

Ульянов Владимир Юрьевич

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И САНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
ГОМЕОСТАЗА
В ОСТРОМ И РАННЕМ ПЕРИОДАХ
ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА
У ПАЦИЕНТОВ С ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА
ПОЗВОНОЧНИКА

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Саратов, 2015

Работа выполнена в отделе инновационных проектов в вертебрологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на кафедре общей патологии и патологической физиологии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научные консультанты: **Дроздова Галина Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАЕН, профессор кафедры общей патологии и патологической физиологии медицинского факультета ФГБОУ ВПО «РУДН»
Норкин Игорь Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ, директор ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России

Официальные оппоненты:

Ведущая организация:	
-----------------------------	--

Защита состоится « _____ » _____ 2015 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.094.03 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ГСП, ул. Большая Казачья, д. 112.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ГСП, ул. Большая Казачья, д. 112.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2015 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук профессор

А.И. Кодочигова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность.

Травматические повреждения позвоночника в Российской Федерации составляют 4,9-5,3% от общего числа случаев закрытой травмы (Крылов В.В. и соавт., 2012; Басков А.В. и соавт., 2013; Згуров А.С., 2013; Норкин И.А. и соавт., 2013). В структуре травмы позвоночника повреждения шейного отдела составляют 29,3-80% случаев и наиболее часто встречаются среди трудоспособных людей в возрасте от 15 до 35 лет (Баринов А.Н. и соавт., 2011; Дмитриева О.А. и соавт., 2011). При травме шейного отдела позвоночника в 45-60% наблюдений отмечается повреждение спинного мозга, сопровождающееся развитием травматической болезни (Гринь А.А. и соавт., 2008; Кондратьев А.Н., 2009; Ершов О.А., 2013; Syre P. et al., 2013; Q. Wu et al., 2013). Последняя представляет собой совокупность общих и местных изменений, развивающихся в организме пострадавших в период с момента получения травмы позвоночника и до её исхода и приводящих к возникновению органной (легочной) и системной воспалительной реакций, которые являются основными причинами летальных исходов в посттравматическом периоде (Калинкин О.Г., 2013; Botero L. et al., 2013; Butcher, N.E. et al., 2013).

Динамика течения травматической болезни спинного мозга определяется несколькими периодами, различающимися совокупностью специфических для каждого из них патогенетических и саногенетических механизмов (Крыжановский Г.Н., 2010; Беляевский А.Д. и соавт., 2012). Основу патогенеза травматической болезни спинного мозга составляют первичная и вторичная альтерация вещества, определяющая выраженность неврологического дефицита (Котельников Г.П. и соавт., 2009; Nesmith E.G., 2012; Skibsted S. et al., 2013).

В процессе первичной альтерации вещества спинного мозга из очага повреждения происходит высвобождение в системный кровоток провоспалительных цитокинов, цитоплазматических нейроспецифических белков, биологически активных метаболитов, электролитов и медиаторов воспаления, способствующих возникновению вторичных нарушений функций внутренних органов и систем, наиболее ранним проявлением которых является органная (легочная) воспалительная реакция (Белашкин И.И., 2011; Бэр М., 2011; Цимбалюк В.И., 2013; Evans L.T., 2013). Последняя под влиянием провоспалительных цитокинов (TNF_{α} , IL-6) сопровождается миграцией полиморфноядерных нейтрофильных лейкоцитов в легкие и выработкой IL-1 β , вызывающего угнетение синтеза сурфактанта, коллапсирование альвеол и нарушение мукоцилиарного клиренса, что способствует снижению локальной резистентности слизистой оболочки, нарушению стерильности респираторного тракта и

формированию локуса инфекции (SehileroG.J. et al., 2009; ButlerT.etal., 2011;VeezavaguA., 2013;ChenY., 2013; Введенский В.П. и соавт., 2013).

Совокупность патогенетических механизмов повреждения вещества спинного мозга и органной (легочной) воспалительной реакции в остром и раннем периодах травматической болезниопределяют развитие синдрома смешанного антагонистического ответа, составляющими которого являются системный воспалительный и компенсаторный противовоспалительный ответы (Белоцкий С.М., 2008; Фурсов А.А., 2008; Устьянцева И.М., 2010).

Развитие синдрома системного воспалительного ответа в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга сопровождается повышением сосудистой проницаемости, активациейпроцессов перекисного окисления липидов, нарушениями в системе гемостаза (Горожанская Э.Г., 2010; Гринев М.В., 2012; Иванов А.В., 2013;FerreiraA.M., 2011;GentileL.F., 2012;GodierA., 2013). Эти патологические процессы приводят кповреждениюклеточных мембран и проникновению биологически активных метаболитов во внутриклеточный сектор жизненно важных органов, сопровождаясь нарушениемвнутриклеточного обмена, иммунодепрессией, угнетением репаративныхпроцессов в веществе спинного мозга и других вторично повреждённых органах и тканях (Иллариошкин С.Н., 2012; Кузник Б.И., 2012; Лебедева Е.А., 2013;FaizalP. et al., 2013;BalkR.A., 2014).

Наряду с патогенетическими, травматическая болезнь спинного мозга сопровождается активацией саногенетических механизмов, формирующих развитие компенсаторного противовоспалительного ответа, направленногона обеспечение жизнедеятельности организма пострадавшего в новых экстремальных условиях патологического гомеостаза (Багненко С.Ф. и соавт., 2012; Педаченко Г.М. и соавт., 2013). В центральной нервной системе реализация саногенетических механизмов осуществляется за счет цитокин-опосредованной активации экспрессии факторов роста нервной ткани, способствующих выживанию и пролиферации нейронов, астроцитов, олигодендроцитов (XuH. et al., 2012; HouleJ.D. et al., 2013; BinanL. et al., 2014). На системном уровнесаногенетические механизмы характеризуются гуморальной компенсацией нарушенных гомеостатических функций в виде выработки противовоспалительных медиаторов (IL-10, P_gE₂); активации процессов антиоксидантной защиты, усиления продукции секреторного Ig A, сурфактанта, нормализации реологии бронхиального секрета, внутрисосудистого звена системы гемостаза, санации очагов инфекции (Самохвалов И.М. и соавт., 2009; Конюченко Е.А. и соавт., 2012; Карякина Е.В. и соавт., 2013; VarmaA.K. et al., 2013).

Существующий антагонизм составляющих синдрома смешанного антагонистического ответа определяет функциональный результат повреждения спинного мозга и исход травматической болезни.

Несмотря на значительные достижения в изучении патогенетических и саногенетических механизмов гомеостаза при травматической болезни спинного мозга до настоящего времени остаются не выясненными особенности адаптивных и дезадаптивных реакций, ассоциированных с процессами дегенерации и регенерации нервной ткани и синдрома смешанного антагонистического ответа, определяющих тяжесть травмы и ее исход. Недостаточная изученность этого вопроса препятствует разработке научно обоснованных углубленных методов диагностики, хирургического лечения, комплексной интенсивной терапии и реабилитации пациентов с осложненными травмами шейного отдела позвоночника в остром и раннем периодах.

Цель работы. Изучить патогенетические и саногенетические механизмы формирования травматической болезни спинного мозга у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника на основании анализа интегративных показателей дегенерации и регенерации нервной ткани, органной (легочной) и системной воспалительной реакции и патофизиологически обосновать персонализированный выбор методов лечения.

Основные задачи

1. Выявить основные патогенетические закономерности изменений нервной ткани в процессе ее клеточной дегенерации в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга на основании изучения в сыворотке крови нейроспецифических цитоплазматических белков нейрональной и глиальной локализации (S-100, pNF-H, MBP, anti-MAG).
2. Изучить саногенетический механизм внутриклеточной регенерации нервной ткани в процессе реституции спинного мозга в остром и раннем периодах травматической болезни по уровням содержания в сыворотке крови нейротрофических факторов (CNTF, NT-3, NT-4/5).
3. Оценить состояние белковых компонентов гемато-спинномозгового барьера в остром и раннем периодах по изменениям уровней содержания маркеров межклеточного матрикса в сыворотке крови (MMP-2, MMP-9, TIMP-1).
4. Установить роль патофизиологических изменений клеточного состава бронхиального секрета, альвеолярного эпителия и микробного пейзажа трахеобронхиального дерева в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга при развитии органной (легочной) воспалительной реакции.
5. Определить направленность изменений иммунологического, перекисно-антиоксидантного и гемостатического звеньев гомеостаза при травматической болезни спинного мозга в случае развития MARS по интегративным показателям содержания про- (TNF_α , IL-1_β , IL-6) и

противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, иммуноглобулинов классов А, G, М, продуктов нарушенного метаболизма (МДА), ферментов антиоксидантной системы (ЦП, Cu, Zn-SOD) и показателей коагуляционного гемостаза (АЧТВ, ПВ, Фг, АТ-III).

6. Разработать новые диагностические критерии тяжести травматической болезни спинного мозга, основанные на показателях клеточной дегенерации и внутриклеточной регенерации нервной ткани, органной (легочной) воспалительной реакции и MARS.

7. Патологически обосновать персонализированный выбор методов лечения пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника на основании комплексного определения суммарных значений показателей тяжести травматической болезни спинного мозга в остром и раннем периодах.

Научная новизна диссертационного исследования состоит в разработке оригинальных подходов к формированию травматической болезни спинного мозга и осуществлению персонализированного выбора методов лечения, основанных на параллелизме развития процессов клеточной дегенерации и внутриклеточной регенерации нервной ткани, органной (легочной) воспалительной реакции и MARS.

Получены принципиально новые сведения о роли нейроспецифических белков (белок S-100, CNTF, MBP, anti-MAG, pNF-H, NT-3, NT- 4/5) в механизмах индивидуальной реактивности нервной ткани в ответ на повреждение в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга.

Впервые изучена роль изменений бронхиального и альвеолярного эпителия, микробного пейзажа и механизмов биопленкообразования в развитии органной (легочной) воспалительной реакции при травматической болезни спинного мозга.

Впервые выявлено наличие взаимосвязи между процессами дегенерации и регенерации нервной ткани, органной (легочной) воспалительной реакции и MARS, совокупность которых определяет тяжесть течения травматической болезни спинного мозга в остром и раннем периодах.

Впервые на основании определения концентраций нейроспецифических белков (MBP, anti-MAG, pNF-H), маркеров межклеточного матрикса (MMP-2, MMP-9, TIMP-1), про- (TNF α , IL-1 β , IL-6) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов в сыворотке крови предложены оригинальные диагностические критерии оценки тяжести травматической болезни спинного мозга.

Предложены оригинальные методы комплексной оценки критериев тяжести травматической болезни спинного мозга, основанные на определении в остром и раннем периодах количественных значений показателей клеточной дегенерации и внутриклеточной регенерации нервной ткани, органной (легочной) воспалительной реакции и MARS, характеризующих

выраженность и направленность патогенетических и саногенетических механизмов гомеостаза при травматической болезни спинного мозга.

Впервые предложено понятие суммарного показателя состояния нервной ткани в процессе её ремоделирования в посттравматическом периоде, позволяющего на основании объективной оценки объема поражения клеточного пула вещества спинного мозга осуществлять персонализированный выбор метода лечебного воздействия.

Впервые по уровням содержания NT-3 и NT- 4/5 в сыворотке крови предложен индекс регенерации ($I_{\text{рег.}}$) нервной ткани, позволяющий в посттравматическом периоде на основании динамической оценки интенсивности регенерации нервной ткани определять эффективность выбранных методов лечения пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника.

Теоретическая значимость работы

Результаты проведенного исследования расширяют существующие представления о фундаментальных механизмах пато- и саногенеза травматической болезни спинного мозга, развивающейся в остром и раннем периодах у пострадавших с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника.

Установлено, что выраженность первичных и вторичных изменений в веществе спинного мозга, происходящих в посттравматическом периоде, коррелирует с изменениями содержания нейроспецифических белков, маркеров межклеточного матрикса, про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови и характеризует тяжесть травматической болезни.

Выявлено, что органная (легочная) воспалительная реакция, развивающаяся в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга, сопровождается реактивными изменениями бронхиального и альвеолярного эпителия, формированием локуса инфекции в трахеобронхиальном дереве.

Показано, что при осложненных повреждениях шейного отдела позвоночника основу патологического гомеостаза в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга составляют динамические системные изменения баланса иммунологического, перекисно-антиоксидантного, метаболического и гемостатического звеньев гомеостаза.

Практическая значимость работы

Оценка показателей клеточной дегенерации и внутриклеточной регенерации нервной ткани, органной (легочной) воспалительной реакции и MARS позволяет определять тяжесть травматической болезни спинного мозга в остром и раннем периодах для персонализированного выбора методов лечения пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника. Динамический мониторинг интенсивности регенерации нервной ткани в

посттравматическом периоде позволяет оценивать эффективность применения выбранного метода лечения.

Разработаны «Способ оценки степени дегенерации в процессе ремоделирования нервной ткани у больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника» (патент на изобретение РФ № 2484476, МПК G01N33/53, по заявке № 2012105294, приор. от 16.02.2012, опубл. 10.06.2013, Бюл. № 16).

«Способ оценки регенерации нервной ткани у больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника» (патент на изобретение РФ № 2480764, МПК G01N33/53, по заявке №2012124356, приор. от 13.06.2012, опубл. 27.04.2013, Бюл. № 12).

«Способ оценки ремоделирования нервной ткани при осложненной травме шейного отдела позвоночника» (патент на изобретение РФ № 2474821, МПК G01N33/53, по заявке №2012105293, приор. от 16.02.2012, опубл. 10.02.2013, Бюл. № 4).

«Способ прогнозирования развития бронхолегочных осложнений при шейно-спинальной травме» (патент на изобретение РФ № 2456609, МПК G01N33/50, G01N33/68, по заявке №2011131643, приор. от 27.07.2011, опубл. 20.07.2012, Бюл. № 20).

«Способ прогнозирования развития диффузного эндобронхита в раннем и остром периодах шейно-спинальной травмы» (патент на изобретение РФ № 2398229, МПК G01N33/48, по заявке № 2009130933, приор. от 13.08.2009, опубл. 27.08.2010, Бюл. № 24).

«Способ оценки функционального состояния спинальных мотонейронов при электростимуляции спинного мозга у больных с осложненной травмой верхнешейного отдела позвоночника» (патент на изобретение РФ № 2490643, МПК G01N33/53, по заявке №2012125774, приор.от 20.06.2012, опубл. 20.08.2013, Бюл. №23).

