

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Саратовский научно-исследовательский институт
травматологии и ортопедии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»
ФГАОУ ВО «РУДН»

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук профессор

Дроздова Галина Александровна

доктор медицинских наук профессор

Норкин Игорь Алексеевич

Саратов, 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ПАТОГЕНЕЗА И САНОГЕНЕЗА ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА И ВОЗМОЖНОСТЯХ НЕОТЛОЖНОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ В ОСТРОМ И РАННЕМ ПЕРИОДАХ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)	23
1.1 Общие механизмы патогенеза первичных повреждений при осложненной травме шейного отдела позвоночника.....	23
1.2 Общие механизмы патогенеза вторичных изменений спинного мозга в остром и раннем периодах при травме шейного отдела позвоночника ..	33
1.3 Саногенетические механизмы гомеостаза при вторичных изменениях спинного мозга в остром и раннем периодах осложненной травмы шейного отдела позвоночника	42
1.4 Патогенетические и саногенетические механизмы органной (легочной) воспалительной реакции в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга	52
1.5 Патофизиологическая характеристика синдрома смешанного антагонистического ответа при травматической болезни спинного мозга в остром и раннем периодах	60
1.6 Возможности и перспективы неотложной нейропротекции, инициации регенерации волокон нервных путей и нейронального замещения	67
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	74
2.1 Объект исследования: клиническая характеристика, критерии включения и исключения	74
2.2 Материалы	77
2.3 Методы исследования	78
2.3.1 Методы количественного определения нейроспецифических белков и маркеров межклеточного матрикса	79
2.3.2 Методы качественного и количественного определения маркеров органной (легочной) воспалительной реакции	84
2.3.3 Методы определения маркеров синдрома смешанного антагонистического ответа	88
2.3.4 Статистические методы	92
ГЛАВА 3. ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ НЕРВНОЙ ТКАНИ И МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА В ОСТРОМ И РАННЕМ ПЕРИОДАХ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА	93
3.1 Количественные и хронометрические изменения содержания нейроспецифических белков в сыворотке крови в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга	93
3.2 Количественные и хронометрические изменения содержания маркеров межклеточного матрикса в сыворотке крови в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга	99

ГЛАВА 4.	ОСОБЕННОСТИ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ОРГАННОЙ (ЛЕГОЧНОЙ) ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В ОСТРОМ И РАННЕМ ПЕРИОДАХ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА	102
4.1	Изменения клеточной реактивности слизистой оболочки трахеобронхиального дерева в условиях органной (легочной) воспалительной реакции	102
4.2	Динамика иммунологических маркеров состояния альвеолярного эпителия при органной (легочной) воспалительной реакции	107
4.3	Микробиологическая характеристика органной (легочной) воспалительной реакции	109
ГЛАВА 5.	СОСТОЯНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ЗВЕНЬЕВ СИНДРОМА СМЕШАННОГО АНТАГОНИСТИЧЕСКОГО ОТВЕТА В ОСТРОМ И РАННЕМ ПЕРИОДАХ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА	117
5.1	Мониторинг показателей цитокинового профиля при повреждениях шейного отдела позвоночника	117
5.2	Динамика содержания иммуноглобулинов у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника	122
5.3	Некоторые показатели перекисно-антиоксидантного баланса при повреждениях шейного отдела позвоночника	125
5.4	Состояние компонентов гемостатического звена гомеостаза при повреждениях шейного отдела позвоночника	128
5.5	Изменения маркеров наличия и тяжести инфекционного процесса при повреждениях шейного отдела позвоночника	131
ГЛАВА 6.	КЛИНИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ НОВЫХ ПРИНЦИПОВ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОРА МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА	135
6.1	Сопоставительный анализ изменений иммунологического, перекисно-антиоксидантного, гемостатического звеньев гомеостаза, маркеров наличия и тяжести инфекционного процесса у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника	135
6.2	Диагностические критерии оценки тяжести травматической болезни спинного мозга у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника	144
6.2.1	Применение иммуноферментных методов диагностики для оценки ремоделирования нервной ткани у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника	144
6.2.2	Применение цитологического метода диагностики для оценки органной (легочной) воспалительной реакции у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника	154
6.2.3	Применение комплексных методов диагностики для оценки синдрома смешанного антагонистического ответа у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника	159

6.3	Мониторинг состояния нервной ткани в посттравматическом периоде, алгоритм диагностики и персонализированного выбора методов лечения пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника	165
ГЛАВА 7.	ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	173
	ВЫВОДЫ	188
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	190
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	191
	СПИСОК ТЕРМИНОВ	195
	ЛИТЕРАТУРА	200
	СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	260
	ПРИЛОЖЕНИЯ	267
1.	Патент на изобретение РФ «Способ оценки степени дегенерации в процессе ремоделирования нервной ткани у больных осложненной травмой шейного отдела позвоночника»	268
2.	Патент на изобретение РФ «Способ оценки регенерации нервной ткани у больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника»	269
3.	Патент на изобретение РФ «Способ оценки ремоделирования нервной ткани при осложненной травме шейного отдела позвоночника»	270
4.	Патент на изобретение РФ «Способ прогнозирования развития диффузного эндобронхита в раннем и остром периодах шейно-спинальной травмы»	271
5.	Патент на изобретение РФ «Способ прогнозирования развития бронхолегочных осложнений при шейно-спинальной травме»	272
6.	Патент на изобретение РФ «Способ оценки активности воспалительного процесса»	273
7.	Патент на изобретение РФ «Способ оценки функционального состояния спинальных мотонейронов при электростимуляции спинного мозга у больных осложненной травмой верхнешейного отдела позвоночника»	274
8.	Патент на изобретение РФ «Способ лечения больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника»	275
9.	Скриншот программы для ЭВМ «Интеллектуальная медицинская система мониторинга процессов ремоделирования нервной ткани в посттравматическом периоде»	276
10.	Разрешение на применение новой медицинской технологии «Лечебно-диагностическая фибробронхоскопия при бронхолегочных осложнениях в остром и раннем периодах позвоночно-спинномозговой травмы»	277

ВВЕДЕНИЕ

Тяжесть позвоночно-спинномозговой травмы (ПСМТ) определяется выраженностью неврологического дефицита, клинко-патофизиологическими особенностями течения травматической болезни (ТБ), большой частотой развития осложнений, значительной степенью утраты трудоспособности и высокими показателями летальности в посттравматическом периоде [216, 260, 328, 343, 366, 378, 410, 417, 451, 461].

По данным отдельных эпидемиологических исследований частота ПСМТ варьирует в широких пределах, что определяется географическими, демографическими особенностями государств и стран, а также уровнями их экономического, технологического, социального и культурного развития. В индустриально развитых странах частота травм позвоночника и спинного мозга составляет около 3 случаев на 100 тыс. населения, в других странах варьирует от 11 до 112 случаев на 100 тыс. жителей в год. Так, в США повреждения позвоночника и спинного мозга ежегодно получают 10-15 тыс. человек. Распространенность ПСМТ на 1 млн. жителей составляет в Канаде 50 случаев, в Румынии - 30, в Австралии - 20, в Тайване - 18,8, в Турции - 12,7, в Швейцарии - 10 случаев [17, 64, 215, 462, 492]. При этом 16-30% пациентов с ПСМТ не поступают в стационар по причине наступления смерти на догоспитальном этапе [129, 224, 234, 361, 362, 367, 387, 397, 403, 525].

Травматические повреждения шейного отдела позвоночника в Российской Федерации составляют 4,9-5,3% от общего числа случаев закрытой травмы. В общей структуре травмы позвоночника повреждения шейного отдела составляют 29,3-80% случаев. На долю повреждений С₃-С₇ позвонков приходится около 75% травмы на шейном уровне, на долю С₁-С₂ - 25%. Особенно часто повреждаются наиболее подвижные С₄-С₅ и С₅-С₆

сегменты [214, 236, 522]. У 5-20% больных отмечаются множественные и многоуровневые повреждения шейного отдела позвоночника [66].

ПСМТ получают наиболее трудоспособные люди в возрасте от 15 до 35 лет, соотношение мужчин и женщин при этом составляет 3:1. В 45-60% случаев травм шейного отдела позвоночника возникают неврологические расстройства в виде тетраплегии, нарушений чувствительности и функций тазовых органов вследствие сотрясения (6,5-11,5%), ушиба (51,3-59,9%), сдавления (10,5-16,5%) спинного мозга, его полного анатомического повреждения (3,9-8,1%), гематомииелии и ишемических поражений (0,8%). Частота летальных исходов при данном виде травм варьирует от 15 до 50%, при этом непосредственной причиной смерти в остром и раннем периодах являются изолированная травма спинного мозга, его восходящий отек, распространяющийся до каудальных отделов ствола головного мозга, а также бронхолегочные инфекционно-воспалительные осложнения [20, 115, 227, 235, 290, 312, 400].

Основными причинами получения ПСМТ, в том числе на шейном уровне, являются падения с высоты (до 36,1%), дорожно-транспортные происшествия (до 27%), ныряние на мелководье (до 11,5%), спортивные травмы (до 2,6%) и травмы, связанные с насильственными действиями (до 1,6%) [16, 68, 159].

Развивающаяся у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника ТБ спинного мозга представляет собой совокупность общих и местных изменений, возникающих в организме пострадавших в период с момента получения травмы позвоночника и до её исхода [19, 114, 142, 233, 351, 353]. Динамика течения ТБ спинного мозга зависит от её тяжести и определяется несколькими периодами, различающимися совокупностью специфических для каждого из них патологических процессов и клинических проявлений [137, 141, 171, 287, 354, 360]. Течение ТБ спинного мозга в остром и раннем периодах характеризуют с момента воздействия повреждающего агента до относительно устойчивой

стабилизации нарушенных жизненно важных функций. Спинальным шок, первичная и вторичная альтерация вещества спинного мозга, а также вторичные нарушения функций внутренних органов и систем характеризуют патологические процессы при ТБ спинного мозга [54, 146, 249, 335, 359].

Спинальным шок развивается в результате механического перераздражения спинного мозга, угнетения супраспинальных влияний на него среднего и продолговатого мозга, нарушения межнейронных связей [49, 55, 191, 449]. Первичное механическое повреждение с последующим сдавлением вещества спинного мозга инициирует долгосрочные вторичные патофизиологические изменения на клеточном и молекулярном уровнях, приводящие к значительному разрушению оставшейся ткани и состоянию, подобному его полному рассечению. Последствия патологических изменений в спинном мозге после травмы включают в себя кровотечение, отек, аксональный и нейрональный некроз, метаболические расстройства, оксидативный стресс, гиперкатехоламинемия, эксайтотоксичность, нейровоспаление, демиелинизацию и апоптоз [10, 21, 32, 33, 35, 184, 340]. Нарастающее развитие вторичного повреждения спинного мозга связано с постепенным расширением зон его начального поражения в радиальном и продольном направлениях от эпицентра действия приложенной силы. Следовательно, прилегающие спинальные сегменты вовлекаются в последовательный вторичный патологический каскад, внося существенный вклад в увеличение разрушения тканей, что способствует нарастанию функциональных двигательных и чувствительных нарушений [50, 74, 190, 268, 318, 341].

Наряду с изменениями, происходящими в поврежденном спинном мозге, уже в первые часы после травмы создаются патогенетические предпосылки органных (лёгочных) поражений - лёгочной воспалительной реакции. Опосредованная через нейтрофильные лейкоциты выработка, даже в небольших концентрациях интерлейкина -1β (IL- 1β), вызывает воспалительный процесс в лёгких, угнетение синтеза сурфактанта,

коллабирование альвеол и нарушение газообмена, являясь механизмом запуска острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS). Продуцируемые в легких хемокины на первой стадии синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) под воздействием фактора некроза опухоли (TNF_{α}) и интерлейкина-6 (IL-6) вызывают миграцию полиморфноядерных нейтрофильных лейкоцитов в лёгкие и угнетение пролиферации альвеолярных макрофагов. Параллельно с этими процессами легкие самостоятельно вырабатывают цитокины (TNF_{α} ; IL-1, IL-6, IL-10), лактат, кинины, простагландины, которые усиливают выраженность SIRS, активируют нейтрофильные лейкоциты и выделение ими протеолитических ферментов, свободных радикалов, способствующих системному повреждению эндотелия [102, 182, 207, 278, 348, 365, 416, 499].

В остром и раннем периодах ТБ спинного мозга прогрессии SIRS и ARDS способствуют нарушения гемодинамики, искажение нейрореспираторного драйва, поражение недыхательных функций лёгких, сопровождающие любое критическое состояние. Выраженный неврологический дефицит при осложненной травме шейного отдела позвоночника приводит к утяжелению явлений дыхательной недостаточности вследствие паралича диафрагмы и другой вспомогательной дыхательной мускулатуры. Это клинически проявляется неэффективной экспекторацией, приводящей к нарушениям мукоцилиарного клиренса и изменениям количества и качества вырабатываемой слизи, что способствует уменьшению локальной резистентности слизистой оболочки, нарушению стерильности респираторного тракта и формированию локуса инфекции [124, 157, 179, 201, 338, 339, 396].

Синдромы SIRS и ARDS более стремительно развиваются у инфицированных больных. Развитию инфекционного процесса у данной категории пациентов способствуют попадающие в патологически измененные при травме ткани лёгкого микроорганизмы вследствие аспирации крови, желудочного содержимого, пресной воды, а также

транслокации флоры из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, носоглотки и ротоглотки. Прогрессирование в посттравматическом периоде инфекционного процесса на фоне вторичного иммунодефицитного состояния определяется не только особенностями существования макроорганизма в новых условиях посттравматического периода, но и некоторыми биологическими особенностями микроорганизмов (патогенностью), например, тропностью возбудителей к тканям трахеобронхиального дерева и легких, феноменом образования биопленок [1, 22, 26, 29, 77, 245, 336].

Происходящие при ТБ спинного мозга многоуровневые и сложные нарушения в системе гомеостаза пострадавших, проявляющиеся на системном, органном, тканевом, клеточном и молекулярном уровнях объединяются в понятие системного воспалительного ответа. Этот ответ представляет собой системную реакцию организма на воздействие различных сильных инфекционных и неинфекционных раздражителей (например, травма) (Американский колледж пульмонологов/Общество специалистов критической медицины, ACC/SCCM, 1992) и часто сопровождается развитием ARDS, полиорганной дисфункции (MOF) или синдрома полиорганных поражений (MODS) и компенсаторного противовоспалительного синдрома (CARS) [28, 70, 144, 173, 178, 199].

Манифестацию SIRS в ответ на полученную травму стимулирует локальная продукция в очаге повреждения спинного мозга провоспалительных цитокинов (TNF_{α} , $IL-1_{\beta}$, $IL-6$), которые высвобождаются в системный кровоток. Вместе с цитокинами в кровоток также поступают биологически активные метаболиты различной молекулярной массы и электролиты (продукты нарушенного обмена, среднемолекулярные олиго- и полипептиды, активные метаболиты кислорода, ферменты внутриклеточных органелл, медиаторы воспаления, тканевые гормоны, ненасыщенные жирные кислоты, бактериальные экзо- и эндотоксины, оксид азота (NO), ионы кальция (Ca^{2+}), калия (K^{+}), фосфора (P^{++}). Возникший метаболический дисбаланс приводит к повышению сосудистой проницаемости, активации

процессов перекисного окисления липидов, калликреин-кининовой системы и нарушениям в системе гемостаза. Эти патологические процессы определяют нарушение проницаемости клеточных мембран и проникновение биологически активных метаболитов во внутриклеточный сектор жизненно важных органов, а также замедление кровотока, нарушение реологии с явлениями повышенной агрегации форменных элементов крови, секвестрации крови и капиллярной утечки [3, 43, 47, 52, 63, 76, 85, 97].

Нарушения внутриклеточного обмена и гомеостаза сопровождаются иммунодепрессией, угнетением репаративных процессов в веществе спинного мозга и в других вторично повреждённых органах и тканях, что клинически проявляется в посттравматическом периоде поливисцеропатиями и развитием инфекционно-воспалительных осложнений со стороны внутренних органов (пневмонии, трахеобронхиты, инфекции кожи и мягких тканей, уроинфекции). Возникновение и прогрессирование поливисцеропатий и инфекционного процесса непрерывно поддерживается напряженной выработкой провоспалительных цитокинов, вновь и вновь образующихся продуктов нарушенного метаболизма, прогрессирующей иммунодепрессией и угнетением CARS [37, 176, 261].

Параллельно с существующими патологическими процессами при ТБ спинного мозга в остром и раннем периодах в организме пострадавших идут и адаптационно-приспособительные реакции, направленные на обеспечение жизнедеятельности в новых экстремальных условиях патологического гомеостаза с последующим частичным восстановлением нарушенных жизненно важных функций. В центральной нервной системе реализация саногенетических механизмов осуществляется за счет стимуляции ингибиторов элиминации миелина и цитокин-опосредованной активации сигнальных механизмов, определяющих экспрессию факторов роста нервной ткани, таких как цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), факторы роста нервов (ФРН), нейротрофины (NT), которые способствуют выживанию нейронов в зоне т.н. «пенумбры» и активации пролиферации нейронов,

астроцитов, олигодендроцитов. Эти механизмы лежат в основе ремоделирования нервной ткани в посттравматическом периоде и определяют направленность процессов нейродинамики, нейрорегенерации и нейропластичности. Адаптивные реакции на системном уровне (CARS), характеризуются гуморальной компенсацией нарушенных гомеостатических функций в виде выработки противовоспалительных медиаторов - антагонистов первой фазы воспалительной реакции - трансформирующего ростового фактора бета (TGF_{β}); интерлейкина - 10 (IL-10), простагландина E_2 (PgE_2); активации процессов антиоксидантной защиты, усиления продукции секреторного иммуноглобулина А (Ig A), сурфактанта, восстановления баланса про- и антикоагулянтных факторов крови, нормализации реологии бронхиального секрета, внутрисосудистого звена системы гемостаза (микроциркуляции, эндотелиальной дисфункции), санации локусов инфекции [15, 30, 60, 61, 72, 83, 202, 412, 438, 483, 516].

Существующий антагонизм SIRS и CARS в остром и раннем периодах составляет понятие синдрома смешанного антагонистического ответа (MARS), совокупность показателей которого определяет итоговый функциональный результат повреждения спинного мозга и исход ТБ.

Несмотря на значительные достижения в изучении патогенетических и саногенетических механизмов гомеостаза при ТБ спинного мозга до настоящего времени остаются не выясненными особенности адаптивных и дизадаптивных реакций, ассоциированных с процессами ремоделирования нервной ткани и MARS, 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.

Для достижения цели исследования сформулированы следующие **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. Патофизиологически 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.

Концепция

Возникновение ТБ 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 показатели состояния паренхимы и межклеточного матрикса нервной ткани, слизистой оболочки трахеобронхиального дерева и альвеолярного эпителия, наличия и тяжести инфекционного процесса, 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 ТБ спинного мозга позволяет осуществлять персонализированный выбор

методов лечения пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника.

Научная новизна диссертационного исследования состоит в разработке оригинальных подходов к формированию травматической болезни спинного мозга и осуществлению персонализированного выбора методов ее 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. 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. 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 А61В17/56, 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).

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 и MARS позволяют определять тяжесть травматической болезни спинного мозга в остром и раннем периодах, персонализировать выбор методов ее лечения и оценивать в динамике их эффективность.

Личный вклад соискателя в настоящее исследование заключается в разработке дизайна исследования, непосредственном участии в его проведении. Результаты, представленные в диссертационном исследовании, по комплексному обследованию лиц группы контроля, основной группы и группы сравнения получены автором при обследовании и лечении больных в клинике нейрохирургии ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России. Статистический анализ, интерпретация результатов, изложение полученных фактических данных, формулировка выводов и практических рекомендаций осуществлены самостоятельно автором.

Диссертационная работа соответствует паспортам специальностей 14.03.03 – патологическая физиология (медицинские науки) по следующим

областям исследований: пункт 2. Изучение общих патогенетических механизмов развития заболеваний, типовых патологических процессов и реакций организма на воздействие патогенного фактора, в том числе механизмов формирования патологических систем и нарушений информационного процесса, обуславливающих развитие заболеваний; пункт 3. Анализ механизмов саногенеза, направленных на предотвращение повреждающего действия патогенного агента на организм, его органы и системы, изучение причин и особенностей взаимной трансформации саногенетических и патогенетических механизмов; пункт 10. Разработка новых путей этиологической, патогенетической и саногенетической терапии с учетом взаимодействия терапевтических факторов с защитно-приспособительными механизмами организма;

Апробация работы. Результаты работы доложены и обсуждены на:

- 370-м и 372-м заседаниях Саратовского областного научного общества травматологов-ортопедов (Саратов, 2008),
- VI Съезде анатомов, гистологов и эмбриологов России (Саратов, 2009),
- круглом столе для врачей «Актуальные вопросы антибактериальной терапии в травматологии и ортопедии» (Саратов, 2009),
- IX Съезде травматологов-ортопедов России (Саратов, 2010),
- восьмой и девятой Всероссийских научно-методических конференциях с международным участием «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2011, 2012),
- заседании Саратовского Областного отделения Российской Ассоциации медицинской лабораторной диагностики (Саратов, 2011),
- научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы травматологии, ортопедии, нейрохирургии и вертебрологии» (Саратов, 2012),
- II Международной научно-практической конференции «Современная наука: тенденции развития» (Краснодар, 2012),

- научно-практической конференции с международным участием «Илизаровские чтения» (Курган, 2012),
- Международной виртуальной Интернет-конференции «Биотехнология. Взгляд в будущее» (Казань, 2012, 2014),
- научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2012, 2013, 2014),
- IV и V Съездах Межрегиональной общественной организации «Ассоциация хирургов-вертебрологов» с международным участием (Новосибирск, 2013; Саратов, 2014),
- 16-м, 19-м и 22-м заседаниях Саратовского отделения Межрегиональной общественной организации «Ассоциация травматологов-ортопедов» (Саратов, 2013, 2014, 2015)

Результаты научного исследования внедрены в практику работы нейрохирургического отделения 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 «травматология и ортопедия» и «нейрохирургия» ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

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

Структура и содержание диссертации. Диссертация изложена на 275 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, список сокращений, используемых в тексте, списки терминов и использованной литературы, а также список иллюстративного материала и приложения.

Список литературы включает 549 источников (335 - отечественных и 214 - зарубежных авторов). Фактические данные иллюстрированы 31 таблицей, 20 рисунками и 4 клиническими примерами.

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.).

Выражение благодарности:

Автор диссертационного исследования и его научные консультанты выражают благодарность за всестороннюю помощь в ходе выполнения работы сотрудникам ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России: заместителю директора по науке д.м.н. профессору Д.М. Пучиньяну; главному научному

сотруднику отдела инновационных проектов в нейрохирургии и вертебрологии, д.м.н профессору В.В. Щуковскому, заведующему отделением нейрохирургии, к.м.н. В.В. Островскому; заведующей отделением анестезиологии и реаниматологии, к.м.н. И.В. Матасовой, врачу анестезиологу-реаниматологу отделения анестезиологии и реаниматологии Е.В. Макаркиной; руководителю отдела фундаментальных и клиничко-экспериментальных исследований, к.б.н. Е.В. Гладковой; главному научному сотруднику отдела фундаментальных и клиничко-экспериментальных исследований, д.м.н. профессору Г.В. Коршунову; и.о. руководителя отдела формирования и управления интеллектуальной собственностью, патентному поверенному РФ Ю.Ю. Рожковой; врачам отделения клинической лабораторной диагностики: цитологу, к.б.н. Е.А. Конюченко, бактериологу – С.В. Определенцевой, патологоанатому, к.м.н. О.В. Матвеевой, биохимику – В.В. Блинниковой; сотруднику медицинского центра Selena ООО «Глобус-2003» г. Саратова - главному врачу О.А. Барановой; сотруднику ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» - ведущему инженеру департамента нанотехнологий, к.т.н. Д.А. Заярскому; сотруднику медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН» - д.м.н. профессору, профессору кафедры общей патологии и патологической физиологии Е.А. Демурову, сотруднику ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ – д.м.н. профессору, профессору кафедры патологической физиологии, почетному доктору Ю.Н. Шанину.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ ПАТОГЕНЕЗА И САНОГЕНЕЗА ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА И ВОЗМОЖНОСТЯХ НЕОТЛОЖНОЙ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ В ОСТРОМ И РАННЕМ ПЕРИОДАХ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

1.1. Общие механизмы патогенеза первичных повреждений при осложненной травме шейного отдела позвоночника

Морфологическим субстратом ТБ при осложненных повреждениях шейного отдела позвоночника являются мягкие ткани шеи (мышцы, связки, межпозвоночные диски), костные структуры (шейные позвонки) и спинной мозг (вещество, оболочки) [399].

