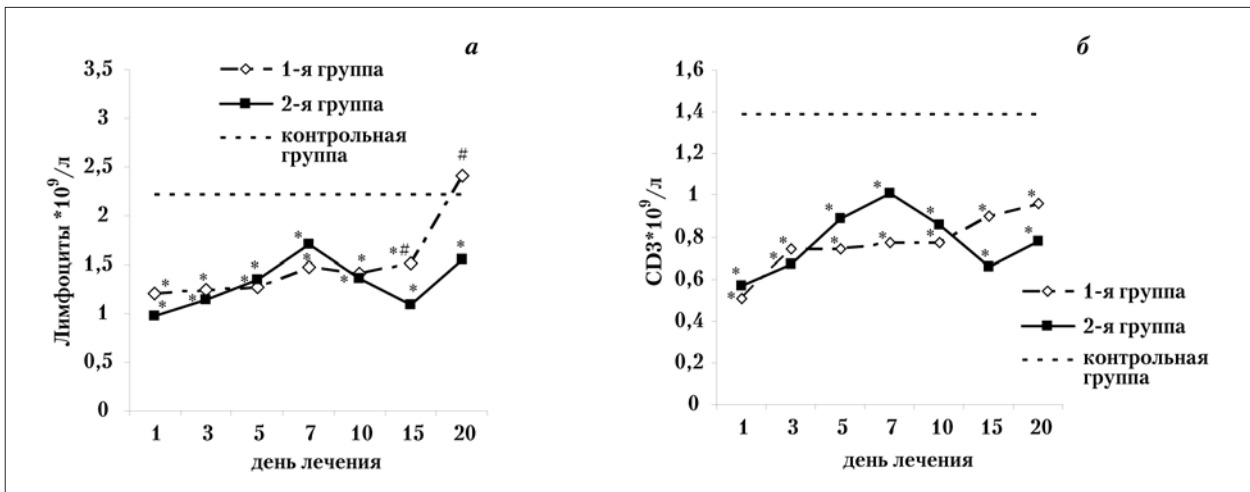


Рис. 3. Динамика абсолютного числа лимфоцитов (а) и абсолютного числа CD3+ лимфоцитов (б) у больных ТЧМТ.

\* — различия достоверны в сравнении с контрольной группой,  $p < 0,05$ ; # — различия достоверны между группами 1-й и 2-й,  $p < 0,05$ .

кации и системной воспалительной реакции: СОЭ и СРБ. Корреляция между НиСМП и СОЭ была значимой при 250–266 нм ( $r = +0,59 - +0,63$ ,  $p < 0,05$ ), с максимумом при 262 нм ( $r = +0,71$ ,  $p < 0,05$ ). Корреляция с СРБ наблюдалась еще в большем диапазоне спектра НиСМП от 246 до 278 нм ( $r = +0,57 - +0,74$ ,  $p < 0,05$ ), причем при 258–266 нм она составляла  $r = +0,88 - +0,89$  ( $p < 0,01$ ).

На 7-е сутки нами отмечена «вторая волна» увеличения показателей ЭИ. Маркерами «второй волны» токсемии были СОЭ, ДК, НиСМП и СРБ, которые проявили себя как наиболее значимые реактанты при формировании пневмонии. Отмеченная нами тенденция — повышение НиСМП на 7-е сутки, в период формирования пневмоний, была обусловлена мембранодеструктивными процессами в легочной ткани и поступлением токсинов в кровоток. Причем на 7-е сутки появляется тесная корреляция между НиСМП и РФМК, универсальным показателем тромбинемии и плазминемии, что отражает значимость повышения продуктов протеолиза в формировании ЭИ в этот период наблюдения ( $r =$  от  $+0,50$  до  $+0,57$  при 258–290 нм,  $p < 0,05$ ) на фоне интенсификации внутрисосудистого свертывания крови.

Подтверждает концепцию нарастания СЭИ на 7-е сутки за счет вторичного инфицирования — появление умеренной положительной корреляции НиСМП и ЛИИ ( $r = +0,42 - +0,44$ , при 270–286 нм,  $p > 0,05$ ), а так же сохраняющаяся высокая корреляционная связь НиСМП и СРБ ( $r = +0,58 - +0,61$  при 246–270 нм,  $p < 0,05$ ), НиСМП и СОЭ ( $r = +0,50$  при 258–256 нм,  $p < 0,05$ ). СРБ имел значимое повторное повышение на 7-е сутки заболевания до  $149,50 \pm 19,65$  мг/л во второй группе.