«Способ лечения больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника» (патент на изобретение РФ № 2475199, МПК A61B17/56, по заявке № 2012105297, приор.от 16.02.2012, опубл. 20.02.2013, Бюл. № 5).

«Способ оценки активности воспалительного процесса» (патент на изобретение РФ №2535026, МПК G01N33/483, по заявке 2013128261, приор. от 19.06.2013, опубл. 10.12.2014, Бюл. № 34).

«Интеллектуальная медицинская система мониторинга процессов ремоделирования нервной ткани в посттравматическом периоде» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2014619445, дата регистрации 16.09.2014, по заявке № 2014617287, приор. от 23.07.2014, опубл. 20.10.2014, Бюл. № 10).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Состояние нервной ткани в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга характеризуется количественными и хронометрическими изменениями содержания нейроспецифических белков и белковых компонентов межклеточного матрикса, определяемых в сыворотке крови.

2. В развитии органной (легочной) воспалительной реакции в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга важную роль играют патофизиологические механизмы, определяющие изменения состояния бронхиального, альвеолярного эпителия и микробного пейзажа трахеобронхиального дерева.

3. Особенности развития MARS при травматической болезни спинного мозга зависят от направленности изменений иммунологического, перекисно-антиоксидантного и гемостатического звеньев гомеостаза, характеризующихся дисбалансом содержания про- и противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов, продуктов нарушенного метаболизма, ферментов антиоксидантной системы и показателей свертывания крови.

4. Разработанные диагностические критерии, основанные на комплексном определении показателей клеточной дегенерации и внутриклеточной регенерации нервной ткани, органной (легочной) воспалительной реакции MARS позволяют определять тяжесть травматической болезни спинного мозга в остром и раннем периодах, персонализировать выбор методов ее лечения и оценивать в динамике их эффективность.

Апробация работы. Основные результаты исследования доложены и обсуждены на научных конференциях: 370-м и 372-м заседаниях Саратовского областного научного общества травматологов-ортопедов (Саратов, 2008 г.), VI Съезде анатомов, гистологов и эмбриологов России (Саратов, 2009 г.), круглом столе для врачей «Актуальные вопросы антибактериальной терапии в травматологии и ортопедии» (Саратов, 2009 г.), IX Съезде травматологов-ортопедов России (Саратов, 2010 г.), восьмой и девятой Всероссийских научно-методических конференциях с международным участием «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2011, 2012 гг.), заседании Саратовского Областного отделения Российской Ассоциации медицинской лабораторной диагностики (Саратов, 2011 г.), научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы травматологии, ортопедии, нейрохирургии и вертебологии» (Саратов, 2012 г.), II Международной научно-практической конференции «Современная наука: тенденции развития» (Краснодар, 2012 г.), научно-практической конференции с международным участием «Илизаровские чтения» (Курган, 2012 г.), Международной виртуальной Интернет-конференции «Биотехнология. Взгляд в будущее» (Казань, 2012 г.), научно-практической

конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2012, 2013, 2014 гг.), IV и V Съездах Межрегиональной общественной организации «Ассоциация хирургов-вертебрологов» с международным участием (Новосибирск, 2013 г., Саратов, 2014 г.), 16-м и 19-м заседаниях Саратовского отделения Межрегиональной общественной организации «Ассоциация травматологов-ортопедов» (Саратов, 2013, 2014 гг.), 11-м и 20-м заседаниях Московского отделения научного общества патофизиологов Российского научного общества патофизиологов (Москва, 2013, 2014 гг.), Юбилейной XX Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы патофизиологии – 2014» (Санкт-Петербург, 2014 г.)

Внедрение результатов исследований

Результаты работы внедрены в практику нейрохирургического отделения, травматолого-ортопедического отделения №3 и отделения клинической лабораторной диагностики ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России. Результаты исследований используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедрах патологической физиологии им. академика А.А. Богомольца ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, общей патологии и патологической физиологии ФГБОУ ВПО «РУДН», кафедре медико-биологических дисциплин НОУ ВПО МИ «РЕАВИЗ», кафедрах травматологии и ортопедии, нейрохирургии для студентов 3, 4, 5-х курсов педиатрического, лечебного, медико-профилактического факультетов; на методических циклах усовершенствования врачей по специальности «клиническая лабораторная диагностика», «травматология и ортопедия» и «нейрохирургия» ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Личное участие автора в получении результатов: разработка дизайна исследования, непосредственное участие в его проведении, статистический анализ, интерпретация результатов, изложение полученных фактических данных, формулировка выводов и практических рекомендаций.

Конфликт интересов. Диссертация выполнена в соответствии с планом НИР ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России (Приказ Минздравсоцразвития РФ № 257 от 20 мая 2009 г. «О перечне научно-исследовательских работ, выполняемых федеральными государственными учреждениями науки и образования, подведомственными Минздравсоцразвития России») в рамках комплексной научно-исследовательской темы «Разработка методов профилактики, диагностики, лечения травм и заболеваний позвоночника, спинного мозга, периферической нервной системы (государственный регистрационный № 01201168616).

Все лабораторные методы исследования биологических субстратов выполнены сотрудниками отделения клинической лабораторной диагностики отдела фундаментальных и

клинико-экспериментальных исследований ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России (рук. - к.б.н. Гладкова Е.В.) и медицинского центра «Selena» ООО «Глобус-2003» г. Саратова (рук. - Баранова О.А.) (Лицензия ЛО-64-01-001050 от 01.12.2010 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 77 научных работ, из них 18 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Получено 8 патентов на изобретения РФ и 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 277 листах машинописного текста и содержит введение, главы «обзор литературы», «объект, материал и методы исследования», 4 основных главы, включающих результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, перечнииспользуемых в тексте сокращений, терминов, списки литературы и иллюстративного материала, приложения.

Список литературы включает 549 источников (335 - отечественных и 214 - зарубежных авторов). Фактические данные иллюстрированы 31 таблицей и 20 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы исследования.

Объектом исследования явились 80 пациентов с закрытыми повреждениями шейного отдела позвоночника, находившихся на лечении в клинике нейрохирургии ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России в период с 2009 по 2013 гг. и 40 условно здоровых лиц. Основную группу составили 40 пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника (средний возраст $28,5 \pm 8,9$ лет), группу сравнения - 40 пациентов с неосложненными повреждениями (средний возраст $29,9 \pm 9,6$ лет) и контрольную группу - 40 условно здоровых лиц (средний возраст $29 \pm 7,2$ лет).

Общими критериями включения в исследование пациентов основной группы и группы сравнения были: сроки поступления в стационар с 1-х по 4-е сутки с момента получения травмы; отсутствие хронических заболеваний внутренних органов в стадии суб- и декомпенсации; клинико-морфологическая интактность спинного мозга до момента получения травмы; изолированный характер повреждений позвоночника и/или спинного мозга. Дополнительными критериями включения явились:

- у пациентов основной группы: степень повреждения спинного мозга, соответствующая классам А, В, С (по шкале Frankel, 1970); сроки наблюдения, соответствующие острому (1-4-е сутки) и раннему (до 30-х суток) периодам ПСМТ (по классификации А.В. Лившица, 1990);
- у пациентов группы сравнения: отсутствие признаков повреждения спинного мозга (класс Е по шкале Frankel, 1970); сроки наблюдения - однократно в момент поступления в стационар.

Критериями включения пациентов в контрольную группу были: сроки наблюдения - однократно; отсутствие хронических заболеваний внутренних органов в стадии суб- и декомпенсации; отсутствие патологии спинного мозга в анамнезе; относительная стабильность метаболических процессов, определяемая стандартными показателями общих анализов крови и мочи, биохимического исследования крови, находящимися в пределах референсных значений.

Все исследования проводились в соответствии с рекомендациями для врачей по проведению биомедицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования (Хельсинки, 1964), ст. 21 Конституции Российской Федерации, Основами законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан № 5487-1 от 22.07.1993 (с изменениями от 20.12.1999) и в соответствии с решением комиссии по этике ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России.

Материалами исследования были образцы крови, взятые при пункции кубитальной периферической вены, из которых получали сыворотку или плазму, а также пробы бронхоальвеолярной лаважной жидкости, отобранной при фибробронхоскопии.

Методы исследования.

Все клиничко-лабораторные исследования биологических материалов, осуществляемые в рамках выполняемой работы, проводились в соответствии с правилами внешнего и внутреннего лабораторного контроля качества в соответствии с приказами МЗ РФ от 07.02.2000 г. №45 « О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения РФ», от 26.05.2003 г. №220 «Об утверждении отраслевого стандарта «Правила проведения внутрилабораторного контроля качества количественных методов клинических лабораторных исследований с использованием контрольных материалов (ОСТ 91500.13.0001-2003)», а также ГОСТ Р ИСО 5725-5-2002 «Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Альтернативные методы определения прецизионности стандартного метода измерений».

С помощью методов твердофазного иммуноферментного анализа оценивали количественное содержание нейроспецифических белков (S-100, CNTF, MBP, anti-MAG, pNF-H, NT-3, NT- 4/5), маркеров межклеточного матрикса (MMP-2, MMP-9, TIMP-1), про- (TNF α , IL-1 β , IL-6) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, иммуноглобулинов (Ig A, IgG, Ig M), маркеров повреждения альвеолярного эпителия (SP-D, муцинового антигена 3EG5), ферментов антиоксидантной системы (ЦП, Cu, Zn-SOD); биохимического анализа - количественное содержание промежуточных продуктов оксидативного стресса (МДА), коагулологического анализа - показатели нарушений системы гемостаза (АЧТВ, ПВ, Фг, антитромбин-III); цитологического анализа - количественный состав клеточных элементов эндопульмональных цитогрaмм (нейтрофильные лейкоциты, альвеолярные макрофаги;

бактериоскопического, бактериологического и микроскопического (АСМ-сканирование) анализов –характер микробного пейзажа трахеобронхиального дерева и способность к пленкообразованию.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи пакета программ StatisticalPackagefortheSocialScience (IBMSPSS 20 Statistics). Проверяли гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро-Уилкса). Большинство полученных данных не соответствовало закону нормального распределения, поэтому для сравнения значений использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни и показатель достоверности (p). Результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$, что соответствует требованиям, предъявляемым к медико-биологическим исследованиям.

Результаты исследования и их обсуждение.

Динамика иммунологических показателей состояния нервной ткани и межклеточного матрикса в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга

На основе полученных фактических данных были определены динамические изменения содержания нейроспецифических белков, матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови у больных с осложненными травматическими повреждениями шейного отдела позвоночника, отражающие выраженность и направленность процессов клеточной дегенерации и внутриклеточной регенерации нервной ткани, состояния белковых компонентов межклеточного матрикса в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга.

Клеточная дегенерация нервной ткани, развивающаяся в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга, характеризовалась количественными и хронометрическими изменениями содержания в сыворотке крови нейроспецифических белков,

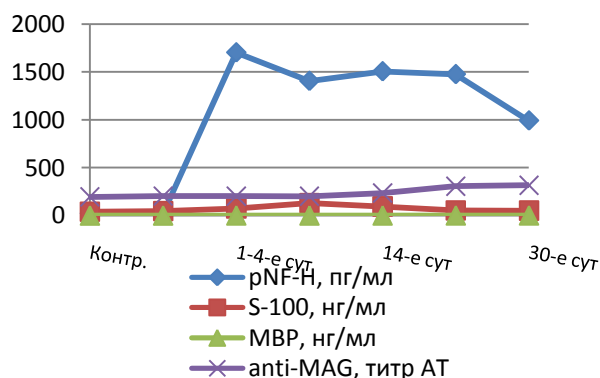


Рис. 1 Содержание иммунологических маркеров клеточной дегенерации нервной ткани

отражающих повреждение клеточных пулов нейронов (pNF-H), астроцитов (S-100), олигодендроцитов и шванновских клеток (anti-MAG, MBP) (рис. 1).

Изменения содержания pNF-H в основной группе пациентов характеризовались резким увеличением его концентрации, начиная с 1-4-х суток в 73,3 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$), в 68,71 раз - с группой сравнения

($p_1 < 0,001$) и последующим стабильно высоким содержанием относительно контрольных данных и значений в группе сравнения.

Обнаруженное нами максимальное увеличение в сыворотке крови содержания рNF-H на 1-4-е сутки посттравматического периода соответствовало имеющимся литературным сведениям о массовой гибели нейронов и их аксонов, возникающей непосредственно в момент первичного повреждения вещества спинного мозга. Сохранение высоких концентраций исследуемого показателя, достоверно превышающих контрольное значение в остальные периоды исследования, по нашему мнению, было обусловлено активацией в посттравматическом периоде механизмов клеточного и гуморального иммунного ответа организма пострадавшего на циркулирующие в кровотоке антигены поврежденного спинного мозга.

Содержание белка S-100 в основной группе последовательно увеличивалось в течение 7-и суток: на 1-4-е сутки - в 1,81 раз выше контрольного значения ($p < 0,001$) и в 1,6 раз выше, чем в группе сравнения ($p_1 < 0,001$); на 7-е сутки - в 1,77 раз по сравнению с предыдущим сроком наблюдения ($p_2 < 0,001$). В остальные периоды происходило последовательное уменьшение содержания белка S-100: на 14-е сутки в 1,36 раз, на 21-е сутки - в 1,79 раз ($p_4 < 0,001$) по сравнению с предыдущими сутками. На протяжении всего периода исследования значения белка S-100 достоверно превышали контрольные величины и показатель группы сравнения.

Максимальное повреждение астроцитов отмечали на 7-е сутки посттравматического периода, что подтверждалось увеличением концентрации белка S-100 в сыворотке крови в этот период. Последующее снижение содержания белка S-100 в остальные периоды исследования, вероятно, было связано с восстановлением клеточного пула астроцитов и активацией астроглиальной реакции, направленной на образование глио-мезодермального рубца в зоне первичного ядра повреждения спинного мозга.

Содержание МВР в основной группе увеличивалось на 1-4-е сутки в 4,77 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и в 3,62 раза - с данными из группы сравнения ($p_1 < 0,001$). На 7-е сутки фиксировали уменьшение уровня МВР в 1,72 раз по сравнению с 1-4-и сутками ($p_2 < 0,001$). На 21-е сутки обнаруживали второй пик подъема концентраций МВР в 1,62 раз по сравнению с 14-и сутками ($p_4 < 0,001$). Обнаруженные концентрации МВР во все периоды наблюдения превышали контрольное значение и значение в группе сравнения.