Повреждение мягких тканей на уровне шейного отдела позвоночника возникает в результате приложения растягивающих сил на область головы и шеи вследствие чрезмерного разгибания или сгибания. При гиперэкстензии шейного отдела позвоночника, развивающейся вследствие дополнительного ускорения в результате приложения механической силы сзади, возникают растяжение передних мышц шеи и передней продольной связки, частичное или полное повреждение межпозвоночных дисков. При гиперфлексии шейного отдела позвоночника, возникающей при внезапном прекращении ускорения, травма характеризуется повреждением задней области шеи, а именно трапецевидной и паравертебральных мышц, выйной, межкостистой и задней продольной связок, межпозвоночных дисков, сосудов и нервных корешков. Поврежденные мягкие ткани шеи являются источником разрушенных форменных элементов крови и факторов свертывания, поступающих в системный кровоток. Ответ организма на травму при повреждении мягких тканей шеи характеризуется двухфазным изменением интенсивности кровотока с гиподинамической на гипердинамическую и миграцией полиморфноядерных

лейкоцитов в поврежденные ткани под влиянием хемоаттрактантов. Первичными хемоаттрактантами в этом случае выступают фрагменты поврежденных клеток. Затем экстравазальные тромбоциты начинают продуцировать специфические хемоаттрактанты, активирующие основную миграцию полиморфноядерных лейкоцитов, которая происходит под влиянием TNF_{α} и $IL-1_{\beta}$, фактора активации тромбоцитов (PAF), NO и острофазных белков I типа - С-реактивного белка (СРБ). В этих условиях активируется каскад системы комплемента (анафилотоксин 5a), который также стимулирует кластеры дифференцировки 18 (CD 18) на полиморфноядерных лейкоцитах и Р-селектин на эндотелии. $IL-6$ индуцирует синтез острофазных белков II типа - фибриногена (Фг) [122, 248].

Травме отдельных позвонков (переломы и вывихи) шейного отдела позвоночника способствуют его функциональная мобильность, строение и расположение фасеток дугоотростчатых суставов, наличие общего угла сгибания около 70° , многообразие механизмов повреждения, определяемые уровнем (C_1-C_2 или C_3-C_7), силой и направленностью механического воздействия, инерцией ударяемой силы [42, 75, 87, 108].

Согласно данным литературы существует 3 основных механизма повреждений шейного отдела позвоночника: резкое разгибание, крайнее сгибание и раздробление позвонков от прямого удара по вертикали [71, 81, 118, 140, 225, 311, 319].

Резкое разгибание (разгибательное повреждение позвоночника и спинного мозга) отмечается в шейном сегменте при большой силе травматического воздействия, когда угол разгибания достигает 90° и более. При этом грудная клетка пострадавшего движется вперед вместе с головой, вызывая нефункциональные движения шейного отдела позвоночника и его структур. Это приводит к их перемещению вперед в разогнутом положении вместе с приведенной головой на расстоянии от затылочной кости до тела C_2 - позвонка из-за инерции головы. Возникает S-образная деформация с полным

разгибанием шейного отдела позвоночника и последующим его сгибанием. В результате такой травмы происходит вывих тел шейных позвонков.

Усиленное сгибание (сгибательные повреждения позвоночника и спинного мозга) происходит, главным образом, в нижнем шейном отделе позвоночника. Сгибательный механизм травмы характеризуется приведением головы к передней поверхности грудной клетки и сгибанием в шейном отделе позвоночника. При этом виде травмы происходит перелом тела шейного позвонка за счет передней компрессии. В случаях, когда данный механизм травмы дополняется боковым смещением (сгибательно-ротационный механизм), вызываемым боковым ударом, могут возникать вывихи шейных позвонков.

Чрезмерная сила, действующая по вертикали при нормальном положении позвоночника (компрессионное повреждение позвоночника и спинного мозга), приводит к сплющиванию одного или нескольких тел шейных позвонков или их дужек, вызывающих сдавление спинного мозга.

Между механизмами получения травмы шейного отдела позвоночника и результатом повреждающего воздействия существует зависимость, основанная на влиянии 3 основных повреждающих (механических) сил - аксиальной компрессии, аксиального растяжения и горизонтального смещения. На основании различных комбинаций механических воздействий на шейные позвонки в момент получения травмы и современной концепции трехколонной биомеханической системы позвоночного столба различают клиновидные компрессионные переломы с повреждением переднего столба; стабильные взрывные переломы с повреждениями переднего и среднего столба; нестабильные взрывные переломы с дополнительным повреждением заднего столба; переломы вследствие тракции во время флексии вокруг точки, расположенной у переднего края тела позвонка; флексивно-дистракционные повреждения с флексией вокруг точки, расположенной дорсальнее передней продольной связки и повреждениями среднего и заднего столбов; повреждения вследствие смещающего воздействия силы, приложенной перпендикулярно к

позвоночнику. В основе описанных повреждений шейных позвонков лежат компрессионная, дистракционная, боковая или торсионная (вращающаяся) флексии, смещение, вертикальная компрессия и дистракционная экстензия [472].

Повреждения краниовертебральной области (на уровне C_1 - C_2 позвонков) имеют характерные отличия от травм нижнего шейного отдела позвоночника и характеризуются прямым приложением механической силы на область основания черепа и ее коротким рычагом [521].

Атланто-окципитальный комплекс поддерживается связочным аппаратом, состоящим из глубокого и поверхностного слоев, разрушения которых ведут к атланто-окципитальным дислокациям различной степени выраженности. Они определяются смещением атланта кпереди, кзади и в бок относительно мыщелковых отростков затылочной кости с одной или двух сторон. Крайним проявлением атланто-окципитальной дислокации является разрыв атланто-окципитального сочленения, возникающий при резком запрокидывании головы кзади с полным анатомическим перерывом спинного мозга [42].

Переломы C_1 позвонка наиболее часто сопровождаются повреждениями задней дуги в месте соединения с латеральными массами, реже изолированными повреждениями латеральных масс или так называемыми «взрывными» переломами передней и задней дуг в результате приложения избыточной механической силы в виде флекссионного, экстензионного, ротационного или вертикального воздействия [215].

Вывихи в атлантоосевом суставе возникают в результате соскальзывания одного сустава по отношению к другому кпереди или кзади. Вывих вперед приводит к значительному сдавлению спинного мозга между зубовидным отростком и задней дугой C_1 позвонка из-за различных механических воздействий. Задний вывих приводит к смещению C_1 позвонка над верхушкой зубовидного отростка вследствие внезапного разгибания с резким растяжением

при ударе в подбородочную область. Ротационный подвывих возникает в результате первичной ротации [224].

Переломы зубовидного отростка C_2 -позвонка характеризуются отрывом верхушки или основания зуба со смещением, переломом, распространяющимся на тело, и возникают при горизонтальном смещении, чрезмерном сгибании, разгибании, наклонах вбок и их комбинациях [235].

Атланта-аксиальные вывихи (фиксированная ротация) характеризуются задним смещением и фиксацией C_1 -позвонка в ротаторном положении по отношению к C_2 -позвонку, что приводит к невозможности ротаторных движений. Наиболее типичным механизмом такого вывиха является внезапный резкий поворот головы, содержащий в себе элементы вращения, кивания и бокового отклонения [235].

Травматический спондилолистез C_2 -позвонка возникает в результате гиперэкстензии и компрессии и характеризуется, чаще всего, двусторонним отрывом дуги от тела C_2 -позвонка у ее корней и грубым растяжением спинного мозга [224, 235].

В отличие от механизмов повреждений краниовертебральной области, механизм травмы нижнего шейного отдела позвоночника (C_3 - C_7) обусловлен внезапным односторонним или комбинированным непрямым приложением движущих травмирующих сил. Большинство таких субаксиальных травм вызываются внезапной остановкой тела при продолжающемся движении головы вперед или при нырянии, когда приложение травмирующих сил приводит к так называемым «взрывным» и компрессионным переломам, вывихам и подвывихам тел шейных позвонков вследствие внезапной аксиальной нагрузки в состоянии флексии или дислокации с разрывом связочного комплекса [239].

При флексивно-дистракционных повреждениях нижнего шейного отдела позвоночника флексивный механизм травмы определяет повреждения дорсальных элементов задней колонны позвоночника с подвывихами и смещениями тел позвонков [239].

Вертикальные осевые компрессии приводят к переломам каудальных и краниальных костных структур и соответствующих замыкательных пластинок позвонка [239].

Флексионно-компрессионные повреждения характеризуются компрессией краниоventрального и центрального отделов, клиновидной компрессией тел шейных позвонков, сочетающейся с переломом краниальной и каудальной замыкательных пластинок, а также переломами тел позвонков с подвывихом их дорсальной части, дислокацией и разрушением передней и задней колонн [239].

Компрессионно-экстензионные повреждения шейных позвонков в зависимости от величины насилия сопровождаются разрушением задних костных элементов, разрывами передней колонны, переломами тел позвонков, замыкательных пластинок, дужек, боковых масс, межпозвоночного диска передней колонны [239].

Дистракционно-экстензионные и боковые флексионные повреждения нижнего шейного отдела позвоночника сопровождаются переломами передних и задних костных структур с выраженным смещением фрагментов, приводящим к сдавлению спинного мозга [239].

Отдельную группу травм шейного отдела позвоночника составляют его множественные и многоуровневые повреждения. При множественных повреждениях шейного отдела позвоночника разрушения локализируются в двух и более смежных позвонках или межпозвоночных дисках, при многоуровневых - в двух и более несмежных позвонках или межпозвоночных дисках [66]. Механизмы таких повреждений костных структур всегда комбинированные и описаны выше.

Результатом повреждений костных структур шейного отдела позвоночника является формирование комплекса сгустков крови с Фг, что приводит к образованию временного матрикса, обеспечивающего миграцию клеток (полиморфноядерные лейкоциты, макрофаги, моноциты, фибробласты) в зону травмы. Этому способствуют различные хемоаттрактанты,

синтезируемые в очаге костных повреждений (фибрин, фибронектин плазмы, С3-С5 компоненты системы комплемента, ростовые факторы, цитокины). Пик миграции полиморфноядерных лейкоцитов в зону поврежденных костных структур приходится на 2-е сутки с момента получения травмы, макрофаги начинают мигрировать с 3-х суток. Дальнейшая миграция полиморфноядерных лейкоцитов, макрофагов и других клеток возникает после повторного воздействия TNF_{α} и $IL-1_{\beta}$, происходящего в условиях развития SIRS [4, 86, 527].

Главной составляющей ПСМТ являются повреждения спинного мозга на шейном уровне. В современной литературе травма спинного мозга рассматривается в соответствии с концепцией первичного и вторичного повреждения нервной ткани. В данной части обзора будут рассмотрены патогенетические механизмы первичного повреждения вещества спинного мозга.

Первичное повреждение клеток спинного мозга происходит непосредственно в момент травмы и в первые несколько дней после нее (острый период ТБ спинного мозга). В настоящее время существуют две гипотезы патогенеза первичного повреждения спинного мозга. Согласно нейрональной гипотезе основными факторами при первичной травме спинного мозга являются разнообразные патологические процессы, возникающие при повреждении клеточных мембран. Сосудистая гипотеза рассматривает в виде пускового механизма первичного травматического повреждения спинного мозга расстройства гемодинамики и микроциркуляции [120, 147, 377].

Непосредственное действие механического фактора включает в себя удар, растяжение, разрыв и продолженное движение в уже нестабильном позвоночнике. Это приводит к возникновению очага первичного некроза, контузии окружающей паренхимы мозга (парабиоз окружающих травматический очаг тканей), ее сдавлению и сосудистым циркуляторным расстройствам [249].

Очаг первичного некроза формируется в течение 1-3 суток с момента получения травмы и представляет собой клеточный детрит (обломки разрушенных клеток) и клетки, участвующие в развитии воспаления (полиморфноядерные лейкоциты, макрофаги). Некрозу подвергаются тела нервных и глиальных клеток, а также проводящие волокна спинного мозга (аксоны) в результате нарушения их энергообеспечения. Первичные изменения в нейронах и глиальных клетках локализуются в клеточных мембранах, затем происходит увеличение размеров поврежденных клеток, набухание их ядер, неупорядоченная деградация дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), лизис гранул цитоплазмы и нарушение целостности клеток, приводящее к их гибели. Повреждение аксонов может быть частичным или полным. Частичное повреждение аксонов возникает в результате нарушения быстрого тока цитоплазмы по ним, что приводит к возникновению булавовидных расширений. Полное повреждение сопровождается появлением натеков цитоплазмы - аксональных шаров. Повреждение аксонов характеризуется разрушением их миелиновой оболочки и приводит к травматической демиелинизации, дегенерации и гибели уже в первые часы с момента получения травмы [148].

В результате гибели клеток высвобождаются биологически активные вещества и метаболиты, приводящие к значительному сдвигу кислотно-щелочного баланса, электрическому дисбалансу клеток как в зоне повреждения, так и за ее пределами [147, 191].

Деполаризация нейронов и глиоцитов из-за локального энергодефицита приводит к активации потенциал-зависимых кальциевых каналов и высвобождению во внеклеточное пространство возбуждающих аминокислот, например, глутамата. В результате активации глутаматных NMDA- и AMPA-рецепторов увеличивается содержание кальция внутри клеток, который также мобилизуется из внутриклеточных органелл за счет индукции инозитола и фосфолипазы C. Гиперактивация AMPA-рецепторов сопровождается увеличением содержания натрия и хлора в клетках их отеком, что в итоге

приводит к осмотическому лизису. Данный механизм гибели клеток наблюдается в зоне первичного ядра повреждения. Клетки, избежавшие дезинтеграции в ядре повреждения, но сохранившиеся в окружающей его зоне, инициируют молекулярные события, ведущие к развитию вторичных повреждений вещества спинного мозга [35].

Накапливающиеся продукты распада клеток, биологически активные вещества и метаболиты активируют универсальную реакцию тканей на травму - воспаление за счет миграции мононуклеаров, опосредованной через хемокин CCL2, продуцируемый воспалительными астроцитами и CD 18 интегрин $\alpha_D\beta_2$, роль которых будет рассмотрена в следующем подразделе обзора.

Сосудистые циркуляторные нарушения, возникающие при повреждениях шейного отдела позвоночника, имеют разную степень выраженности. В литературе описываются деформации питающих корешковых артерий, зависящие от выраженности повреждений, степени смещения и угла наклона вывихнутого позвонка, которые приводят к уменьшению кровоснабжения спинного мозга на $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$ от исходных величин. Рассматриваются также и более серьезные сосудистые нарушения, развивающиеся непосредственно в результате травмы по ишемическому или геморрагическому типам [110].

Ишемический механизм нарушения кровообращения возникает при компрессии спинного мозга, когда происходит нарушение ауторегуляции всей гемодинамики, что делает локальный кровоток зависимым от уровня систолического артериального давления, которое в условиях спинномозгового шока имеет тенденцию к снижению. Это приводит к вторичной редукции спинального кровотока в очаге повреждения и возникновению ишемии, преимущественно в сером веществе спинного мозга, которая усиливается в результате прогрессирования вазодилатации, обусловленной накоплением недоокисленных продуктов метаболизма и углекислоты. На этом фоне развивается физиологическая инактивация нейронов серого вещества, их ишемически-гомогенизирующее повреждение с переходом в кариоцитоз, исчезновение некоторых групп клеток. По поперечнику спинного мозга

наиболее частой локализацией ишемических поражений серого вещества является его центральная зона, что связано с отсутствием в ней возможностей периферической (коллатеральной) компенсации нарушенного кровообращения. В выше- и нижележащих сегментах спинного мозга компенсаторно вследствие ограничения притока артериальной крови также происходит уменьшение спинального кровотока [159, 268].

Данный патогенетический механизм реализуется при повреждениях как верхнего, так и нижнего шейных отделов позвоночника. Так, при повреждениях С₂-позвонка в результате внедрения зубовидного отростка в спинномозговой канал развивается передняя компрессия спинного мозга и передней спинальной артерии, имеющей начало от интракраниальных отделов позвоночных артерий. Это приводит к развитию восходящего отека спинного мозга, поражению бульбарного отдела ствола головного мозга и летальному исходу [268]. При повреждениях нижнего шейного отдела позвоночника, чаще компрессионных, сопровождающихся переломами дужек, суставных отростков с импакцией костных отломков в спинномозговой канал, в случаях магистрального типа кровоснабжения спинного мозга на уровне шейного утолщения, происходит повреждение спинномозговой ветви глубокой артерии шеи [268].

Нарушения кровообращения спинного мозга, развивающиеся по геморрагическому типу, характеризуются явлениями гематомии, которая проявляется внутрипаренхиматозными кровоизлияниями, единичными или распространенными геморрагическими очагами. Они, в свою очередь, вызывают гибель нейронов, оказывая на них как прямое механическое повреждающее воздействие вследствие сдавления проводящих путей, так и опосредованное влияние на клеточные мембраны за счет действия активных метаболитов [274].

Таким образом, патоморфологическую основу первичных повреждений при осложненной травме шейного отдела позвоночника составляют мягкие ткани шеи, шейные позвонки и спинной мозг. Ведущими патогенетическими механизмами первичных повреждений мягких тканей шеи являются

гиперэкстензия и гиперфлексия; шейных позвонков - гиперэкстензия, гиперфлексия и прямое вертикальное воздействие; спинного мозга - сила и характер первичного механического воздействия, эксайтотоксичность и микроциркуляторные нарушения. Первичные повреждения, возникающие при осложненной травме шейного отдела позвоночника запускают каскад пространственно-временных реакций, приводящих к повреждению и гибели изначально интактных нейронов и глии.

1.2. Общие механизмы патогенеза вторичных изменений спинного мозга в остром и раннем периодах при травме шейного отдела позвоночника

Механизмы первичного повреждения спинного мозга определяют развитие каскада вторичных патофизиологических изменений, отсрочено возникающих в раннем периоде ТБ. Именно в ранний период в поврежденном спинном мозге происходит формирование зоны так называемой «ишемической полутени» (пенумбры), окружающей необратимо поврежденное ядро (первичный травматический очаг). В этой зоне возникают обусловленные неэффективным кровотоком нарушения тканевой перфузии и клеточного метаболизма. Остаточный кровоток, поддерживается некоторое время за счет слабо развитых коллатералей, что предотвращает мгновенную структурную дезинтеграцию клеток спинного мозга. Однако, с течением времени, изменения клеточного гомеостаза приводят к извращению ионного и энергетического обмена нейронов и глии. Это сопровождается нарушениями нормальной последовательности (деполяризация мембраны - вход ионов натрия в волокно - деполяризация соседнего участка мембраны - вход в этом участке натрия) распространения возбуждения по нервным волокнам и длительной аноксической деполяризацией клеточных мембран нейронов и глии в ядерной зоне ишемии. Увеличение внеклеточной концентрации глутамата и калия в области «пенумбры» индуцирует электрохимическую деполяризацию

значительного числа нейронов и глии, пребывающих в состоянии гибернации из-за дефицита кровотока, приводя к дальнейшему увеличению зоны некроза вещества спинного мозга [58, 69, 321, 324, 406, 432].

В формировании зоны «пенумбры» важное патофизиологическое значение имеют воспалительные сигнальные механизмы, апоптоз нейронов и глии [450].

В посттравматическом периоде иммунологический и неиммунологический компоненты воспалительного процесса являются основными составляющими в формировании ответной реакции спинного мозга на повреждение. Учитывая значительный объем повреждений при осложненной травме шейного отдела позвоночника реакция спинного мозга реализуется по типу избыточного воспалительного ответа посредством гиперпродукции основных медиаторов воспаления и развития гиперэргических цитотоксических реакций. Это позволяет самоподдерживаться процессу воспаления и расширяться за пределы зоны первичного повреждения спинного мозга. Распространению вторичной альтерации способствует выделение миелопероксидазы, пероксинитрита, циклооксигеназы - 2 (ЦОГ-2) полиморфноядерными лейкоцитами, продукция макрофагами и микроглией свободных радикалов, IL-1, 6, TNF α , PAF [342, 368]. Описанные медиаторы воспаления определяют многоуровневый иммуно-воспалительный ответ вследствие своего влияния на значительное количество периферических мишеней, таких как лейкоциты, эндотелий сосудов, система гемостаза, глутаматный цикл системы «пресинаптическая терминаль-постсинаптический нейрон-глиальная клетка» и других [91, 434].

Вновь экспрессированные в результате травмы молекулы межклеточной адгезии эндотелиальных клеток (ICAM-1) и молекулы адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1), взаимодействуя с интегринами- β_2 , обеспечивают взаимоотношения эндотелия и лейкоцитов в качестве первого этапа трансмиграции лейкоцитов из крови в нервную ткань. Гранулоциты инфильтрируют капилляры зоны «пенумбры» и нарушают микроциркуляцию в

них. Активированные лейкоциты, а также нейроны и глиоциты продуцируют хемокины и цитокины. Поврежденный эндотелий сосудов, питающих спинной мозг, выделяет $IL-1_\alpha$, $IL-1_\beta$, TNF_α . $IL-1_\alpha$, синтезируемый также клетками глии и макрофагами, активирует TGF_β , усиливает отек астроцитов, вызывает гипертрофию растущих астроцитов. $IL-1_\beta$ через рецепторы глутамата может вызывать гибель нервной клетки путем апоптоза [149-152, 186, 369, 380].

Воспаление, развивающееся в паренхиме поврежденного спинного мозга, всегда сопровождается реакцией популяции клеток глии - первичного иммунологического эффектора спинного мозга. Активация микроглии является патогномоничным признаком «пенумбры» и характеризуется изменением формы глиоцитов и их пролиферацией. Пролиферацию клеток глии обеспечивают молекулы главного комплекса гистосовместимости (ГКГ)-I, II. В ответ на действие воспалительных медиаторов в ней, при участии системы комплемента, активируются микроглиоциты, эволюционирующие в макрофаги, фагоцитирующие клеточный детрит первичного очага повреждения и прилегающие к нему проводящие пути, реализуя механизмы вторичной нейродегенерации. Последняя осуществляется за счет выростов микроглиальных клеток, взаимодействующих с олигодендроцитами, которые за счет фагоцитоза или цитокин-опосредованных воздействий приводят к гибели миелиновой оболочки выше и ниже места первичного повреждения. Процессы вторичной нейродегенерации сопровождают общую активацию глиальных клеток, в них усиливаются механизмы программированной клеточной смерти - апоптоза, что во многом определяет дальнейшее развитие дегенеративного процесса. Апоптозу подвергаются клетки, тесно контактирующие с аксоном. Апоптоз олигодендроцитов приводит к быстрому набуханию миелина и заключению оставшихся олигодендроцитов в изоляты. Астроциты, как компонент гематоспинномозгового барьера, перестраиваются на ранние стадии онтогенетического функционирования, что подтверждается продукцией нейроспецифических белков [57, 113, 169, 297, 470, 479].

Нейроспецифические белки появляются только в высокодифференцированных клетках нервной ткани, обеспечивая их специфические функции, такие как возбуждение потенциала действия, осуществление синаптической передачи, ассоциированной со специфическими рецепторными функциями, синтез, выделение и захват нейротрансмиттеров, создание высокоспецифичных путей и взаимосвязей на внутри- и межклеточных уровнях, специфический метаболизм, активация клеток глии, включая формирование миелиновых муфт, синтез и экскреция нейротрофических факторов, используемых для модуляции функций других клеток. Главным патогенетическим механизмом, запускающимся в результате выхода этих белков в периферический кровоток, является клеточный и гуморальный иммунный ответ, сопровождающийся синтезом цитотоксических антител и Т-клеточной реакцией [48, 352, 488].

