

Селиванова А.В.^{1,2}, Марченков Ю.В.^{1,3}

Патофизиологические аспекты изменения обмена веществ у пациентов с тяжелой механической травмой

¹ — ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения, Москва, 2-й Боткинский проезд, 5

² — НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

³ — НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН, Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2

В обзоре представлен современный взгляд на проблему каскада патофизиологических реакций у пациентов с тяжелой механической травмой. В статье детально рассмотрены изменения гормонально-метаболических параметров у указанной категории пациентов. Показано, что в тяжелых случаях развивается синдром гиперметаболизма- гиперкатаболизма, при котором наблюдается резистентность к экзогенному введению питательных веществ. Синдрому гиперметаболизма-гиперкатаболизма отводится ведущая роль в патогенезе критического состояния, его течение во-многом определяет исход всего заболевания. В статье рассмотрен патогенез патофизиологической цепи, происходящих у тяжелобольных пациентов изменений. Обсуждается возможность поиска путей оптимизации терапии пациентов с тяжелой механической травмой.

Ключевые слова: критическое состояние, политравма, синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма

Selivanova A.V.^{1,2}, Marchenkov Yu.V.^{1,3}

Pathophysiological aspects of changing of metabolism in patients with severe mechanical trauma

¹ — City Clinical Hospital of Botkin, Moscow, Russia, 2-St Botkinsky proezd, 5, tel.: 8-495-945-0045

² — Institute of General pathology and pathophysiology RAMN, Moscow, the Baltic Street, 8, tel.: 8-499-151-1756)

³ — Institute of General Reanimatology of Negovskogo, Moscow, Petrovka street 25/2, tel.: 8-495-694-27-08

The review presents contemporary look at the problem of the cascade of pathophysiological reactions in patients with severe mechanical trauma. In the article described in detail changes hormonal and metabolic parameters in this category patients. In severe cases this leads to the development of the syndrome of hypermetabolism-hypercatabolism. Patients with this syndrome have a resistance to the introduction of exogenous nutrients. Syndrome of hypermetabolism-hypercatabolism play a leading role in the pathogenesis of critical condition, it determines the outcome of the disease in general. The article studied in detail the pathogenesis of the processes occurring in critically ill patients, taking into account the pathogenetic mechanism of development are possible solutions to this complex issue.

Key words: critical condition, polytrauma, syndrome of hypermetabolism-hypercatabolism

В последние десятилетия резко возросла частота и тяжесть сочетанных травм. Причем особое беспокойство вызывает не просто рост травматизма, а то обстоятельство, что имеется рост травматизма со смертельным исходом, с переходом на инвалидность, с длительной утратой трудоспособности. Также идет увеличение количества травм, при которых имеется несколько повреждений, а тяжесть функционального ответа организма на эти повреждения значительно превышают ожидаемую в соответствии со сложившимися представлениями о тяжести каждого из этих повреждений или даже их суммы. Особого внимания требует ситуация, когда ни

одно из повреждений не сопряжено с непосредственной угрозой для жизни, а в совокупности они вызывают такую угрозу.

Концепция критического состояния травматической болезни предполагает изучение и оценку всего комплекса явлений, возникающих при тяжелых механических повреждениях организма в неотрывной связи с реакциями приспособительного, адаптивного характера в их сложных взаимосвязях на всех этапах болезни — с момента травмы и до ее исхода: выздоровления (полного или неполного) или гибели.

Установлено, что политравма характеризуется снижением индекса гормональной адаптации, что свидетельствует о развитии «синдрома функциональной недостаточности эндокринной системы» и дезадаптивном варианте течения посттравматического периода [1, 2]. При травматической болезни в организме развиваются глубокие на-

Для корреспонденции: Селиванова Анна Владимировна, к.м.н., ГКБ им. Боткина, консультативно-диагностическая поликлиника, терапевтическое отделение, врач-эндокринолог; ведущий научный сотрудник НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, лаборатория клеточной рецепции, e-mail: best4000@list.ru

рушения функционирования центральной нервной, иммунной и эндокринной системы на всех уровнях внутрисистемной (молекулярный, ультраструктурный, клеточный, органный) и межсистемной интеграции. Выявлено, что важнейшее патогенетическое значение в формировании патологии системы иммунитета при травматической болезни имеют расстройства гормональной регуляции. Показано, что посттравматическое повреждение головного мозга сопровождается разнонаправленными изменениями содержания в крови пролактина, адренкортикотропного, тиреотропного гормонов, кортикостерона, трийодтиронина, тироксина [3, 4]. Все это приводит к усугублению критического состояния пациента.