Выявленное нами повышение концентраций МВР в сыворотке крови на 1-4-е сутки с момента получения травмы свидетельствовало об усиленной экспрессии данного белка в период массивной демиелинизации нервных проводников. Наступающее на 7-е и 14-е сутки посттравматического периода снижение содержания МВР было связано, вероятно, с его усиленным потреблением в остром периоде травматической болезни спинного мозга и развитием относительной недостаточности данного белка, обусловленной ограничением его экспрессии. Относительная недостаточность МВР начинала компенсироваться к 21-м суткам

после травмы, что характеризовалось повышением уровня изучаемого белка и совпадало со сроками начала процессов частичной ремиелинизации нервных волокон.

Анализ содержания anti-MAG показал нарастание его концентраций в 1,16 раз на 14-е ($p_3 < 0,001$) и в 1,29 раз на 21-е сутки ($p_4 < 0,001$) по сравнению с предыдущими сроками. На 30-е сутки концентрация данного гликопротеина оставалась высокой относительно контрольных значений и группы сравнения.

Определяемые нами на 14-е – 21-е сутки после получения травмы повышенные уровни MAG в сыворотке крови свидетельствовали об усилении его экспрессии в процессе ремиелинизации проводящих путей (аксонов).

Таким образом, клеточная дегенерация нервной ткани, возникающая при повреждении спинного мозга, характеризуется динамическими морфофункциональными изменениями состояния нейронов, глии и проводящих путей. Главным клеточным эффектом патогенетических механизмов клеточной дегенерации нервной ткани при травматической болезни спинного мозга, является повреждение мембран, приводящее к высвобождению цитоплазматических нейроспецифических белков, которые могут определяться в диагностически значимых концентрациях в сыворотке крови методами иммуноферментного анализа.

Внутриклеточная регенерация нервной ткани, развивающаяся в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга, характеризовалась количественными и хронометрическими изменениями содержания в сыворотке крови факторов роста - CNTF, NT-3, NT-4 (рис. 2).

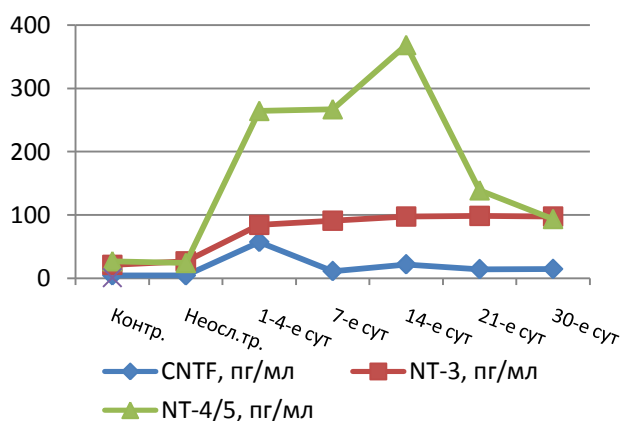


Рис. 2 Содержание иммунологических маркеров внутриклеточной регенерации нервной ткани

Содержание CNTF в основной группе увеличивалось на 1-4-е сутки в 12,01 раз по сравнению с контрольным значением и в группе сравнения ($p_1 < 0,001$) с последующими снижением на 7-е сутки в 4,96 раза по сравнению с предыдущими сутками ($p_2 < 0,001$) и увеличением в 1,92 раз к 14-м суткам ($p_3 < 0,001$). На 21-е сутки вновь отмечали снижение уровня CNTF в сыворотке крови в 1,52 раз по сравнению с 14-и ($p_4 < 0,001$).

При изучении динамики CNTF нами было выявлено увеличение его концентраций на 1-4-е и 14-е сутки с момента получения травмы. Первый, более выраженный, подъем значений CNTF в сыворотке крови происходил на 1-4-е сутки и, вероятно, был связан с обеспечением жизнеспособности поврежденных нейронов и глиоцитов в зоне «пенумбры». Вторым, менее выраженным, пиком увеличения CNTF приходился на 14-е сутки, что, по нашему мнению, было

связано с усилением трофических влияний на вторично поврежденные клеточные элементы в результате аутоиммунных повреждений.

Уровень NT-3 в основной группе повышался на 1-4-е сутки в 3,96 раза по сравнению с контрольным значением ($p < 0,001$) и в 3,14 раза относительно группы сравнения ($p_1 < 0,001$). В остальные сроки наблюдения концентрации NT-3 в сыворотке крови сохранялись на высоком уровне по сравнению с группой контроля.

Пиковое увеличение содержания NT-3 в сыворотке крови пострадавших на 1-4-е сутки после получения травмы с последующим напряженным поддержанием высоких его концентраций во все периоды исследования, на наш взгляд, определялось диффузным распространением этого фактора роста нервной ткани в сохранившихся нейронах и усиленной его экспрессией ими, что давало возможность реализовывать нейроцитопротекторный эффект.

Содержание NT-4 в основной группе последовательно увеличивалось на 1-4-е сутки в 9,71 раз по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) и в 10,79 раз с группой сравнения ($p_1 < 0,001$), на 7-е сутки в 1,01 раз и 14-е - в 1,37 раз ($p_{2,3} < 0,001$) по сравнению с предыдущими сутками. На 21-е сутки уровень изучаемого параметра снижался в 2,64 раза ($p_4 < 0,001$) и на 30-е - в 1,48 раз ($p_5 < 0,001$).

Постепенное увеличение содержания NT-4 в сыворотке крови больных до 21-х суток посттравматического периода, вероятно, определялось участием данного нейротрофического фактора в дифференцировке клеток-предшественников в нейроны в периоды максимальной потери клеточного пула вещества спинного мозга.

Таким образом, главным саногенетическим эффектом внутриклеточной регенерации нейронов, развивающимся под влиянием экспрессируемых факторов роста нервной ткани, является нейроцитопротекция, направленная на обеспечение выживаемости нейронов,

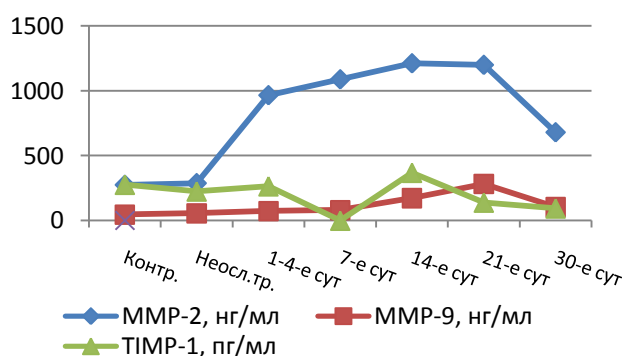


Рис. 3 Содержание иммунологических маркеров межклеточного матрикса

направление роста их аксонов и восстановление клеточной популяции глии в зоне вторичного повреждения спинного мозга.

Процессы, происходящие в поврежденном спинном мозге характеризовались не только реакцией нейронов и астроглиальных элементов, но и межклеточного матрикса - элемента гематоспинномозгового барьера, что сопровождалось количественными и хронометрическими изменениями содержания в сыворотке крови матриксных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9) и их тканевых ингибиторов (TIMP-1) (рис. 3).

Содержание MMP-2 в основной группе повышалось на 1-4-е сутки в 1,4 раз по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) и в 1,31 раз относительно группы сравнения ($p_1 < 0,001$), находясь на уровне, превышающем контрольное значение на 7-е - 21-е сутки с последующим снижением на 30-е сутки - в 1,1 раз по сравнению с 21-и ($p_5 < 0,001$). Во все периоды исследования уровни MMP-2 в сыворотке крови превышали контрольное значение.

Уровень MMP-9 в основной группе увеличивался вплоть до 21-х суток: на 1-4-е сутки в 1,2 раз по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) и в 1,29 раз - с группой сравнения ($p_1 < 0,001$), на 14-е сутки в 2,14 раза ($p_3 < 0,001$) и на 21-е сутки в 1,63 раз по сравнению с предыдущим сроком ($p_4 < 0,001$). На 30-е сутки отмечали снижение уровня MMP-9 в 2,7 раза по сравнению с 21-ми ($p_5 < 0,001$).

Концентрация TIMP-1 в основной группе увеличивалась к 14-м суткам в 1,37 раз по сравнению с предыдущими сроками ($p_3 < 0,001$) и снижалась на 21-е сутки в 2,64 раза ($p_4 < 0,001$).

Полученные данные о прогрессирующем повреждении белковых компонентов гемато-спинномозгового барьера свидетельствовали о повышении по сравнению с контрольными значениями уровней матричных металлопротеиназ в сыворотке крови во все периоды наблюдения, достигающих максимальных значений для MMP-2 к 14-м суткам, для MMP-9 – к 21-м суткам. Это, по нашему мнению, связано с первичным механическим повреждением гемато-спинномозгового барьера в момент получения травмы и вторичными аутоиммунными повреждающими влияниями на него в динамике травматической болезни спинного мозга. Увеличение содержания TIMP-1 в сыворотке крови на 14-е сутки с момента травмы может свидетельствовать об активации саногенетических механизмов, ограничивающих активность матричных металлопротеиназ, однако последующее прогрессирующее снижение изучаемого показателя ниже контрольных значений характеризовало факт несостоятельности данного механизма вследствие относительной недостаточности экспрессируемого TIMP-1.

Таким образом, анализ данных о динамических изменениях содержания матричных металлопротеиназ и тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1, свидетельствует о преобладании в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга патогенетических механизмов деструкции гемато-спинномозгового барьера над саногенетическими.

Особенности патофизиологических механизмов органной (легочной) воспалительной реакции в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга

Клеточная реактивность слизистой оболочки трахеобронхиального дерева в условиях локальной (легочной) воспалительной реакции в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга проявлялась количественными изменениями клеточного состава эндопульмональных цитогрaмм (рис. 4).

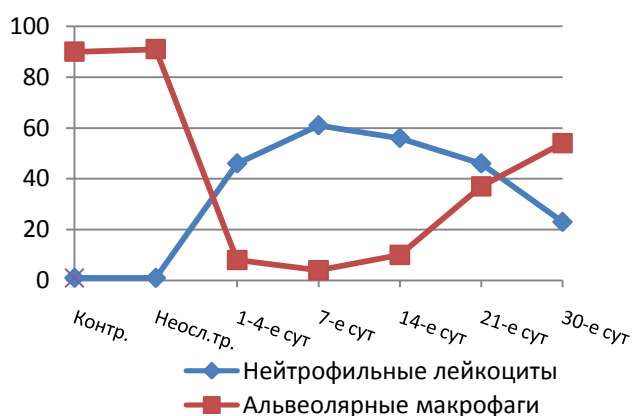


Рис. 4 Динамика показателей эндопульмональных цитогрaмм при оргaнной (легочной) воспалительной реакции (на 100 клеток)

Содержание нейтрофильных лейкоцитов в эндопульмональных цитогрaммах в основной группе увеличивалось в среднем на 45,0 клеток на 1-4-е сутки относительно группы контроля ($p < 0,001$) и группы сравнения ($p_1 < 0,001$), на 7-е сутки - еще на 15,0 клеток ($p_2 < 0,001$). Затем количество нейтрофильных лейкоцитов уменьшалось на 14-е и 30-е сутки в среднем на 4,5 ($p_3 < 0,05$) и 23,0 клетки ($p_5 < 0,001$) соответственно.

Количество альвеолярных макрофагов в эндопульмональных цитогрaммах в основной группе уменьшалось на 1-4-е сутки в среднем на 82,0 клетки относительно группы контроля ($p < 0,001$) и группы сравнения ($p_1 < 0,001$). На 14-е, 21-е и 30-е сутки количество альвеолярных макрофагов увеличивалось в среднем на 6,5 ($p_3 < 0,001$), 27,5 ($p_4 < 0,001$) и 16,5 клеток ($p_5 < 0,001$) по сравнению с каждым предыдущим сроком исследования, при этом полученные значения оставались ниже, чем в группе контроля.

Достоверных различий содержания других типов клеток в эндопульмональных цитогрaммах обнаружено не было.

Локальная (легочная) воспалительная реакция в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга также сопровождалась динамическими изменениями иммунологических маркеров состояния альвеолярного эпителия - муцинового антигена 3EG5 и сурфактантного белка D (рис. 5).

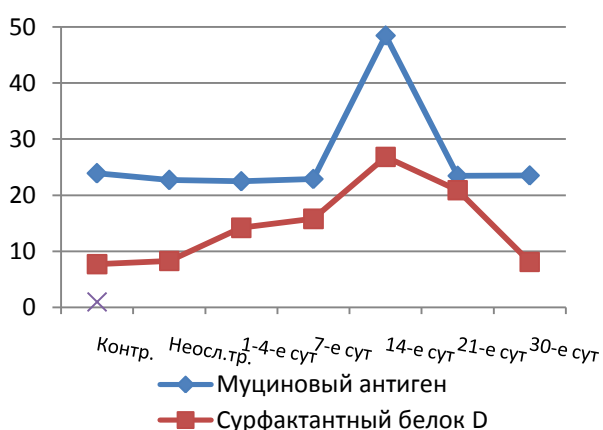


Рис. 5 Динамика маркеров состояния альвеолярного эпителия

Содержание муцинового антигена 3EG5 в основной группе увеличивалось на 14-е сутки в 2,02 раза ($p_3 < 0,001$) с последующим снижением на 21-е сутки в 2,15 раза ($p_4 < 0,001$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения.

Концентрация сурфактантного белка D в основной группе увеличивалась исследования на 1-4-е, 7-е и 14-е сутки в 1,83 ($p_1 < 0,001$) – 1,69 раз ($p_3 < 0,001$) по сравнению с группой контроля и предыдущими периодами. На 21-е и 30-е сутки содержание исследуемого показателя уменьшалось в 1,28 ($p_4 < 0,001$) и 2,55 раза ($p_5 < 0,001$).

Обнаруженные нами динамические изменения состояния альвеолярного эпителия характеризуют дефицит эпителиальной поверхности легочных альвеол, развивающийся в

результате обусловленной некрозом и апоптозом потери альвеолоцитов 1-го типа. Последние компенсаторно замещаются альвеолоцитами 2-го типа, однако такой механизм реэпителизации не является совершенным и сопровождается нарушением синтеза сурфактанта, коллапсом альвеол и нарушением газообмена. Преобладание альвеолоцитов 2-го типа характеризуется усилением экспрессии муцинового антигена 3EG5 и сурфактантного белка D, концентрация которых увеличивается в респираторных субстратах при развитии бронхолегочных осложнений.