Ключевую роль в развитии аутоиммунных реакций и/или иммунологической толерантности к аутоантигенам играют дендритные клетки, происходящие из миелоидных (CD34+, CD11b+, CD13+, CD14+, CD33+) и лимфоидных (CD4+, CD11c+) предшественников. При деструкции нервной ткани в результате травмы спинного мозга, сопровождающейся высвобождением аутоантигенов, дендритные клетки активно фагоцитируют и презентруют аутоантигены в регионарных органах иммунопоэза. Дендритные клетки контактируют с Т-клетками. В присутствии провоспалительных цитокинов, липополисахаридов, ДНК, рибонуклеиновой кислоты (РНК) дендритные клетки активно экспрессируют молекулы костимуляции и ГКГ, расщепляют интернированные антигены на пептиды и представляют антигенные детерминанты на своей поверхности с ГКГ [217, 273, 433, 471].

Некоторая часть молекул нейроспецифических белков попадает в спинномозговую жидкость и достигает оболочек спинного мозга и периваскулярных пространств. Затем происходит их поглощение дендритными клетками и транспортировка в глубокие лимфатические узлы шеи с

последующим развитием специфических иммунных реакций [175, 334, 344, 345].

Другая часть нейроспецифических белков, не захваченных дендритными клетками, вероятно, попадает в лимфатическую систему, центральный кровоток и ткани других органов, где происходит их фагоцитоз тканевыми макрофагами, а также связывание специфическими антителами. В этом случае развивается более слабый иммунный ответ [333].

Таким образом, повреждение спинного мозга приводит не только к гибели нервной ткани в результате травматического и ишемического механизмов, но и кардинальным образом изменяет функционирование сохранившегося клеточного пула, что проявляется развитием апоптоза.

Апоптоз является одной из форм клеточной смерти в зоне «пенумбры», активируемый протеазами (каспазами). Они способствуют динамическому разрушению клеток в результате конденсации ядер и повреждения клеточных мембран с формированием апоптотических телец, характеризующихся нитевидной фрагментацией ДНК, вспениванием мембраны и высыханием цитоплазмы [10, 50].

Связывание посредством TNF_{α} с Fas-рецептором запускает внешний путь активации апоптоза с образованием сигнального комплекса, индуцирующего смерть (DISC), инициирующего каспазу-8, ее белок-предшественник и проапоптотический белок Bid семейства Bcl-2. Внутренний путь активации апоптоза осуществляется в условиях эксайтотоксичности, оксидативного стресса и других повреждающих клетки механизмов и реализуется через инициацию проапоптотических белков Bad и Bax семейства Bcl-2. Оба пути активации апоптоза ведут к повреждениям мембран митохондрий и активации каспазного каскада, в том числе каспаз - 1, 8 и 9, инициирующих исполнительную каспазу - 3. Каспаза - 3 оказывает повреждающее действие на ДНК и усиливает цитотоксичное потребление макроэргических соединений. Каспаза-1 инициирует цитокины. Активацию каспаз также обеспечивает цитохром C, выделяемый под влиянием меперидина на внешней

митохондриальной мембране. Цитохром С также выделяется в результате повреждения клеточных мембран при оксидативном стрессе и наряду с цитозольным белком формирует белок-предшественник каспаз, а при участии макроэргических соединений - апоптосому. Она, в свою очередь, инициирует каспазу-9 путем расщепления из ее предшественника [203, 386, 426].

Первый пик гибели клеток вещества спинного мозга в посттравматическом периоде происходит примерно через 3 дня - апоптозу подвергаются как нейроны, микроглия, так и, в меньшей степени, олигодендроциты; следующий пик - это максимальная гибель олигодендроцитов к концу 2-й недели [300].

Таким образом, апоптоз нейронов и глии спинного мозга в зоне «пенумбры» приводит к прогрессирующей потере функционального синцития, а апоптоз глии - препятствует выживанию и прорастанию сохранившихся нервных волокон.

Важное значение в развитии вторичного повреждения вещества спинного мозга в посттравматическом периоде имеют ишемические нарушения. В механизмах ишемии определенное значение имеют нарушения функции $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -, Na^+/H^+ -насосов, дисбаланс ионов кальция во внутри- и межклеточном пространствах, действие возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамат), а также повреждение гематоспинномозгового барьера вследствие снижения содержания специфических молекул барьера, таких как глюкозо-1-транспортер (GLUT-1) и эндотелиально связанный антиген. Ишемия и развивающиеся в этих условиях гипоксия и тканевой ацидоз вещества спинного мозга вызывают подавление хемотаксиса моноцитов и макрофагов, но стимулируют экспрессию Р- и Е-селектина, ICAM-1, включая интегрин CD 51/CD61, который усиливает отложение фибрина. Повышение экспрессии молекул на полиморфноядерных нейтрофилах и моноцитах происходит в эндотелии посткапиллярных венул спинного мозга. Моноциты, выходящие из сосудов, усиливают активацию эндотелия путем периодического выделения TNF_α и IL-1_β . Эти цитокины снижают тромборезистентность [65, 95, 96].

Коллапс цитоскелета при острой аксональной патологии характеризуется прямым разрушением аксолеммы в результате протеолиза кальпаином и отсроченным повреждением аксональных микротрубочек, микрофиламентов серого, а затем и белого вещества. Это сочетается с внутриклеточным ацидозом, накоплением внутриклеточного Ca^{2+} и приводит к нарушению генерации потенциалов действия, прекращению проведения импульсов и нарушениям антероградного и ретроградного аксонального транспорта [35].

Нарушения гомеостаза нервной ткани также развиваются в результате отсутствия дренажных систем спинного мозга, что приводит к развитию патологии спинальной ликвородинамики вследствие избыточного накопления в спинномозговой жидкости высокомолекулярных тканевых метаболитов [205, 220].

Нарушение целостности гематоспинномозгового барьера приводит к попаданию в кровь нейроспецифических белков, обладающих значительной антигенностью. Контакт нейроспецифических белков с иммунокомпетентными клетками, сопровождается появлением активных клонов В-лимфоцитов и плазмочитов, продуцирующих специфические антитела. Они могут проникать через поврежденный гематоспинномозговой барьер и связываться с соответствующими антигенами вещества спинного мозга, где под влиянием факторов системы комплемента, происходит активация острофазовых реакций, приводящих к аутоиммунному воспалению с острым клеточным отеком [326, 398].

Описанные патофизиологические механизмы реализуются вследствие активации биологически активных веществ, которые изменяют как функционирование клеток, так и внутриклеточную структуру. При этом, первичные повреждения вызывают освобождение ранее неактивных биологически активных веществ, приводящих к вторичному повреждению структуры нервных клеток. Такая связь между структурой и функцией лежит в основе формирования пространственной и временной цепи взаимосвязанных первичных и вторичных патологических реакций [211, 510].

Вследствие ишемии спинного мозга и последующей реперфузии происходит выработка реактивных кислородных свободных радикалов - супероксида, гидроксильных радикалов и перекиси водорода. С ними в реакцию вступает NO, что приводит к образованию высокореактивного и нестабильного пероксинитрита (ONOO^-), взаимодействующего с SH-группами нитрил-радикалов и OH-группами гидроксил-радикалов. Последние участвуют в процессах нитрирования и гидроксирования в нейронах. Образованию свободных радикалов также способствуют продукты распада макроэргических соединений за счет ксантиноксидазы и катализируемой железом реакции Хабера-Вейса. Различные свободные радикалы вступают в реакцию со структурными углеводами, аминокислотами, ДНК, фосфолипидами, повреждая их. Активация механизмов оксидативного стресса приводит к окислению липидов мембран и еще большему высвобождению свободных радикалов и далее - глутамата и метаболитов арахидоновой кислоты, также повреждающих клеточные мембраны и цитоархитектуру путем активации кальпаина, окисления протеинов, нуклеиновых кислот. Эти механизмы нарушают некоторые регуляторные процессы, включая цитокиновый баланс и экспрессию факторов роста [34, 90, 445].

Свободные кислородные радикалы, являясь гомолитическим продуктом расщепления пероксинитрита и вызывая повреждение ДНК в виде разрыва нитей и изменения оснований, вырабатываются вблизи ядра повреждения и распространяются на большие расстояния в паренхиму спинного мозга, оказывая прямое повреждающее воздействие на жизнеспособные клетки [181].

Гипоксия, повышенная внутриклеточная концентрация ионов кальция и свободных радикалов приводят к нарушениям функционирования митохондрий нейроцитов с образованием в них временных митохондриальных пор проницаемости для растворов с молекулярной массой 1500 Да. Это в условиях нарушенного синтеза макроэргических соединений приводит к снижению митохондриального потенциала за счет нарушения электрохимического градиента внутренней мембраны, набуханию митохондрий вплоть до разрывов

внешней мембраны, блокированию цепи дыхательных ферментов и всего цикла внутриклеточного дыхания, аккумулярованию ионов кальция в цитозоле, выделению проапоптотических молекул и поддержанию патологического каскада дальнейшей дезинтеграции нейронов и глии [6, 7, 56, 101].

Травма спинного мозга также приводит к истощению эндогенных антиоксидантов - витаминов А, Е, С, убихинона, способствуя посттравматической клеточной смерти путем неконтролируемого перекисного повреждения, которое может распространяться в изначально неповрежденном спинном мозге [289].

Описанные в данной части обзора механизмы взаимосвязаны и составляют патогенетический комплекс, обуславливающий развитие генерализованного внутриклеточного процесса, приводящего к дегенерации и гибели нейронов и глии, характеризующегося нарушениями проведения возбуждения, аксонального транспорта, патологии дендритов, мембран нейронов.

Завершение раннего периода ТБ спинного мозга совпадает с началом формирования плотного глиального рубца, состоящего из так называемых «реактивных» астроцитов, подвергшихся гиперплазии и гипертрофии и содержащих гетерогенное скопление клеток микроглии, олигодендроцитов, фибробластов, лейкоцитов, макрофагов и других клеток, а также коллагена IV и ламинина. «Реактивные» астроциты осуществляют усиленный синтез белка промежуточных микрофиламентов, например, глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP), виментина и усиленной экспрессией молекул клеточной поверхности и внеклеточной матрицы, таких как хондроитин-сульфат протеогликаны (CSPG), тенасцин. Клетки микроглии быстро пролиферируют, трансформируясь в фагоциты, которые фагоцитируют нейрональный и миелиновый остатки поврежденных клеток. Эти изменения коррелируют с усилением экспрессии GFAP и его информационной РНК и приводят к образованию глиальной ткани, сопровождаясь формированием биохимического барьера непроницаемой окружающей среды вследствие

подавления способствующих росту или активации ингибирующих рост молекул - MAG, вервикан, тенасцин (олигодендроциты), фосфакан, нейрокан, версикан (предшественники олигодендроцитов), бревикан (астроциты), производные арахидоновой кислоты, свободные радикалы, NO (активированная микроглия). В спинном мозге активность GFAP ограничена глиальными филаментами внутри протоплазматических астроцитов серого вещества и в фиброзных астроцитах белого вещества [155, 329].

Таким образом, весь каскад патофизиологических нарушений, реализующих вторичное повреждение прилегающих спинальных сегментов, включает в себя эксайтотоксичность, воспаление, активацию нейроглии, апоптоз, повреждения цитоскелета, ишемические нарушения и вызванные ими повреждение ДНК, тканевой ацидоз, ионный дисбаланс, нарушения нейромедиаторного обмена, оксидативный стресс, аноксическую деполяризацию нейронов, повреждение гематоспинномозгового барьера и плеiotропные эффекты нейроспецифических белков. При этом прогрессирующее развитие вторичного повреждения спинного мозга связано с постепенным распространением зон начального поражения в радиальном и продольном направлениях от эпицентра действия приложенной механической силы.

1.3. Саногенетические механизмы гомеостаза при вторичных изменениях спинного мозга в остром и раннем периодах осложненной травмы шейного отдела позвоночника

Одновременно с вторичной альтерацией вещества спинного мозга, развивающейся в остром и раннем периодах ТБ, происходит активация саногенетических механизмов. Степень развития вторичных изменений является определяющим фактором выраженности репаративного и регенераторного потенциала поврежденного спинного мозга. Саногенетические

механизмы ТБ спинного мозга, развивающиеся в этот период, характеризуются угнетением гиперэргической локальной воспалительной реакции, выработкой факторов, ингибирующих процессы апоптоза и пролиферацию глии, реперфузией, активацией механизмов антиоксидантной защиты, продукцией нейротрофических факторов, реституцией и определяют эффекты внутриклеточной регенерации [72, 217].

Противовоспалительные цитокины, такие как IL-4, IL-10, IL-13, TGF β , проникают в спинной мозг через поврежденный гематоспинномозговой барьер и отрицательно регулируют экспрессию и функцию большинства хемокинов и их рецепторов, обеспечивая каскад компенсаторно-приспособительных реакций.

Так, IL-4, продуцируемый Т-лимфоцитами, ингибирует действие моноцитов и макрофагов, мигрировавших в спинной мозг после травмы, подавляет спонтанную и индуцированную продукцию ими провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α), угнетает антитело-зависимую цитотоксичность и антитело-зависимый фагоцитоз, а также продукцию супероксидных радикалов и P gE_2 , являясь одной из причин вторичной (воллеровской) нейродегенерации. IL-10 ингибирует продукцию интерферона - гамма (IFN γ) Т-лимфоцитами и естественными киллерами; продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами и их окислительный взрыв. IL-13, будучи продуктом деятельности активированных Т-лимфоцитов CD4 $^+$ /CD8 $^+$, снижает экспрессию CD64, CD32, CD16, ингибирует антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, продукцию макрофагами IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , колониестимулирующего фактора (CSF), а также повышает экспрессию молекул ГКГ-II, поверхностных иммуноглобулинов, CD23, усиливает синтез IFN γ естественными киллерами. TGF β участвует в процессах тканеобразования и репарации спинного мозга, являясь мощным ингибитором клеточного деления Т- и В-лимфоцитов, естественных киллеров, подавляет цитотоксическую активность CD8 $^+$ Т-лимфоцитов, естественных киллеров, секрецию иммуноглобулинов активированными В-лимфоцитами [100].

Эндотелиальные клетки капилляров спинного мозга имеют транспортеры и сигнальные рецепторы для конкретных цитокинов. Иногда эти рецепторы оказывают аддитивный или даже синергетический эффекты на проникновение цитокинов. Описаны факты прямой трансмембранной диффузии этих биологически активных веществ. Скорости транспорта цитокинов в спинной мозг и протяженность их проникновения различные [300, 318].

Противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10, IL-13, TGF β) являются биологическими молекулами, ингибирующими механизмы апоптоза в поврежденном спинном мозге. Это связано с активацией ими экспрессии антиапоптотических белков из подгруппы Bcl-2 (Bcl-XL, Bcl-w) на митохондриальном и постмитохондриальном уровнях (мембрана ядра, эндоплазматический ретикулум). Нейрон-специфические изоформы этих белков, образуемые в результате фосфорилирования Bcl-2, оказывают антиапоптотическое действие в нейронах или глиальных клетках спинного мозга [385].

Помимо белков семейства Bcl-2, регуляторами механизмов клеточной смерти нейронов являются белки-ингибиторы апоптоза (NAIP, XIAP, cIAP-1, cIAP-2, сурвивин), препятствующие исполнению сигнальных клеточных каскадов. Указанные белки блокируют смерть и улучшают выживаемость нейронов спинного мозга в посттравматическом периоде, участвуя в реализации нейропротекторных механизмов, коррелирующих с угнетением каспазы-3. Так, белок-ингибитор апоптоза нейронов (NAIP) в соединении с гиппокальцином способен защищать нейроны от эффектов высокой внутриклеточной концентрации ионов кальция, наблюдаемой при эксайтотоксичности [259].

Ишемическое повреждение спинного мозга индуцирует образование нейронов из нейрональных стволовых клеток. Нейрональные стволовые клетки обнаруживаются в наружном слое белого вещества спинного мозга и в эпендимальном слое центрального канала. Отдельные эндогенные стволовые клетки способны превращаться в предшественники олигодендроглии, которые

ремиелинизируют поврежденные аксоны спинного мозга. Подобный неонейрогенез происходит в зоне «пенумбры». Аналогичным способом в спинном мозге образуются и астроциты [131, 321].

В посттравматическом периоде в поврежденных клетках спинного мозга происходит активация биохимической системы антиоксидантной защиты, что характеризуется усилением активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, пероксидазы), низкомолекулярных антиоксидантов (витамин Е) и так называемых «перехватчиков» активных форм кислорода (глутатион) [289].

Кроме перечисленных выше механизмов внутриклеточной регенерации спинного мозга, жизнедеятельность нейронов в новых условиях посттравматического периода, а именно их выживание, рост, развитие и дифференцировку определяют нейротрофические факторы, опосредующие медленные несинаптические межклеточные взаимодействия. Они обуславливают долговременные пластические изменения нейронов в поврежденном спинном мозге за счет влияния на геном, являясь экстраклеточными полифункциональными регуляторами, относящимися к классу цитокинов. Факторы роста нервной ткани по наличию структурной гомологичности образуют подсемейства - нейротрофины, семейство глиального нейротрофического фактора (GDNF), нейропоэтические цитокины и другие факторы роста [389, 393].

Путем рецептор-опосредованного эндоцитоза и ретроградного транспорта нейротрофические факторы поступают к телам клеток, где и реализуется их нейротрофическое влияние за счет взаимодействия с рецепторами P75NTR, Trk, а именно активация прогениторных клеток, регуляция метаболизма, макромолекулярный синтез ДНК, РНК и белков клеток, регенерация нейронов при повреждениях. Предполагается, что данный механизм взаимодействия P75NTR-рецептора реализуется через церамид, ядерный транскрипционный фактор бета (NF- κ B), TNF-рецептор-ассоциированный фактор-6. Рецептор P75NTR участвует в активации апоптоза глии. При механической травме

спинного мозга отмечается преимущественное повышение экспрессии Trk-рецепторов, локализованных на телах нейронов, в аксонах, на дендритах, шванновских клетках и терминалях различной формы. Передача сигнала от Trk-рецепторов осуществляется через белки Ras, Raf, митоген-активированные протеины (MAP-киназы). Другой путь передачи сигнала через Trk-рецептор связан с фосфатидилинозитол-3-киназой (ФИ-3-киназой), обеспечивающей ингибирование механизмов апоптоза нейрональных клеток. Посредством нейротрофических факторов поддерживается количественное и качественное соотношение сохранившихся после травмы спинного мозга дифференцированных нейронов. Действие нейротрофических факторов является результатом активации механизмов восстановления, регенерации и мобилизации компенсаторных возможностей поврежденных и интактных нервных клеток [99, 371, 394].

Оба рецептора к нейротрофическим факторам обеспечивают механизм транспорта ионов кальция в клетку. Trk-рецептор за счет образования фосфоинозитидов активирует выход кальция из внутриклеточных депо, а действуя на протеинкиназу C - стимулирует кальциевые каналы L-типа и захват кальция из внеклеточного пространства. Уровень ФРН-индуцированного захвата кальция зависит от его содержания внутри клетки [168].

Установлено, что активация рецепторов фактора роста нервов (NGF) под действием провоспалительных цитокинов на астроциты стимулирует дифференцировку и оказывает защитное действие в синаптических, сенсорных и холинергических структурах спинного мозга. Экспрессия мозгового нейротрофического фактора (BDNF), вызванная снижением активности синтазы NO, угнетением образования монооксида углерода вследствие дефицита гемоксигеназы-2 и сохранением активности медь-цинк-супероксиддисмутазы (Cu-Zn-SOD) способствует развитию и выживанию нейрональных клеток, включая сенсорные нейроны, а также оказывает нейрональное антиапоптотическое действие, стимулирует нейрональный рост. Продукция NT-3 обеспечивает регуляцию трансмиссивных функций и

регенерацию супраспинальных нейронов, стимуляцию массивного аксонального роста; NT-4/5 - промоцию выживания и дифференцировку нейрональных клеток поврежденного спинного мозга [395]. Экспрессия молекул семейства глиального нейротрофического фактора (GDNF) оказывает нейропротекторное действие на моторные, сенсорные и симпатические нейроны. Протективное действие GDNF связывают с активацией астроцитов. С его непосредственным участием происходит рост аксонов, экспрессия генов нейрональной регенерации, модуляция NMDA-рецепторов с развитием антиапоптотического действия. Экспрессия CNTF предотвращает дегенерацию моторных нейронов после их повреждения, способствует дифференцировке астроцитов и созреванию олигодендроцитов, влияет на состояние стволовых эмбриональных клеток [467, 496].

На нейроны и глию в поврежденном спинном мозге также оказывают влияние и другие биологически активные вещества, участвующие в реализации саногенетических механизмов. Так, повышается экспрессия фактора ингибирования лейкемии, что сопровождается улучшением роста аксонов кортикоспинального тракта. Экспрессия фактора роста фибробластов (ФРФ) способствует дифференцировке мотонейронов, а также оказывает антиапоптотическое действие TNF_{α} за счет ингибирования внутриклеточных сигнальных каскадов. Усиление секреции инсулиноподобного фактора роста - 1 (ИФР-1) влияет на дифференцировку клеток спинного мозга в зоне, окружающей травматический очаг, факторы роста нервов (ФРН) - на переход нейрональных стволовых клеток в глиальные, способствующие миграции нейронов в спинном мозге. Продукция трансформирующего фактора роста альфа (TFR_{α}) уменьшает эксайтотоксическое повреждение нейронов. Нейрегулины оказывают в поврежденном спинном мозге трофические эффекты за счет сохранения, регуляции пролиферации глии, миграции нейронов [337].

Кроме того, под влиянием микроокружения регенерирующей эмбриональной нервной ткани происходит интеграция в спинной мозг

значительной части зрелых гемопоэтических стволовых клеток, выделяющих нейроспецифические белки и дифференцирующихся в нейроны [458].

Нейротрофические факторы также являются медиаторами трофической активности глии. Астроциты продуцируют ФРН, оказывающие влияние на сохранение и функционирование нейронов спинного мозга, экспрессию нейротрансмиттеров и рецепторов к ним [333, 395].

После травмы спинного мозга под влиянием нейротрофических факторов происходит регенерация поврежденных нейронов, а также рост аксонов интактных нейронов, вероятно, вследствие активации клеточных программ восстановления нейронов. Предполагаемыми механизмами нейропротективного действия ФРН при осложненной травме спинного мозга в остром и раннем периодах являются уменьшение экспрессии мРНК NMDA-рецептора-1, ингибирование апоптоза нейронов, уменьшение активности синтазы NO и токсического влияния NO на нейроны, уменьшение вторичного повреждения нейронов [31, 459].

При альтерации вещества спинного мозга нейротрофические факторы способствуют восстановлению клеточного пула олигодендроцитов, что является важной составляющей процесса ремиелинизации при травме [326].

Функциональное восстановление спинного мозга при ТБ базируется на усилении процессов аксональной регенерации. У высших млекопитающих и человека способность к восстановлению нервной ткани в основном проявляется регенерацией периферических нервных волокон, а в нервных клетках возможна лишь внутриклеточная регенерация. В спинном мозге функциональная регенерация, в первую очередь, проявляется ростом аксонов в длину и установлением синапсов с клетками-мишенями. При этом процесс установления синаптических связей растущих проводников с мотонейронами поврежденного участка спинного мозга (спраутинг) происходит на основе конкурентной борьбы за владение синаптическими участками [183].

Аксональная регенерация в поврежденном спинном мозге основана на комбинированном воздействии внешних факторов окружающей глиальной среды и внутренних нейронных факторов.

Экспериментальными исследованиями было установлено, что клетки спинного мозга способны регенерировать по направлению к окружающей глиальной среде периферической нервной системы [200]. Мостики, формирующие перmissive каркас в области травмы, способны значительно облегчить рост аксонов по всей поврежденной зоне, приводя к повторному врастанию аксонов в оставшуюся интактную паренхиму спинного мозга и устранению неврологического дефицита [35, 183].

Способность аксонов к регенерации возможна только в случае благоприятного клеточного окружения. Данная регенеративная способность распределена среди типов нейронов неравномерно и значительно меняется в зависимости от возраста нейронов и удаленности от места повреждения. Ведущую роль в регенеративной способности нейрона играет реакция тела нейрональной клетки на повреждение аксона [220].