Высокая смертность при механической травме обусловлена развитием критического состояния, при котором развивается синдром гиперметаболизма- гиперкатаболизма, т.е. состояние, когда имеется резистентность к экзогенному введению питательных веществ. Синдрому гиперметаболизма отводится ведущая роль в патогенезе критических состояний и органный дисфункции. Его течение, коррекция или прогрессирование определяют исходы, как критического состояния, так и полиорганной недостаточности. При синдроме «гиперметаболизма-гиперкатаболизма» нарушаются все виды основного обмена [5], а именно:

- Изменения в белковом обмене:
 - перераспределение протеинов на глюконеогенез;
 - синтез острофазных белков, цитокинов;
 - несмотря на повышенный синтез белка, преобладает распад белковых субстанций (катаболизм) — отрицательный азотистый баланс.
- Изменения в углеводном обмене:
 - толерантность клеток периферических тканей к инсулину и глюкозе;
 - скорость продукции глюкозы гепатоцитами возрастает с 2,5 до 4,4—5,1 мг/кг/мин;
 - мобилизация аминокислот из миоцитов скелетной мускулатуры и висцеральных клеток на глюконеогенез;
 - сочетание толерантности периферических тканей к глюкозе и активного глюконеогенеза.
- Изменения в жировой обмене:
 - активация липолиза;
 - сниженная утилизация жирных кислот и триглицеридов тканями;
 - снижение активности липопротеинлипазы.

Таким образом, метаболические изменения при тяжелой механической травме являются компенсаторными, но в последующем приобретают патологический характер. Вследствие этого, гиперметаболизм — это грубая дисрегуляторная патология, при которой наряду с нарушением транспорта кислорода происходит нарушение доступности субстратов для окисления, что сопровождается активацией глюконеогенеза, нарушения-

ми белкового, жирового обмена и углеводного обмена [6, 7]. Гиперметаболическая полиорганная недостаточность может возникнуть под воздействием любого этиологического фактора — острой кровопотери, сепсиса, политравмы, ишемии, тяжелого воспалительного процесса (острый панкреатит), но особенно часто встречается при тяжелой механической травме.

Необходимо учитывать, что адаптационные механизмы служат для выживания организма в условиях критического состояния [8]. Поскольку глюкоза является основным питательным элементом для большинства органов и тканей, то эти адаптационные механизмы направлены, прежде всего, на поддержание достаточного уровня гликемии. Это достигается путем взаимодействия многочисленных метаболических путей, связывающие гликолиз, гликогенолиз, глюконеогенез, циклы Кори, Варбурга, Робертса, Коупа и т.д.

Гипергликемия отнюдь не означает достаточного запаса глюкозы в организме, а свидетельствует о высокой потребности в энергетическом субстрате в основном глюкозозависимых тканей и является следствием активизации неоглюкогенеза и перераспределения ее утилизации.

Развитие критического состояния приводит к выраженному нейроэндокринному ответу [9—11]. Он подразделяется на контролируемые гипоталамо-гипофизарной системой и контролируемые автономной нервной системой. Секретция кортизола, тироксина, гормона роста и вазопрессина контролируется гипоталамо-гипофизарной системой, а инсулина, глюкагона и катехоламинов — автономной нервной системой.

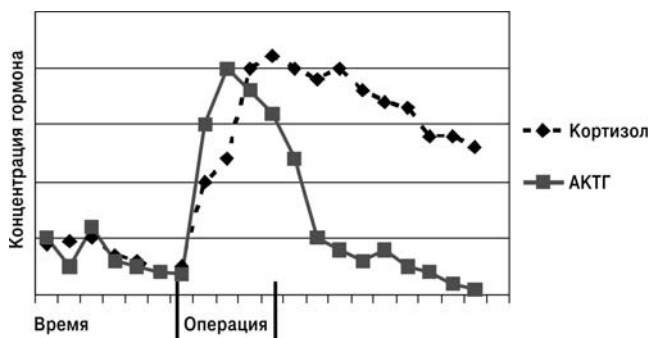
В связи со сложностью метаболической коррекции осложнений синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма актуальным является вопрос о более детальном изучении патогенетических механизмов этого синдрома. Одним из проявлений метаболической реакции на стресс является значительные изменения в нейроэндокринной регуляции [12, 13]. В частности, к изменению гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой системы, что вносит существенный вклад в патогенез критических состояний. Отличительной особенностью этих изменений является резкое повышение уровня глюкокортикоидов, что является одним из механизмов адаптации организма к стрессу, кровопотере, борьбы с шоком и последствиями травмы. Повышенная концентрация ГК вносит значительный вклад в повышение артериального давления, увеличение чувствительности миокарда и стенок сосудов к катехоламинам. Кроме того, глюкокортикоиды также стимулируют эритропоэз в костном мозге, что способствует более быстрому восполнению кровопотери. Все эти механизмы являются адаптационными для выживания организма в стрессовой ситуации, при кровопотере и при тяжелой механической травме. Наряду с повышением, происходит и изменение суточного ритма секреции гормонов. В некоторых исследованиях [14, 15] бы-

