

УДК 616.831-001-039.1:612.015.1



МЕХАНИЗМЫ И КЛЮЧЕВЫЕ ЗВЕНЬЯ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Зяблицев С.В., Коровка С.Я., Чернобривцев П.А.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Резюме. Проведенное экспериментальное исследование установило механизмы развития синдрома эндогенной интоксикации при черепно-мозговой травме: гиперметаболизм (гиперергическая реакция нейромональных систем, развитие гипергликемии и инсулинорезистентности); нарастание процессов нейродеструкции, накопление лактата, активация перекисного окисления липидов, развитие воспалительных и аутоиммунных процессов, деструкция клеточных мембран; прогрессивное накопление молекул средней массы.

Ключевые слова: синдром эндогенной интоксикации, черепно-мозговая травма

Нарушения гомеостаза при черепно-мозговой травме (ЧМТ) носят не только местный, но и выраженный системный характер [7]. Наибольшее значение имеют нарушения кислотно-щелочного равновесия, водно-электролитного [17], осмотического и коллоидно-осмотического состояния внутри- и внеклеточной среды организма, состояния гемостаза и микроциркуляции [1, 10, 11]. ЧМТ обуславливает развитие сложного комплекса патофизиологических явлений, которые, воздействуя на все отделы ЦНС, вызывают дезинтеграцию всех органов и систем [3, 4, 15]. При этом развиваются воспалительные реакции [16], неврологические нарушения [6], изменения со стороны сердечно-сосудистой системы [4, 14], вегетативных функций и дыхания [8], пищеварения [1], почечной функции [11], обмена веществ и внутренних органов [1, 12, 13].

При ЧМТ, как и при других видах травмы формируется синдром эндогенной интоксикации (СЭИ), играющий ведущую роль в формировании полиорганной недостаточности [9]. Выявить сложную взаимосвязь тонких патогенетических механизмов при ЧМТ позволяет многоплановое комплексное экспериментальное исследование, проведенное в условиях максимального приближения к клинической ситуации [5]. Такому условию вполне отвечает известная модель экспериментальной ЧМТ по В.Н. Ельскому (2008) [2]. В этом плане целью настоящего исследования явилось комплексное выявление наиболее значимых патогенетических механизмов формирования СЭИ при ЧМТ.

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на 140 белых беспородных

крысах-самцах массой 200 ± 10 г. ЧМТ наносили одним ударом по своду черепа свободно падающим грузом по методике В.Н. Ельского, 2008 [2]. Энергия удара составляла 0,52 Дж, летальность за первые 5 суток после травмы — 86,5 %. Последующее вскрытие головного мозга показало, что у животных имела место закрытая ЧМТ при наличии кожной гематомы и перелома костей свода черепа без смещения, тяжелой степени с наличием размозжения коры теменных и височных долей (в зоне удара) и основания лобных и височных долей (в зоне противоудара); повреждения вещества головного мозга в виде диффузных мелкоточечных кровоизлияний; «оболочечной» гематомы в зоне удара. Спектрофотометрическим и иммуноферментными методами с помощью стандартных коммерческих наборов реактивов в декапитационной крови, которую собирали через 3, 24, 48, 72 часа и через 5 суток после травмы, исследовали содержание биологически активных веществ, метаболитов и активность ферментов: адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортикостерона (КС), вазопрессина (ВП), инсулина (ИН), глюкозы, лактата, мочевины, креатинина, аланинаминотрансферазы (АлАТ); аспаргатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной (ЩФ) и кислой (КФ) фосфатаз, катепсина D, церулоплазмина, молекул средней массы при разных длинах волн ($M_{238-260}$), диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА); перекисного гемолиза эритроцитов (ПГЭ), супероксиддисмутазы (СОД), альфа-токоферола (б-ТФ), С-реактивного белка (СРБ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), интерлейкина 1-бета (IL-1), фактора некроза опухолей альфа (TNF-а); интерлейкина 8 (IL-8), матричной металлопротеиназы 9 (ММР-9), тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы (ТИМР), антител к кардиолипину (АТ-КЛ) и антифосфолипидных антител класса М (АФЛ-IgM) и класса G (АФЛ-IgG), а также нейрональных белков (NSE и S100B); рассчитывали индексы — НОМА-ИР (индекс инсулинорезистентности), НОМА-ФБК (индекс функции в-клеток), QUICKI (индекс чувствительности к инсулину), ПМ (показатель метаболизма) и S (показатель площади под спектральной кривой оптического поглощения пробы в области $M_{238-300}$ нм). Математические данные были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета прикладных программ «STADIA. 6.1/prof», «STATISTIKA».