Спонтанная регенерация центральных аксонов начинается уже в острый период травмы, что проявляется наличием изменений аксоплазмы - конусов роста (аксональных шаров). Однако, эти аксоны в дальнейшем подвергаются дегенерации. В неповрежденных клетках проводящих путей спинного мозга около серого вещества и в клетках чувствительных ганглиев с конца второй недели ТБ спинного мозга можно наблюдать коллатеральный или сегментарный спраутинги, направленные к зоне повреждения и образование синапсов с поврежденными аксонами. В литературе показана возможность ремиелинизации центральных аксонов шванновскими клетками [228, 276].

Мобилизация активных анти-ЦНС Т-клеток или активированных макрофагов приводит к устранению ингибиторов элиминации миелина, MAG, хондроитин-сульфат протеогликана NG2, ингибитора роста аксонов-250 (NI-250), других факторов роста, что создает условия для регенерации аксонов [35].

В соответствии с концепцией направленных внеклеточных сигнальных молекул опосредованное окружающей средой ингибирование прорастания нейритов регулируется повышением уровня цАМФ, содействующего массивной регенерации пересеченных проекций задних корешков центральных нейронов (кондиционирующий эффект). Помимо циклических нуклеотидов, потенциальным корецептором для MAG является рецептор нейротрофина, p75NTR, и возможный путь вторичного мессенджера, вовлекающий RhoA, блокада которого позволяет поврежденным аксонам регенерировать после травмы спинного мозга [35, 276].

Внутренний нейрональный контроль регенерации осуществляется самими аксонами и определяется возрастом нейронов, местом их травматического пересечения и типом.

Различия в способности нейронов к регенерации, обусловленные их возрастом, объясняются изменениями во внутренних механизмах роста или изменениями в молекулах, с помощью которых аксоны взаимодействуют с окружающей средой (сплайс-варианты), в том числе в молекулах адгезии и рецепторах для ингибиторных молекул. Существуют также отличия в молекулах внутри аксона, вовлеченных в его рост. Так, рост стимулирующий протеин (GAP-43) присутствует во всех конусах роста. Белки, ассоциированные с микротрубочками, стабилизируют цитоскелет аксона и также необходимы для его роста. Интегрины опосредуют рост аксонов на молекулах внеклеточного матрикса [200, 369].

Регенераторный потенциал аксонов спинного мозга определяется расстоянием рассечения от клеточного тела. При этом установлено, что BDNF увеличивает способность к регенерации аксонов, пересеченных далеко от тела в рубро-спинальном проводящем пути. Это связано с увеличением в теле клетки экспрессии белка, активирующего GAP-43. Различные типы аксонов отличаются своей способностью к регенерации. Например, аксоны двигательных нейронов спинного мозга обладают максимальной способностью

к регенерации, особенно вблизи зоны повреждения. Причины этих различий не выяснены [35, 183].

Способность поврежденного спинного мозга восстанавливать утраченный миелин с течением времени точно не установлена. Либо спинной мозг во времени способен обеспечить ремиелинизацию поврежденных аксонов, либо демиелинизированные аксоны постепенно погибают, что характеризуется чередованием зон демиелинизации и ремиелинизации шванновскими клетками.

Наряду с этим, в нейронах происходят пластические изменения, характеризующиеся процессами внутриклеточной сигнализации, активацией мембранных, ионных и генетических механизмов.

Механизмы внутриклеточной сигнализации включают целый каскад метаболических изменений, позволяющий усиливать поступающий сигнал в несколько раз. Вначале это сопровождается активацией рецепторов циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в комплексе с гуанозинтрифосфатом (ГТФ) и образованием G-белка. Затем последний приобретает свойства ГТФ-азы и определяет расщепление образованного комплекса, регулируя тем самым содержание цАМФ. Он, в свою очередь, под влиянием цитозольной фосфодиэстеразы (ФДЭ) превращается в АМФ. Эффекты цАМФ реализуются через активируемую им протеинкиназу А, которая фосфорилирует белки ионных каналов, за счет чего происходит усиление ионных токов. Происходит также активация протеинкиназы С и Ca^{2+} /CaM-протеинкиназы, активируемыми при вовлечении в процесс фосфоинозитидного цикла. Активация протеинкиназ и фосфорилирование белков ионных каналов являются внутриклеточными пластическими процессами, обеспечивающими усиленную и продолжительную активность нейрона [147, 148].

Пластические феномены активности нейронов при повреждениях спинного мозга включают в себя повышение деполяризации, ослабление быстрого тока калия, усиление поступления ионов кальция и его каталитической субъединицы, а также серотонина [147].

Усиленная пластическая регенерация при ПСМТ развивается в интактных нейронах первичного очага. Она завершается ростом нейритов и возникновением новых межнейрональных связей [148].

Учитывая, что в большинстве случаев ПСМТ, сохраняется некоторая часть проводящих путей белого вещества спинного мозга, важное саногенетическое значение также приобретают механизмы реституции обратимо поврежденных структур спинного мозга - образование мостиков и клеточное замещение, восстановление нейродинамических взаимоотношений, уменьшение активности патологической доминанты [35, 169].

Указанные механизмы ремоделирования нервной ткани приводят к значительной структурной и функциональной реорганизации спинного мозга.

Таким образом, саногенетические механизмы гомеостаза при вторичных повреждениях спинного мозга в остром и раннем периодах включают в себя активацию выработки противовоспалительных цитокинов, факторов антиоксидантной системы, белков, ингибирующих апоптоз и пролиферацию глии, нейротрофических факторов, реституцию, которые определяют эффекты внутриклеточной регенерации.

1.4. Патогенетические и саногенетические механизмы органной (легочной) воспалительной реакции в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга

Причинами развития органной (легочной) воспалительной реакции в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга являются выраженный неврологический дефицит и дисгемические нарушения, приводящие к полному или частичному параличу основной и вспомогательной дыхательной мускулатуры, острой дыхательной недостаточности, нарушениям механизмов мукоцилиарного клиренса, поражению недыхательных функций легких и активации инфекционного процесса [67, 106, 267, 281, 481, 482, 490, 491, 498, 515].

Описанный выше патологический каскад приводит на молекулярном уровне к инициации через систему Toll-подобных рецепторов NF- κ B под влиянием фрагментов мембран поврежденных клеток, активных метаболитов, продуктов биоразложения, экзотоксинов (липопротеины, пептидогликан, тейхоевая кислота), эндотоксинов (липополисахарид) грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов. Активированный этими агентами NF- κ B усиливает экспрессию цитокинов, NO, активных метаболитов кислорода, молекул клеточной адгезии, протеаз, эндотелина, эйкосаноидов, а также инициирует секвестрацию нейтрофилов в легких и образование микротромбов [212, 213].

Под влиянием NF- κ B в ядрах клеток происходит изменение транскрипции генов, ответственных за клеточные и гуморальные механизмы повреждения легких. Клеточный компонент реакции иммунной системы на повреждающие легочную ткань агенты, характеризуется активацией нейтрофилов, макрофагов, моноцитов и лимфоцитов и проявляется адгезией и хемотаксисом этих клеток. Гуморальный компонент характеризуется активацией калликреин-кининовой системы и компонентов комплемента, коагуляции и фибринолиза, выработкой клетками про- и противовоспалительных медиаторов, каждая из которых могут альтерировать собственные интактные ткани и приводить к прогрессированию MODS/MOF [126, 218, 502, 523].

Так, выделение TNF $_{\alpha}$, IL-1, 6, IFN $_{\gamma}$ приводит к активации эндотелия легочных сосудов, который, в свою очередь, продуцирует провоспалительные медиаторы. Благодаря комплементарным взаимодействиям TNF $_{\alpha}$ инициирует нейтрофилы и IL-1, определяющие выход из активированных клеток токсичных активных метаболитов кислорода и протеолитических ферментов. Фосфолипаза A $_2$ оказывает влияние на клеточные мембраны нейтрофилов и эндотелий легочных сосудов, способствуя высвобождению эйкосаноидов и PAF. Они вызывают агрегацию тромбоцитов, инициируют бронхоконстрикцию, приводя под влиянием эндотелина к легочной гипертензии, повышению сосудистой проницаемости и нарастающей гипоксии тканей. Это стимулирует переход

клеток на анаэробный метаболизм и активацию проапоптотических механизмов (каспаз, полимераз и внутриклеточных энзимов), приводящих к гибели основных (структурных) клеточных пулов легких [79, 219].

Под влиянием хемоаттрактантов (MMP-2, MMP-9, цитокининдуцированный хемоаттрактант нейтрофилов (CINC) происходит иммобилизация нейтрофилов на поврежденном эндотелии легочных капилляров и инфильтрация ими интерстициального и альвеолярного пространства ткани легких. Это приводит к частичному разрушению легочного сурфактанта и составляющего его белка А. Необратимая утилизация липидной части сурфактанта нейтрофилами приводит к потере защитных свойств легочного барьера к микробным и токсическим стимулам в результате интенсификации процессов перекисного окисления липидов в ткани легких. Это способствует избыточному накоплению продуктов пероксидации (малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты) в лимфе и артериальной крови легких. Фрагменты разрушенного сурфактанта (белок А) связываются с липополисахаридами (ЛПС) грамотрицательных микроорганизмов, бактериальными пептидогликанами, компонентами клеточной стенки бактерий через структуры, содержащие полимеры маннозы альвеолярных макрофагов, Toll-рецепторы и рецепторы CD14, что приводит к повышению активности Т- и В-лимфоцитов адаптивного, специфического иммунитета [198, 209, 269, 447, 497].

Продуцируемые альвеолярными макрофагами в просвете альвеол TNF_{α} , IL-1, 6, 8, 10, IFN_{γ} , эстеразы, протеазы, антипротеазы, лизосомальные гидролазы, монокины, трансферрин, C_1 - C_6 компоненты комплемента, PgE_2 , тромбоксан A_2 , лейкотриены стимулируют хемотаксис нейтрофилов, процессы перекисного окисления липидов, выработку протеолитических ферментов, лейкотриенов, PAF и фактора ингибции макрофагов (MIF), суммарный эффект которых заключается в нарушениях перфузии легких и альвеолярной вентиляции вследствие лейкосеквестрации в малом круге кровообращения, коллабиривании альвеол, отеке и воспалении легочной ткани.

Распространенное повреждение легких сопровождается гибелью значительного количества эпителиоцитов I типа. Они обладают низкой пролиферативной способностью, в связи с чем при их массивном повреждении утраченный пул замещается эпителиоцитами II типа, сопровождающийся изменениями экспрессии специфических белков - сурфактантного белка - D (SP-D), муцинового антигена ZEG5. Этот процесс стимулируют макрофагальные цитокины, эпидермальный фактор роста, ФРФ, белок теплового шока p33. В тоже время эпителиоциты II типа секретируют коллагеназу, разрушающую межклеточный матрикс, рецепторы к компонентам матрикса, синтезируют фибронектин, ламинин, коллаген IV и VIII типов, протеогликаны, цитокины и эффекторные молекулы [73, 163, 164, 197, 206, 313, 317, 441, 508, 520, 524].

Патофизиологические изменения, происходящие в паренхиме легких, сопровождаются бронхиальной обструкцией, обусловленной интерферон-регулирующими факторами (макрофагальный протеин 1_α , TNF_α , IL-1, 6, 8, 18), ингибирующими выработку эндотелиального фактора роста из гладкомышечных клеток, стимулированных цитокинами Th_2 и TGF_β [40, 117].

Медиаторы воспаления (PAF, лейкотриены, эозинофильный основной базальный белок, перекись водорода, нейтрофильная эластаза, нейтральная протеаза, сывороточные белки C_{3a} , C_5 , арахидонаты, гистамин, серотонин, эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии) также оказывают ингибиторное влияние на цилиарное звено мукоцилиарной системы, вызывают гиперпродукцию бронхиальной слизи [133].

В основе нарушения функций мукоцилиарной системы лежит нарушение пассивного переноса жидкости путем диффузии и активного ионного транспорта по АТФ-зависимым каналам для ионов хлора, натрия. Это ведет к уменьшению толщины перицилиарного слоя, прилипанию вязкого геля к клеточной поверхности, снижению мукоцилиарного клиренса, обуславливая стаз слизи [143].

Определенную роль в возникновении мукоцилиарной недостаточности могут играть процессы нейровоспаления, сопровождающиеся продукцией

нейропептидов и приводящие к гиперсекреции слизи, нарушениям биения ресничек респираторного эпителия [14].

Нарушение механизмов мукоцилиарного клиренса способствует колонизации дыхательных путей микроорганизмами и развитию бронхолегочных осложнений [204, 232, 238, 271, 309]. Последние развиваются в результате аспирационного синдрома, транслокации микробной флоры из желудочно-кишечного тракта, гипостатических изменений [39, 132]. В результате хемотаксиса и жгутиковой активности происходит фиксация планктонных форм микроорганизмов к поверхности респираторного тракта [222]. Микроорганизмы, реализуя механизмы своей патогенности, продуцируют ферменты, разрушающие субстраты слизи, покрывающей эпителиальные клетки слизистых оболочек трахеи и бронхов (протеазы, нейраминидазы, лецитиназы) и способствующие высвобождению рецепторов, с которыми они взаимодействуют [80, 116, 128, 177, 193]. Адгезия их и колонизация обеспечивается различными факторами, с помощью которых микроорганизмы распознают рецепторы на мембранах клеток, прикрепляясь к ним (фимбрии, белки наружной мембраны, ЛПС). Этому способствуют белки наружной мембраны микробов [282, 327, 330].

Собственная антифагоцитарная активность микроорганизмов (гиалуроновая кислота, белки, тормозящие фагоцитоз - А, М, фибриновая пленка, пептидогликан, тейхоевые кислоты, фибринолизин, гиалуронидаза, лецитиназа, протеиназы) вызывает вторичное повреждение ткани легкого, во время которого в системный кровоток высвобождается значительное количество активных метаболитов и цитокинов, приводя к генерализации воспалительного процесса [262, 295].

Токсины микробов, в том числе все три компонента ЛПС - липид А, ядро полисахарида и его боковая цепочка обладают выраженными антигенными свойствами, что приводит к стимуляции синтеза IFN_{γ} , активации системы комплемента по классическому пути. Эти механизмы ведут к образованию комплекса антиген-антитело-компоненты $C_1C_4C_2 + C_3$ системы комплемента,

осуществляя иммунное прилипание и последующую опсонизацию клеток легких. Результатом этого процесса является множественное повреждение альвеолоцитов, которые становятся питательной средой, обеспечивающей дальнейший рост планктонных форм микроорганизмов. Последние адгезируются на поверхности респираторного тракта за счет опосредованных лектинами, лигандами или адгезинами молекулярных механизмов (экзополисахариды, специфические лиганды пилей, фимбрий и фибрилл) [9, 25, 46, 59, 62, 408, 429, 446]. На этой стадии взвешенные микроорганизмы одного вида могут коагрегировать друг с другом или с другими микроорганизмами, формируя сообщество [161, 162, 194, 364, 430, 456, 495]. После прикрепления к поверхности начинается процесс созревания микробной биопленки. Размножение ее стимулируется началом синтеза макроорганизмом белков острой фазы, системы комплемента, Фг, фибронектина, глюкозаминогликанов и регулируется гидродинамическим оптимумом скорости потока окружающей биопленку среды за счет улучшения поступления питательных веществ и удаления экзометаболитов [82, 187, 298, 308].

Когда биопленка достигает динамического равновесия и критической массы, то часть клеток, наиболее близких к колонизированной поверхности респираторного тракта, погибает из-за недостатка питательных веществ, изменения рН, рО₂, накопления токсичных метаболитов. Наиболее глубокие слои биопленки в этих условиях начинают производить планктонные клетки данного микроорганизма. Они свободно покидают биопленку и колонизируют другие поверхности [242, 256, 257, 320, 325].

Развитие, созревание и разрушение биопленки регулируется на уровне экспрессии генов, отвечающих за синтез сигнальных молекул грамположительными (ацил-гомосериновые лактоны) и грамотрицательными (короткоцепочечные пептиды) бактериями [244, 258, 264, 266, 275, 296, 424, 489].

Наряду с описанными патогенетическими механизмами локальная (легочная) воспалительная реакция сопровождается развитием саногенетических механизмов.

В альвеолы поступает целый ряд противовоспалительных медиаторов (антагонист рецепторов $IL-1R_a$, растворимые рецепторы к TNF_α , аутоантитела $IL-8$). Так, $IL-1R_a$ связывается с рецептором к $IL-1$ и блокирует его эффекты за счет конкурентного ингибирования. Секреция $IL-1R_a$ опосредована классической N-терминальной сигнальной последовательностью, которая кодируется в первом экзоне гена $IL-1R_a$. Синтез $IL-1R_a$ стимулируется многими веществами, включая связывание иммуноглобулина G (IgG), другими цитокинами и компонентами бактерий или грибов. Увеличение синтеза $IL-1$ и повышение его уровня под влиянием цитокинов, таких как $IL-13$, $IL-6$, $IL-4$, IFN_γ , GM-CSF и TGF_β приводит к увеличению синтеза $IL-1R_a$. $IL-1R_a$ синтезируется множеством клеток, включая моноциты, макрофаги, нейтрофилы [154, 246].

Провоспалительные цитокины инициируют экспрессию генов, определяющих синтез сурфактанта альвеолоцитами II типа, липиды которого образуются в эндоплазматическом ретикулуме микросомальной фракции и транспортируются через комплекс Гольджи и пластинчатые тельца в просвет альвеол. Там они "распутываются" в тубулярный миелин перед секрецией и поверхностной адсорбцией в виде монослоя липидов и протеинов сурфактанта на границе раздела воздух-жидкость. Протеины сурфактанта гликозилируются в аппарате Гольджи и перемещаются в пластинчатые тельца, где соединяются с фосфолипидами. Секреция сурфактанта происходит путём экзоцитоза в альвеолы и препятствует их спадению, определяя восстановление вентиляционно-перфузионных отношений. Им способствует ингибирование синтеза молекул клеточной адгезии, активация системы фибринолиза [88, 315].

Активации цилиарного компонента мукоцилиарной системы способствуют гуморальные факторы, такие как адреналин, кинины (брадикинин), простагландины E [133].

Важную роль в защите от инфекций играют реакции клеточного и гуморального иммунитета - прямое действие циркулирующих антител, Т-лимфоцитов и медиаторов на возбудитель инфекционного процесса; местный иммунитет, осуществляемый IgA; фагоцитоз альвеолярными макрофагами, регулирующийся с помощью Т-лимфоцитов и их медиаторов [262].

В респираторном тракте обнаруживаются в большом количестве элементы лимфоидной и макрофагальной систем. Имунокомпетентные клетки лимфоидной ткани трахеобронхиального дерева реагируют на аэрогенное внедрение инфекционного агента, захватывая его. Плазмоциты синтезируют секреторные Ig A, защищающие эпителий от действия протеолитических энзимов, опсонизируют микроорганизмы и усиливают фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов. Агрегированный секреторный Ig A способствует активации системы комплемента по альтернативному пути, подавляя размножение бактерий, агглютинацию и адсорбцию их на мембране слизистой оболочки, инактивацию экзо-и эндотоксинов [295].

Альвеолярные макрофаги реагируют на лимфоциты - эффекторы клеточного иммунитета и синтезируемые ими медиаторы (фактор хемотаксиса, фактор, тормозящий миграцию лейкоцитов (МИФ)). Антитела могут усиливать фагоцитоз, воздействуя на альвеолярные макрофаги через рецепторы для Fc-фрагмента антител и C₃ [67, 106].

Таким образом, патогенетические и саногенетические механизмы локальной (легочной) воспалительной реакции в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга характеризуются динамическим равновесием неиммунологических и иммунологических реакций.

1.5. Патологическая характеристика синдрома смешанного антагонистического ответа при травматической болезни спинного мозга в остром и раннем периодах

Острый период ТБ спинного мозга характеризуется развитием SIRS, инициация которого осуществляется продуктами деградации клеток, тканевыми волокнами, каталитическими и протеолитическими ферментами, факторами системы комплемента, свертывания крови и фибринолиза, MMP, биогенными аминами, компонентами калликреин-кининовой системы, недоокисленными метаболитами, ионами калия, кальция и фосфора, цитокинами макрофагов, содержащимися в травматическом очаге, включающем поврежденные мягкие ткани шеи, костные структуры позвоночного столба и спинной мозг [122, 192, 210, 223, 288, 431, 437, 455, 480]. Указанные биологически активные вещества из зоны повреждения поступают в системный кровоток, вызывая активацию системы гемостаза, способствующую миграции полиморфноядерных лейкоцитов из микроциркуляторного русла в поврежденные ткани [89, 145, 172, 226, 283, 304, 307].

Итогом этого процесса является активация клеток интерстициального пространства (гранулоцитов, лимфоцитов, макрофагов, дендритных клеток и фибробластов), направленная на компенсацию тканевого гомеостаза посредством механизмов иммунного ответа. Данный механизм начинается с распознавания фрагментов разрушенных клеток, конформационно трансформированных высокомолекулярных соединений антигенпредставляющими клетками через рецепторы распознавания молекулярных паттернов, рецепторы к опсониам (фибронектин, СРБ, С_{3в} компонент системы комплемента), Toll-белки макрофагов [130, 208, 401, 425].

Начальный контакт иммунокомпетентных клеток с эндотелием кровеносных сосудов обеспечивается L-селектинами, которые способствуют снижению скорости движения полиморфноядерных лейкоцитов в системном

кровотоке, в том числе в венах спинного мозга. В них происходит перекачивание полиморфноядерных лейкоцитов. Последние фиксируются к эндотелию посредством активированных молекул клеточной адгезии, таких как ICAM-1, VCAM-1, CD18-интегрины CD11a и CD11b. Стимуляция эндотелия также обеспечивается тромбином, который приводит к усилению процессов селектин-зависимого перекачивания полиморфноядерных лейкоцитов, что тоже обеспечивает их мобилизацию. Мобилизация полиморфноядерных лейкоцитов характеризуется уплощением и распластыванием клеток на поверхности эндотелия за счет образования фокального комплекса, состоящего из кластеров интегринов. При передислокации экспрессии молекул клеточной адгезии на поверхности полиморфноядерных лейкоцитов происходит разрыв их связей с субстратом, что облегчает процесс их миграции. Миграция включает в себя чередующиеся циклы протрузии и адгезии клеточной мембраны, сокращение цитоскелета и деадгезию тыла клетки от субстрата [286, 301, 305, 382, 420].

Фиксация антигенов к поверхности антигенпредставляющих клеток сопровождается инвагинацией этого участка внутрь клетки с формированием фагосомы и активацией мембранной НАДФН-оксидазы, инициирующей образование активных форм кислорода. Последняя подвергается окислению, превращаясь в НАДФ⁺ с высвобождением электронов, протонирующих супероксидрадикал $O_2\dot{H}$, протона H^+ и супероксида O_2^- . Супероксид, соединяясь с протонами под действием супероксиддисмутазы (SOD) трансформируется в перекись и синглетный кислород. Они являются источником образования гидроксидрадикалов. Перекись с ионами хлора под влиянием миелопероксидазы трансформируются в гипохлорит. Эти процессы приводят к лизису поврежденных и разрушенных в результате некроза и апоптоза клеток, дезинтеграции детрита в зоне первичного повреждения [346, 519].

В дальнейшем активированные антигенпредставляющие клетки вместе с комплексом ГКГ-пептид на фрагментах клеточных мембран и детрите перемещаются в регионарные лимфатические узлы, где осуществляется

специфическое распознавание участка ГКГ-II конформированных молекул собственных тканей Т-лимфоцитами-хелперами/CD4. Цитотоксические Т-лимфоциты/CD8 распознают конформированный ГКГ-I. После соединения с антигеном в антигенраспознающих рецепторах возникают аллостерические трансформации. Это приводит к открытию кальциевых каналов и притоку ионов кальция. Данные процессы происходят под влиянием ИЛ-1, 6 и мембранносвязанных взаимно костимулирующих сигналов на моноцитах и Т-лимфоцитах [149, 353].

Соединение лиганда с рецептором является иницирующим механизмом пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, продуцирующих цитокины. Наличие на эффекторных Т-лимфоцитах значительного числа молекул клеточной адгезии обеспечивает их связывание с лигандами на клетках эндотелия и пенетрацию в травмированные, воспаленные, а также интактные ткани, оказывая вторичное повреждающее воздействие за счет эффектов агглютинации, прямого и антителозависимого цитолиза [127, 356].