Увеличение содержания муцинового антигена 3EG5 достигало максимальных значений на 14-е сутки посттравматического периода, что совпадало с манифестацией бронхолегочных осложнений и, вероятно, было обусловлено цитокин-опосредованной активацией пролиферации альвеолоцитов 2-го типа с целью реэпителизации альвеол.

Повышение концентрации сурфактантного белка D начиная с 1-4-х суток посттравматического периода также связано с усиленной пролиферацией альвеолоцитов 2-го типа, синтезирующих данный белок. Последующее увеличение уровня SP-D к 7-м суткам, вероятно, определялось инфекционно-зависимым репрограммированием воспалительного ответа альвеолярными макрофагами. Максимум концентраций исследуемого показателя, фиксируемый на 14-е сутки после травмы, был обусловлен массивным повреждением альвеолярного эпителия на фоне манифестации бронхолегочных осложнений. Дальнейшее снижение концентраций SP-D объяснялось нами усилением цитокин-опосредованной пролиферации альвеолярных макрофагов, которые поглощали и разрушали этот белок. Органная (легочная) воспалительная реакция сопровождалась в посттравматическом периоде формированием локуса инфекции в трахеобронхиальном дереве, что характеризовалось выделением из респираторных субстратов условно-патогенных микроорганизмов. На примере культивирования этиологически значимых микроорганизмов (*St.aureus*, *Ps.aeruginosa*), выделенных из трахеобронхиального дерева пациентов основной группы, нами была оценена их способность к образованию биопленки и ее интенсивность (рис. 6-7).

Изучение интенсивности образования биопленки клиническими штаммами *St.aureus* демонстрировало прирост микробной биомассы на 1-е сутки культивирования в 6,15 раз по сравнению с контролем ($p < 0,001$), на 2-е сутки – в 1,94 раз ($p_1 < 0,001$) и на 3-и сутки – в 2,61 раза ($p_2 < 0,001$) по сравнению с предыдущими сроками. На 4-е сутки культивирования отмечалось угнетение роста биопленки в 3,18 раза по сравнению с 3-ми ($p_3 < 0,001$). Во все сроки наблюдения количественные значения роста биопленки превышали контрольное значение (рис. 6-7).

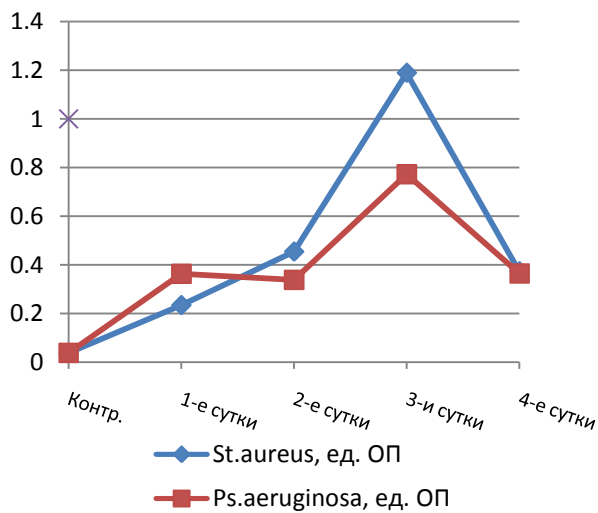


Рис. 6 Динамика роста микробных биопленок

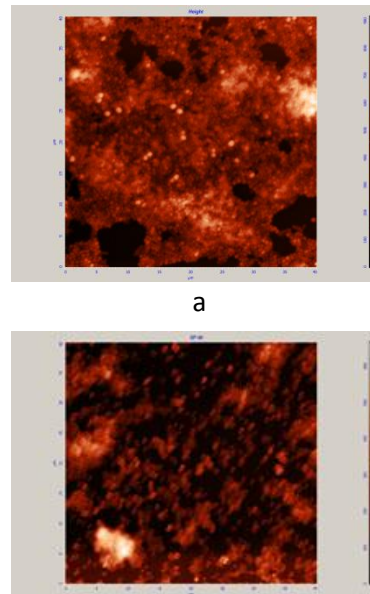


Рис. 7 – АСМ-изображение. Атомно-силовая микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. 3-и сутки культивирования. Области сканирования 40×40 мкм.

а - *St.aureus*,
б - *Ps.aeruginosa*

б

Интенсивность пленкообразования среди клинических штаммов *Ps.aeruginosa* характеризовалась приростом биомассы в 9,55 раз по сравнению с контролем на 1-е сутки ($p < 0,05$) и в 2,28 раза - на 3-и сутки ($p_2 < 0,001$). К 4-м суткам культивирования фиксировали угнетение роста биопленки в 2,12 раза по сравнению с 3-ми ($p_3 < 0,001$) (рис. 6-7).

Таким образом, органный (легочный) воспалительный процесс, развивающийся в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга, характеризуется комплексом изменений, происходящих в трахеобронхиальном дереве и легочной паренхиме и характеризуется изменениями бронхиального, альвеолярного эпителия, микробного пейзажа.

Данные процессы способствуют возникновению системных изменений гомеостаза в посттравматическом периоде, формирующих синдром смешанного антагонистического ответа и непосредственно определяющих тяжесть состояния и исход при травматической болезни спинного мозга.

Состояние отдельных звеньев синдрома смешанного антагонистического ответа в остром и раннем периодах при повреждениях шейного отдела позвоночника

Изменения состояния иммунологического звена гомеостаза у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника свидетельствовали о наличии ряда статистически значимых различий в группе сравнения и основной группе (рис. 8-10).

Содержание TNF_{α} в группе сравнения на 1-4-е сутки с момента получения травмы увеличивалось в 8,5 раз по сравнению с контрольным значением ($p < 0,001$) с последующим снижением на 7-е сутки в 1,6 раз ($p_1 < 0,001$), 14-е сутки – в 1,45 раз ($p_2 < 0,001$), 21-е сутки – в 1,64 раз ($p_3 < 0,001$) и 30-е сутки – в 1,27 раз ($p_4 < 0,001$).

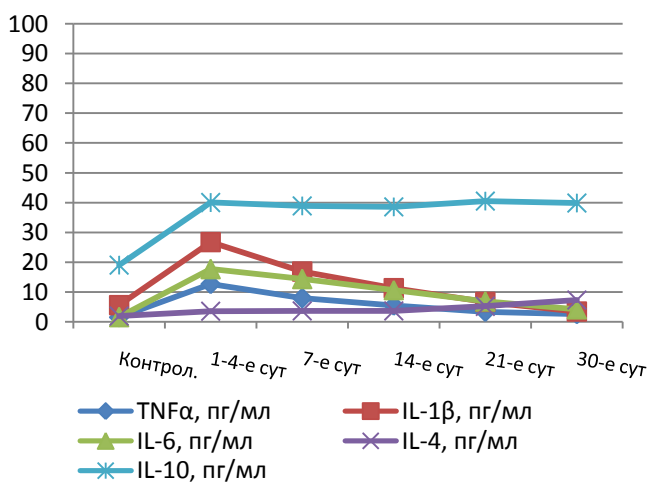


Рис. 8 Динамика содержания про- и противовоспалительных цитокинов в группе сравнения

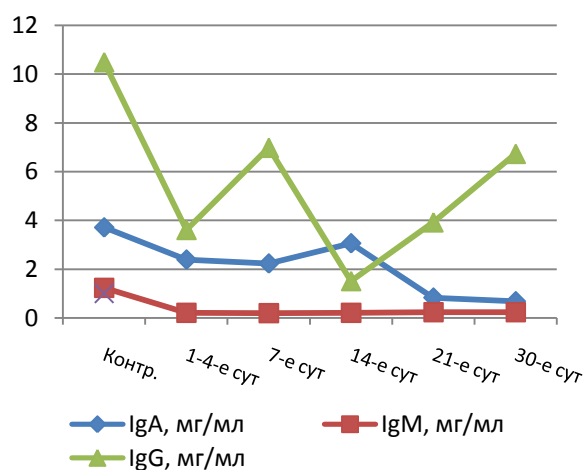


Рис. 9 Динамика содержания иммуноглобулинов в группе сравнения

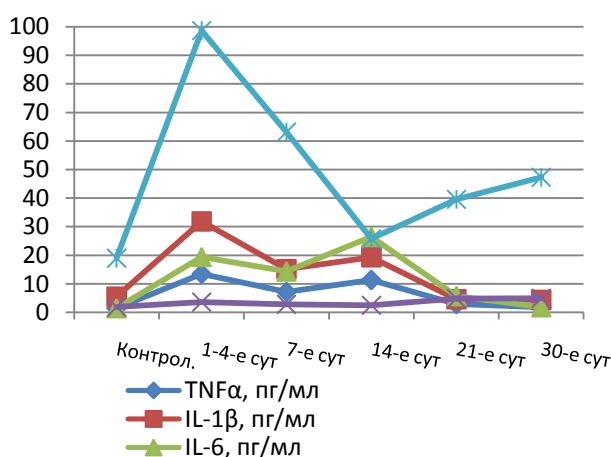


Рис. 10 Динамика содержания про- и противовоспалительных цитокинов в основной группе

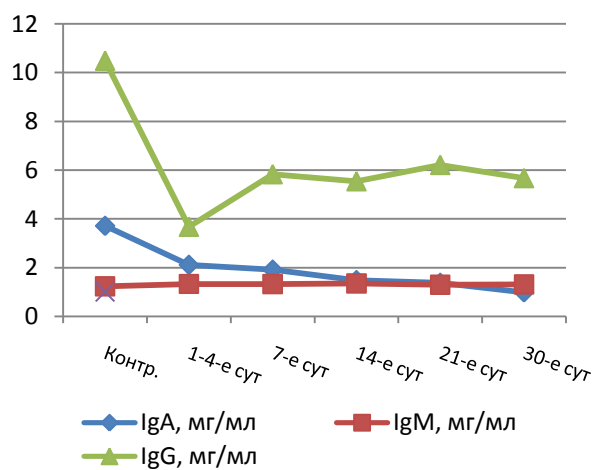


Рис. 11 Динамика содержания иммуноглобулинов в основной группе

Концентрация TNF α в сыворотке крови во все сроки наблюдения была выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Концентрация IL-1 β на 1-4-е сутки увеличивалась в 4,80 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$) с последующим снижением на 7-е сутки в 1,58 раз ($p_1 < 0,001$), 14-е сутки – в 1,49 раз ($p_2 < 0,001$), 21-е сутки – в 1,69 раз ($p_3 < 0,001$) и 30-е сутки – в 1,94 раз ($p_4 < 0,001$). Значения IL-1 β во все сроки наблюдения также достоверно превышали контрольное ($p < 0,001$). Уровень IL-6 на 1-4-е сутки увеличивался в 11,32 раз по сравнению с контролем ($p < 0,001$), а затем последовательно снижался на 7-е сутки – в 1,23 раз ($p_1 < 0,001$), 14-е сутки – в 1,34 раз ($p_2 < 0,001$), 21-е сутки – в 1,56 раз ($p_3 < 0,001$) и 30-е сутки – в 1,63 раз ($p_4 < 0,001$). В течение всего периода наблюдения значения IL-6 также превышали контрольные ($p < 0,001$).

Увеличение содержания IL-4 происходило в 1,85 раз на 1-4-е сутки по сравнению с контролем ($p < 0,001$), 21-е – в 1,42 раз ($p_3 < 0,001$) и 30-е – в 1,39 раз ($p_4 < 0,001$). На 7-е и 14-е сутки достоверных изменений содержания исследуемого показателя по сравнению с

предыдущими сроками выявлено не было. Однако, во все периоды наблюдения концентрация IL-4 превышала контрольный показатель. Уровень IL-10 увеличивался на 1-4-е сутки в 2,10 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$). В последующие сроки наблюдения статистически значимых изменений содержания изучаемого показателя выявлено не было, однако, значения также были выше контрольных.

Концентрация TNF_{α} в основной группе увеличивалась на 1-4-е и 14-е сутки посттравматического периода в 9,04 раз ($p < 0,001$) по сравнению с контролем и в 1,56 раза по сравнению с 7-ми сутками ($p_2 < 0,001$). Уменьшение содержания показателя фиксировали на 7-е и 21-30-е сутки, соответственно, в 1,86 ($p_1 < 0,001$), 3,89 ($p_3 < 0,001$) и 1,58 раз ($p_4 < 0,001$). Концентрация TNF_{α} во все периоды исследования превышала контрольный показатель ($p < 0,001$). Уровень IL-1 β также увеличивался на 1-4-е и 14-е сутки в 5,72 ($p < 0,001$) и 1,27 раз ($p_2 < 0,001$). На 7-е и 21-е сутки концентрация показателя снижалась в 2,10 ($p_1 < 0,001$) и 4,17 раза ($p_3 < 0,001$) и достигала значений, ниже контрольных, к 30-м суткам после травмы ($p < 0,001$). Содержание IL-6 увеличивалось на 1-4-е сутки по сравнению с контролем в 12,44 ($p < 0,001$) и 14-е сутки – в 1,84 раз ($p_2 < 0,001$) по сравнению с предыдущим сроком. На 7-е, 21-е и 30-е сутки концентрация IL-6 уменьшалась в 1,35 ($p_1 < 0,001$), 4,60 ($p_3 < 0,001$) и 3,13 раза ($p_4 < 0,001$).

Увеличение содержания про- и противовоспалительных цитокинов на 1-4-е сутки посттравматического периода в группе сравнения и основной группе обуславливалось активацией моноцитов, тканевых макрофагов, лимфоцитов, продуцирующих TNF_{α} , IL-1 β и оказывающих влияние на разные клеточные пулы, индуцируя синтез других медиаторов воспаления. На 14-е сутки в основной группе отмечался изолированный подъем провоспалительных цитокинов, являющийся, вероятно, следствием окислительного стресса и активации инфекционного процесса. Последующее снижение концентраций противовоспалительных цитокинов определялось снижением синтеза последних мононуклеарными клетками в результате их анергии. Компенсаторно этим процессам происходило повышение уровня противовоспалительных цитокинов к 30-м суткам.