Результаты и их обсуждение

Анализ данных, полученных в ходе выполнения экспериментальной работы, позволил выявить основные предикторы развития последовательных патологических процессов, которые лежали в основе развития СЭИ. Это, в свою очередь, позволило определить механизмы и ключевые звенья развития СЭИ при ТБ головного мозга.

Для понимания полученных данных была проанализирована динамика всех изученных показателей (табл. 1-5). Степень увеличения абсолютного значения показателей, на наш взгляд, отражала степень реактивности той или иной системы [3,5]. Увеличение показателя более 300 % от уровня контроля вполне можно было расценивать как реакцию гиперактивации, составляющей компонент процесса повреждения при ТБ головного мозга.

Через 3 часа после травмы (табл. 1) максимального прироста достигали такие показатели как ПМ, уровни в

крови нейрональных белков (NSE и S100B) и показатели воспалительно-дегенеративных процессов (провоспалительные цитокины, СРБ, ЦИК, гиперферментемия). Видимо именно эти процессы первично отражали реакции повреждения в остром периоде ЧМТ. В несколько меньшей степени (151-300 %) были выражены показатели активности ПОЛ (МДА и ПГЭ). В этот же диапазон попадали показатели повышения уровня в крови TNF-б и катепсина D, а также активность АлАТ и индекс инсулинорезистентности (НОМА-ИР). Умеренного повышения достигали показатели нейрогормональной регуляции (ВП, АКТГ, КС), уровень глюкозы (активация метаболизма) и антиоксиданта церулоплазмينا (защитная реакция). Как раз эти процессы отражали развитие компенсаторно-приспособительных механизмов в остром посттравматическом периоде. Умеренным к этому сроку можно считать и накопление маркеров эндогенной интоксикации — МСМ.



Таблица 1

Степень увеличения абсолютного значения показателей, характеризующих развитие синдрома эндогенной интоксикации

№ п/п	< 50 %	51 – 150 %		151 – 300 %		> 300 %	
1		МСМ ₂₆₀	1,46	АлАТ	2,86	ПМ	12,45
2		КС	1,40	МДА	2,56	NSE	8,28
3		МСМ ₂₅₄	1,37	НОМА-ИР	2,49	СРБ	5,01
4		ВП	1,30	ПГЭ	1,97	IL-1β	4,86
5		АКТГ	1,30	TNF-α	1,91	S100B	3,92
6		Глюкоза	1,25	Катеп-син D	1,52	IL-6	3,73
7		S	1,14			ШФ	3,38
8		ИН	1,09			КФ	3,24
9		МСМ ₂₃₈	0,98			АсАТ	3,15
10		Церуло-плазмин	0,87			ЦИК	3,13
11		НОМА-ФБК	0,70				

Через 24 часа после травмы (табл. 2) параметры, отражающие гиперергическую реакцию, остались фактически теми же — значительно были повышены ПМ, уровни в крови NSE и S100B, а также показатели воспалительно-дегенеративных процессов (IL-1b, СРБ, АсАТ). В эту же группу (> 300 %) переместился КС, что говорило о развитии реакции гиперактивации гипоталамо-кортикоадреналовой системы к концу первых суток после травмы. Существенно повышенным было так же содержание в крови маркеров воспаления (ЦИК, IL-6 и IL-8, TNFб) и показателей ПОЛ (ДК, МДА и ПГЭ). Приведенные данные подтверждали нарастание интенсивности гиперергических реакций в этот период.

Кроме показателей воспалительно-дегенеративных процессов развивалась гиперергическая реакция нейрогуморальной регуляции (ВП и КС) и активации метаболизма (по типу гиперметаболизма). Кроме того, уро-

вень двух показателей — содержания в крови б-ТФ и индекса функции в-клеток (НОМА-ФБК) оказался сниженным более чем на 50 %, что указывало на истощение резервов антиоксидантных систем и эндокринной функции поджелудочной железы.

Через 48 часов после травмы (табл. 3) параметры, отражающие ранее отмеченные гиперергические реакции, не изменились. Как и в предыдущие сроки, максимального прироста достигали ПМ, уровни нейрональных белков (NSE и S100B) и показатели воспалительно-дегенеративных процессов (провоспалительные цитокины, СРБ и активность фосфатаз в крови).

Примечательно, что к этому сроку содержание в крови АТ-КЛ достигло максимальной степени выраженности. Это указывало на подключение к воспалительно-дегенеративным процессам аутоиммунной реакции к концу вторых суток после травмы.