Помимо Т-клеточных и цитотоксических реакций, происходящих при ТБ спинного мозга, существенное значение в развитии SIRS имеют провоспалительные цитокины (TNF_α , ИЛ 1 β , ИЛ 6, PAF, лейкотриены, тромбоксан A_2) и хемокины CXCL1, CXCL3, CXCL8, CCL2, CCL11, которые иницируют высвобождение эйкосаноидов - PAF, Pg, реализующих множество эффектов на органы-мишени. Так, TNF_α участвует в развитии ARDS, коагулопатии, синтезе острофазных белков. ИЛ-1 β вызывает нейроэндокринную активацию, депрессию центральной нервной системы (ЦНС) и нейтрофилию. ИЛ-6 также повышает синтез острофазных белков [138, 272, 285, 310]. Суммарный эффект провоспалительных цитокинов заключается в изменении трансмембранного градиента, приводящего к блокированию транспорта ионов кальция в клетки и стимуляции апоптоза вследствие нарушения сократимости клеток, их ферментативной активности и функций митохондрий [98, 109, 156, 428].

Так, ИЛ-1 β , вырабатываемый мононуклеарными фагоцитами под влиянием $\text{NF}_{\kappa\text{B}}$, действует локально, стимулируя продукцию в тканях и эндотелии сосудов

TNF α и IL-6. Эти медиаторы, индуцируя выделение тканевого фактора (TF) из эндотелиальных клеток и моноцитов, повышают сосудистую проницаемость и ведут к внутрисосудистой гиперкоагуляции крови на фоне супрессии фибринолиза вследствие истощения или потребления в результате активации ингибиторов TF, факторов свертывания VIIa, Ха. TF взаимодействует с фактором VIIa, приводя к активации IX и X факторов [373, 375, 376, 381, 383, 439]. Последние осуществляют превращение протромбина в тромбин. Описанные реакции происходят на активированной поверхности эндотелиальных клеток. Тромбин направляет плазменный Фг к образованию фибрина. Таким образом, активация внутрисосудистого свертывания крови наряду с угнетением фибринолиза создает динамический процесс коагулопатии при ТБ спинного мозга [36, 104, 119, 125, 166, 188, 241, 247, 459, 464, 505].

Патофизиологические механизмы SIRS при ТБ спинного мозга характеризуются прогрессирующей эндотелиальной дисфункцией и увеличением проницаемости микроциркуляторного русла, повышением агрегации тромбоцитов (PAF, P β), активацией системы свертывания крови (фактор Виллебранда, PAF, аденозиндифосфат (АДФ), тромбоксан A $_2$) и ингибированием СРБ, вазодилатацией (NO, простаглицлин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF), экссудацией жидкости, нарушениями кровотока и ишемией органов и тканей [11, 107, 170, 180, 243, 255, 332, 404, 407, 468, 474, 477, 480, 501].

Иммунные дисфункции при ТБ спинного мозга являются важной составляющей SIRS и формируются на фоне потери автономности местного очага воспаления; интоксикации продуктами деструкции, медиаторами, эндотоксинами и другими биологически активными соединениями, поступающими из зоны повреждения; нарушений микроциркуляции в органах иммунной системы с последующим развитием дисфункции, гипоксии и метаболических расстройств; продукции клетками иммунной системы противовоспалительных и блокирующих факторов. Это приводит к снижению дифференцировочных и пролиферативных свойств лимфоцитов, их

способности к распознаванию антигенов, продукции цитокинов и антител, угнетению функциональной активности фагоцитирующих клеток. Кроме того, протеолитические ферменты, высвобождаемые в результате массового повреждения клеточных мембран, приводят к расщеплению Ig в «шарнирной» области на Fab- и Fc-фрагменты и утрате эффекторных функций, становясь объектами для продукции антител [103, 135, 139, 411, 422, 423, 435-437, 454, 463, 504].

Совокупность описанных механизмов приводит к развитию MODS/MOF, которые являются проявлениями избыточного ответа острой фазы. Основными механизмами, формирующими MODS/MOF являются активация моноцитов крови, тканевых и резидентных макрофагов, клеток Купфера $IL-1\beta$, синтез положительных глобулинов ответа острой фазы и других белков-адаптогенов, высвобождение провоспалительных цитокинов (TNF_α , $IL-6$, 8, 12, 17), хемокина CXCL8, адгезивных молекул L-селектина и E-селектина, ICAM-1, VCAM-1 и сопряженных с ними механизмов активации и миграции лейкоцитов, вырабатывающих цитотоксические ферменты и реактивные метаболиты кислорода, азота, а также фагоцитоз, презентация и процессинг антигенов, активация лимфоцитов монокинами под влиянием $IL-1\beta$, независимая от активации антигеном экспрессия на клетках рецепторов $IL-2$ и последующая пролиферация Т-лимфоцитов, активация В-лимфоцитов под влиянием $IL-6$, секреция $IL-12$ с дополнительной активацией макрофагов, инициация комплемента [469, 523].

Возникновение MODS/MOF при ТБ спинного мозга сопровождается развитием не только медиаторного и микроциркуляторного, но и реперфузионного и инфекционно-септического механизмов [65, 253, 402].

При восстановлении системного и спинномозгового кровотока на фоне проводимых лечебных мероприятий развиваются реперфузионные изменения, способствующие ухудшению состояния нервной и других тканей в результате трех патофизиологических парадоксов - кислородного, кальциевого и ионного.

При реперфузии тканей, поврежденных в результате ишемии, происходит накопление избыточных количеств кислорода (кислородный парадокс). Активация собственных систем окисления ведет к дополнительной активации процессов липопероксидации и вторичному повреждению клеточных мембран и органелл. Пероксидация белков приводит к инактивации различных ферментов, а пероксидация углеводов - к деполимеризации полисахаридов межклеточного матрикса.

Кальциевый парадокс развивается при проникновении избытка ионов кальция в клетку и способствует альтерации рибосом, нарушению биосинтеза белка и аденозинтрифосфата (АТФ). Накопление ионов кальция приводит к прогрессированию вазоспазма, усилению выработки медиаторов воспаления, нарушению проницаемости клеточных мембран, замыкая многократно повторяющийся патологический каскад.

При восстановлении кровотока в спинном мозге развивается ионный парадокс, который приводит к повышению осмолярности нервной ткани, накоплению интерстициальной жидкости и прогрессированию восходящего отека спинного мозга.

Развитие инфекционно-септического механизма MODS/MOF при ТБ спинного мозга характеризуется продукцией медиаторов воспаления TNF_{α} , IL - 1, 4, 6, 10, нарушениями моторной функции кишечника и застоем содержимого в нем вследствие обусловленного травмой спинного мозга неврологического дефицита. Это создает условия для развития повреждения слизистого барьера кишечника, микробной транслокации, активации ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) и системной эндотоксемии [2, 134, 165, 251, 252, 475, 476, 478].

Вслед за продукцией цитокинов вырабатываются медиаторы воспаления, характерные для CARS (хемокин CCL2, IL - 4, 10, 11, 13, антагонист рецептора IL-1Ra, растворимый рецептор sTNFR, TGF_{β} , Ig G, A, CD8 T-клеток, CD72 B-клеток). Выработка этих биологически активных веществ происходит параллельно с активацией провоспалительных механизмов и индуцируется системной эндотоксемией. При этом происходит усиление пролиферации

моноцитов, продуцирующих $IL-1\beta$, $IL-12$ и TNF_α , которое сменяется гипоактивностью моноцитов, последние начинают все меньше продуцировать $IL-6$, TNF_α , $CXCL8$ в ответ на повторный контакт с антигенами на фоне стимуляции продукции антагониста рецептора $IL-1R_a$, что ведет к формированию противовоспалительного ответа организма [153].

При тканевой антигенной активации и последующих повторных контактах с ним посредством рецептора T-клеток/ко-стимулирующей молекулы происходит избирательное угнетение продукции цитокинов, а именно подавление Th_1 лимфоцитов ($IL-2$, IFN_γ) при сохраненной активности Th_2 лимфоцитов ($IL-4$, $IL-5$).

По мере миграции клеток воспаления в травматический очаг спинного мозга возникает рост незрелых форм гранулоцитов, имеющих сниженную выработку лейкотриенов (B_4), прогрессия метаболизма во время фагоцитоза в нейтрофилах, снижение количества клеток, депонирующих катионные белки и подавление способности к хемотаксису лейкоцитов [199].

Другими иммунологическими механизмами развития CARS при ТБ спинного мозга является стимуляция апоптоза T-клеток, реагирующих на тканевые антигены, избыточная внутриклеточная продукция $IL-4$, $IL-10$ T-клетками $CD8$ (Th_2), снижение экспрессии ГКГ на моноцитах $CD14$, приводящее к угнетению секреции $IL-6$ и TNF_α , усиление продукции B-лимфоцитами IgG, а также секреция IgA [302].

Наряду с иммунологическими механизмами, важное значение в саногенезе травматической болезни спинного мозга имеет действие биоантиоксидантов, нивелирующих действие свободных радикалов на макромолекулы. Активация антиоксидантной системы организма характеризуется повышением активности отдельных ферментов (SOD, каталаза, пероксидаза), цитозольных антиоксидантов (церулоплазмин (ЦП), трансферрин, глутатион, никотиновая кислота), а также глутатиона, стероидных гормонов, фосфолипидов, токоферолов, витаминов А, К, каротиноидов, убихинона, защитное действие которых заключается в

повышении уровня NO (фактор релаксации) и снижении адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов и лейкоцитов; уменьшении содержания супероксиданион-радикала и предотвращения образования пероксинитрита; катализе антиоксидантных реакций, направленных на предупреждение липо- и гидроперекисей [27, 38, 94, 265, 284].

Таким образом, генерализованный воспалительный ответ, развивающийся в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга, характеризуется развитием MARS, преобладающими патофизиологическими механизмами которого являются динамические изменения баланса про- и противовоспалительных гуморальных факторов, определяющих выраженность MODS/MOF.

1.6. Возможности и перспективы неотложной нейропротекции, инициации регенерации волокон нервных путей и нейронального замещения

Патофизиологические аспекты неотложной нейропротекции у пациентов с повреждениями спинного мозга базируются на принципах коррекции нарушенного гомеостаза ЦНС. Основной мишенью при проведении консервативного лечения осложненных повреждений шейного отдела позвоночника являются молекулярные и клеточные изменения, происходящие в спинном мозге в посттравматическом периоде [41, 123, 347, 442, 500, 512].

В 2000 г. ведущие эксперты Международного объединения спинальных исследований определили основные задачи проводимых исследований по проблеме повреждений спинного мозга. Решение поставленных задач, по мнению экспертов, должно сводиться к предотвращению и уменьшению немедленных эффектов травмы, таких как нейрональная гибель и образование рубца; минимизации подавляющих регенерацию свойств клеточного окружения ЦНС и усилению потенциала роста поврежденных нейронов; изучению механизмов направленного роста и функционального восстановления; оптимизации функций системы выживания клеток; определению условий,

необходимых для внедрения опытных данных в клиническую практику; разработке репрезентативных моделей травмы спинного мозга и чувствительных количественных методов оценки нейронального роста и функционального восстановления [51, 112, 279].

Среди существующих методов неотложной нейропротекции наряду с мероприятиями интенсивной терапии, направленными на поддержание нарушенных в результате травмы витальных функций, при лечении повреждений спинного мозга в настоящее время используются методы фармакологической коррекции (стабилизации) клеточных мембран, инициации роста волокон нервных путей после повреждения, усиления пластичности, замещения погибших нейронов, ремиелинизации [8, 12, 13, 18, 121, 158, 160, 167, 250, 349, 363, 372, 388, 390-392, 409, 413-415, 421, 427, 453, 466, 513, 514, 526].

С целью предупреждения смерти нейронов (неотложная нейропротекция) в поврежденном спинном мозге применяются фармакологические препараты, стабилизирующие клеточные мембраны. Согласно результатам Национального исследования острого повреждения спинного мозга II (NASCIS II), проводимого среди пациентов с полным или частичным повреждениями спинного мозга, было показано, что введение в первые 8 часов с момента получения травмы метилпреднизолона сукцината натрия (MPSS) улучшало моторное и сенсорное восстановление пациентов по сравнению с получавшими налоксон или плацебо. Оценка состояния больных в динамике позволила сделать вывод о положительных эффектах MPSS. Появление результатов Национального исследования острого повреждения спинного мозга III (NASCIS III) позволило включить MPSS в качестве стандарта для лечения острых ПСМТ в большинстве Северо-Американских центров. Однако, следует отметить, что в последнее время растет количество критических замечаний относительно частоты возникновения побочных системных эффектов при применении MPSS [254, 444, 457, 526, 529].

Учитывая неоднозначность результатов исследования NASCIS III активно ведутся разработки новых лекарственных препаратов, превосходящих по эффективности MPSS и имеющих минимальное количество системных побочных эффектов [465, 528]. В литературе приводятся сведения о применении в ранние часы после получения травмы позвоночника и спинного мозга L-лизина эсцината и димефосфона.

L-лизина эсцинат оказывает противовоспалительное, противоотечное и обезболивающее действие за счет снижения активности лизосомальных гидролаз и ингибирования деструкции мукополисахаридов стенок капилляров и соединительной ткани [231]. Димефосфон оказывает антиацидотическое, мембраностабилизирующее, противовоспалительное и антиоксидантное действие, нормализует кровоток и метаболизм тканей спинного мозга [44, 53, 292, 293].

Стабилизирующее действие на клеточные мембраны, антигипоксический и противоотечные эффекты достигаются также применением методов локальной гипотермии спинного мозга, гипербарической оксигенации, введением перфторана и цитофлавина [189, 263, 270, 291, 294, 331, 384, 409, 411, 413-415, 529].

Регенерация волокон нервных путей (инициация роста после повреждения) может быть обеспечена использованием методик блокады образования глиального рубца, модификацией ингибирующих рост молекул, селективным удалением астроцитов [511].

Одним из существующих подходов к управлению непермессивной глиальной окружающей средой является применение методов, нацеленных на предупреждение образования глиального рубца. Рядом авторов было выявлено, что непроникающее низкодозное рентгеновское, а также лазерное облучение разрушает глиозную среду и предотвращает вторичную дегенерацию нервной ткани вокруг области поражения. При этом уменьшение образования рубца сопровождается регенерацией кортико-спинальных аксонов и значительным восстановлением двигательных функций [84, 277].

Альтернативным методом модуляции образования глиального рубца является селективное удаление цитокинов, которые способствуют его формированию, что достигается введением специфических антител. Так, введение IL-10 уменьшает воспалительный ответ и приводит к значительному ослаблению астроглиальной реакции, связанной с уменьшением нейронального повреждения после ПСМТ [506].

С момента открытия связи образования рубца с созданием непермиссивной биохимической среды, содержащей специфические ингибиторные молекулы, способные блокировать образование отростков, предпринимались многочисленные попытки элиминировать или нейтрализовать эти ингибиторные факторы для обеспечения реактивного спраутинга в пораженном спинном мозге. Приводятся единичные литературные данные о локальном введении бактериальной хондроитиназы ABC к месту повреждения спинного мозга, что приводило к разрушению гликозаминогликановых боковых цепей CSPG. Попытки применения хондроитиназы при лечении частичного повреждения спинного мозга сопровождались регенерацией аксонов и восстановлением их функций, а также пластическими эффектами [221].

Уменьшение отложения коллагена IV, образующего базальную мембрану глиального рубца, путем использования хелатора железа 2-2-дипирамидина приводит к уменьшению образования плотной коллагеновой сети и обширной регенерации поврежденных аксонов в комиссуральном пути [445].

Стимуляция образования миелина или применение моноклональных антител, нейтрализующих активность ингибиторного миелинового белка, способствовало регенерации кортикоспинальных волокон в поврежденном спинном мозге [418].

Предпринимаемые на сегодняшний день попытки лечения направлены на блокирование образования антител к MAG и ингибирующих рост молекул путем применения антител против них, блокирования рецепторов, с которыми они связываются или фармакологического управления нисходящими

сигнальными путями, индуцированными этими ингибиторными сигналами в растущих аксонах [513, 516].

Блокада RhoA-пути посредством риболизующего его энзима позволяет аксонам преодолевать ингибиторные свойства окружающей среды и регенерировать после поражений спинного мозга [35, 506].

Селективное удаление астроцитов из глиального рубца посредством использования 7В-гидроксихолестерола-олеата имело некоторые положительные результаты, а также приводило к увеличению локального прорастания серотонинэргических аксонов ниже очага поражения [35].

Описано применение нейротрофических факторов (BDNF, CNTF, NT-3, GDNF) с целью индукции регенерации аксонов, находящихся далеко от клетки. Установлено, что BDNF, доставленный к телам клеток, увеличивает способность аксонов, пересеченных далеко от тела в рубро-спинальном проводящем пути, к нейрорегенерации. Это связано с увеличением в теле клетки экспрессии белка, активирующего ГТФ-азу (GAP-43) [35, 467] .

Перспективным направлением является разработка имплантантов, созданных из глиальных клеток обонятельного нерва, стимулирующих процессы нейродинамики. Обонятельная глия присоединяется к месту поражения, мигрирует на длинные расстояния в переднюю и заднюю культю спинного мозга и проводит регенерирующие аксоны через область поражения. Миграционное поведение этих специальных глиальных клеток, которые также продуцируют разнообразные факторы роста и перmissive к росту молекулы внеклеточного матрикса. С этой же целью потенциально могут быть использованы в качестве материала для построения мостиков и другие типы клеток, например нейрональные стволовые клетки и клетки, созданные генетически для управления их поведением или их удалением по мере завершения функции образования мостиков [323, 494, 518].

Привлекательным является создание бесклеточных имплантантов из биологически совместимых веществ для построения мостиков, которые используют и контролируют эндогенные популяции клеток внутри места

повреждения для того, чтобы способствовать регенерации аксонов и контролировать воспалительные и глиальные реакции [372, 518].

Замещение погибших нейронов осуществляется путем трансплантации нервной ткани в спинной мозг или стволовых клеток. Для этого используются эмбриональные нейроны, у которых вырастают нервные волокна, образующие функциональные синаптические связи [35, 323, 494].

Лечение демиелинизации в настоящее время связано с применением 4-аминопиперидина - блокатора кальциевых каналов, восстанавливающего проводимость потенциала действия в демиелинизированных или частично миелинизированных аксонах спинного мозга. Другим направлением в лечении демиелинизации является клеточная трансплантация олигодендроцитов или шванновских клеток для стимуляции выработки миелина [35, 377].

Синаптическая пластичность в уже существующих проводящих путях и образование новых каналов рефлекторных дуг при помощи коллатерального спраутинга, как поврежденных, так и здоровых волокон, являются важными компонентами восстановительного процесса. Так, поток электрических импульсов в определенной рефлекторной дуге не только усиливает связи, но и обладает способностью индуцировать спраутинг и образование новых связей. В этом контексте применение электрических полей может оказаться перспективным в отношении восстановления нарушенных функций спинного мозга, обеспечив тем самым эффективность стратегий специфической реабилитации [299].

Результатом применения описанных методов нейропротекции является спраутинг нервных волокон различной степени, улучшение проводимости по ним, что клинически проявляется функциональными улучшениями движений и чувствительности [419, 427, 444, 448, 452, 453, 465, 466, 500, 528, 546].

Таким образом, концепция регенеративной медицины с позиций нейробиологии состоит в разработке многофакторного подхода к лечению больных с полными или частичными повреждениями спинного мозга,

включающего устранение ингибирующих воздействий на процессы регенерации нервной ткани и стимулирование ее роста.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объект исследования: клиническая характеристика, критерии включения и исключения

Объектом исследования были 80 пациентов с закрытыми повреждениями шейного отдела позвоночника, находившихся на лечении в клинике нейрохирургии ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России (рук. - к.м.н. Островский В.В.) в период с 2009 по 2013 гг. Все пострадавшие поступили в институт в сроки с 1-х по 4-е сутки с момента получения ПСМТ. Объектом исследования в контрольной группе были 40 условно-здоровых лиц.

Основную группу составили 40 пациентов с закрытыми осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника. Среди пострадавших были 38 мужчин и 2 женщины, что составило, соответственно, 95% и 5% от общего количества исследуемых в данной группе. Средний возраст пострадавших на момент исследования составил $28,5 \pm 8,9$ лет. ПСМТ у обследованных лиц была получена в результате падения с высоты в 4 (10%) наблюдениях, дорожно-транспортных происшествий - в 14 (35,0%), ныряния на мелководье - в 15 (37,5%), спортивных травм - в 3 (7,5%), насильственных действий - в 4 (10%). Все повреждения по уровню были распределены следующим образом: C₁-C₂ - 4 (10%) случая, C₃-C₇ - 33 (82,5%), многоуровневые и множественные - 3 (7,5%). Клинические формы повреждений спинного мозга в исследуемой группе были представлены сотрясением в 2 (5,0%) наблюдениях, ушибом - в 11 (27,5%), сдавлением - в 14 (35%), гематомиелией - в 1 (2,5%) и полным анатомическим повреждением - в 12 (30%). Распределение пострадавших по степени выраженности неврологического дефицита представлено в таблице 1.

Критериями включения пациентов в основную группу были: 1) отсутствие хронических заболеваний внутренних органов в стадии суб- и декомпенсации; 2) клинико-морфологическая интактность спинного мозга до

момента получения осложненной ПСМТ; 3) изолированный характер повреждений позвоночника и спинного мозга; 4) степень повреждения спинного мозга, соответствующая классам А, В, С (по шкале Frankel, 1970); 5) сроки наблюдения, соответствующие острому (1-4-е сутки) и раннему (до 30-х суток) периодам ПСМТ (по классификации А.В. Лившица, 1990); 6) единство проводимых комплексных мероприятий интенсивной терапии и видов декомпрессивно-стабилизирующих хирургических вмешательств.

Таблица 1 – Распределение пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника по степени выраженности неврологического дефицита (ASIA/IMSOP, 1992)

Осложненные повреждения шейного отдела позвоночника, n=40		
Классификационный признак	Характеристика классификационного признака	Количество пациентов
1	2	3
Мышечная сила (в 10 контрольных группах мышц с обеих сторон)	Полный паралич	14 (35,0%)
	Пальпируемые или видимые мышечные сокращения	26 (65,0%)
Чувствительность (в 28 сегментах с обеих сторон)	Отсутствие	11 (27,5%)
	Нарушение	29 (72,5%)
Степень повреждения спинного мозга*	Полное (А)	12 (30,0%)
	Неполное (В)	21 (52,5%)
	Неполное (С)	7 (17,5%)
Примечания		
1 (А) - отсутствие чувствительных и двигательных функций в сегментах S _{IV-V} , признаков анальной чувствительности		
2 (В) - отсутствие двигательных функций ниже уровня повреждения, наличие элементов чувствительности в сегментах S _{IV-V} , признаков анальной чувствительности		
3 (С) - наличие двигательных функций ниже уровня повреждения, но в большинстве контрольных групп мышц сила менее 3 баллов.		

Группу сравнения составили 40 пациентов с закрытыми неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника. Среди пострадавших были 24

мужчины и 16 женщин, что составило, соответственно, 60% и 40% от общего количества исследуемых в данной группе. Средний возраст пострадавших составил $29,9 \pm 9,6$ лет. ПСМТ у обследованных лиц была получена в результате падения с высоты в 6 (15%) наблюдениях, дорожно-транспортных происшествий - в 9 (22,5%), ныряния на мелководье - в 22 (55%), спортивных травм - в 2 (5%), насильственных действий - в 1 (2,5%). Повреждения по уровню были распределены следующим образом: С₁-С₂ - 27 (67,5%) случая, С₃-С₇ - 11 (27,5%), многоуровневые и множественные - 2 (5%).

Критериями включения пациентов в группу сравнения были: 1) возраст пациентов от 17 до 60 лет; 2) отсутствие хронических заболеваний внутренних органов в стадии суб- и декомпенсации; 3) клинико-морфологическая или интраскопическая интактность спинного мозга до момента получения неосложненной травмы шейного отдела позвоночника; 4) изолированный характер повреждений позвоночника; 5) отсутствие признаков повреждения спинного мозга (класс E по шкале Frankel, 1970); 6) сроки наблюдения - однократно в момент поступления в стационар.