В группе сравнения концентрация IgA во все сроки исследования постепенно уменьшалась, ($p < 0,001$). Статистически достоверных различий содержания IgM в сыворотке крови пациентов во все сроки исследования выявлено не было ($p > 0,05$). Уровень IgG в сыворотке крови во все периоды наблюдения находился статистически достоверно ниже контрольного значения, критически уменьшаясь к 30-м суткам в 3,78 раза ($p < 0,001$).

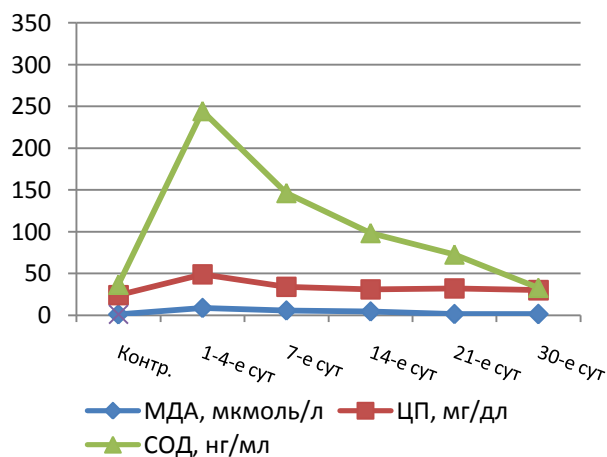
В основной группе происходило уменьшение содержания IgA во все сроки наблюдения, достигающее к 30-м суткам посттравматического периода 5,45 раз по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Значения IgM в сыворотке крови на 1-4-е сутки с момента травмы уменьшились в 6,15

раз по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Концентрация IgG во все периоды наблюдения была ниже значений контроля ($p < 0,001$) и достигала критического уровня на 14-е сутки после травмы, уменьшаясь в 6,94 раз ($p < 0,001$).

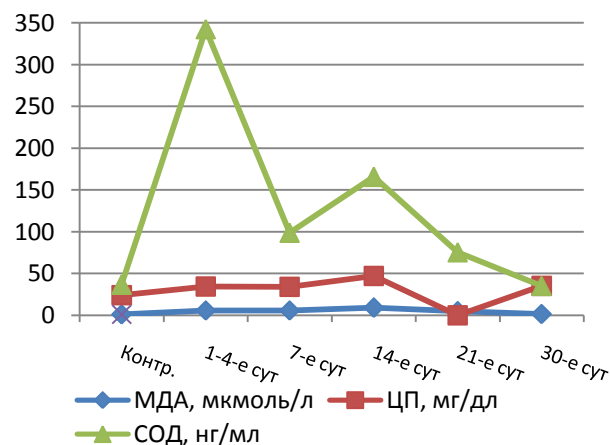
По нашим данным, в обеих группах пациентов наблюдалось снижение содержания иммуноглобулинов всех классов, более выраженное в основной группе. Особенностью гуморального иммунного ответа организма пострадавших являлось прогрессирующее снижение уровня IgA, вследствие несостоятельности секреторного IgA в осуществлении местного иммунитета и вовлечении в иммунный ответ сывороточного IgA, потребление которого вызывало усиление иммунодефицитного состояния. Значительный дефицит IgM свидетельствовал о невозможности реализации первичного иммунного ответа в результате т.н. «иммунного паралича», обусловленного усилением иммунодефицитного состояния. Усиленное потребление IgG в ответ на бактериальную агрессию приводило к снижению его содержания к 14-м суткам, что совпадало с манифестацией бронхолегочных осложнений.

Таким образом, у больных с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника в остром и раннем периодах отмечалась относительная недостаточность гуморальных факторов иммунитета, определяющая высокий риск развития инфекционно-воспалительных осложнений.

Синдром смешанного антагонистического ответа у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника характеризовался изменениями состояния перекисно-антиоксидантного



баланса (рис. 12-13).



Содержание МДА в группе сравнения на 1-4-е сутки увеличивалось в 8,20 раз по сравнению с контролем ($p < 0,001$). В остальные сроки наблюдения происходило постепенное уменьшение концентраций исследуемого показателя: на 7-е сутки – в 1,53 ($p_1 < 0,001$), 14-е – в 1,22 ($p_2 < 0,001$), 21-е – в 3,07 ($p_3 < 0,001$) и 30-е – в 1,22 раз ($p_4 < 0,001$). Концентрация ЦП в группе сравнения увеличивалась на 1-4-е сутки в 2,04 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) с

уменьшением на 7-е сутки в 1,44 раз относительно предыдущего срока ($p_1 < 0,001$). Все полученные данные в остальные сроки наблюдения превышали контрольное значение ($p < 0,001$). Содержание Cu, Zn-SOD в группе сравнения увеличивалось на 1-4-е сутки в 6,69 раз по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), уменьшалось на 7-е сутки в 1,67 ($p_1 < 0,001$), 14-е – в 1,48 ($p_2 < 0,001$), 21-е – в 1,35 ($p_3 < 0,001$) и 30-е – в 2,20 раза ($p_4 < 0,001$).

В группе сравнения содержание МДА постепенно повышалось, достигая максимальных значений к 14-м суткам посттравматического периода - по сравнению с контролем в 8,46 раз ($p < 0,001$). Затем происходило уменьшение содержания исследуемого показателя на 21-е сутки в 1,84 ($p_3 < 0,001$) и 30-е сутки – в 3,32 раз ($p_4 < 0,001$). Во все сроки исследования значения МДА достоверно превышали контрольный показатель ($p < 0,001$). Концентрация ЦП увеличивалась дважды: на 1-4-е сутки в 1,43 раз по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и 14-е сутки – в 1,38 раз ($p_2 < 0,001$). На 21-е и 30-е сутки происходило уменьшение содержания изучаемого маркера по сравнению с предыдущими сроками в 1,17 ($p_3 < 0,01$) и 1,14 ($p_4 < 0,01$) раз. Все значения концентраций ЦП также превышали контрольное ($p < 0,001$). Содержание Cu, Zn-SOD увеличивалось на 1-4-е сутки с момента травмы в 9,38 раз по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и на 14-е сутки – в 1,67 раз ($p_2 < 0,001$). Уменьшение концентраций изучаемого показателя в посттравматическом периоде возникало на 7-е сутки в 3,46 раза ($p_1 < 0,001$), 21-е – в 2,19 раза ($p_3 < 0,001$) и 30-е – в 2,14 раза ($p_4 < 0,001$) по сравнению с сроками наблюдения предыдущими.

По нашим данным увеличение содержания МДА на 1-4-е сутки с момента получения травмы объяснялось нами высвобождением в системный кровоток значительного количества реактивных метаболитов кислорода из зоны повреждения мягких тканей шеи, поврежденных позвонков и спинного мозга. Повышение уровней ЦП и Cu, Zn-SOD на 1-4-е и 14-е сутки с момента получения травмы являлось механизмом, ограничивающим выраженность процессов перекисного окисления липидов в период манифестации инфекционно-воспалительных осложнений.

Реакция коагуляционного звена системы гемостаза, развивающаяся в рамках синдрома смешанного антагонистического ответа у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника, характеризовалась количественными и хронометрическими изменениями отдельных показателей коагулограммы (рис. 14-15) .

В группе сравнения АЧТВ увеличивалось на 7-е сутки в 1,46 раз по сравнению с предыдущим сроком ($p_1 < 0,001$) и последовательно снижалось на 14-е сутки в 1,20 раз ($p_2 < 0,001$). В остальные периоды наблюдения значения АЧТВ превышали контрольное ($p < 0,001$). Укорочение ПВ возникало на 14-е сутки в 1,62 раза по сравнению с предыдущими сутками ($p_2 < 0,001$). Удлинение ПВ отмечали на 21-е сутки в 1,5 раза ($p_3 < 0,001$). Увеличение содержания Фг

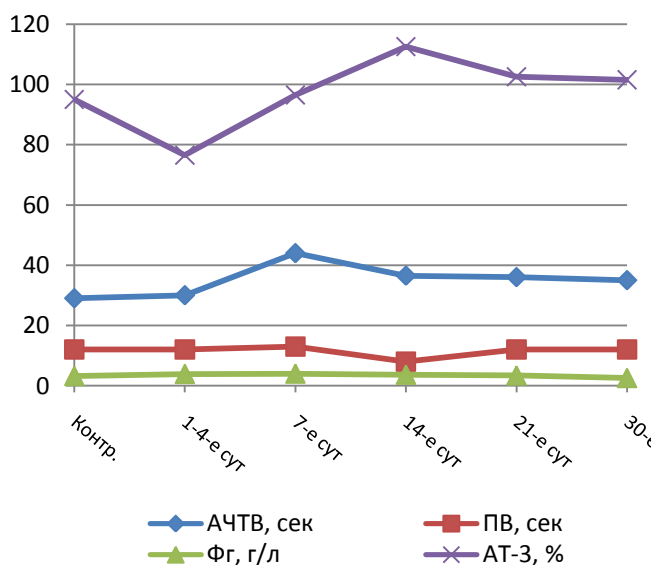


Рис. 14 Динамика показателей гемостатического звена гомеостаза в группе сравнения

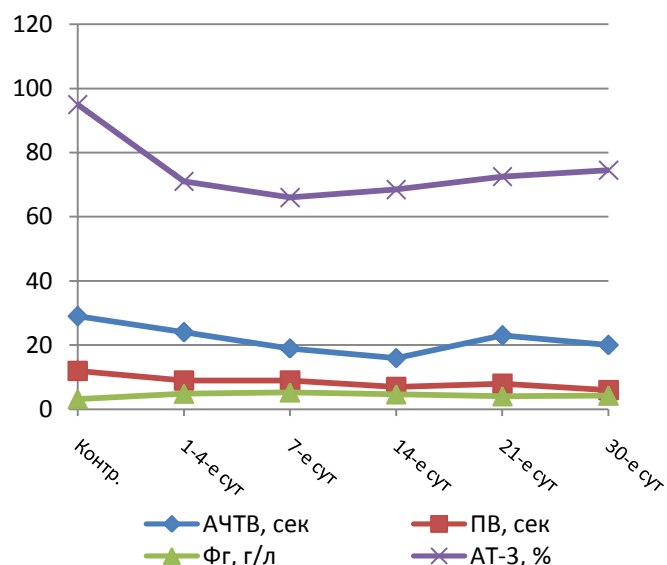


Рис. 15 Динамика показателей гемостатического звена гомеостаза в основной группе

развивалось на 1-4-е и 7-е сутки в 1,21 ($p < 0,001$) и 1,02 раз ($p_1 < 0,001$) соответственно. На 14-е, 21-е и 30-е сутки происходило уменьшение концентрации Фг в 1,09 ($p_2 < 0,001$), 1,07 ($p_3 < 0,001$) и 1,33 ($p_4 < 0,001$) раз. Снижение уровня АТ-III отмечали на 1-4-е сутки в 1,25 раз по сравнению с контролем ($p < 0,001$), а увеличение на 7-е и 14-е сутки в 1,16 ($p_1 < 0,001$) и 1,09 ($p_2 < 0,01$) раз.

В основной группе происходило постепенное укорочение АЧТВ в сроки с 1-4-х по 14-е сутки по сравнению с контролем в 1,81 раз ($p < 0,001$) с последующим увеличением на 21-е и 30-е сутки в 1,43 ($p_3 < 0,001$) и 1,15 ($p_4 < 0,001$) раз, не достигающее, однако, контрольного значения ($p < 0,001$). ПВ во все сроки наблюдения постепенно уменьшалось: на 1-4-е сутки в 1,33 раз по сравнению с контрольным значением ($p < 0,001$), 14-е – в 1,28 ($p_2 < 0,001$) и 30-е – в 1,33 раз ($p_4 < 0,001$). Концентрация Фг увеличивалась на 1-4-е сутки по сравнению с контролем в 1,53 раз ($p < 0,001$) и 7-е сутки – по сравнению с предшествующим периодом исследования в 1,08 раз ($p_1 < 0,001$). Затем фиксировали снижение содержания Фг на 14-е и 21-е сутки в 1,12 ($p_2 < 0,001$) и 1,14 раза ($p_3 < 0,001$). Содержание АТ-III уменьшалось в 1,33 раз на 1-4-е сутки по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и на 7-е сутки – в 1,07 раз по сравнению с предыдущими сроками ($p_1 < 0,001$). На 21-е сутки содержание АТ-III увеличивалось в 1,05 раз по сравнению с предыдущим сроком наблюдения ($p_3 < 0,001$).

Обнаруженная нами гиперкоагуляция во все сроки травматической болезни спинного мозга являлась, безусловно, компенсаторным механизмом, ограничивающим организм пострадавших от кровопотери. Дальнейшие наблюдения в период с 14-х по 30-е сутки посттравматического периода демонстрировали прогрессирование гиперкоагуляции, на фоне которой происходила активация противосвертывающей системы крови, что клинически проявлялось увеличением содержания АТ-III на 14-е – 30-е сутки после травмы.

Таким образом, синдром смешанного антагонистического ответа в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга характеризовался изменениями баланса иммунологического, перекисно-антиоксидантного и гемостатического звеньев гомеостаза, которые приводили к активации инфекционного процесса.

Диагностические критерии оценки тяжести травматической болезни спинного мозга и алгоритм персонализированного выбора методов лечения у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника

Комплексная оценка клинико-лабораторных маркеров клеточной дегенерации и внутриклеточной регенерации нервной ткани и синдрома смешанного антагонистического ответа позволила определять тяжесть ТБ спинного мозга в остром и раннем периодах на основе определения суммарного показателя состояния нервной ткани, включающего расчет значений коэффициента повреждения и восстановления нервной ткани и поправочного коэффициента смешанного антагонистического ответа.

Для оценки степени клеточной дегенерации и внутриклеточной регенерации нервной ткани нами определялись количественные значения содержания нейроспецифических белков (pNF-H, MBP, anti-MAG), маркеров состояния межклеточного матрикса (MMP-2, MMP-9, TIMP-1), про-(TNF α , IL-1 β , IL-6) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов.

В качестве иммунологических маркеров повреждения нервной ткани использовали определение в сыворотке крови следующих показателей: pNF-H (альтерация аксонов) и MMP-2, MMP-9, TIMP-1 (альтерация компонентов гемато-спинномозгового барьера). На основании этих параметров нами был предложен расчетный показатель – коэффициент повреждения (КП) нервной ткани (1):

$$(1) \quad K_{\text{п}} = - \frac{\sqrt{(MMP-2) + (MMP-9)}}{\sqrt{(TIMP-1)}} \times \sqrt{(pNF-H)}$$

где:

Кп – коэффициент повреждения нервной ткани;

MMP-2 – концентрация матриксной металлопротеиназы-2;

MMP-9 – концентрация матриксной металлопротеиназы-9;

TIMP-1 – концентрация тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1;

pNF-H – концентрация фосфорилированного нейрофиламента-H;

«-» – отрицательное значение, отражающее дефицит основной массы ткани и межклеточного матрикса.