Накопление эндогенных токсических субстанций может быть обусловлено повышенной скоростью их образования при деструкции тканей и нарушениями элиминации токсинов за счет нарушения детоксикационных механизмов. Когда система выделения не справляется с накоплением токсических субстанций, состояние больного ухудшается, появляются клинические

признаки синдрома полиорганной недостаточности [3, 22, 24]. Низко- и среднемолекулярные пептиды угнетают пролиферацию фибробластов, фагоцитарную активность лейкоцитов и скорость их миграции, вызывают нарушение функции тромбоцитов. Увеличению уровня НиСМП способствует нарушение функции выделительных органов, особенно почек.

Увеличение у больных с пневмонией на фоне ТЧМТ мочевины на 10–15-е сутки ( $p < 0,05$ ) и креатинина на 10–20-е сутки ( $p < 0,05$ ) указывает, с одной стороны, на усиление процессов катаболизма, вносящих свой вклад в формирование СЭИ, с другой стороны, может отражать появление признаков нарушения фильтрационной функции почек в этой группе на фоне повторной активации внутрисосудистого свертывания крови, что подтверждает более выраженное увеличение РФМК в это время.

Кроме того, развитие СЭИ при ТЧМТ сопровождается лимфопенией, способствующей формированию инфекционных осложнений [8]. Нами выявлена глубокая иммунодепрессия с 1-х суток ТЧМТ в обеих группах, так абсолютное число лимфоцитов в 1-е сутки в группах сравнения было ниже уровня нормы в 1,8–2,2 раза ( $p < 0,02$ ). Динамика лимфоцитов представлена на рис. 3. На 15–20-е сутки число лимфоцитов увеличивалось у больных 1-й группы и не изменялось у больных 2-й группы ( $p < 0,05$  между группами 1 и 2). Число лимфоцитов CD3+ (зрелых Т-лимфоцитов) было также ниже нормы в 1-е сутки в 2,7–2,4 раза в группах сравнения ( $p < 0,01$  в сравнении с группой контроля), к 20-м суткам у больных 1-й группы отмечалась тенденция к их увеличению, а у больных 2-й группы снижение сохранялось до конца периода наблюдений. На этом фоне, наиболее часто используемый показатель оценки интоксикационного синдрома — ЛИИ, при формировании пневмоний у больных с ТЧМТ «проявил себя» как медленно реагирующий показатель интоксикации. Он был достоверно выше у больных 2-й группы по сравнению с таковым 1-й группы лишь на 10-е и 15-е сутки заболевания, что вероятно связано с умень-

шением числа гранулоцитов в крови за счет их потребления в очаге воспаления в легких. Снижение ЛИИ после 7-х суток заболевания ниже 3,0 отн. ед. может считаться благоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим об отсутствии тяжелых инфекционных осложнений легких у больных с ТЧМТ.

Таким образом, нами установлено, что СЭИ является одним из важных звеньев в патогенезе ТЧМТ, который влияет на течение заболевания, обуславливает иммунную недостаточность и является значимым фактором формирования инфекционных осложнений. Ранними предикторами формирования пневмоний являются повышение СОЭ, СРБ, НиСМП и ДК. Предложенные нами лабораторные тесты при ТЧМТ могут быть полезными для улучшения ранней диагностики пневмоний при ТЧМТ, еще до появления их клинических признаков, а также контроля эффективности лечения гнойно-септических осложнений при ТЧМТ.

### Выводы

1. Эндогенная интоксикация у больных ТЧМТ с 1-х суток посттравматического периода подтверждается повышением СОЭ, ЛИИ, низко- и среднемолекулярных пептидов в сыворотке крови и на эритроцитах, диеновых конъюгатов, РФМК и С-реактивного белка.
2. Эндогенная интоксикация у больных ТЧМТ сопровождается иммунодепрессией с недостаточностью пре-

имущественно Т-клеточного иммунитета и имеет двухволновый характер: сразу после травмы он обусловлен преимущественно деструктивными процессами и гипоксией, а его вторая волна связана с дополнительной интенсификацией протеолитических процессов при формировании пневмоний в конце первой недели заболевания.

3. Маркеры-предикторы развития пневмонии у больных с ТЧМТ: повышение СОЭ более 40 мм/час на 3-и сутки и более 50 мм/час на 5-е сутки, увеличение С3-компонента системы комплемента более 1,5 г/л на 5-е сутки заболевания.

4. Маркеры-свидетели гнойно-септических осложнений легких: увеличение низко- и среднемолекулярных пептидов сыворотки свыше 0,3 единиц оптической плотности (при 262 нм), увеличение диеновых конъюгатов более 1,2 ммоль/л, фибриногена более 6,0 г/л на 7-е сутки и увеличение С-реактивного белка более 100 мг/л на 7-е сутки или ранее.