ло обнаружено подобие суточного ритма секреции кортизола, но на более высоких значениях. Более тщательное исследование ритма секреции кортизола и адreno-кортикотропного гормона (АКТГ) за день до операции и спустя 7 дней после, показало, что в первые 48 ч происходит одновременное повышение и АКТГ и кортизола, но спустя 48 ч уровень АКТГ снижается, а концентрация кортизола остается повышенной. Этот результат подтверждает гипотезу, что спустя 2 сут. после операции включается механизм АКТГ-независимой стимуляции секреции кортизола (возможно посредством действия интерлейкинов). Схематически изменения уровня кортизола и АКТГ в течении периоперационного периода представлено на рисунке.

Таким образом, благодаря АКТГ-независимой стимуляции кортизола, поддерживается повышенный уровень ГК и по механизму отрицательной обратной связи происходит снижение концентрации АКТГ и кортикотропин-рилизинг гормона. Кроме того, другие факторы способствуют снижению уровня АКТГ (эндотелин 1 и предсердный натрий-уретический фактор), которые повышаются в стрессовой ситуации [8, 14].

Повышенный уровень кортизола приводит к снижению концентрации альдостерона, так как кортизол обладает небольшой минералкортикоидной активностью, что влечет за собой снижение эндогенной продукции минералкортикоидов. Кроме того, при тяжелых заболеваниях происходит повышение предсердного натрий-уретического пептида, который напрямую ингибирует секрецию альдостерона. В эксперименте после введения синтетического АКТГ у тяжелобольных не происходит достаточного подъема уровня альдостерона, как это бывает в норме, но происходит повышение концентрации ренина, то есть развивается гиперренинемический гипоальдостеронизм. Выраженность этого синдрома (гиперренинемического гипоальдостеронизма) прямо коррелирует со смертностью пациентов.

Посттравматическое повышение уровня глюкокортикоидов имеет и свое отрицательное действие на метаболизм пациентов, находящихся в критическом состоянии. Это проявляется в усиленном глюконеогенезе, гипергли-



Изменения концентрации кортизола и АКТГ в течении периоперационного периода.

кемии, повышении катаболических процессов, вызывающих гипопроотеинемию, гипоальбуминемию, липолиз, а также супрессии тиреоидных гормонов, гормона роста и половых гормонов. Указанные последствия повышения уровня ГК вносят значительный вклад в развитие синдрома «гиперметаболизма-гиперкатаболизма».

Медиаторная система в патогенезе критических состояний

В развитии критического состояния, характеризующегося дезинтеграцией функций органов, определяющее значение отводят универсальному патологическому процессу — развитию системного воспалительного ответа (СВО) [6, 7]. При этом учитывается не только роль «агрессивной» инфекции, как пускового механизма СВО, но и других экстремальных факторов, сопровождающих критическое состояние при шоках, ожогах, травме. Ключевые медиаторы системного воспалительного ответа, взаимодействуя между собой, создают гуморальный фон, определяющий выраженность и течение клинико-лабораторной картины системной воспалительной реакции и критического состояния в целом. При этом как провоспалительные, так и противовоспалительные цитокины оказывают разнообразные и принципиально важные воздействия на большинство органных систем организма в условиях критического состояния. Существующие в настоящее время критерии СВО (определенные уровни тахикардии, тахипноэ, лейкоцитоза, температуры тела) являются по сути суррогатными признаками СВР и далеко не в полной мере характеризуют СВР как ключевой фактор системного воспаления. Проблема идентификации и количественной оценки СВР в целях обеспечения принятия клинического решения является весьма актуальной и злободневной. Среди цитокинов ведущая роль отводится фактору некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкину-1 (ИЛ-1) и интерлейкину-6 (ИЛ-6).