В качестве иммунологических маркеров восстановления нервной ткани рассматривали уровни в сыворотке крови MBP и anti-MAG (ремиелинизация аксонов). На основании данных параметров нами также был предложен расчетный показатель – коэффициент восстановления (Кв) нервной ткани (2):

$$(2) \quad K_{\text{в}} = + \frac{(MBP)}{(anti - MAG)},$$

где:

$K_{\text{в}}$ – коэффициент восстановления нервной ткани;

MBP – концентрация MBP;

anti-MAG – концентрация anti-MAG;

«+» – положительное значение, отражающее префицит основной массы ткани и межклеточного матрикса.

Для повышения точности оценки процессов клеточной дегенерации и внутриклеточной регенерации нервной ткани, развивающихся при травматической болезни спинного мозга в условиях MARS мы исследовали содержание про- (TNF_{α} , IL-1 β , IL-6) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, учет которых позволил разработать поправочный коэффициент смешанного антагонистического ответа (K_{MARS}) (3):

$$(3) \quad K_{\text{MARS}} = \frac{\sqrt{(IL - 1\beta) + (IL - 6)}}{\sqrt{(IL - 4) + (IL - 10)}} \times \sqrt{TNF_{\alpha}},$$

где: K_{MARS} – поправочный коэффициент смешанного антагонистического ответа;

IL-1 β – концентрация IL-1 β ;

IL-6 – концентрация IL-6;

IL-4 – концентрация IL-4;

IL-10 – концентрация IL-10.

Полученные значения коэффициентов (формулы 1-3) рассчитывали как суммарное значение показателя состояния нервной ткани (Σ) в посттравматическом периоде следующим образом

(4):

$$(4) \quad \Sigma (K_{\text{п}} + K_{\text{в}}) \pm K_{\text{MARS}},$$

где: Σ – суммарное значение показателя;

$K_{\text{п}}$ – коэффициент повреждения;

$K_{\text{в}}$ – коэффициент восстановления;

K_{MARS} – поправочный коэффициент смешанного антагонистического ответа;

« \pm » – значение, усиливающее отрицательные или положительные значения суммарного показателя дегенерации нервной ткани Σ .

Значения суммарного показателя состояния нервной ткани Σ нами были оценены в динамике в группе пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика суммарных показателей состояния нервной ткани у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

Показатель	Сутки				
	1-4-е	7-е	14-е	21-е	30-е
1	2	3	4	5	6
$\sum (K_{п} + K_{в}) \pm K (MARS)$	113,59 (101,63;118,56)	105,07 (97,92; 10,78) $p_1 < 0,01$	96,94 (90,92; 99,84) $p_2 < 0,001$	90,04 (86,39; 97,52) $p_3 > 0,05$	72,63 (69,98; 77,35) $p_4 < 0,001$
Примечания 1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили 2 p_1 – по сравнению с 1-4-ми сутками 3 p_2 – по сравнению с 7-ми сутками 4 p_3 – по сравнению с 14-ми сутками 5 p_4 – по сравнению с 21-ми сутками					

Согласно данным таблицы 1 у больных основной группы состояние нервной ткани характеризовалось уменьшением явлений клеточной дегенерации и активацией внутриклеточной регенерации. Определение данных показателей легло в основу персонализированного выбора методов лечения осложненных повреждений шейного отдела позвоночника, адекватных состоянию поврежденной нервной ткани.

На основании расчета суммарного показателя состояния нервной ткани с помощью разработанной программы для ЭВМ был предложен оригинальный алгоритм персонализированного выбора методов лечебного воздействия в посттравматическом периоде. В основе данного алгоритма лежит количественная оценка ведущих пато- и саногенетических механизмов ТБ спинного мозга, суммарным результатом которых является либо дефицит, либо префицит нервной ткани.

Основу предлагаемого алгоритма персонализированного выбора методов лечения при осложненных повреждениях шейного отдела позвоночника составляет предложенный нами оригинальный способ лечения больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника (патент 2475199 РФ, МПК А61В17/56).

Согласно предлагаемому способу после клинического обследования больных и клинско-интраскопической верификации осложненной травмы шейного отдела позвоночника всем пациентам осуществляли декомпрессивно-стабилизирующие хирургические вмешательства, во время осуществления которых в эпидуральное пространство устанавливали катетеры для осуществления локальной гипотермии спинного мозга. С 1-х суток послеоперационного периода осуществляли стандартный комплекс мер интенсивной терапии. На каждые 7-е сутки с момента получения травмы проводили взятие образцов сыворотки крови, в которой определяли количественное содержание уровней нейроспецифических белков (pNF-H, MBP, anti-MAG), маркеров межклеточного матрикса (MMP-2, MMP-9, TIMP-1), про- (TNF α , IL-1 β , IL-6) и

противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, на основании которых рассчитывали суммарный показатель состояния нервной ткани.

При отрицательных значениях суммарного показателя состояния нервной ткани в посттравматическом периоде, свидетельствующих о преобладании дегенерации, продолжали проведение локальной гипотермии спинного мозга для купирования его восходящего отека.

При положительных значениях суммарного показателя состояния нервной ткани, свидетельствующих о ее регенерации, заканчивали проведение локальной гипотермии спинного мозга, удаляли катетеры и пункционно через межкостистые промежутки устанавливали электроды в эпидуральное пространство выше и ниже уровня поврежденного позвонка и начинали сеансы эпидуральной электростимуляции по стандартной методике.

Использование персонализированного подхода к выбору методов лечения, основанного на определении суммарного показателя состояния нервной ткани, позволило в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга улучшить результаты лечения у больных с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника.

Для динамической оценки эффективности выбранных методов лечения мы определяли количественные значения содержания нейротрофических факторов (NT-3, NT-4/5) в сыворотке крови. На основании изученных параметров нами был предложен расчетный показатель – индекс регенерации ($I_{\text{рег.}}$) нервной ткани (5):

$$(5) \quad I_{\text{рег.}} = \frac{(NT - 3) + (NT - 4/5)}{2},$$

где, $I_{\text{рег.}}$ – индекс регенерации нервной ткани;

NT-3 – концентрация NT-3;

NT-4/5 – концентрация NT-4/5.

$I_{\text{рег.}}$, определяемый на 1-4-е сутки с момента травмы принимали за исходный ($I_{\text{рег.исх.}}$). Динамическая оценка $I_{\text{рег.}}$ на 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки с определением $I_{\text{рег.тек.}}$ позволяла осуществлять коррекцию применяемых или замену их другими методами неотложной нейропротекции в соответствии с замедлением процесса регенерации нервной ткани ($I_{\text{рег.исх.}} > I_{\text{рег.тек.}}$) или её активацией ($I_{\text{рег.исх.}} < I_{\text{рег.тек.}}$).

Определение вышеуказанных показателей может быть осуществлено посредством разработанной нами оригинальной программы для ЭВМ «Интеллектуальная медицинская система мониторинга процессов ремоделирования нервной ткани в посттравматическом периоде», позволяющей оперативно оценивать преобладающий механизм пато- и саногенеза травматической болезни спинного мозга и осуществлять персонализированный выбор метода лечебного воздействия на основе полученных результатов.

Функционирование предложенной программы может осуществляться на основе операционных систем WindowsXP/Vista/7/8. Данная программа для ЭВМ написана на языке ObjectPascal. Объем программы в машиночитаемой форме составляет 15,0 Кб. Встроенными функциями программы для ЭВМ являются мастера открытия информационных файлов с указанием их порядков, ввода данных о новом пациенте, формирования и распечатки формы отчета, текстовый файл, содержащий сведения о правообладателе исключительных авторских прав и контактную информацию, а также строка ввода, дающая возможность выбора временного периода наблюдения. Вышеуказанные действия выполняемые в программе ЭВМ осуществляются посредством рабочего окна, на панели которого размещен определенный набор строк ввода и выбора параметров, а также функциональных кнопок, позволяющих открывать дополнительные окна для расчетов заданных параметров и ввода новых персональных сведений о пациенте в базу данных программы.

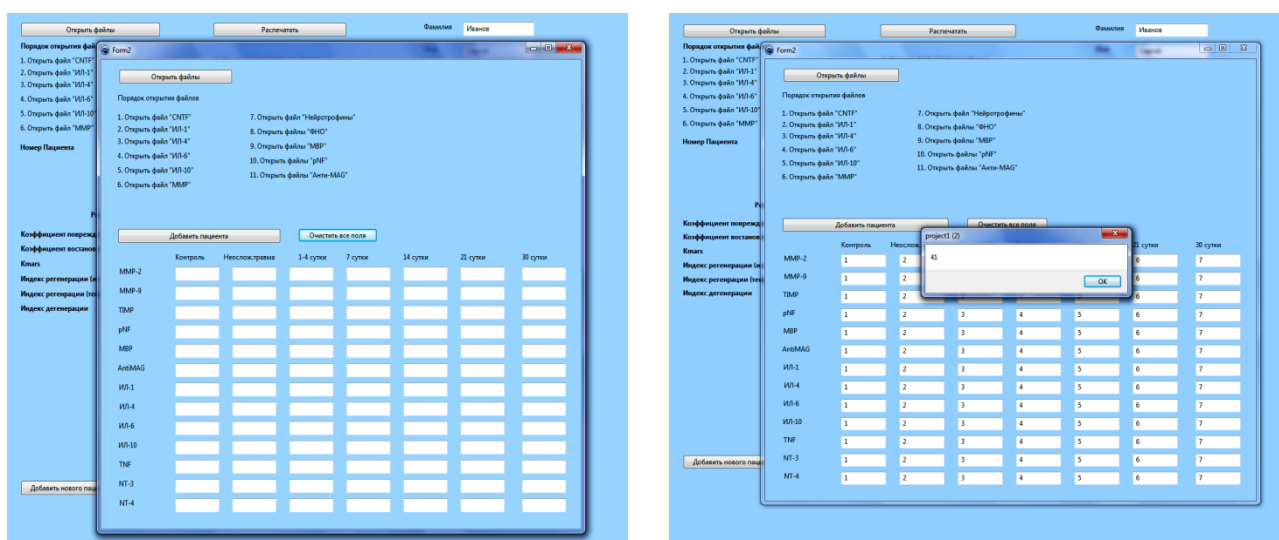


Рис. 16 Скриншоты программы для ЭВМ

Аргументами функций являются числовые, текстовые значения, значения времени (указание на сутки исследования), а также формулы и вычисляемые значения исследуемых признаков. Все числовые значения задавались «математическим» образом, текстовые значения – произвольно.

Заключение

Возникновение травматической болезни спинного мозга у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника основано на развитии в остром и раннем периодах процессов клеточной дегенерации и внутриклеточной регенерации нервной ткани, органной (легочной) воспалительной реакции и SIRS. Совокупность данных процессов определяет динамический гомеостаз при ТБ спинного мозга и тяжесть ее течения. Диагностическими маркерами,

позволяющими оценивать тяжесть ТБ спинного мозга, являются определяемые в биологических субстратах параметры состояния нервной ткани, межклеточного матрикса, а также иммунологического, перекисно-антиоксидантного, метаболического, гемостатического звеньев гомеостаза. Комплексная оценка данных параметров отражает суммарный показатель состояния нервной ткани, расчет которого в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга позволяет осуществлять персонализированный выбор методов лечения пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника.

ВЫВОДЫ

1. Основными патогенетическими закономерностями клеточной дегенерации нервной ткани в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга являются количественные и хронометрические изменения содержания нейроспецифических цитоплазматических белков нейрональной и глиальной локализации, характеризующиеся увеличением в сыворотке крови концентраций pNF-H на 1-4-е сутки, сохраняющимся на протяжении всего исследуемого периода; белка S-100 – на 7-е сутки с последующим снижением; MBP – на 1-4-е и 14-е сутки и anti-MAG с 14-х суток.

2. Саногенетический механизм реституции спинного мозга в остром и раннем периодах травматической болезни характеризуется внутриклеточной регенерацией нервной ткани под влиянием повышения содержания в сыворотке крови нейротрофических факторов: CNTF, NT-4/5 на 1-4-е и 14-е сутки, NT-3 – во все периоды наблюдения.

3. Состояние гемато-спинномозгового барьера при травматической болезни характеризуется изменениями структуры его белковых компонентов и сопровождается повышением уровней содержания в сыворотке маркеров межклеточного матрикса – MMP-2, TIMP-1 на 14-е и MMP-9 - на 21-е сутки

4. Патофизиологические механизмы, определяющие изменения клеточного состава бронхиального секрета, альвеолярного эпителия и микробного пейзажа трахеобронхиального дерева в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга играют важную роль в развитии органной (легочной) воспалительной реакции. Активация последней характеризуется повышением количества нейтрофильных лейкоцитов в бронхиальном секрете на 7-14-е сутки, увеличением содержания муцинового антигена 3GE5 на 14-е сутки и SP-D – на 1-14-е сутки, выделением из респираторных субстратов условно-патогенных микроорганизмов в клинически значимых концентрациях; купирование – повышением количества альвеолярных макрофагов, снижением содержания муцинового антигена 3GE5 и SP-D на 21-30-е сутки и санацией локуса инфекции в трахеобронхиальном дереве.

5. Особенности развития MARS при травматической болезни спинного мозга зависят от направленности изменений иммунологического, перекисно-антиоксидантного и гемостатического звеньев гомеостаза, характеризующихся в остром и раннем периодах увеличением содержания TNF, IL-1, IL-6 на 1-4-е и 14-е сутки, IL-4, IL-10 – на 1-4-е и 21-30-е сутки, МДА – на 1-4-е сутки, Cu, Zn-SOD – на 1-4-е и 14-е сутки, Фг – на 7-е сутки, АТ-III – на 30-е сутки, а также прогрессирующим снижением иммуноглобулинов классов А, G, М, укорочением АЧТВ, ПВ во все сроки наблюдения.

6. Разработанные диагностические критерии, основанные на определении суммарного показателя состояния нервной ткани по совокупности параметров клеточной дегенерации и внутриклеточной регенерации, органной (легочной) воспалительной реакции и MARS, позволяют определять тяжесть травматической болезни спинного мозга в остром и раннем периодах.