Таблиця 2

Степень увеличения абсолютного значения показателей, характеризующих развитие синдрома эндогенной интоксикации через 24 часа после травмы

№ п/п	< 50 %		51 – 150 %		151 – 300 %		> 300 %	
	1	α -ТФ	0,40	МСМ ₂₆₀	1,15	ЦИК	2,80	ПМ
2	НОМА-ФБК	0,20	АКТГ	1,02	IL-6	2,74	СРБ	7,79
3			МСМ ₂₅₄	0,97	АлАТ	2,70	NSE	7,14
4			S	0,90	ЩФ	2,63	НОМА-ИР	5,91
5					Церуло-плазмин	2,48	IL-1 β	5,59
6					Глюкоза	2,43	КФ	3,87
7					IL-8	2,43	S100B	3,68
8					Катепсин D	2,34	КС	3,49
9					АТ-КЛ	2,06	АсАТ	3,38
10					ДК	2,06		
11					ИН	1,79		
12					МДА	1,78		
13					TNF- α	1,66		
14					ВП	1,62		
15					ПГЭ	1,52		

Кроме того, начало увеличиваться содержание ММР-9, что указывало на вовлечение в патологический процесс реакции матричных металлопротеиназ (генерализация воспалительной реакции).

Таблиця 3

Степень увеличения абсолютного значения показателей, характеризующих развитие синдрома эндогенной интоксикации через 48 часов после травмы

№ п/п	< 50 %		51 – 150 %		151 – 300 %		> 300 %	
	1	Каталаза	0,34	ИН	1,31	ММР-9	2,91	ПМ
2	α -ТФ	0,27	ПГЭ	1,31	АсАТ	2,88	NSE	9,51
3	СОД	0,21	Лактаг	1,17	ЦИК	2,48	IL-1 β	9,14
4			АКТГ	1,17	IL-8	2,46	СРБ	6,96
5			Глюкоза	0,92	АлАТ	2,43	АТ-КЛ	6,14
6			МСМ ₂₆₀	0,92	Катепсин D	2,05	S100B	4,30
7			МСМ ₂₅₄	0,86	НОМА-ИР	2,00	IL-6	3,86
8			АФЛ-IgM	0,83	ДК	1,96	КФ	3,44
9			МСМ ₂₈₀	0,78	МДА	1,71	ЩФ	3,28
10			S	0,77	КС	1,66		
11			МСМ ₂₃₈	0,70	ВП	1,60		
12					TNF- α	1,56		

Существенно пониженными через 48 часов после травмы оказалась группа показателей, характеризующих состояние АОС (активность каталазы, СОД и содержание б-ТФ), что указывало на их глубокое истощение.

Через 72 часа и 5 суток после травмы (табл. 4 и 5) показатели, характеризующие гиперергические измене-

ния, не менялись.

По-прежнему это были ПМ, нейрональный белок NSE, а также показатели воспалительно-дегенеративных и аутоиммунных процессов: IL-1b, СРБ и АТ-КЛ. Достаточно высоким (151-300 %) были S100B, IL-6, ММР-9 и активность фосфатаз.



Таблиця 4

Степень увеличения абсолютного значения показателей, характеризующих развитие синдрома эндогенной интоксикации через 72 часа после травмы

№ п/п	< 50 %		51 – 150 %		151 – 300 %		> 300 %	
	Показатель	Значение	Показатель	Значение	Показатель	Значение	Показатель	Значение
1	S	0,48	ЦИК	1,27	S100B	2,53	ПМ	48,26
2	МСМ ₂₈₀	0,47	АлАТ	1,21	IL-6	2,14	NSE	5,93
3	ИН	0,47	IL-8	1,14	ЩФ	1,90	СРБ	5,70
4	Креатинин	0,41	АФЛ-IgM	1,03	ММР-9	1,89	IL-1β	5,12
5	МСМ ₂₃₈	0,41	МДА	0,88	КФ	1,81	АТ-КЛ	4,38
6	а-ТФ	0,14	НОМА-ИР	0,85	АсАТ	1,67		
7	НОМА-ФБК	0,12	ПГЭ	0,84				
8	Каталаза	0,11	TNF-α	0,83				
9	СОД	0,06	ДК	0,82				
10			ТИМР-1	0,77				
11			Лактат	0,68				
12			Какепсин D	0,67				
13			МСМ ₂₆₀	0,61				
14			КС	0,61				
15			МСМ ₂₅₄	0,60				
16			Мочевина	0,59				
17			ВП	0,57				
18			АКТГ	0,56				
19			Глюкоза	0,55				