Производство цитокинов носит активационный характер и обеспечивает информационный обмен между клетками, вовлеченными в воспалительный процесс. При протективных вариантах воспалительного процесса цитокины преимущественно образуются в очаге воспаления, а их поступление в системный кровоток обуславливает длительнодействующие эффекты: острофазный ответ, стресс-реакцию нейроэндокринной системы, лихорадку, лейкоцитоз и т.д. [9, 16, 17].

Именно цитокины являются медиаторами первого ряда, которые сами способны вызывать каскады гуморальных реакций. Постулируется, что высокое содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови является маркером выраженности воспалительной реакции и повышенной секреторной способности фагоцитирующих клеток, участвующих в формировании системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности при травматическом повреждении.

Изменения соматотропной оси в критическом состоянии

Во время развития травматической болезни у пациентов с тяжелой механической травмой происходят значительные изменения и в соматотропной оси, что также вносит значительный вклад в усугубление критического состояния больного [18, 19]. Уже с первых часов острой фазы критического состояния уровень гормона роста (ГР) значительно возрастает. У здоровых людей секреция ГР происходит периодически, что обуславливает существенное колебание уровня ГР в плазме. В течение суток обычно бывает около 5 пиков с повышением уровня ГР до от 5 до 45 нг/мл. В острой фазе критического состояния концентрация ГР повышена, а уровни инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и белков-переносчиков ИФР-1 снижены. Причины, по которым происходят эти изменения, остаются невыясненными. По одной гипотезе, это происходит вследствие формирования резистентности периферических тканей к гормону роста. Возможно, это адаптивный механизм для уменьшения метаболических потребностей клеток во время стресса. По другой, — цитокины (ФНО- α , интерлейкин-1,6) угнетают экспрессию рецепторов ГР в тканях, что приводит к уменьшению синтеза ИФР-1 и, по принципу обратной связи, к значительному повышению синтеза ГР. За счет прямого воздействия ГР развиваются липолиз, резистентность к инсулину и стимуляция иммунного ответа. При этом отсутствуют не прямые эффекты ГР, опосредуемые ИФР-1. Следует отметить, что при неадекватно высоком уровне ГР в острой фазе критического состояния, когда он превышает 9 нг/мл, исходы ухудшаются.

Если критическое состояние продолжается более недели, то формируется хроническая фаза критического состояния. Нейроэндокринологически она характеризуется, в частности, снижением уровня ГР. Пульсативный характер изменения уровня ГР сохраняется, но пики существенно уплощаются или исчезают вовсе. Средние значения ГР составляют около 1 нг/мл, а пики не превышают 2 нг/мл. Уровни ИФР-1 и белков-переносчиков остаются низкими. Эти изменения вместе с характерным для критического состояния катаболизмом однозначно свидетельствуют о наличии соматотропной недостаточности.

На основании представленных данных возникло предположение о возможности использования терапии гормоном роста у пациентов с тяжелой механической травмой. Этот вид гормональной терапии основан, прежде всего на метаболических эффектах гормона роста, которые заключаются в:

1. Уменьшении распада белка, что способствует снижению интенсивности потери веса при синдроме гиперметаболизма-гиперкатаболизма;
2. Повышении проницаемости клеточных мембран для аминокислот;
3. Стимулировании распада гликогена;

4. Повышении секреции инсулина;

5. Мобилизации глюкозы и жиров в качестве источника энергии с сохранением аминокислот для белкового синтеза.

В настоящее время в зарубежной литературе стали появляться работы по применению гормона роста у пациентов реанимационного профиля. Авторы отмечают, что терапия ГР оправдана только в хронической фазе критического состояния, тогда как в острой фазе ГР может оказаться действительно опасным. Последними работами было подтверждено, что ГР вызывает гипергликемию. Однако, если удавалось контролировать уровень глюкозы, то результаты лечения не ухудшались.

Таким образом, используя гормон роста, мы вправе рассчитывать на нормализацию белкового обмена, а также на вторичные метаболические изменения, которые происходят вслед за стабилизацией азотистого баланса.