7. Персонализированный выбор методов лечения пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга патофизиологически обосновывается совокупностью изменений содержания маркеров клеточной дегенерации и внутриклеточной регенерации нервной ткани, органной (легочной) воспалительной реакции и MARS, определяющих значение суммарного показателя состояния нервной ткани.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При осуществлении персонализированного выбора методов лечения пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника для оценки клеточной дегенерации и внутриклеточной регенерации в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга необходимо рассчитывать суммарный показатель состояния нервной ткани, основанный на количественной оценке содержания в сыворотке крови нейроспецифических белков, маркеров состояния межклеточного матрикса, про- и противовоспалительных цитокинов.

2. Для динамической оценки эффективности выбранных методов лечения пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника в остром и раннем периодах рекомендуется оценивать количественное содержание в сыворотке крови нейротрофических факторов (NT-3, NT-4/5) с последующим расчетом индекса регенерации ($I_{\text{рег.}}$) нервной ткани.

3. Для оптимизации расчета суммарного показателя состояния нервной ткани при осуществлении персонализированного выбора методов лечения пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника и оценки их эффективности автоматизированные рабочие места врачей должны быть оснащены разработанной программой

для ЭВМ «Интеллектуальная медицинская система мониторинга процессов ремоделирования нервной ткани в посттравматическом периоде».

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными представляются дальнейшие исследования, связанные с разработкой на основе определения содержания нейроспецифических белков, маркеров межклеточного матрикса и показателей MARS диагностических критериев, позволяющих осуществлять персонализированный выбор методов медикаментозной и немедикаментозной нейропротекции и оценивать их эффективность при травмах, неспецифических воспалительных, дегенеративных заболеваниях центральной и периферической нервной системы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России

1. Ульянов В.Ю. Антибактериальная терапия бронхолегочных осложнений у пациентов с травмой шейного отдела позвоночника / В.Ю. Ульянов, И.А. Норкин, Е.В. Макаркина, В.В. Островский, В.В. Щуковский // Хирургия позвоночника. 2010. №3. С. 72-76.
2. Ульянов В.Ю. Цитоморфологическая оценка и прогнозирование развития бронхолегочных осложнений в остром и раннем периодах позвоночно-спинномозговой травмы / Е.А. Конюченко, В.Ю. Ульянов, Д.М. Пучиньян, И.А. Норкин, Е.В. Гладкова // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. №3. С. 370-375.
3. Ульянов В.Ю. Клинические особенности и тактика лечения пациентов с бронхолегочными осложнениями в остром и раннем периодах позвоночно-спинномозговой травмы / И.А. Норкин, В.В. Щуковский, В.Ю. Ульянов, Е.В. Макаркина // Хирургия позвоночника. 2009. №3. С. 75-78.
4. Ульянов В.Ю. Динамика концентраций иммуноглобулинов классов М, G, А в сыворотке крови у пациентов с бронхолегочными осложнениями в остром и раннем периодах позвоночно-спинномозговой травмы / Е.А. Конюченко, В.Ю. Ульянов, Д.М. Пучиньян, Е.В. Карякина // Саратовский научно-медицинский журнал. 2010. №4. С. 841-844.
5. Ульянов В.Ю. Сравнительная оценка цитокинового профиля крови в условиях физиологической нормы и травматической болезни спинного мозга / Е.А. Конюченко, Е.В. Карякина, Д.М. Пучиньян, Д.Л. Теплый // Естественные науки. 2011. №2. С. 133-140.
6. Ульянов В.Ю. Характеристика цитокинового профиля в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга / В.Ю. Ульянов, И.А. Норкин, В.В. Щуковский,

- Д.М. Пучиньян, Е.А. Конюченко // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2011. №3. С. 114-122.
7. Ульянов В.Ю., Бажанов С.П., Конюченко Е.А. Динамика показателей процессов свободнорадикального перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при развитии инфекционно-воспалительных осложнений в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. №3. С. 638-641.
 8. Ульянов В.Ю. Мультидисциплинарный подход в профилактике и лечении бронхолегочных осложнений в остром периоде многоуровневой нестабильной травмы шейного отдела позвоночника и спинного мозга / С.П. Бажанов, В.Ю. Ульянов, Е.В. Макаркина // Хирургия позвоночника. 2012. №3. С. 67-71.
 9. Ульянов В.Ю. Особенности перекисно-антиоксидантного баланса в условиях физиологической нормы и его изменения при развитии травматической болезни спинного мозга / Е.А. Конюченко, В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов, Е.В. Карякина, Д.Л. Теплый // Фундаментальные исследования. 2012. №4. С. 291-294.
 10. Ульянов В.Ю. Особенности почасовой реакции системы гемостаза на фоне применения гипербарической оксигенации у больных осложненной травмой шейного отдела позвоночника / В.В. Щуковский, В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. №1. С. 82-87.
 11. Ульянов В.Ю. Методы изучения изменений в спинном мозге при травматических повреждениях периферического нерва / И.Н. Щаницын, А.Н. Иванов, С.П. Бажанов, В.Ю. Ульянов, И.А. Норкин, В.Г. Нинель, Д.М. Пучиньян // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014. №1. С. 13-22.
 12. Ульянов В.Ю. Сопоставительный анализ содержания нейроспецифических белков и цитокинов в сыворотке крови пациентов в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга / Е.А. Конюченко, В.Ю. Ульянов, Д.М. Пучиньян, И.А. Норкин, Г.А. Дроздова // Фундаментальные исследования. 2014. №7. С. 974-979.
 13. Ульянов В.Ю. Биологическая кинетика биопленок клинических штаммов *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у больных с бронхолегочными осложнениями при травматической болезни спинного мозга / В.Ю. Ульянов, С.В. Определенцева, И.Г. Швиденко, Г.В. Коршунов, Е.В. Гладкова // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. №8. С. 43-47.
 14. Ульянов В.Ю. Факторы роста нервной ткани как маркеры оценки процессов нейрогенеза при травматической болезни спинного мозга // Саратовский научно-медицинский журнал. 2014. №3. С. 446-449.

15. Ульянов В.Ю. Биологическая кинетика пленкообразования клинических штаммов *Candidaalbicans*, выделенных у пациентов с бронхолегочными осложнениями при травматической болезни спинного мозга / В.Ю. Ульянов, В.В. Щуковский, И.А. Норкин, С.В. Определенцева, Г.А. Дроздова // Вестник РУДН. 2014. №4. С. 28-33.
16. Ульянов В.Ю. Сопоставительный анализ маркеров ремоделирования нервной ткани и перекисно-антиоксидантного баланса в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга / Е.А. Конюченко, В.Ю. Ульянов, И.А. Норкин, Е.В. Карякина, В.В. Щуковский, Г.А. Дроздова // Современные проблемы науки и образования. 2014. №6. URL: www.science-education.ru / 120-16203 (дата обращения: 23.02.2015).
17. Ульянов В.Ю. Дисбаланс гуморальных факторов иммунитета при инфекционно-воспалительных поражениях трахеобронхиального дерева / В.Ю. Ульянов, Г.А. Дроздова, О.В. Нечаева, Е.И. Тихомирова, Д.А. Заярский // Российский иммунологический журнал. 2014. №3. С. 886-888.
18. Ульянов В.Ю. Оценка тяжести травматической болезни спинного мозга на основе применения интеллектуальной медицинской системы мониторинга процессов ремоделирования нервной ткани в посттравматическом периоде / В.Ю. Ульянов, Г.А. Дроздова, Е.А. Конюченко, В.В. Щуковский, И.А. Норкин // Современные проблемы науки и образования. 2015. №2. URL: www.science-education.ru / 122-17376 (дата обращения: 21.02.2015).

Прочие публикации

1. Ульянов В.Ю. Особенности клинических проявлений осложнений со стороны дыхательной системы в остром и раннем периодах травмы позвоночника и спинного мозга // Врач-аспирант. 2008. №5(26). С. 345-348.
2. Ульянов В.Ю. Лечение и профилактика респираторных нарушений у пациентов в остром и раннем периодах позвоночно-спинномозговой травмы // Травматология, ортопедия и вертебрология XXI века: сб. материалов научно-практической конференции молодых ученых / Под ред. И.А. Норкина, Д.П. Зуевой, М.В. Гиркало. Саратов, 2008. С. 70-72.
3. Ульянов В.Ю. Морфологические критерии воспалительной реакции при легочных осложнениях позвоночно-спинномозговой травмы / В.Ю. Ульянов, Е.А. Конюченко, Е.В. Карякина // Морфология. 2009. №4. С. 140-141.
4. Ульянов В.Ю. Механизмы развития, клиника, диагностика, особенности интенсивной терапии и профилактика бронхолегочных осложнений у пациентов в остром и раннем периодах травмы шейного отдела позвоночника: информационное письмо / И.А. Норкин, В.Ю. Ульянов, Е.В. Макаркина. Саратов, 2009. 10 с.

5. Ульянов В.Ю. Мониторинг концентрации иммуноглобулинов классов А, М, G в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга / Е.А. Конюченко, Е.В. Карякина, В.Ю. Ульянов // II Московский международный конгресс травматологов и ортопедов «Повреждения при дорожно-транспортных происшествиях и их последствия: нерешенные вопросы, ошибки и осложнения: сб. тезисов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С.23.
6. Ульянов В.Ю. Изменения цитокинового профиля при развитии инфекционно-воспалительных осложнений травматической болезни спинного мозга / В.Ю. Ульянов, Е.А. Конюченко // XVII межгородская конференция молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии»: сб. материалов / Под ред. Т.Д. Власова, В.И. Николаева. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2011. С. 173-174.
7. Ульянов В.Ю. Содержание церулоплазмينا и его динамика в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга / В.Ю. Ульянов, Е.А. Конюченко // Научно-практическая конференция с международным участием «Илизаровские чтения», посвященная 90-летию со дня рождения академика Г.А. Илизарова, 60-летию метода Илизарова, 40-летию РНЦ «ВТО»: сб. тезисов. Курган, 2011. С. 450-451.
8. Ульянов В.Ю. Комплексный подход в коррекции бронхо-легочных осложнений у больных с осложненной многоуровневой травмой шейного отдела позвоночника / С.П. Бажанов, В.Ю. Ульянов, Е.В. Макаркина // VIII Mezinarodnivedesko-praktickaconference «Veda a vznik-2011/2012»: сб. materialiv. Прага, 2011/2012. С. 33-35.
9. Ульянов В.Ю. Изменения перекисно-антиоксидантного баланса и иммунного статуса у больных в остром и раннем периодах осложненной травмы шейного отдела позвоночника / В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов, Е.А. Конюченко // Всеросс. науч. конф. молод. ученых «Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия»: сб. материалов. СПб., 2012. С. 436-437.
10. Ульянов В.Ю. Лабораторная диагностика синдрома системного воспалительного ответа в остром и раннем периодах травмы шейного отдела позвоночника и спинного мозга / В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов, Е.А. Конюченко, В.В. Блинникова // Актуальные вопросы травматологии, ортопедии, нейрохирургии и вертебрологии: сб. материалов. Саратов. 2012. С. 60-62.
11. Ульянов В.Ю. Способность госпитальных штаммов *P. aeruginosa* к пленкообразованию // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. №2. С. 52.
12. Ульянов В.Ю. Эффект плотности микробных популяций отдельных госпитальных штаммов микроорганизмов / В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов, Е.В. Ульянова // Биотехнология. Взгляд в будущее: сб. трудов международной Интернет-конференции. Казань: Казанский университет, 2012. С. 262-263.

13. Ульянов В.Ю. Состояние процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты в остром и раннем периоде осложненной травмы шейного отдела позвоночника / Е.В. Карякина, Е.А. Конюченко, В.Ю. Ульянов, Е.В. Гладкова // Научно-практическая конференция с международным участием «Илизаровские чтения»: сб. материалов. Курган, 2012. С. 126.
14. Ульянов В.Ю. Профилактика бронхолегочных осложнений в остром и раннем периодах травматических повреждений шейного отдела позвоночника и спинного мозга / В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов // Международная научно-практическая конференция «Современные подходы к профилактике социально значимых заболеваний»: сб. материалов. Махачкала, 2012. С.145-146.
15. Ульянов В.Ю. Сопоставительный анализ изменения антиоксидантной защиты организма и иммунного статуса в остром и раннем периодах осложненной травмы шейного отдела позвоночника / Е.А. Конюченко, В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов, Е.В. Карякина // Седьмая Российская конференция «Нейроиммунопатология», посвященная 90-летию со дня рождения академика РАМН Г.Н. Крыжановского/ Патогенез. 2012. №3. С. 55.
16. Ульянов В.Ю. Оценка изменений концентрации основного белка миелина в цереброспинальной жидкости у больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника и спинного мозга / В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов, В.В. Щуковский, И.А. Норкин// Седьмая Российская конференция «Нейроиммунопатология», посвященная 90-летию со дня рождения академика РАМН Г.Н. Крыжановского/ Патогенез. 2012. №3. С. 67.
17. Ульянов В.Ю. Значение маркеров органного повреждения в диагностике бронхолегочных осложнений в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга / В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов // 14-я Всероссийская конференция с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях», посвященная итогам 75-летней научной деятельности НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН и 2-я Всероссийская конференция молодых ученых «Инновации в анестезиологии и реаниматологии: диагностика и лечение острой дыхательной недостаточности»: тезисы докладов. М., 2012. С. 145-146.
18. Ульянов В.Ю. Респираторная и нейропротекторная терапия в лечении вторичных повреждений спинного мозга у больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника / В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов, Е.В. Ульянова // 14-я Всероссийская конференция с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях», посвященная итогам 75-летней научной деятельности НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН и 2-я Всероссийская конференция молодых

ученых «Инновации в анестезиологии и реаниматологии: диагностика и лечение острой дыхательной недостаточности»: тезисы докладов. М., 2012. С. 146.

19. Ульянов В.Ю. Значение сурфактантного белка в диагностике бронхолегочных осложнений в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга / В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов // 14-я Всероссийская конференция с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях», посвященная итогам 75-летней научной деятельности НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского РАМН и 2-я Всероссийская конференция молодых ученых «Инновации в анестезиологии и реаниматологии: диагностика и лечение острой дыхательной недостаточности»: тезисы докладов. М., 2012. С. 146-147.