Таблиця 5

Степень увеличения абсолютного значения показателей, характеризующих развитие синдрома эндогенной интоксикации через 5 суток после травмы

№ п/п	< 50 %		51 – 150 %		151 – 300 %		> 300 %	
	Показатель	Значение	Показатель	Значение	Показатель	Значение	Показатель	Значение
1	Креатинин	0,50	АФЛ-IgG	1,49	S100B	2,34	ПМ	49,05
2	S	0,46	АсАТ	1,30	IL-6	2,02	NSE	6,28
3	МСМ ₂₈₀	0,45	АФЛ-IgM	1,25	ММР-9	1,99	АТ-КЛ	6,19
4	Глюкоза	0,43	ЦИК	1,10	ЩФ	1,94	СРБ	5,44
5	МСМ ₂₃₈	0,38	IL-8	1,07	КФ	1,61	IL-1b	4,44
6	КС	0,38	АлАТ	0,96				
7	Каталаза	0,11	ТИМР-1	0,86				
8	а-ТФ	0,10	ДК	0,85				
9	НОМА-ФБК	0,09	МДА	0,79				
10	Церулоплазмин	0,05	ПГЭ	0,76				
11	СОД	0,01	TNF-α	0,74				
12			КД	0,64				
13			Мочевина	0,58				
14			МСМ ₂₆₀	0,58				
15			МСМ ₂₅₄	0,56				
16			Лактат	0,56				
17			НОМА-ИР	0,53				

К исходу посттравматического периода многие показатели показывали умеренную или незначительную степень активации — МСМ, АФЛ, ЦИК, показатели ПОЛ.



**Выводы**

Проведенный анализ позволил выделить механизмы и основные показатели, отражающие развитие патологических процессов при СЭИ.

Во-первых, это гиперметаболизм, который развивался на фоне нарастающего нарушения метаболизма (преобладание реакций катаболизма) и гипергликемии. В его основе лежала гиперергическая реакция нейрогормональных систем и, особенно, гипофизарно-кортикоадренальной системы. Хорошо отражал эту реакцию ПМ, который резко изменялся через 72 часа и 5 суток после травмы. В развитии гипергликемии существенная роль принадлежала развитию инсулинорезистентности.

Во-вторых, в динамике посттравматического периода постоянно нарастало содержание в крови нейрональных белков: NSE и S100B, что напрямую отражало нарастание процессов нейродеструкции. Последнее было обусловлено нарушением метаболизма (повышение в крови уровня лактата); системной активацией процессов ПОЛ и истощением АОС; развитием воспалительных процессов и деструкцией клеточных мембран (гиперферментемия, резкое нарастание содержания провоспалительных интерлейкинов, СРБ и ЦИК), а в поздние сроки — присоединением аутоиммунных процессов (наработка АТ-КЛ и АФЛ-АТ). Последнее способствовало вторичному прогрессированию и генерализации воспалительной реакции, о чем свидетельствовало нарастание содержания в крови ММР-9.

В-третьих, прогрессивно нарастало содержание в крови МСМ, что отражало развитие процесса эндогенной интоксикации и являлось одним из основных маркеров развития СЭИ при ТБ головного мозга.

Маркерными показателями тяжести течения СЭИ при ТБ головного мозга можно было считать:

1. прогрессирующее нарастание абсолютного значения ПМ;
2. положительную динамику содержания в крови уровня нейрональных белков — NSE и S100B;
3. на вторые сутки посттравматического периода — нарастание содержания в крови гормонов — КС, ВП и АКТГ;
4. нарастание содержания в крови СРБ и IL-1b;
5. накопление в крови МСМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гембицкий Е.В., Клячкин Л.М., Кириллов М.М. Патология внутренних органов при травме: Руководство. — М.: Медицина. — 2004. — 256 с.
2. Ельский В.Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В.Н. Ельский, С.В. Зяблицев — Донецк: Изд-во «Новый мир», 2008. — 140 с.
3. Ельский В.Н. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме / В.Н. Ельский, С.В. Зяблицев — Донецк: Изд-во «Новый мир», 2008. — 240 с.
4. Ельский В.Н., Кардаш А.М., Городник Г.А. Патопфизиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / Под ред. В.И. Черныя. — Донецк.: Новый мир, 2004. — 200 с.
5. Зяблицев С.В. Патогенез порушень функціонування нейрогуморальних регуляторних систем у гострому періоді травматичної хвороби при черепно-мозковій травмі: дис. ... доктора мед. наук : 14.03.04 / Зяблицев Сергій Володимирович. — Донецьк, 2005. — 422 с.
6. Куршакова И.В. Типовые патологические процессы, как патогенетическая основа формирования неврологических осложнений травматической болезни // Актуальные вопросы сочетанной шокогенной травмы и скорой помощи: Сб. научн. тр., посвящ. 70-летию НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе и 20-летию отдела (клиники) сочетанной травмы / Санкт-Петербург. НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. — СПб, 2002. — С. 181-185.
7. Назаров И.П. Тяжелая черепно-мозговая травма как экстремальное состояние организма (патопфизиология и экстремум): Ч. 1 // Вестн. интенсив. терапии. — 2000. — № 3. — С. 14-30.
8. Нейрогенные поражения легких при тяжелой черепно-мозговой травме / Г.С. Серватинский, С.С. Решетников, Л.А. Мартынова, О.А. Плехова // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. — 1994. — № 3-4. — С. 33-36.
9. Патиюков К.А. Оптимизация патогенетической оценки эндотоксикоза у больных с травматической болезнью головного мозга : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.16 «Патологическая физиология» / К.А. Патиюков. — Омск, 2008. — 23 с.
10. Платонов И.А. Системный анализ материального субстрата формирования отека-набухания головного мозга // Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 2001. — № 4. — С. 14-16.
11. Селезнев С.А., Багненко С.Ф., Шапот Ю.Б. Изменения функций внутренних органов при тяжелой сочетанной механической травме // Нарушения функции мозга и внутренних органов при сочетанной механической травме и терминальных состояниях: Материалы к «круглому столу» / СПб.: НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. — СПб., 2001. — 18 с.
12. Чопик Н.Г., Васильева И.Г. Метаболіти плазми крові в гострому періоді легкої черепно-мозкової травми / Журн. АМН України. — 1995. — Т. 1, № 1. — С. 147-156.
13. Diabetic patients with traumatic brain injury: insulin deficiency is associated with increased mortality / E.J. Ley, M.K. Srouf, M.A. Clond [et al.] // J. Trauma. — 2011. Vol. 70 (5). — P. 1141-1144.
14. Gordon J. W. Multiple facets of NF-kB in the heart: to be or not to NF-kB / J. W. Gordon, J. A. Shaw, L. A. Kirshenbaum // Circ Res. — 2011. — Vol. 108(9). — P. 1122-1132.
15. Kanner A.A., Marchi N., Fazio V. et al. Serum S100b. A noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions // Cancer. — 2003. — Vol. 97. — P. 2806-2813.
16. Neutralization of interleukin-1beta modifies the inflammatory response and improves histological and cognitive outcome following traumatic brain injury in mice // F. Clausen, A. Hanell, M. Björk [et al.] // Eur J Neurosci. — 2009. — Vol. 30(3). — P. 385-396.

17. Unterberg A., Schneider G.H., Gottschalk J. Development of traumatic brain edema in old versus young rats // Acta. Neurochirurgica — 1994. — Vol. 60. — P. 431-433.

**МЕХАНІЗМИ ТА КЛЮЧОВІ ЛАНКИ
РОЗВИТКУ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННІЙ
ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ
ТРАВМІ**

Зяблицев С.В., Коровка С.Я., Чорнобривцев П.А.

Резюме. Експериментальне дослідження, що було проведене, встановило механізми розвитку синдрому ендогенної інтоксикації при черепно-мозковій травмі: гіперметаболізм (гіперергічна реакція нейрогормональних систем, розвиток гіперглікемії та інсулінорезистентності); зріст процесів нейродеструкції, накопичення лактату, активація перекисного окиснення ліпідів, розвиток запальних та аутоімунних процесів, деструкція клітинних мембран; прогресування накопичення молекул середньої маси.

Ключові слова: синдром ендогенної інтоксикації, черепно-мозкова травма

**MECHANISMS AND KEY LINKS OF THE
ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME
DEVELOPMENT AT THE BRAIN INJURY**

Ziablitsev S.V., Korovka S.Ya., Chernobrivtsev P.A.

Summary. The conducted pilot research installed mechanisms of the endogenous intoxication syndrome development at the brain injury: hypermetabolism (hyperergic reaction of neurohormonal systems, hyperglycemia and development of insulinoresisten condition); increase of neurodestruction processes, lactate accumulation, activation of lipoperoxidation, development of inflammatory and autoimmune processes, destruction of cellular membranes; progressive accumulation of average weight molecules.

Key words: endogenous intoxication syndrome, brain injury

Отримано до редакції 19.12.2013 р.