Контрольную группу составили 40 условно здоровых лиц, среди которых были 18 мужчин и 22 женщины, что соответствовало 45% и 55% от общего числа обследованных. Средний возраст в данной группе был $29 \pm 7,2$ лет.

Критериями включения пациентов в контрольную группу были: 1) возраст от 17 до 60 лет; 2) отсутствие хронических заболеваний внутренних органов в стадии суб- и декомпенсации; 3) отсутствие патологии спинного мозга в анамнезе; 4) относительная стабильность метаболических процессов, определяемая стандартными показателями общих анализов крови и мочи, биохимического исследования крови, находящимися в пределах референсных значений; 5) сроки наблюдения - однократно в момент поступления в стационар.

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.

Критериями исключения пациентов из основной группы и группы сравнения были: 1) наличие хронических заболеваний внутренних органов в стадии суб- и декомпенсации; 2) наличие сочетанных и комбинированных повреждений; 3) указания в анамнезе на перенесенные травматические повреждения, воспалительные, дегенеративные и опухолевые поражения спинного мозга; 4) поздний период ПСМТ (по классификации А.В. Лившица, 1990).

2.2. Материалы

Взятие биологических материалов (сыворотка, плазма, БАЛЖ) осуществляли в утренние часы, не ранее, чем через 8 часов с момента последнего приема пищи и через 24 часа после последнего приема алкоголя, а также до начала выполнения диагностических и лечебных процедур, способных влиять на результаты исследования.

2.2.1. Сыворотка крови

Взятие периферической крови у обследуемых лиц осуществляли с помощью вакуумной технологии из кубитальной вены в специальные пробирки в объеме 5 мл.

Из цельной венозной периферической крови получали сыворотку путем спонтанного свертывания при комнатной температуре в течение 30 минут. После ретракции сгустка пробы сливали в центрифужные пробирки и центрифугировали при 2000 об/мин в течение 10 минут для получения сыворотки.

2.2.2. Плазма крови

Взятие периферической крови у обследуемых лиц осуществляли с помощью вакуумной технологии из кубитальной вены в объеме 9 мл в специальные пробирки, содержащие 1 мл 3,8% раствора лимоннокислого трехзамещенного натрия. Кровь без вспенивания перемешивали и через 10-15 минут производили центрифугирование при 3000 об/мин для получения плазмы.

2.2.3. Бронхоальвеолярная лаважная жидкость

Получение эксфолиативного материала (БАЛЖ) осуществляли при проведении санационной фибробронхоскопии (ФБС) в объеме 50 мл. В качестве антикоагулянта использовали 2,5 мл 5% раствора лимоннокислого натрия. БАЛЖ центрифугировали 15 минут при 2000 об/мин с последующим удалением надосадочной жидкости.

2.3. Методы исследований

Все клинико-лабораторные исследования биологических материалов (сыворотка, плазма, БАЛЖ), 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».

Во всех исследуемых группах в биологических субстратах были определены показатели ремоделирования нервной ткани: количественное содержание нейроспецифических белков (S-100, CNTF, MBP, anti-MAG, pNF-H, NT-3, NT- 4/5) и маркеров межклеточного матрикса (MMP-2, MMP-9, TIMP-1); локальной (легочной) воспалительной реакции: качественный и количественный состав клеточных элементов эндопульмональных цитограмм (нейтрофильные лейкоциты, альвеолярные макрофаги, эпителиоциты, эозинофилы, лимфоциты), концентрации SP-D, муцинового антигена 3EG5, характер микробного пейзажа трахеобронхиального дерева; MARS: количественное содержание про- (TNF α , IL-1 β , IL-6) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, иммуноглобулинов (Ig A, Ig G, Ig M), промежуточных продуктов оксидативного стресса (МДА), ферментов антиоксидантной системы (ЦП, Cu, Zn-SOD), показателей нарушений системы гемостаза (АЧТВ, ПВ, Фг, антитромбин-III) и маркеров наличия и тяжести инфекционного процесса СРБ, PCT, IgG EndoCab.

2.3.1. Методы количественного определения нейроспецифических белков и маркеров состояния межклеточного матрикса

2.3.1.1. Определение содержания нейроспецифических белков в сыворотке крови

Белок S-100, S-100 (нг/мл, оптическая плотность (ОП) 620 нм), Fujirebio Diagnostics, Inc

Методика. Стандарты и образцы сывороток крови инкубировали вместе с биотинилированными моноклональными антителами к S-100 в покрытых стрептавидином ячейках микропланшета. В процессе инкубации S-100, присутствующий в образцах и стандартах, адсорбировался в покрытых

стрептавидином лунках благодаря специфическому связыванию с биотинилированными антителами. Затем лунки промывали и инкубировали с моноклональными антителами к S-100, меченными пероксидазой хрена (HRP). После промывки в каждую ячейку добавляли забуференный раствор субстрат/хромогена (перекись водорода и тетраметилбензидин (ТМБ), в результате чего происходила ферментативная реакция, в ходе которой развивалась голубая окраска, интенсивность которой была пропорциональна количеству S-100, присутствующего в образце.

Цилиарный нейротрофический фактор, CNTF (нг/мл, ОП 620 нм), R & D Systems USA and Canada

Методика. Стандарты и образцы сыворотки крови инкубировали в лунках в присутствии иммобилизованных антител к CNTF. После промывания несвязанного вещества образец инкубировали с поликлональными антителами, специфичными к CNTF. После удаления несвязанных антител в раствор добавляли субстрат/фермент, вызывающий ферментативную реакцию, сопровождающуюся окрашиванием образцов, которое соответствовало количеству связанного CNTF на начальной стадии.

Основной белок миелина, MBP (нг/мл, ОП 450 нм), ООО «Иммунотех»

Методика. Калибраторы, контроли и тестируемые образцы инкубировали в лунках микропланшета, покрытых антителами к MBP. После инкубации и промывки в лунки вносили детектирующие биотинилированные антитела к MBP. После второй инкубации и промывки в лунки вносили стрептавидин, конъюгированный с HRP. После третьей инкубации и промывки лунки инкубировали с субстратом ТМБ. Конъюгат антитела-биотин связывался с комплексом антиген-антитело, фиксированным на дне лунок микропланшета, а также с конъюгатом стрептавидин-фермент. Комплекс антитело-антиген-биотин- HRP фиксировался на дне лунок микропланшета. Количество его определяли по активности фермент-субстратной реакции. Затем в лунки добавляли стоп-раствор кислоты. Количество окрашенного продукта, образовавшегося при расщеплении субстрата измеряли фотометрически.

Значения ОП были пропорциональны концентрации присутствующего в образцах МВР.

IgM-аутоантитела человека к миелин-ассоциированному гликопротеину, anti-MAG (единицы титра анти-MAG аутоантител, ОП 450 нм), BÜHLMANN LABORATORIES AG

Методика. Стандарты и сыворотку пациентов инкубировали в течение 2 часов в лунках микропланшета с анти-MAG аутоантителами, присутствующими в образцах или стандартах. В результате промывки удаляли все несвязавшиеся компоненты, затем добавляли антитела к IgM человека, конъюгированные с HRP и инкубировали еще в течение 2 часов. После этапа промывки добавляли раствор субстрата, содержащий ТМБ и инкубировали еще 30 минут. Интенсивность развивающегося голубого окрашивания была пропорциональна количеству анти-MAG аутоантител, связавшихся на начальном этапе. Развитие окраски останавливали добавлением стоп-раствора кислоты, в результате чего голубое окрашивание сменялось желтым. Измеренная абсорбция была прямо пропорциональна концентрации анти-MAG аутоантител. Панель стандартов анти-MAG аутоантител использовали для построения калибровочной кривой абсорбции против единиц титра анти-MAG аутоантител, из которой рассчитывали концентрации анти-MAG аутоантител человека в образцах сыворотки пациентов.

Фосфорилированный нейрофиламент - Н, рNF-Н (нг/мл, ОП 450 нм), BioVendor R & D Products

Методика. Стандарты, контроли и образцы инкубировали в стрипах, предварительно покрытых куриными поликлональными анти-pNF-Н антителами. После 60 минут инкубации и промывания, вносили кроличьи поликлональные анти-pNF-Н антитела. После второй инкубации и промывания добавляли HRP, что приводило к образованию HRP конъюгата. Затем вновь после инкубации и промывания добавляли субстрат ТМБ. Реакцию останавливали добавлением кислого раствора и поглощение полученного желтого продукта измеряли спектрофотометрически. ОП была

пропорциональна концентрации рNF-H. Стандартную кривую строили путем построения значения абсорбции против концентраций стандартов, концентрации неизвестных образцов определяли с помощью этой стандартной кривой.

Нейротрофин-3, NT-3 и нейротрофин-4/5, NT-4 (нг/мл, ОП 450 нм), Ray Bio Human

Методика. Стандарты и образцы вносили в лунки с иммобилизованными на поверхности антителами к NT-3 (4/5) и инкубировали с последующим промыванием. Затем в лунки вносили биотинилированные антитела против человеческого NT-3 (4/5). После отмывания несвязанного биотинилированным антителом остатка, вносили HRP-конъюгированный стрептавидин. После инкубации лунки снова промывали, добавляли раствор субстрата ТМБ и фиксировали изменения цвета, пропорциональные количеству NT-3 (4/5) в образцах.

2.3.1.2. Определение содержания маркеров состояния межклеточного матрикса в сыворотке крови

Матриксная металлопротеиназа-2, MMP-2 (нг/мл, ОП 450 нм), R & D Systems, Inc. Human

Методика. В ходе реакции в лунки планшета добавляли стандарты и образцы. MMP-2, присутствующая в образце, связывалась с иммобилизованными антителами. После промывки несвязавшиеся компоненты удаляли и в лунки добавляли поликлональные антитела (конъюгат) к MMP-2. После второй промывки и удаления несвязавшегося конъюгата фермент-антитела добавляли субстратный раствор, который взаимодействовал с ферментом с образованием цветного комплекса, интенсивность окраски последнего была прямо пропорциональна концентрации MMP-2, присутствующей в образце. Цветную реакцию останавливали стоп-раствором и интенсивность окраски измеряли на планшетном фотометре.

Матриксная металлопротеиназа-9, MMP-9 (нг/мл, ОП 450 нм), Bender MedSystems, BMS2016 h

Методика. После инкубации при промывке из ячеек удаляли несвязавшиеся вторые анти-MMP-9 антитела. В ячейки добавляли конъюгат антител к IgG кролика с пероксидазой хрена (анти-IgG-HRP), который связывал вторые антитела к человеческой MMP-9. После инкубации и промывки из ячеек удаляли несвязавшийся ферментный конъюгат и в ячейки добавляли субстратный раствор, который взаимодействовал с ферментным комплексом с образованием окрашенного раствора. Реакцию останавливали добавлением кислоты. Интенсивность окраски была пропорциональна концентрации человеческой MMP-9, присутствующей в образцах и определялась по стандартной кривой, построенной по 7 приготовленным разведениям стандарта человеческой MMP-9.

Тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1, TIMP-1 (нг/мл, ОП 450 нм), Bender MedSystems, BMS2018 h

Методика. После инкубации и промывки из ячеек удаляли несвязавшийся биотиновый конъюгат анти-TIMP-1 и в ячейки добавляли конъюгат стрептавидин-пероксидаза (стрептавидин-HRP), связывающий биотин, конъюгированный с анти-TIMP-1 антителами. После инкубации и промывки из ячеек удаляли несвязавшийся стрептавидиновый конъюгат и в ячейки добавляли субстратный раствор, который взаимодействовал с ферментным комплексом с образованием окрашенного раствора. Интенсивность окраски, была прямо пропорциональна концентрации TIMP-1, присутствующего в образцах. Концентрацию TIMP-1 в образцах определяли по стандартной кривой, построенной по 7 приготовленным разведениям стандарта.

2.3.2. Методы качественного и количественного определения маркеров органной (легочной) воспалительной реакции

2.3.2.1. Определение качественного и количественного содержания клеточных элементов эндопульмональных цитограмм БАЛЖ

Цитологический метод

Методика. Взятие респираторных субстратов осуществляли в ходе выполнения санационно-диагностической ФБС. Полученный биологический материал центрифугировали в течение 10 минут при 2000 об/мин. При помощи стеклянной палочки осадок БАЛЖ разделяли на порции, каждую из которых переносили на предметное стекло. Фиксацию и окрашивание мазков производили с помощью набора фиксатора и красителей «Лейкодиф 200». В состав набора входили фиксирующий раствор метанола (24 ммоль/л) 200 мл; окрашивающий раствора 1 - эозина У (1,73 ммоль/л фосфатный буфер, рН 6,8, 60 ммоль/л) 200 мл; окрашивающий раствора 2 - Азура II (12 г/л фосфатный буфер, рН 6,8, 60 ммоль/л) 200 мл.

Мазок фиксировали погружением 5 раз на 1 секунду в фиксирующий раствор метанола. После каждого погружения давали возможность стечь раствору, устраняя его избыток о край сосуда. Фиксированный мазок погружали 3 раза на 1 секунду в эозин. После каждого погружения также давали возможность стечь раствору, устраняя его избыток о край сосуда. Затем мазок погружали 6 раз на 1 секунду в Азур II. Также после каждого погружения давали возможность стечь раствору, устраняя его избыток о край сосуда. Готовые мазки укладывали на специальные «рельсы» и высушивали на воздухе при комнатной температуре.

Просмотр цитологических препаратов проводили сначала под малым увеличением (10×), а затем под иммерсионной системой (100×). Мазок исследовали методом «систематического перекрестного двухразового шага»,

позволяющего практически без пропуска изучить каждый миллиметр площади. При изучении цитологических препаратов учитывали качественный и количественный состав клеток осадка БАЛЖ.

2.3.2.2. Определение содержания маркеров состояния альвеолярного эпителия в БАЛЖ

Муциновый антиген 3EG5 (Ед/мл, ОП 450 нм), ООО «ХЕМА»

Методика. Образовавшийся комплекс выявляли с помощью конъюгата мышинных моноклональных антител к альвеомуцину человека с пероксидазой хрена. В результате образовывался связанный с пластиком «сэндвич», содержащий пероксидазу. Во время инкубации с раствором субстрата ТМБ происходило окрашивание растворов в лунках, интенсивность которого была прямо пропорциональна концентрации альвеомуцина в исследуемом образце БАЛЖ. Концентрацию альвеомуцина в исследуемых образцах определяли по калибровочному графику зависимости ОП от содержания альвеомуцина в калибровочных пробах.

Сурфактантный белок D, SP-D (нг/мл, ОП 450 нм), BioVendor Laboratory Medicine, Inc

Методика. Стандарты, контроли и образцы сывороток инкубировали в лунках микропланшета, покрытых моноклональными антителами к сурфактантному белку человека D. После инкубации в течение ночи и промывки в лунки добавляли конъюгат HRP и инкубировали 2 часа с захваченным сурфактантным белком D. После второй инкубации и промывки в лунки добавляли раствор субстрата ТМБ и перекиси водорода. Энзиматическая реакция приводила к образованию голубого продукта, который становился желтым при добавлении стоп-реагента. Интенсивность окрашивания раствора была прямо пропорциональна концентрации сурфактантного белка D в БАЛЖ. Калибровочную кривую строили по значениям ОП, полученным для стандартов сурфактантного белка D. Концентрации в образцах определяли с помощью построенной калибровочной кривой.

2.3.2.3. Определение характера микробного пейзажа трахеобронхиального дерева в БАЛЖ

Бактериоскопический и бактериологический методы

В исследование были включены 40 клинических штаммов микроорганизмов (15 - *St. aureus*, 15 - *Ps. aeruginosa*, 10 - *C.albicans*), выделенных из БАЛЖ пациентов основной группы в остром и раннем периодах ТБ бронхолегочных осложнений. Группу сравнения составили референс-штаммы микроорганизмов *St.aureus* (АТСС - 25923), *Ps.aeruginosa* (АТСС 27853) и *C.albicans* (АТСС 885-653).

Взятие БАЛЖ осуществляли до начала антибактериальной терапии при выполнении санационно-диагностической ФБС с использованием защищенных катетеров и аспирационных банок в объеме 50 мл.

Методика. В соответствии с приказом МЗ СССР от 22.04.1985 г. №535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» из образцов трахеальных аспиратов приготавливали мазки, окрашивали их по Граму с последующей микроскопией для оценки общей картины микрофлоры и оценки ее морфологических и тинкториальных свойств. Посев биологического материала осуществляли на 5%-ный агар (*St. aureus*, *Ps. aeruginosa*) и Chromagar ТМ (*C.albicans*) (Chromagar, Франция) путем равномерного распределения по поверхности питательной среды с использованием дозаторов с последующей инкубацией в суховоздушном термостате ТС-1/80 СПУ в течение 24 часов при температуре 37°C (для *St. aureus*, *Ps. aeruginosa*) и в течение 72 часов при температуре 22°C (для *C.albicans*). Из материала изолированных колоний, отобранных по культурально - морфологическим признакам, выделяли чистые культуры. Биохимическую идентификацию штаммов осуществляли на

микробиологическом анализаторе BD BBL Crystal (США) и Multiscan FC (Германия).

Для количественного учета интенсивности пленкообразования из суточных культур исследуемых штаммов в стерильном 0,9%-ном растворе натрия хлорида готовили суспензии с оптической плотностью 0,5 по МакФарланду (Densi-La-Meter, Lachema, Чехия). Вносили по 100 мкл бактериальной суспензии с начальной концентрацией бактерий 10^5 КОЕ/мл в ячейки плоскодонных стерильных культуральных полистирольных планшетов с 96 лунками, содержащие в каждом ряду 100 мкл питательного бульона для культивирования микроорганизмов (ПД-бульона), состоящего из 9 г пептона ферментативного сухого, 8 г гидролизата казеина ферментативного, 3 г дрожжевого экстракта, 5 г натрия хлорида, 2,5 г натрия гидроортофосфата (ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова, Россия) или 100 мкл питательного бульона Сабуро, состоящего из 10 г пептона сухого ферментативного, 40 г глюкозы, 15 г агара микробиологического и натрия фосфорнокислого однозамещенного. Бактериальную суспензию *St. aureus*, *Ps. aeruginosa* инкубировали в суховоздушном термостате (статические условия) при температуре 37°C в течение 24, 48, 72 и 96 часов, *C.albicans* – в течение 24, 48, 72, 96 и 120 часов. Планктонные бактерии удаляли аспирацией, ячейки планшетов осторожно промывали с помощью автоматического многофункционального промывателя для микропланшет, добавляли соответствующий объем 1%-ного водного раствора красителя кристаллического фиолетового, экспонировали при комнатной температуре 10 минут, удаляли раствор и осторожно троекратно промывали планшеты водой. Связавшийся с биопленками краситель растворяли в 200 мкл смеси ацетон : этанол (20 мл : 80 мл) и определяли на спектрофотометре ОП при длине волны 420 нм. Для построения калибровочной кривой готовили контрольные образцы (200 мкл смеси ацетон : этанол (20 мл : 80 мл), внесенной в ячейки планшетов с ОП 0,1 по МакФарланду (Densi-La-Meter, Lachema, Чехия).

Способность референсных и клинических штаммов изучаемых микроорганизмов к образованию биопленки изучали путем предварительного бактериоскопического исследования фрагментов образующейся на абиотических поверхностях биопленки с помощью микроскопа CX31, Об.100× (фирмы «Olympus», Япония) с видеонасадкой VIDI-CAM и последующей атомно-силовой микроскопии (АСМ) с применением зондовой нанолaborатории NTEGRASpectra (ИТ-МДТ, Россия). Сканирование осуществляли в полуконтактном режиме с применением зондов NSG-11 с резонансной частотой колебаний балки 107 кГц. Размеры областей сканирования соответствовали 40×40 мкм и 10×10 мкм.

Количественный учет пленкообразования референсными и клиническими штаммами микроорганизмов оценивали на спектрофотометре для микропланшет Ерoch (Биотек, США) по величине связывания ими кристаллического фиолетового (ед. ОП) в стерильных плоскодонных культуральных полистирольных планшетах на 96 лунок.

2.3.3. Методы определения маркеров синдрома смешанного антагонистического ответа

2.3.3.1. Определение содержания про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови

Цитокиновый профиль, TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 (пг/мл, ОП 450 нм), ЗАО «Вектор-Бест»

Методика. Анализируемые образцы инкубировали в лунках стрипированного планшета с иммобилизованными моноклональными антителами к TNF α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10. Затем планшет отмывали. На второй стадии связавшиеся в лунках цитокины обрабатывали конъюгатом моноклональных антител с HRP. После отмывания избытка конъюгата образовавшиеся иммунные комплексы выявляли ферментативной реакцией

HRP с перекисью водорода в присутствии хромогена (ТМБ). Интенсивность окраски хромогена была пропорциональна концентрации цитокинов в анализируемом образце. Результаты учитывали фотометрически после остановки пероксидазной реакции стоп-реагентом. Концентрации цитокинов в образцах определяли по калибровочному графику.

2.3.3.2. Определение содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови

Иммуноглобулины А, G, M, Ig A, G, M (мг/мл, ОП 450 нм), ЗАО «Вектор-Бест»

Методика. Аналогична пп. 2.3.3.1.

2.3.3.3. Определение содержания маркеров оксидативного стресса и антиоксидантной системы

Малоновый диальдегид, МДА (мкмоль/л, ОП 530 нм)

Методика. К 0,1 мл крови прибавляли 2 мл дистиллированной воды, инкубировали в течение 2 часов для гемолиза. Затем прибавляли 1 мл трихлоруксусной и 1 мл тиобарбитуровой кислот. Образцы хорошо встряхивали, плотно закрывали пробкой и помещали в паровую баню на 10 минут. Величину ОП надосадочной части оценивали спектрофотометрически.

Супероксиддисмутаза Cu/Zn, Cu/ZnSOD (нг/мл, ОП 450 нм), BenderMedSystems

Методика. Образцы сыворотки разбавляли рабочим раствором PBS 1:20. Ячейки планшета промывали дважды промывочным раствором. Добавляли по 100 мкл PBS в ячейки, предназначенные для стандартов, оставив первые ячейки пустыми. Затем готовили стандартные разведения добавлением 200 мкл стандарта Cu/ZnSOD в ячейки A1 и A2 и создавали разведения стандартов Cu/ZnSOD в диапазоне от 5 до 0,8 нг/мл переносом по 100 мкл жидкости из ячейки в ячейку. Удаляли 100 мкл жидкости из последних ячеек (G1, G2). Вносили по 100 мкл PBS в ячейки «Бланк». Затем вносили по 90 мкл PBS в

ячейки, предназначенные для образцов. Вносили по 10 мкл каждого предварительно разбавленного в 1:20 образца в соответствующие ячейки. Добавляли по 50 мкл разбавленного пероксидазного конъюгата во все ячейки, включая «Бланк». Затем инкубировали 1 час при температуре 18-25°C. После этого полностью удаляли содержимое ячеек и промывали ячейки 3 раза промывочным буфером. Вносили по 100 мкл субстратного раствора во все ячейки, включая «Бланк». После инкубирования при комнатной температуре в течение 10 минут добавляли по 100 мкл стоп-раствора во все ячейки, включая «Бланк». Затем определяли ОП ячеек против «Бланка». Рассчитывали среднее значение поглощения для каждого стандарта и образца. Строили калибровочную кривую и определяли концентрацию Cu/Zn SOD в образцах из стандартной кривой.

Церулоплазмин, ЦП (мг/дл, ОП 340 нм), Sentinel diagnostics, Italy

Методика. С помощью биохимического анализатора Сапфир 350 (Ирландия) в ходе турбидиметрической реакции между поликлональной анти-ЦП сывороткой и ее соответствующим антигеном в присутствии полиэтиленгликоля. ОП образовавшегося иммунного комплекса была пропорциональна содержанию ЦП в образцах.

2.3.3.4. Определение содержания маркеров нарушений системы гемостаза в сыворотке/плазме крови

Система гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (сек.), протромбиновое время (ПВ) (сек.), Фг (г/л), антитромбин-III (АТ-III) (%)

Все параметры системы гемостаза были определены с помощью полуавтоматического коагулометрического анализатора Helena 4 (ООО «Хелена РУС», Россия).