Однако внедрение этого направления в практическую деятельность требует подробных исследований в области патогенеза критических состояний и поиск возможных путей оптимизации терапии пациентов с тяжелой механической травмой. Этот вид метаболической терапии, возможно, даст ключ к патогенетическому лечению осложнений синдрома гиперметаболизма. Ведь воздействие на причину патофизиологических изменений всегда более выгодно (как с лечебной, так и с экономической точки зрения), чем посимптомное лечение различных проявлений одного патофизиологического механизма. Поэтому несомненные достижения отечественной и зарубежной медицины в детальном изучении каскада патофизиологических реакций при травматической болезни способствуют улучшению результатов лечения, что позволит разработать принципиально новые подходы к лечению тяжело пострадавших.

Список литературы

1. Крыжановский Г.Н., Акмаев И.Г., Магаева С.В., Морозов С.Г. *Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии*. М.: Медицинская книга, 2010. 288 с.
2. Попугаев К.А., Савин И.А. Соматотропная недостаточность и применение гормона роста в интенсивной терапии. Обзор литературы. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2011; 8 (1): 29—35.
3. Кудлай Д.А. *Иммунометаболические аспекты патогенеза политравмы*: Автореф. дисс. на соискание учёной степени д.м.н. Новосибирск, 2007.
4. Williams Marc G., Felicia N. Jeschke David L. Chink Modulation of the Hypermetabolic Response to Trauma: Temperature, Nutrition, and Drugs. *Journal of the American College of Surgeons*. 2009; Vol. 208, Issue 4: P. 489—502.
5. Завертайло Л.Л. *Основные закономерности развития расстройств энергетического и белкового обмена у больных с острой церебральной недостаточностью на продленной искусственной вентиляции легких и методы их коррекции*: Автореф. дисс. на соискание учёной степени к.м.н. Екатеринбург, 2011.
6. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 2.

Эволюционные аспекты. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013; 1: 3–14.

7. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 3. Предпосылки несиндромального подхода. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013; 3: 3–14.

8. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В. Патопфизиология нейроиммунных взаимодействий. *Патогенез*. 2010. — Т. 8, №1. — С. 4–9.

9. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции. *Патогенез*. 2011, №3.

10. Магаева С.В. Болезни нейроиммунорегуляции. *Патогенез*. 2012; (3): 4–10.

11. Смирнов А.Н. *Элементы эндокринной регуляции: Научное издание* / Под ред. акад. РАМН В.А. Ткачука. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 352 с.

12. Пшеничкова М.Г. Устойчивость к повреждающим воздействиям и защитные эффекты адаптации у животных разных генетических линий. *Патогенез*. 2012; 1: 20–6.

13. Столяров И.Д., Петров А.М., Ивашкова Е.В., Воитинова М.В., Никифорова И.Г. Теоретические и клинические исследования в нейроиммунологии. *Патогенез*. 2012; 3: 11–7.

14. Elijah I.E., Branski L.K., Finnerty C.C., Herndon D.N. The GH/IGF-1 system in critical illness. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Oct; 25(5): 759–67.

15. Moller N., Vendelbo M.H., Kampmann U., Christensen B., Madsen M., Norrelund H., Jorgensen J.O. Growth hormone and protein metabolism. *Clin. Nutr.* 2009. Dec; 28(6): 597–603. Epub 2009 Sep 20.

16. Мартынова Е.А. Общие представления о роли сфинголипидов в сигнальных путях апоптоза. *Патогенез*. 2012; 4: 16–28.

17. Хананашвили М.М. Теория переходного состояния между нормой и патологией // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2012. №1: 3–12.

18. High W.M. Jr, Briones-Galang M., Clark J.A., Gilkinson C., Mossberg K.A., Zgaljardic D.J., Masel B.E., Urban R.J. Effect of growth hormone replacement therapy on cognition after traumatic brain injury // *J. Neurotrauma*. 2010. — Sep; 27(9): 1565–75.

19. Kemp S.F., Frindik J.P. Emerging options in growth hormone therapy: an update // *Drug Des. Devel Ther.* 2011; 5: 411–419.