20. Ульянов В.Ю. Способность госпитальных штаммов *Staphylococcus aureus* к пленкообразованию / В.Ю. Ульянов, И.О. Лунева, Е.В. Ульянова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012. №5. С. 89.

21. Ульянов В.Ю. Микробиологическая характеристика бронхолегочных осложнений, развивающихся в остром и раннем периоде травмы шейного отдела позвоночника и спинного мозга / В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов, Е.В. Ульянова // Международный журнал экспериментального образования. 2012. №6. С. 49.

22. Ульянов В.Ю. Нарушения отдельных показателей иммунологического гомеостаза при развитии инфекционных осложнений травматической болезни спинного мозга / В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов, Е.В. Ульянова, Е.В. Макаркина, В.В. Щуковский // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012. №4. С. 27-28.

23. Ульянов В.Ю. Интенсивность процессов липопероксидации после гипербарической оксигенации у больных с осложненной травмой позвоночника / В.В. Щуковский, В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов, Е.В. Ульянова, Е.В. Макаркина // Международный журнал экспериментального образования. 2012. №7. С. 72.

24. Ульянов В.Ю. Изменение системы гемостаза, свободно-радикального перекисного окисления липидов при травматической болезни спинного мозга в условиях действия гипербарической оксигенации / В.В. Щуковский, В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов // Международный журнал экспериментального образования. 2012. №7. С. 84-85.

25. Ульянов В.Ю. Динамика хронометрических и структурных показателей электрокоагулограммы у больных с травматической болезнью спинного мозга после применения гипербарической оксигенации / В.В. Щуковский, В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов // Балтийский форум «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии»: сб. материалов. Светлогорск, 2012. С. 72-73.

26. Ульянов В.Ю. Персонализированная тактика интенсивного лечения бронхо-легочных осложнений в остром и раннем периодах травмы шейного отдела позвоночника и спинного мозга / В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов, В.В. Щуковский, Е.В. Макаркина // XIII Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов [тезисы]. СПб., 2012. С. 167-168.
27. Ульянов В.Ю. Профилактика и лечение бронхолегочных осложнений у больных с многоуровневой травмой шейного отдела позвоночника и спинного мозга / В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов, Е.В. Макаркина, В.В. Островский // Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения»: сб. тезисов. СПб., 2012. С. 131.
28. Ульянов В.Ю. Комплексная цитонейропротекторная терапия у больных с осложненными травматическими повреждениями шейного отдела позвоночника / В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов, В.В. Щуковский // VIII Mezinarodnivedesko-praktickaconference «Vznikmoderni vedeske-2012»: сб. materialiv. Прага. 2012. С. 17-18.
29. Ульянов В.Ю. Хирургическая тактика при многоуровневых осложненных повреждениях шейного отдела позвоночника травматической этиологии / С.П. Бажанов, В.В. Островский, В.Ю. Ульянов [и др.] // XI Всероссийская научно-практическая конференция «Поленовские чтения»: сб. тезисов. СПб., 2012. С.106-107.
30. Ульянов В.Ю. Выбор хирургической тактики при травматических повреждениях верхнешейного отдела позвоночника / С.П. Бажанов, Д.А. Гуляев, В.В. Островский [и др.] // Сибирский международный нейрохирургический форум: сб. научных материалов. Новосибирск, 2012. С. 124.
31. Ульянов В.Ю. Профилактика и лечение вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с изолированной нестабильной травмой верхнешейного отдела позвоночника и спинного мозга // I Российский конгресс с международным участием «Неотложная эндоскопия». М., 2012. С. 44.
32. Ульянов В.Ю. Дифференцированная хирургическая тактика при травматических повреждениях верхнешейного отдела позвоночника / С.П. Бажанов, В.Ю. Ульянов, И.А. Норкин [и др.] // V Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Цивьяновские чтения». Инновации в вертебрологии: сб. материалов. Новосибирск, 2012. С. 26-28.
33. Ульянов В.Ю. Система мониторинга ремоделирования нервной ткани при травматических повреждениях спинного мозга / В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов, Е.А. Конюченко // Восьмой Саратовский салон изобретений, инноваций и инвестиций. Саратов. 2013. С. 332-333.
34. Ульянов В.Ю. Тактика интенсивной терапии у больных с осложненными многоуровневыми повреждениями шейного отдела позвоночника / В.Ю. Ульянов. С.П.

Бажанов // X Всероссийский Байкальский конгресс «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» / Актуальные вопросы интенсивной терапии. 2013. №30. С. 64.

35. Ульянов В.Ю. Изменения отдельных показателей цитокинового профиля и нейроспецифических белков у больных с травматической болезнью спинного мозга // IV Международный Симпозиум «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии»: тезисы докладов. СПб., 2013. С. 148-149.

36. Ульянов В.Ю. Патофизиологическая характеристика иммунологических нарушений при травматической болезни спинного мозга / В.Ю. Ульянов. С.П. Бажанов. Е.А. Конюченко // XIX межгородская конференция молодых ученых «Актуальные проблемы патофизиологии»: сб. материалов. СПб., 2013. С. 117-118.

37. Ульянов В.Ю. Использование малоинвазивных методов диагностики инфекционно-воспалительных осложнений в трахеобронхиальном дереве при травматических повреждениях шейного отдела позвоночника / В.Ю. Ульянов, Е.А. Конюченко, Л.Ф. Жандарова, Е.В. Гладкова, Е.В. Карякина // Всероссийская научно-практическая конференция «Малоинвазивные технологии в травматологии – ортопедии и нейрохирургии»: сб. материалов. Саратов, 2013. С. 60-61.

38. Ульянов В.Ю. Нарушения перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и гуморального иммунитета в патогенезе травматической болезни у больных с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника / Е.А. Конюченко, В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов, Е.В. Карякина, Е.В. Гладкова // Клиническая патофизиология. 2013. № 1-3. С. 128-132.

39. Ульянов В.Ю. Регенеративные технологии лечения травмы шейного отдела позвоночника и спинного мозга / В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов, И.А. Норкин // II Международный форум «Инновации в медицине: основные проблемы и пути их решения. Высокотехнологичная медицина как элемент инновационной экономики»: сб. материалов. Новосибирск, 2013. С. 202-208.

40. Ульянов В.Ю. Изменения иммунологических маркеров повреждения легких в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга // 2-й Съезд врачей неотложной медицины: сб. материалов. М., 2013. С. 105.

41. Ульянов В.Ю. Фармакологическая нейропротекция при осложненных травматических повреждениях шейного отдела позвоночника / В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фармакологическая нейропротекция», посвященная 90-летию Отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины СЗО РАМН: сб. материалов. СПб., 2013. С. 142.

42. Ульянов В.Ю. Цитологическая диагностика бронхолегочных осложнений в остром и раннем периодах позвоночно-спинномозговой травмы / В.Ю. Ульянов, Л.Ф. Жандарова, Е.А. Конюченко // Науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию организации общества рентгенологов «Поволжские чтения»: сб. материалов. Саратов, 2013. С. 117-120.
43. Ульянов В.Ю. Адаптивные постгипоксические изменения системы гемостаза у больных с травматическими повреждениями позвоночника / В.Ю. Ульянов, В.В. Щуковский, С.П. Бажанов, Е.А. Конюченко // Межрегиональный научно-практический семинар «Наследственная и приобретенная патология свертывания крови – тромбозы и кровотечения: диагностика, профилактика, лечение, экономика: сб. материалов. Саратов, 2013. С. 69-71.
44. Ульянов В.Ю., Бажанов С.П. Динамика антительного ответа в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга // Успехи современного естествознания. 2013. №2. С. 107.
45. Ульянов В.Ю. Роль муцинового антигена ZEG5 и сурфактантного белка D в патогенезе бронхолегочных осложнений при травматических повреждениях шейного отдела позвоночника и спинного мозга / В.Ю. Ульянов, Ю.Н. Шанин, С.П. Бажанов // Клиническая патофизиология. 2013. №1-2-3. С. 133-138.
46. Клиническая характеристика пленкообразования тестовыми и клиническими штаммами *Ps.aeruginosa* / В.Ю. Ульянов, С.В. Определенцева, Д.А. Заярский, Л.Н. Милушева, О.В. Нечаева, Е.И. Тихомирова // III Междунар. науч. интернет-конф. «Биотехнология. Взгляд в будущее». Казань: Синяев Д.Н., 2014. С. 122-124.
47. Ульянов В.Ю. Иммунологические маркеры повреждения нервной ткани при осложненной травме верхнешейного отдела позвоночника / В.Ю. Ульянов, Е.А. Конюченко, Е.В. Гладкова, Д.М. Пучиньян // V Съезд хирургов – вертебрологов России «Вертебрология в России: итоги и перспективы развития». Саратов, 2014. С. 86-87.
48. Ульянов В.Ю. Биологическая кинетика пленкообразования эталонными и клиническими штаммами *Staphylococcus aureus* / В.Ю. Ульянов, С.В. Определенцева, Д.А. Заярский, О.В. Нечаева, М.М. Вакараева // Сборник научных трудов SWorld. – Выпуск 1. – Том 35. – Иваново: ИП Маркова А.Д., 2014. С. 40-42.
49. Ульянов В.Ю. Кинетика пленкообразования клинических штаммов *Staphylococcus aureus* и *Ps.aeruginosa* / В.Ю. Ульянов, С.В. Определенцева, Е.В. Гладкова // Юбил. XX Всерос. конф. молод. ученых с междунар. участ. «Актуальные проблемы патофизиологии – 2014»: сб. материалов. – СПб., 2014. С. 105-107.
50. Ульянов В.Ю. Динамика иммунологических маркеров первичного и вторичного повреждения вещества спинного мозга в остром и раннем периодах травматической

болезни / В.Ю. Ульянов, Е.А. Конюченко, И.А. Норкин, С.П. Бажанов, В.В. Щуковский // Науч.-практ. конф. с междунар. участием «Поленовские чтения - 2014». – СПб., 2014. С. 36.

Патенты на изобретения РФ

1. Патент 2484476 РФ, МПК G01N33/53. Способ оценки степени дегенерации в процессе ремоделирования нервной ткани у больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника / В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов, В.В. Щуковский (РФ, Ульянов Владимир Юрьевич). № 2012105294; Заявл. 16.02.2012; Оpubл. 10.06.2013, Бюл. № 16.
2. Патент 2480764 РФ, МПК G01N33/53. Способ оценки регенерации нервной ткани у больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника / В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов (РФ, ФГУ «СарНИИТО» Минздравсоцразвития России). № 2012124356; Заявл. 13.06.2012; Оpubл. 27.04.2013, Бюл. № 12.
3. Патент 2474821 РФ, МПК G01N33/53. Способ оценки ремоделирования нервной ткани при осложненной травме шейного отдела позвоночника / В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов, В.В. Щуковский (РФ, Ульянов Владимир Юрьевич). № 2012105293; Заявл. 16.02.2012; Оpubл. 10.02.2013, Бюл. № 4.
4. Патент 2456609 РФ, МПК G01N33/50. Способ прогнозирования развития бронхолегочных осложнений при шейно-спинальной травме / Е.В. Карякина, Е.А. Конюченко, В.Ю. Ульянов (РФ, ФГУ «СарНИИТО» Минздравсоцразвития России). № 2011131643; Заявл. 27.07.2011; Оpubл. 20.07.2012, Бюл. № 20.
5. Патент 2398229 РФ, МПК G01N33/48. Способ прогнозирования развития диффузного эндобронхита в раннем и остром периодах шейно-спинальной травмы / Е.А. Конюченко, В.Ю. Ульянов, Е.В. Макаркина (РФ, ФГУ «СарНИИТО» Росмедтехнологий). № 2009130933; Заявл. 13.08.2009; Оpubл. 27.08.2010, Бюл. № 24.
6. Патент 2490643 РФ, МПК G01N33/53. Способ оценки функционального состояния спинальных мотонейронов при электростимуляции спинного мозга у больных с осложненной травмой верхнешейного отдела позвоночника / В.Ю. Ульянов, С.П. Бажанов, В.Г. Нинель, А.А. Чехонацкий (РФ, ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России). № 2012125774; Заявл. 20.06.2012; Оpubл. 20.08.2013, Бюл. № 23.
7. Патент 2475199 РФ, МПК A61B17/56. Способ лечения больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника / С.П. Бажанов, В.Ю. Ульянов, В.В. Островский (РФ, Бажанов Сергей Петрович). № 2012105297; Заявл. 16.02.2012; Оpubл. 20.02.2013, Бюл. № 5.
8. Патент 2535026 РФ, МПК G01N33/48. Способ оценки активности воспалительного процесса / В.Ю. Ульянов (РФ, ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России). № 2013128261; Заявл. 19.06.2013, Оpubл. 10.12.2014; Бюл. № 34.

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ

1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2014619445 РФ. Интеллектуальная медицинская система мониторинга процессов ремоделирования нервной ткани в посттравматическом периоде / В.Ю. Ульянов, И.А. Норкин, Г.А. Дроздова, Е.А. Конюченко, В.В. Юсовских (РФ, ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России). № 2014617287; Заявл. 23.07.2014; Дата регистрации 16.09.2014.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

pNF-H	фосфорилированныйнейрофиламент - Н
MBP	основной белок миелина
Anti-MAG	антитела к миелин-ассоциированному гликопротеину
CNTF	цилиарный нейротрофический фактор
NT-3	нейротрофин-3
NT-4/5	нейротрофин-4/5
MMP-2	матриксная металлопротеиназа-2
MMP-9	матриксная металлопротеиназа-9
TIMP-1	тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1
TNF α	фактор некроза опухоли альфа
IL	интерлейкин
Cu, Zn - SOD	Cu, Zn -супероксиддисмутаза
MARS	синдром смешанного антагонистического ответа
МДА	малоновыйдиальдегид
ЦП	церулоплазмин
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ПВ	протромбиновое время
Фг	фибриноген
АТ-III	антитромбин-III

УЛЬЯНОВ Владимир Юрьевич

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И САНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ГОМЕОСТАЗА
В ОСТРОМ И РАННЕМ ПЕРИОДАХ
ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА
У ПАЦИЕНТОВ С ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

14.01.15 – травматология и ортопедия

14.03.03. – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Подписано в печать ХХ.ХХ.ХХХХ. Формат 60×84 1/16.

Печ.л. 2.0. Тираж 100 экз.

ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России
410002, г. Саратов, ул. Чернышевского, д. 148