2.3.3.5. Определение содержания маркеров наличия и тяжести инфекционного процесса в сыворотке крови

СРБ (мг/л)

Методика. Определение содержания СРБ осуществляли с помощью турбидиметрического метода с латексным реагентом, содержащим латексные частички, покрытые специфическими антителами к человеческому СРБ, которые давали агглютинацию при смешивании с пробами, содержащими СРБ. Агглютинация вызывала изменение абсорбции, зависящей от содержания СРБ в пробе. Результат определяли в сравнении с калибратором с известной концентрацией.

Прокальцитонин (PCT), (нг/мл), BRAHMS PCT-Q

Методика. Использовали иммунохроматографический тест для полуколичественного определения PCT. Сыворотку наносили на тестовую систему. Трейсер связывался с PCT в образце с последующим образованием комплекса антиген-антитело. Эти комплексы под воздействием капиллярной силы распространялись по тестовой системе и в зоне «тестовой полоски» взаимодействовали с антикальцитониновыми антителами, в результате чего образовывался «сэндвич»-комплекс. При концентрации PCT > 0,5 нг/мл «сэндвич»-комплекс проявлялся в виде полосы красного цвета, интенсивность окраски которой зависела от содержания PCT в образце.

Антитела к Core-региону эндотоксина, IgG EndoCab (GMU/мл, ОП 450 нм), Hucult biotech

Методика. Эндотоксины, в комплексе с полимиксином В составляют антиген, сорбированный на твердой фазе. Во время первой инкубации антитела к core-региону эндотоксина захватывались и связывались с твердой фазой. Не связавшийся материал, присутствующий в пробе, удаляли во время отмывки. Далее в ячейки вносили конъюгированные с пероксидазой антитела (трейсер) к Ig(G) человека. Если в пробе присутствовали антитела EndoCab, то трейсер связывался с захваченными антителами EndoCab. Избыток трейсера затем

удаляли отмывкой и в лунки вносили субстрат ТМБ. Окраска развивалась пропорционально концентрации антител к core-региону эндотоксина. Реакцию останавливали добавлением кислоты, и абсорбцию измеряли фотометрически.

2.3.4. Статистические методы

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи пакета программ Statistical Package for the Social Science (IBM SPSS 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.

ГЛАВА 3. ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ НЕРВНОЙ ТКАНИ И МЕЖКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА В ОСТРОМ И РАННЕМ ПЕРИОДАХ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА

На основе полученных фактических данных нами 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 ремоделирования нервной ткани и межклеточного матрикса в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга.

3.1. Количественные и хронометрические изменения содержания нейроспецифических белков в сыворотке крови в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга

Динамика содержания нейроспецифических белков в сыворотке крови в настоящей главе будет рассмотрена в последовательности, позволяющей проводить дифференциацию эффектов клеточной альтерации и регенерации нервной ткани на иммунологическом уровне.

Альтерация нервной ткани, развивающаяся в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга, характеризовалась количественными и хронометрическими изменениями содержания в сыворотке крови нейроспецифических белков, отражающих повреждение клеточных пулов нейронов (pNF-H), астроцитов (S-100), олигодендроцитов и шванновских клеток (anti-MAG, MBP) (таблица 2).

Изменения содержания pNF-H в сыворотке крови пациентов основной группы характеризовались резким увеличением его концентрации на 1-4-е сутки с момента получения травмы в 73,3 раза по сравнению с контролем

($p < 0,001$) и в 68,71 раз - с группой сравнения ($p_1 < 0,001$). Во все последующие сроки исследования уровень рNF-H в сыворотке крови пациентов основной группы оставался стабильно высоким относительно контрольных данных и значений в группе сравнения.

Изменения содержания рNF-H в сыворотке крови пациентов из группы сравнения не имели достоверных различий с контрольными значениями.

Содержание белка S-100 в сыворотке крови пациентов основной группы последовательно увеличивалось в течение 7-и суток посттравматического периода: на 1-4-е сутки концентрация белка S-100 достоверно превышала контрольные значения в 1,81 раз ($p < 0,001$) и значения в группе сравнения в 1,6 раз ($p_1 < 0,001$); на 7-е сутки - в 1,77 раз по сравнению с предыдущим сроком наблюдения ($p_2 < 0,001$). В последующие периоды происходило последовательное уменьшение содержания белка S-100 в сыворотке крови: на 14-е сутки в 1,36 раз по сравнению с 7-и ($p_3 < 0,001$); на 21-е сутки - в 1,79 раз по сравнению с 14-и ($p_4 < 0,001$). Следует отметить, что на протяжении всего периода исследования значения изучаемого белка в основной группе достоверно превышали контрольные величины и показатель группы сравнения.

В группе сравнения достоверных изменений уровня белка S-100 в сыворотке крови по сравнению с контрольными значениями также выявлено не было.

Изучение содержания МВР в сыворотке крови больных основной группы свидетельствовало об увеличении на 1-4-е сутки концентрации данного маркера 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 после травмы фиксировали уменьшение уровня МВР в 1,72 раз по сравнению с 1-4-и сутками ($p_2 < 0,001$). Достоверных изменений исследуемого показателя на 14-е сутки по сравнению с предыдущим сроком выявлено не было. На 21-е сутки обнаруживали второй пик подъема концентраций МВР в сыворотке крови в 1,62 раз по сравнению с 14-и сутками ($p_4 < 0,001$). Достоверных различий содержания МВР в сыворотке крови на 30-е сутки по сравнению с предыдущим

периодом выявлено не было. Обнаруженные концентрации МВР во все периоды наблюдения также превышали контрольное значение и значение в группе сравнения.

Достоверных различий содержания МВР в сыворотке крови в группе сравнения и в контроле также обнаружено не было.

Таблица 2 – Содержание иммунологических маркеров альтерации нервной ткани в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга

Показатели, ед.изм.	Контроль, n = 40	Неослож. травма, n=40	Осложненная травма шейного отдела позвоночника, n = 40				
			Сроки наблюдения (сутки)				
			1-4-е	7-е	14-е	21-е	30-е
1	2	3	4	5	6	7	8
pNF-H, пг/мл	23,23 (19,30; 30,76)	24,81 (19,17; 29,23) p>0,05	1704,81 (551,39; 3228,19) p ₁ <0,001	1406,87 (360,19; 2831,95) p<0,001 p ₂ >0,05	1507,32 (385,97; 2907,52) p<0,001 p ₃ >0,05	1477,59 (428,79; 3552,69) p<0,001 p ₄ >0,05	992,97 (106,18; 3188,32) p<0,001 p ₅ >0,05
S-100, нг/мл	40,66 (32,84; 51,75)	45,89 (23,34; 59,47) p>0,05	73,60 (29,82; 82,36) p ₁ <0,001	130,73 (106,91; 166,29) p<0,001 p ₂ <0,001	95,56 (81,42; 109,30) p<0,001 p ₃ <0,001	53,17 (34,55; 64,12) p<0,05 p ₄ <0,001	51,91 (31,49; 65,40) p<0,05 p ₅ >0,05
МВР, нг/мл	0,22 (0,17, 0,27)	0,29 (0,21; 0,37) p>0,05	1,05 (0,74; 1,36) p ₁ <0,001	0,61 (0,52; 0,70) p<0,001 p ₂ <0,05	0,86 (0,71; 1,01) p<0,001 p ₃ >0,05	1,40 (0,99; 1,81) p<0,001 p ₄ <0,001	1,19 (0,95; 1,43) p<0,001 p ₅ >0,05
anti-MAG, титр антител	195,30 (187,76; 220,01)	203,65 (189,81; 216,24) p>0,05	203,60 (199,0; 218,15) p ₁ >0,05	202,06 (189,39; 214,54) p>0,05 p ₂ >0,05	236,08 (222,44; 276,40) p<0,001 p ₃ <0,001	306,32 (280,65; 331,91) p<0,001 p ₄ <0,001	316,39 (293,99; 375,41) p<0,001 p ₅ >0,05
Примечания							
1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили							
2 p - показатель достоверности по сравнению с контролем							
3 p ₁ – показатель достоверности по сравнению с данными группы сравнения							
4 p ₂ - показатель достоверности по сравнению с 1-4-и сутками							
5 p ₃ - показатель достоверности по сравнению с 7-и сутками							
6 p ₄ - показатель достоверности по сравнению с 14-и сутками							
7 p ₅ - показатель достоверности по сравнению с 21-и сутками.							

Анализ содержания anti-MAG показал недостоверное изменение концентраций по сравнению с контролем и данными из группы сравнения на 1-

4-е и 7-е сутки с момента получения травмы по сравнению с контрольными значениями. В последствии происходило нарастание концентраций исследуемого показателя 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 каждым из предыдущих сроков. На 30-е сутки достоверных различий содержания anti-MAG в сыворотке крови по сравнению с 21-и выявлено не было, хотя концентрация данного гликопротеина оставалась высокой относительно контрольных значений и группы сравнения.

Достоверных различий содержания anti-MAG в контроле и группе сравнения получено не было.

Таким образом, динамика количественных и хронометрических изменений содержания нейроспецифических белков - маркеров альтерации нервной ткани в сыворотке крови пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника в остром и раннем периодах характеризовалась повышениями концентрации pNF-H на 1-4-е сутки, сохраняющимся на протяжении всего остального исследуемого периода; белка S-100 на 7-е сутки с последующим снижением во все сроки наблюдения; увеличением уровней МВР на 1-4-е и 14-е сутки с момента получения травмы; последовательным увеличением содержания anti-MAG, начиная с 14-х суток посттравматического периода.

В группе больных с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника уровни содержания изученных нейроспецифических белков в сыворотке крови не отличались от контрольных значений.

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 (таблица 3).

Полученные данные о содержании CNTF в сыворотке крови больных основной группы свидетельствовали об увеличении данного показателя на 1-4-е сутки в 12,01 раз по сравнению с контрольным значением ($p < 0,001$) и в 12,01 раз в группе сравнения ($p_1 < 0,001$). Затем на 7-е сутки происходили

последовательные снижение концентрации CNTF в 4,96 раза по сравнению с предыдущими сутками ($p_2 < 0,001$) и увеличение концентрации 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 раза по сравнению с 14-и ($p_4 < 0,001$).

Различий содержания CNTF в сыворотке крови в группе сравнения относительно контроля не было.

Таблица 3 – Содержание иммунологических маркеров регенерации нервной ткани в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга

Показатели, ед.изм.	Контроль, n = 40	Неосложн. травма, n=40	Осложненная травма шейного отдела позвоночника, n = 40				
			Сроки наблюдения (сутки)				
			1-4-е	7-е	14-е	21-е	30-е
1	2	3	4	5	6	7	8
CNTF, пг/мл	4,78 (4,62; 4,87)	4,77 (4,62; 4,95) $p > 0,05$	57,45 (42,32; 68,19) $p_1 < 0,001$	11,58 (10,93; 12,33) $p_2 < 0,001$	22,33 (19,89; 25,16) $p_3 < 0,001$	14,60 (11,59; 16,11) $p_4 < 0,001$	14,86 (14,04; 15,55) $p_5 > 0,05$
NT-3, пг/мл	21,3 (17,49; 24,55)	26,81 (17,52; 30,07) $p > 0,05$	84,43 (72,54; 90,90) $p_1 < 0,001$	91,00 (78,09; 99,00) $p_2 < 0,05$	97,53 (88,97; 102,41) $p_3 < 0,05$	98,66 (90,76; 102,31) $p_4 > 0,05$	97,79 (90,51; 101,91) $p_5 > 0,05$
NT-4/5, пг/мл	27,20 (21,52; 36,77)	24,49 (18,52; 30,30) $p > 0,05$	264,38 (228,99; 289,75) $p_1 < 0,001$	267,10 (230,09; 287,98) $p_2 > 0,05$	368,39 (319,14; 422,50) $p_3 < 0,001$	139,08 (123,85; 167,35) $p_4 < 0,001$	93,88 (87,69; 99,30) $p_5 < 0,001$

Примечания

1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили

2 p - показатель достоверности по сравнению с контролем

3 p_1 - показатель достоверности по сравнению с данными группы сравнения

4 p_2 - показатель достоверности по сравнению с 1-4-и сутками

5 p_3 - показатель достоверности по сравнению с 7-и сутками

6 p_4 - показатель достоверности по сравнению с 14-и сутками

7 p_5 - показатель достоверности по сравнению с 21-и сутками.

Уровень NT-3 в сыворотке крови больных основной группы характеризовался пиковым повышением значений на 1-4-е сутки в 3,96 раза по

сравнению с контрольными ($p < 0,001$) 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 контрольными данными.

Достоверных различий содержания NT-3 в группе сравнения относительно контроля выявлено не было.

Исследование содержания NT-4 в сыворотке крови пациентов основной группы показало нарастающее увеличение его концентрации на 1-4-е сутки в 9,71 раз по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и в 10,79 раз - со значениями, полученными в группе сравнения ($p_1 < 0,001$), 7-е и 14-е сутки, соответственно, в 1,01 раз и 1,37 раз ($p_{2,3} < 0,001$) по сравнению с предыдущими. Затем происходило снижение уровня изучаемого параметра в 2,64 раза на 21-е сутки ($p_4 < 0,001$) и в 1,48 раз - на 30-е ($p_5 < 0,001$).

Различий между значениями концентрации NT-4 в контроле и группе сравнения не отмечалось.

Таким образом, динамика количественных и хронометрических изменений содержания нейроспецифических белков – маркеров регенерации нервной ткани в сыворотке крови пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника в остром и раннем периодах характеризовалась повышением концентрации CNTF, более выраженным на 1-4-е сутки и менее выраженным - на 14-е; увеличением уровней NT-4 на 1-4-е и 14-е сутки с момента травмы; монотонным повышением содержания NT-3 во все сроки наблюдения.

В группе больных с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника уровни содержания изученных нейроспецифических белков в сыворотке крови не отличались от контрольных значений.

3.2. Количественные и хронометрические изменения содержания маркеров межклеточного матрикса в сыворотке крови в остром и раннем периодах травматической болезни спинного мозга

Процессы ремоделирования, происходящие в поврежденном спинном мозге характеризовались не только реакцией нейронов и астроглиальных элементов, но и межклеточного матрикса - компонента гематоспинномозгового барьера, что сопровождалось количественными и хронометрическими изменениями содержания в сыворотке крови матриксных металлопротеиназ (ММР-2, ММР-9) и их тканевых ингибиторов (ТИМР-1) (таблица 4).

Исследование содержания ММР-2 в сыворотке крови в основной группе больных характеризовалось ее повышением на 1-4-е сутки в 1,4 раз по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и в 1,31 раз относительно группы сравнения ($p_1 < 0,001$), на 7-е – 21-е сутки достоверных различий уровня изучаемого показателя не обнаруживали, затем наступало снижение содержания ММР-2 на 30-е сутки - в 1,1 раз по сравнению с 21-и ($p_5 < 0,001$). Во все периоды исследования уровни ММР-2 в сыворотке крови превышали контрольное значение.

Различий содержания ММР-2 в контрольной группе и группе сравнения не наблюдалось.

При изучении уровня ММР-9 в сыворотке крови пациентов основной группы фиксировали последовательный рост показателя вплоть до 21-х суток посттравматического периода. Так, на 1-4-е сутки увеличение произошло в 1,2 раз по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и в 1,29 раз - с группой сравнения ($p_1 < 0,001$). На 7-е сутки отмечалась тенденция к увеличению содержания изучаемой металлопротеиназы по сравнению с 1-4-ми сутками наблюдения, которая стала статистически значимой к 14-м суткам, увеличившись в 2,14 раза по сравнению с предыдущими сроками ($p_3 < 0,001$). Своего максимального значения показатель достиг к 21-м суткам, увеличившись в 1,63 раз относительно 14-х суток ($p_4 < 0,001$). Затем регистрировалось снижение

концентрации ММР-9 в сыворотке крови в 2,7 раза по сравнению с предыдущим сроком наблюдения ($p_5 < 0,001$).

В группе сравнения отмечено появление достоверных различий в содержании ММР-9 в сыворотке крови по сравнению с контрольным значением ($p < 0,001$), однако исследование показателя в динамике различий не выявило.

Таблица 4 – Содержание иммунологических маркеров ремоделирования межклеточного матрикса в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга

Показатели , ед.изм.	Контроль , n = 40	Неослож . травма, n=40	Осложненная травма шейного отдела позвоночника, n = 40				
			Сроки наблюдения (сутки)				
			1-4-е	7-е	14-е	21-е	30-е
1	2	3	4	5	6	7	8
ММР-2, нг/мл	274,33 (166,03; 382,54)	287,21 (173,21; 363,98) $p > 0,05$	964,33 (290,65; 1778,46) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	1086,54 (766,79; 1778,46)) $p < 0,001$ $p_2 > 0,05$	1210,04 (766,79; 1865,44) $p < 0,001$ $p_3 > 0,05$	1197,94 (765,69; 1865,44) $p < 0,001$ $p_4 > 0,05$	678,98 (439,33; 777,01) $p < 0,001$ $p_5 < 0,001$
ММР-9, нг/мл	46,71 (36,32; 56,44)	56,36 (42,18; 68,96) $p > 0,05$	72,77 (65,05; 81,35) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	80,78 (76,40; 87,56) $p < 0,001$ $p_2 > 0,05$	172,97 (80,63; 407,64) $p < 0,001$ $p_3 < 0,001$	282,09 (206,86; 407,64) $p < 0,001$ $p_4 < 0,001$	104,13 (68,66; 214,56) $p < 0,001$ $p_5 < 0,001$
TIMP-1, пг/мл	276,22 (169,08; 387,81)	224,49 (188,52; 380,30) $p > 0,05$	264,38 (228,99; 289,75) $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	267,10 (230,09; 287,98) $p < 0,001$ $p_2 > 0,05$	368,39 (319,14; 422,50) $p < 0,001$ $p_3 < 0,001$	139,08 (123,85; 167,35) $p < 0,001$ $p_4 < 0,001$	93,88 (87,69; 99,30) $p < 0,001$ $p_5 < 0,001$

Примечания

- 1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили
- 2 p - показатель достоверности по сравнению с контролем
- 3 p_1 - показатель достоверности по сравнению с данными группы сравнения
- 4 p_2 - показатель достоверности по сравнению с 1-4-и сутками
- 5 p_3 - показатель достоверности по сравнению с 7-и сутками
- 6 p_4 - показатель достоверности по сравнению с 14-и сутками
- 7 p_5 - показатель достоверности по сравнению с 21-и сутками.

Динамика изменений концентрации TIMP-1 в сыворотке больных основной группы характеризовалась отсутствием изменений показателя на 1-4-е и 7-е сутки. Максимум увеличения был достигнут на 14-е сутки после травмы ($p_3 < 0,001$), затем на 21-е сутки отмечалось снижение содержания показателя в 2,64 раза ($p_4 < 0,001$) по сравнению с предыдущими.

Различий уровней содержания TIMP-1 в контроле и группе сравнения отмечено не было.

Таким образом, динамика количественных и хронометрических изменений содержания маркеров ремоделирования межклеточного матрикса в сыворотке крови пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника в остром и раннем периодах характеризовалась постепенным нарастанием и последующим снижением их концентраций в разные сроки наблюдения.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ОРГАННОЙ (ЛЕГОЧНОЙ) ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В ОСТРОМ И РАННЕМ ПЕРИОДАХ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА

4.1. Изменения клеточной реактивности слизистой оболочки трахеобронхиального дерева в условиях органной (легочной) воспалительной реакции

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 (таблица 5).

Изучение динамики содержания нейтрофильных лейкоцитов в эндопульмональных цитогрaммах пациентов основной группы свидетельствовало об увеличении их количества в среднем на 45,0 клеток на 1-4-е сутки с момента получения травмы относительно контрольного значения ($p < 0,001$) и данных из группы сравнения ($p_1 < 0,001$). На 7-е сутки после травмы происходило дальнейшее увеличение содержания нейтрофильных лейкоцитов в среднем еще на 15,0 клеток по сравнению с предыдущими сутками исследования ($p_2 < 0,001$). Затем фиксировали последовательное уменьшение числа нейтрофильных лейкоцитов на 14-е и 30-е сутки с момента травмы в среднем на 4,5 ($p_3 < 0,05$) и 23,0 клетки ($p_5 < 0,001$) соответственно по сравнению с прошедшими сроками наблюдения. Следует отметить, что количество нейтрофильных лейкоцитов в эндопульмональных цитогрaммах пациентов основной группы во все сроки исследования достоверно превышало контрольное значение. В группе сравнения статистически значимых изменений количества нейтрофильных лейкоцитов относительно контрольного значения выявлено не было.

Таблица 5 – Динамика показателей эндопульмональных цитогрaмм при развитии органной (легочной) воспалительной реакции в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга (на 100 клеток)

Клеточный состав, %	Контроль, n=40	Неослож. травма, n=40	Осложненная травма шейного отдела позвоночника, n=40				
			Сутки				
			1-4-е	7-е	14-е	21-е	30-е
1	2	3	4	5	6	7	8
Нейтрофильные лейкоциты	1,0 (0,25; 2,0)	1,0 (0; 1,75) p>0,05	46,0 (43,0; 51,0) p<0,001 p ₁ <0,001	61,0 (55,25; 65,0) p<0,001 p ₂ <0,001	56,5 (25,25; 62,75) p<0,001 p ₃ <0,05	46,0 (44,0; 48,0) p<0,001 p ₄ >0,05	23 (18,25; 26,75) p<0,001 p ₅ <0,001
Лимфоциты	7,0 (6,0; 8,0)	8,0 (6,0; 9,0) p>0,05	24,0 (20,0; 27,5) p<0,001 p ₁ <0,001	24,0 (19,25; 28,0) p<0,001 p ₂ >0,05	21,0 (17,0; 24,0) p<0,001 p ₃ >0,05	12,0 (9,25; 15,75) p<0,001 p ₄ <0,001	10,0 (9,0; 11,0) p<0,001 p ₅ <0,001
Альвеолярные макрофаги	90,0 (88,0; 92,0)	90,0 (87,0; 91,0) p>0,05	8,0 (6,0; 9,75) p<0,001 p ₁ <0,001	4,0 (2,0; 9,0) p<0,001 p ₂ >0,05	10,5 (7,0; 48,75) p<0,001 p ₃ <0,001	37,5 (35,0; 40,75) p<0,001 p ₄ <0,001	54,0 (46,0; 59,75) p<0,001 p ₅ <0,001
Эозинофилы	0 (0; 1,0)	1,0 (0; 1,0) p>0,05	1,0 (0; 1,0) p>0,05 p ₁ >0,05	0 (0; 1,0) p>0,05 p ₂ >0,05	1,0 (0; 1,0) p>0,05 p ₃ >0,05	1,0 (0; 1,0) p>0,05 p ₄ >0,05	1,0 (0; 1,0) p>0,05 p ₅ >0,05
Эпителиальные клетки	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0) p>0,05	12,0 (10,0; 13,75) p<0,001 p ₁ <0,001	6,0 (3,0; 9,75) p<0,001 p ₂ <0,001	6,0 (4,0; 10,0) p<0,001 p ₃ <0,05	5,0 (3,0; 6,0) p<0,001 p ₄ >0,05	4,5 (3,0; 6,75) p<0,001 p ₅ >0,05

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8
<p>Примечания</p> <p>1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квантили</p> <p>2 p - показатель достоверности по сравнению с контролем</p> <p>3 p₁ - показатель достоверности по сравнению с данными группы сравнения</p> <p>4 p₂ - показатель достоверности по сравнению с 1-4-и сутками</p> <p>5 p₃ - показатель достоверности по сравнению с 7-и сутками</p> <p>6 p₄ - показатель достоверности по сравнению с 14-и сутками</p> <p>7 p₅ - показатель достоверности по сравнению с 21-и сутками</p>							

Исследование количества лимфоцитов в эндопульмональных цитограммах пациентов основной группы свидетельствовало об их увеличении на 1-4-е сутки посттравматического периода в среднем на 17,0 клеток по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и на 16,0 клеток относительно данных, полученных в группе сравнения ($p_1 < 0,001$). На 7-е и 14-е сутки после травмы достоверных изменений содержания лимфоцитов в эндопульмональных цитограммах обнаружено не было. На 21-е и 30-е сутки происходило уменьшение количества лимфоцитов в среднем на 9,0 ($p_4 < 0,001$) и 11,0 клеток ($p_5 < 0,001$) соответственно. Во все сроки наблюдения количество лимфоцитов достоверно превышало данные контроля.