References

1. Kryzhanovskij G.N., Akmaev I.G., Magaeva S.V., Morozov S.G. *Nejroimmunojendokrinnye vzaimodejstviya v norme i patologii*. — М.: Medicinskaja kniga. 2010; 288 s. (in Russian)

2. Popugaev K.A., Savin I.A. Somatotropnaja nedostatochnost' i primeneniye gormona rosta v intensivnoj terapii. Obzor literatury. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2011; 8 (1): 29–35. (in Russian)

3. Kudlaj D.A. *Immunometabolicheskie aspekty patogeneza politravmy* // Avtoref. Diss. Dokt. Med. Nauk. — Novosibirsk, 2007. (in Russian)

4. Williams Marc G., Felicia N. Jeschke David L. Chink Modulation of the Hypermetabolic Response to Trauma: Temperature, Nutrition, and Drugs. *Journal of the American College of Surgeons*. 2009; Vol.208, Issue 4: P. 489–502.

5. Zavertajlo L.L. *Osnovnye zakonomernosti razvitiya rassstrojstv jenergeticheskogo i belkovogo obmena u bol'nyh s ostroj cerebral'noj nedostatochnost'ju na prodlennoj iskusstvennoj ventiljacii legkih i metody ih korrekcii*: Avtoref. Diss. Kand. Med. Nauk. Ekaterinburg, 2011 (in Russian)

6. Gusev E.Ju., Chereshev V.A. Sistemnoe vospalenie: teoreticheskie i metodologicheskie podhody k opisaniju modeli obshhepatologicheskogo processa. Chast' 2. Jevoljucionnye aspekty. *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija*. 2013. №1: 3–14. (in Russian)

7. Gusev E.Ju., Chereshev V.A. Sistemnoe vospalenie: teoreticheskie i metodologicheskie podhody k opisaniju modeli obshhepatologicheskogo processa. Chast' 3. Predposylki nesindromal'nogo podhoda. *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija*. 2013; 3: 3–14. (in Russian)

8. Kryzhanovskij G.N., Magaeva S.V. Patofiziologija nejroimmunnyh vzaimodejstvij. *Patogenez*. 2010; 8 (1): 4–9. (in Russian)

9. Luk'janova L.D., Kirova Ju.I., Sukojan G.V. Novoe o signal'nyh mehanizmah adaptacii k gipoksii i ih roli v sistemnoj reguljacii. *Patogenez*. 2011, №3 (in Russian)

10. Magaeva S.V. Bolezni nejroimmunoreguljacii. *Patogenez*. 2012; 3: 4–10.

11. Smirnov A.N. *Jelementy jendokrinnaj reguljacii: nauchnoe izdanie* / Pod red. Akad. RAMN V.A. Tkachuka. — М.: GJEOTAR-Media, 2008. 352s.

12. Pshennikova M.G. Ustojchivost' k povrezhdajushhim vozdejstvijam i zashhitnye jeffekty adaptacii u zhivotnyh raznyh genetsicheskij linij. *Patogenez*. 2012, №1: 20–26.

13. Stoljarov I.D., Petrov A.M., Ivashkova E.V., Voitinceva M.V., Nikiforova I.G. Teoreticheskie i klinicheskie issledovanija v nejroimmunologii. *Patogenez*. 2012; 3: 11–7.

14. Elijah I.E., Branski L.K., Finnerty C.C., Herndon D.N. The GH/IGF-1 system in critical illness. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; Oct; 25 (5): 759–67.

15. Moller N., Vendelbo M.H., Kampmann U., Christensen B., Madsen M., Norrelund H., Jorgensen J.O. Growth hormone and protein metabolism. *Clin. Nutr.* 2009. Dec; 28(6): 597–603. Epub 2009 Sep. 20.

16. Martynova E.A. Obshhie predstavlenija o roli sfigolipidov v signal'nyh putjah apoptoza. *Patogenez*. 2012, №4: 16–28.

17. Hananashvili M.M. Teorija perehodnogo sostojanija mezhdur normoj i patologiej. *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija*. 2012; 1: 3–12.

18. High W.M. Jr, Briones-Galang M., Clark J.A., Gilkinson C., Mossberg K.A., Zgaljardic D.J., Masel B.E., Urban R.J. Effect of growth hormone replacement therapy on cognition after traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2010; Sep; 27 (9): 1565–75.

19. Kemp S.F., Frindik J.P. Emerging options in growth hormone therapy: an update. *Drug. Des. Devel. Ther.* 2011; 5: 411–9.

Поступила 03.07.14
Received 03.07.14

Сведения об авторах:

Марченков Юрий Викторович (Marchenkov Yu.V.) — д.м.н., зав. отделением общей реанимации №18 Анестезиолого-реанимационного центра ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г.Москвы; руководитель клинического отдела Института НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского» РАМН, e-mail: marchenkov@yandex.ru