5. Прогностически благоприятный признак течения пневмонии при ТЧМТ — динамическое увеличение после 7-х суток С4-компонента системы комплемента более 0,4 г/л, и снижение ЛИИ менее 3 отн. ед.

6. Использование для определения низко- и среднемолекулярных пептидов при ТЧМТ длины волны 262 нм вместо традиционного определения при 254 нм повышает диагностическую чувствительность при выявлении инфекционных осложнений в остром периоде после травмы.

### Литература

1. Ерохин И. А., Гаврилин С. В., Немченко Н. С. и др. Эндотоксикоз при тяжелой сочетанной травме. Вестн. хирургии 2001; 5: 120–124.
2. Gando S. Disseminated intravascular coagulation in trauma patients. Seminars in thrombosis and hemostasis 2001; 27 (6): 585–592.
3. Laudanski K., Wyczechowska D. Monocyte-related immunopathologies in trauma patients. Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz) 2005; 53 (4): 321–328.
4. Мороз В. В., Чурылев Ю. А. Вторичные повреждения головного мозга при тяжелой черепно-мозговой травме. М.; 2006.
5. Lazarus H. M., Fox J., Burke J. P. et al. Trauma patient hospital-associated infections: risks and outcomes. J Trauma 2005; 59 (1): 188–194.
6. Голубев А. М., Сундуков Д. В. Роль структурных изменений легких в танатогенезе при черепно-мозговой и сочетанной травме. Анестезиология и реаниматология 2003; 6: 23–26.
7. Teasdale P., Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness. Lancet 1974; 2 (13): 81–84.
8. Ковалев Г. И., Томников А. М., Музлаев Г. Г. Взаимосвязь эндогенной интоксикации и иммунодепрессии в патогенезе черепно-мозговой травмы. Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 1995; 6: 4–6.
9. Коновалов А. Н. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. М.: Антидор; 1998.
10. Малахова М. Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. СПб.; 1995.
11. Габриэлян Н. И., Дмитриев А. А., Кулаков Г. П. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме при нефрологических заболеваниях. Клинич. медицина 1981; 10: 38–42.
12. Саидов Ш. Х., Тагожонов З. Ф., Куйбида О. Р. Нарушение функции легких в регуляции гемостаза у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой. Воен.-мед. журн. 2005; 5: 70–71.
13. Введенский В. П., Забусов А. В., Жбанников П. С. Возможности бронхоскопии в диагностике и лечении аспираций у пострадавших с тяжелыми черепно-мозговыми травмами. Вестн. интенс. терапии 2005; 2: 66–67.
14. Сыромятникова Н. В., Гончарова В. А., Котенко Т. В. Метаболическая активность легких. Л.: Медицина; 1987.
15. Воинов А. Ю., Голевцова З. Ш., Семченко В. В., Говорова Н. В. Повреждение сосудистого эндотелия и нарушения системы гемостаза у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой. Омский науч. вестн. 2003; 24 (Приложение): 76–80.
16. Агафонова Н. В. Компьютерная томография в диагностике острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой. Политравма 2006; 1: 62–67.
17. Барабой В. А. Перекисное окисление, биоэнергетика в механизме стресса. Нарушения биоэнергетики в патологии и пути их восстановления. М.; 1993.
18. Величковский Б. Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды. Вестн. РАМН 2001; 6: 45–51.
19. Bertrand Y. Lipid peroxides are also detrimental to cellular functions. Lipid peroxidation could then play a role in the pathogenesis of ARDS. Int. Care Med 1985; 11 (2): 56–60.
20. Галушка С. В., Мороз В. В., Власенко А. В. Кислородный долг как критерий прогноза у больных с полиорганной недостаточностью. Анестезиология и реаниматология 2001; 6: 9–12.
21. Остапченко Д. А., Шишкина Е. В., Мороз В. В. Транспорт и потребление кислорода у больных в критических состояниях. Анестезиология и реаниматология 2000; 2: 68–72.
22. Карякина Е. В., Белова С. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений. Клинич. лабораторная диагностика 2004; 3: 3–8.
23. Иванов Д. Е., Пучиньян Д. М., Нинель В. Г. и соавт. Особенности изменений активности оксидоредуктаз, содержания малонового диальдегида и молекул средней массы в крови больных с черепно-мозговой травмой различной степени тяжести. Клинич. лабораторная диагностика 2001; 5: 40–41.
24. Еськов А. П., Каюмов Р. И., Соколов А. Е. Оценка токсичности компонентов крови и токсичности мочи. Эфферентная терапия 2002; 8 (2): 31–35.

Поступила 15.02.08