Статистически значимых изменений количества лимфоцитов в эндопульмональных цитограммах пациентов группы сравнения относительно контрольного значения также выявлено не было.

Оценка количественных изменений альвеолярных макрофагов в эндопульмональных цитограммах пациентов основной группы указывала на значительное их уменьшение на 1-4-е сутки с момента получения травмы в среднем на 82,0 клетки относительно контроля ($p < 0,001$) и данных из группы сравнения ($p_1 < 0,001$). На 7-е сутки посттравматического периода достоверных изменений содержания исследуемых клеток не обнаруживали. Далее, на 14-е, 21-е и 30-е сутки фиксировали увеличение количества альвеолярных макрофагов 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 контрольного.

Достоверных различий содержания альвеолярных макрофагов в группе сравнения и контроле установлено не было.

Анализ содержания эозинофилов в эндопульмональных цитограммах пациентов всех исследуемых групп не выявил статистически достоверных различий.

Определение количества эпителиальных клеток в эндопульмональных цитограммах основной группы пациентов отражало их увеличение на 1-4-е сутки с момента травмы в среднем на 11,0 клеток относительно данных контроля ($p < 0,001$) и группы сравнения ($p_1 < 0,001$). Затем на 7-е сутки происходило уменьшение содержания изучаемых клеток в среднем на 6,0 штук по сравнению с предыдущим сроком ($p_2 < 0,001$). Остальные значения имели лишь тенденцию к уменьшению. Обращало внимание, что количество эпителиальных клеток в основной группе пациентов во все сроки наблюдения оставалось выше контрольного значения.

В группе сравнения достоверных различий содержания эпителиальных клеток в эндопульмональных цитограммах относительно контроля не выявлено.

Таким образом, патофизиологические механизмы локальной (легочной) воспалительной реакции при осложненных повреждениях шейного отдела позвоночника характеризуются изменением реактивности слизистой оболочки трахеобронхиального дерева на клеточном уровне. Отражением патогенетических механизмов гомеостаза в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга при развитии локальной (легочной) воспалительной реакции на клеточном уровне является увеличение в эндопульмональных цитограммах на 1-4-е – 7-е сутки количества нейтрофильных лейкоцитов; на 1-4-е – 14-е сутки – лимфоцитов и на 1-4-е сутки – эпителиальных клеток и уменьшение на 1-4-е – 7-е сутки альвеолярных макрофагов. Отражением саногенетических механизмов гомеостаза является уменьшение в эндопульмональных цитограммах на 14-е – 30-е сутки количества нейтрофильных лейкоцитов, на 21-е – 30-е сутки – лимфоцитов, на 7-е – 30-е сутки – эпителиальных клеток и увеличение на 14-е – 30-е сутки альвеолярных макрофагов.

4.2. Динамика иммунологических маркеров состояния альвеолярного эпителия при органной (легочной) воспалительной реакции

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

Изучение содержания в БАЛЖ муцинового антигена 3EG5 у пациентов основной группы свидетельствовало о статистически значимом пиковом увеличении последнего на 14-е сутки с момента получения травмы в 2,02 раза ($p_3 < 0,001$) с последующим снижением на 21-е сутки в 2,15раза ($p_4 < 0,001$) по сравнению с предыдущим сроком наблюдения (таблица 6).

В группе сравнения достоверных изменений содержания муцинового антигена 3EG5 относительно данных контроля выявлено не было.

Таблица 6 – Динамика содержания муцинового антигена 3EG5 в БАЛЖ в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга

Контроль, n=40	Неослож. травма, n=40	Осложненная травма шейного отдела позвоночника, n=40				
		Сутки				
		1-4-е	7-е	14-е	21-е	30-е
1	2	3	4	5	6	7
23,9 (20,81; 26,10)	22,78 (20,21; 25,09) p>0,05	22,54 (18,5; 26,61) p>0,05 p ₁ >0,05	22,92 (19,59; 25,27) p>0,05 p ₂ >0,05	48,46 (38,76; 61,89) p<0,001 p ₃ <0,001	22,46 (20,25; 24,53) p>0,05 p ₄ <0,001	22,54 (19,65; 24,10) p>0,05 p ₅ >0,05
Примечания						
1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили						
2 p - показатель достоверности по сравнению с контролем						
3 p ₁ - показатель достоверности по сравнению с данными группы сравнения						
4 p ₂ - показатель достоверности по сравнению с 1-4-и сутками						
5 p ₃ - показатель достоверности по сравнению с 7-и сутками						
6 p ₄ - показатель достоверности по сравнению с 14-и сутками						
7 p ₅ - показатель достоверности по сравнению с 21-и сутками						

Исследование концентрации сурфактантного белка D в БАЛЖ у пациентов основной группы демонстрировало постепенное ее увеличение по сравнению с контролем и предыдущими периодами исследования на 1-4-е, 7-е и 14-е сутки после получения травмы в 1,83 ($p_1 < 0,001$) – 1,69 раз ($p_3 < 0,001$). На 21-е и 30-е сутки посттравматического периода происходило уменьшение содержания исследуемого показателя в 1,28 ($p_4 < 0,001$) и 2,55 раза ($p_5 < 0,001$) соответственно.

Статистически значимых изменений содержания сурфактантного белка D в БАЛЖ в группе сравнения и контроле обнаружено не было.

Таблица 7 – Динамика содержания сурфактантного белка D в БАЛЖ в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга

Контроль, n=40	Неослож. травма, n=40	Осложненная травма шейного отдела позвоночника, n=40				
		Сутки				
		1-4-е	7-е	14-е	21-е	30-е
1	2	3	4	5	6	7
7,77 (6,78; 8,89)	8,31 (7,25; 8,98) $p > 0,05$	14,29 (12,43; 16,73) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	15,84 (12,783; 20,67) $p < 0,001$ $p_2 < 0,05$	26,82 (17,34; 40,47) $p < 0,001$ $p_3 < 0,001$	20,93 (15,88; 25,74) $p < 0,001$ $p_4 < 0,01$	8,19 (6,47; 9,85) $p > 0,05$ $p_5 < 0,001$
Примечания						
1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили						
2 p - показатель достоверности по сравнению с контролем						
3 p_1 - показатель достоверности по сравнению с данными группы сравнения						
4 p_2 - показатель достоверности по сравнению с 1-4-и сутками						
5 p_3 - показатель достоверности по сравнению с 7-и сутками						
6 p_4 - показатель достоверности по сравнению с 14-и сутками						
7 p_5 - показатель достоверности по сравнению с 21-и сутками						

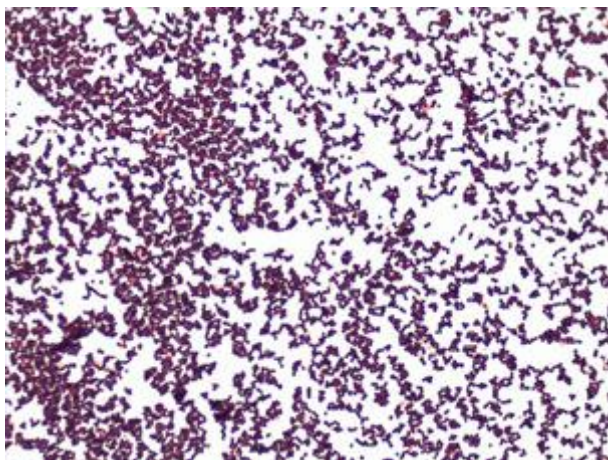
Таким образом, локальная (легочная) воспалительная реакция в посттравматическом периоде характеризовалась динамическими изменениями содержания иммунологических маркеров состояния альвеолярного эпителия в БАЛЖ в виде пикового подъема содержания муцинового антигена 3EG5 на 14-е сутки и пологого монофазного повышения концентрации сурфактантного белка

Д с 1-4-х по 14-е сутки и последующего снижения до контрольных значений к 30-м суткам.

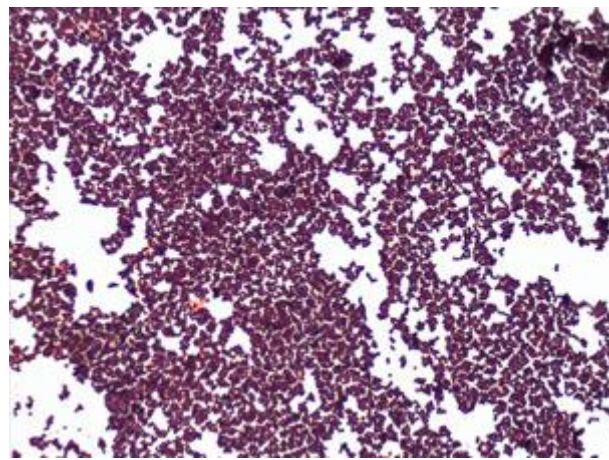
4.3. Микробиологическая характеристика органной (легочной) воспалительной реакции

Локальная (легочная) воспалительная реакция в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга сопровождалась активацией собственной условно-патогенной микрофлоры. Наиболее распространенными и этиологически значимыми возбудителями инфекционно-воспалительных осложнений в трахеобронхиальном дереве явились клинические штаммы *St.aureus*, *Ps.aeruginosa* и *C.albicans*. В условиях *in vitro* нами были оценены способность указанных клинических штаммов к пленкообразованию и интенсивность роста биопленки. На рисунках 1-3 приведены данные микроскопии в светлом поле, демонстрирующие присутствие микроорганизмов во фрагментах биопленки, образующейся на абиотической поверхности покровного стекла.

Факт пленкообразования референсными и клиническими штаммами оценивали также с помощью получения АСМ – изображений образцов, полученных из лунок микропланшетов (рисунки 4-6).



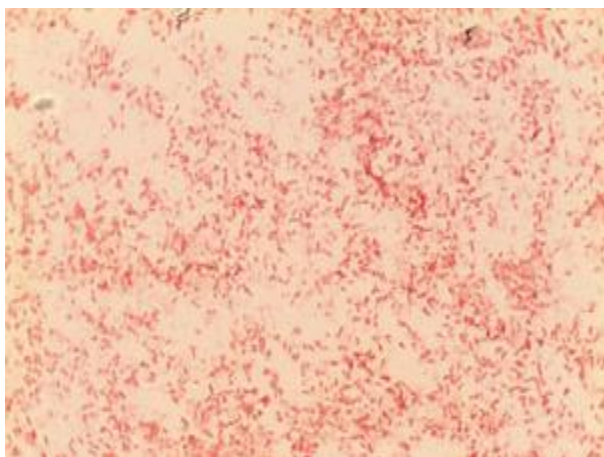
1.1. Референсные штаммы



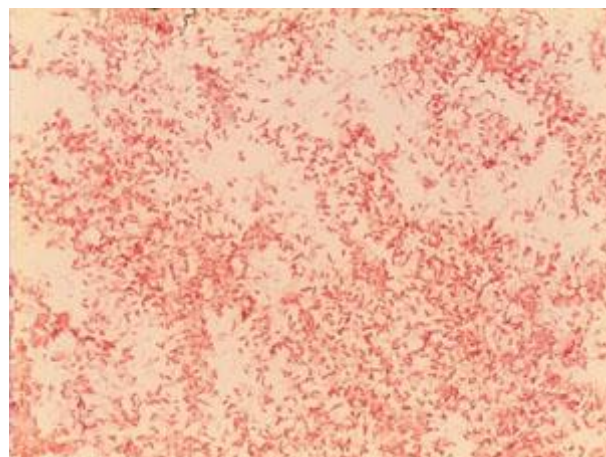
1.2. Клинические штаммы

St.aureus - грамположительные, правильной геометрической формы шаровидные клетки диаметром 0,5-1,5 мкм, располагающиеся в виде «гроздьев»

Рисунок 1 – Микрофотография. Микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. Препарат. Окраска по Граму. ув. Об. 40×



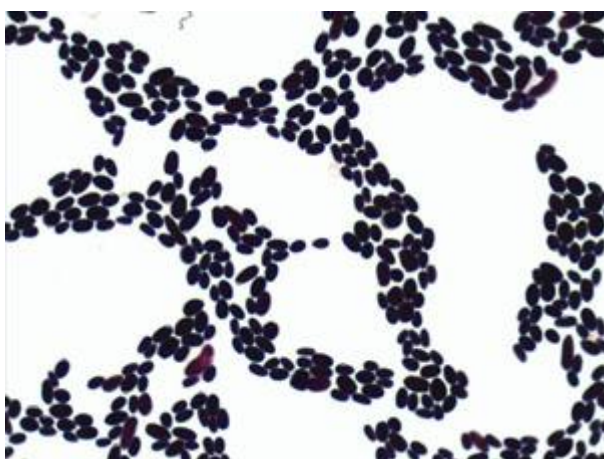
2.1. Референсные штаммы



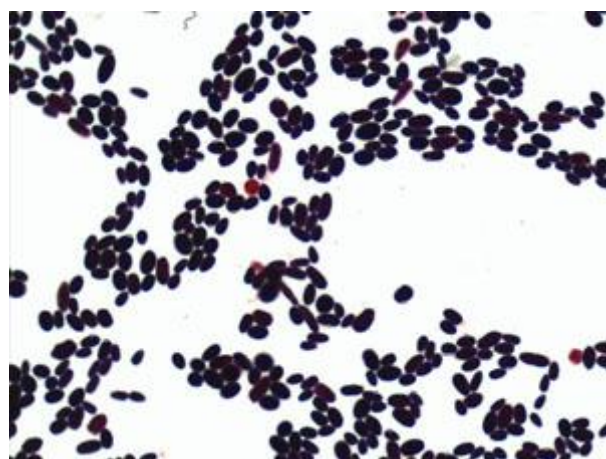
2.2. Клинические штаммы

Ps.aeruginosa – грамотрицательная прямая или слегка изогнутая палочка с закругленными концами размером 0,5-3 мкм, располагается одиночно, парами или «цепочками».

Рисунок 2 – Микрофотография. Микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. Препарат. Окраска по Граму. ув. Об. 40×



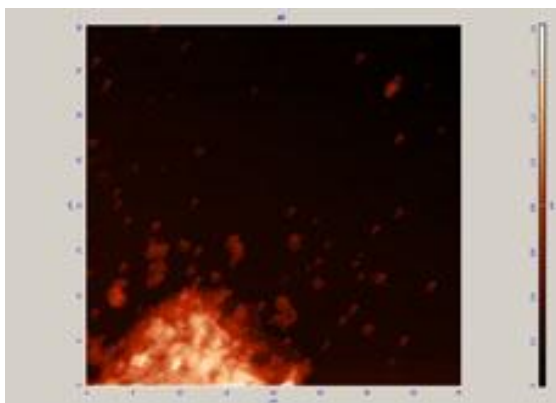
3.1. Референсные штаммы



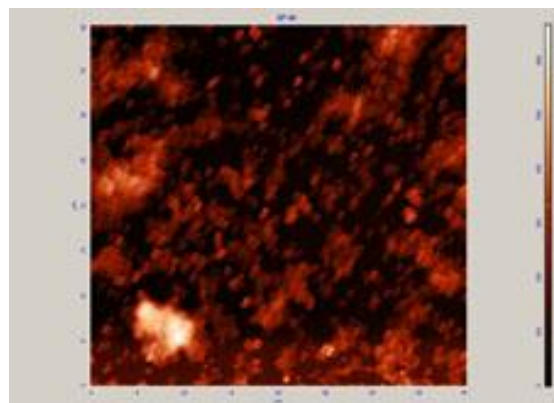
3.2. Клинические штаммы

C. albicans – овальные или почти круглые дрожжевые почкующиеся клетки с хорошо заметными вакуолями с небольшими ядрами, псевдомицелий

Рисунок 3 – Микрофотография. Микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. Препарат. Окраска по Граму. ув. Об. 40×



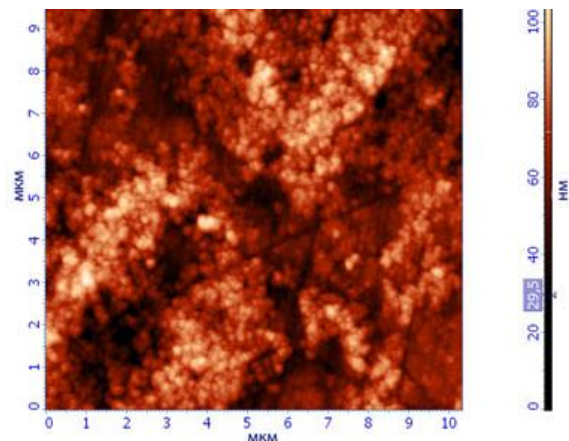
4.1. Референсные штаммы



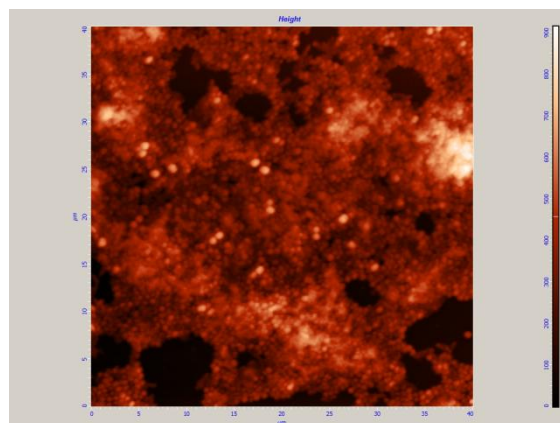
4.2. Клинические штаммы

St. aureus – область сканирования содержит множество шаровидных клеток размером $0,5 \times 1,5$ мкм

Рисунок 4 – АСМ-изображение. Атомно-силовая микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. Препарат. Области сканирования 40×40 мкм.



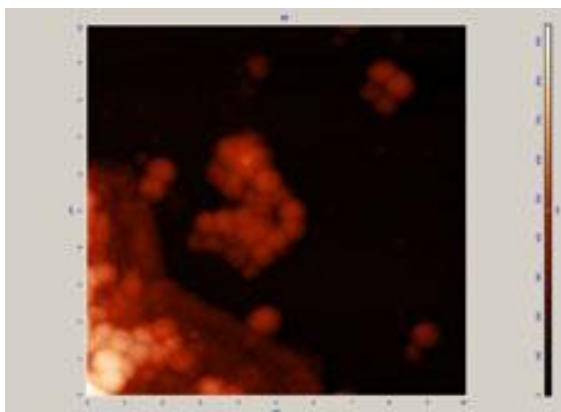
5.1. Референсные штаммы



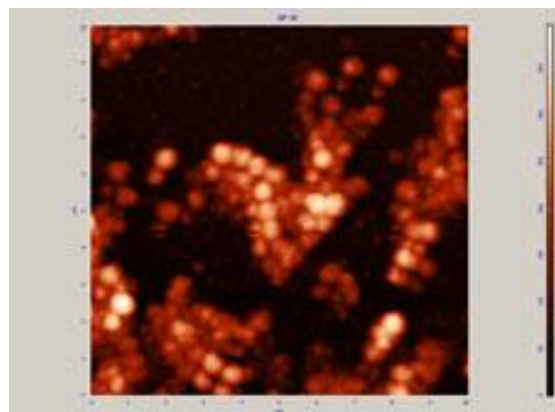
5.2. Клинические штаммы

Ps. aeruginosa - область сканирования содержит прямые или изогнутые палочки размером $0,5-3$ мкм.

Рисунок 5 – АСМ-изображение. Атомно-силовая микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. Препарат. Области сканирования 40×40 мкм.



6.1. Референсные штаммы



6.2. Клинические штаммы

C. albicans – область сканирования содержит овальные или почти круглые почкующиеся клетки

Рисунок 6 – АСМ-изображение. Атомно-силовая микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. Препарат. Области сканирования 40×40 мкм.

При изучении интенсивности пленкообразования в полистирольных плоскодонных микропланшетах для культивирования среди референсных штаммов *St.aureus* был отмечен статистически значимый прирост микробной биомассы на 1-е сутки в 3,65 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$) и на 3-и сутки - в 2,53 раза ($p_2 < 0,05$) по сравнению с предыдущим сроком. На 4-е сутки фиксировали угнетение роста биопленки в 5,06 раз ($p_3 < 0,01$) по сравнению с предыдущим периодом наблюдения. Следует отметить, что значения, полученные во все периоды исследования, достоверно превышали контрольное ($p < 0,05$) (таблица 8).

Изучение интенсивности образования биопленки клиническими штаммами *St.aureus* также достоверно 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 3-и сутки – в 2,61 раза ($p_2 < 0,001$) по сравнению с предыдущими. Затем 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 также превышали контрольное значение (таблица 8).

Таблица 8 – Динамика величин связывания кристаллического фиолетового микробными биопленками, образованными референсными и клиническими штаммами *St.aureus*

Наименование штамма	Динамика величин связывания кристаллического фиолетового микробными биопленками, ед. ОП				
	Контроль	Сутки			
		1-е	2-е	3-и	4-е
1	2	3	4	5	6
Референсные, n=5	0,038 (0,037; 0,039)	0,139 (0,125; 0,153) p<0,05	0,210 (0,160; 0,260) p<0,05 p ₁ >0,05	0,532±0,239 (0,293; 0,771) p<0,001 p ₂ <0,05	0,105 (0,099; 0,111) p<0,01 p ₃ <0,05
Клинические, n=15	0,038 (0,037; 0,039)	0,234 (0,211; 0,257) p<0,05	0,454 (0,413; 0,495) p<0,01 p ₁ <0,001	1,189±0,105 p<0,001 p ₂ <0,001	0,373 (0,348; 0,398) p<0,001 p ₃ <0,001
Примечания					
1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили					
2 p – по сравнению с контролем					
3 p ₁ – по сравнению с 1-ми сутками					
4 p ₂ – по сравнению с 2-ми сутками					
5 p ₃ – по сравнению с 3-ми сутками					

Изучение динамики роста биопленки, образуемой референсными штаммами *Ps.aeruginosa*, свидетельствовало об увеличении ее роста на 1-е сутки в 8,97 раз по сравнению с контролем (p<0,05) и на 3-и сутки – в 15,02 раз по сравнению с предыдущими (p₂<0,001). На 4-е сутки культивирования отмечали угнетение роста биопленки в 5,85 раз по сравнению с предыдущим периодом (p₃<0,01) (таблица 9).

Интенсивность пленкообразования среди клинических штаммов *Ps.aeruginosa* была менее выраженной. Так, на 1-е сутки культивирования отмечалось увеличение прироста биомассы в 9,55 раз по сравнению с контролем (p<0,05) и на 3-и сутки – в 2,28 раза (p₂<0,001) по сравнению с 2-ми. Затем к 4-м суткам культивирования фиксировали угнетение роста биопленки в 2,12 раза по сравнению с предыдущим сроком (p₃<0,001) (таблица 9).

Таблица 9 – Динамика величин связывания кристаллического фиолетового микробными биопленками, образованными референсными и клиническими штаммами *Ps.aeruginosa*

Наименование штамма	Динамика величин связывания кристаллического фиолетового микробными биопленками, ед. ОП				
	Контроль	Сутки			
		1-е	2-е	3-и	4-е
1	2	3	4	5	6
Референсные, n=5	0,038 (0,037; 0,039)	0,341 (0,056; 0,626) p<0,05	0,102 (0,083; 0,121) p>0,05 p ₁ >0,05	1,533 (1,180; 1,886) p<0,001 p ₂ <0,001	0,262 (0,055; 0,469) p<0,001 p ₃ <0,01
Клинические, n=15	0,038 (0,037; 0,039)	0,363±0,055 (0,308; 0,418) p<0,05	0,338 (0,283; 0,393) p>0,05 p ₁ >0,05	0,772 (0,696; 0,848) p<0,05 p ₂ <0,001	0,364 (0,338; 0,390) p<0,05 p ₃ <0,001
Примечания					
1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили					
2 p – по сравнению с контролем					
3 p ₁ – по сравнению с 1-ми сутками					
4 p ₂ – по сравнению с 2-ми сутками					
5 p ₃ – по сравнению с 3-ми сутками					

При культивировании биопленки, образованной референсными штаммами *C.albicans* отмечали последовательное увеличение абсолютных значений прироста микробной биопленки, которые становились статистически достоверными лишь к 4-м суткам культивирования ($p_3 < 0,05$). К 5-м суткам фиксировали лишь появление тенденции к уменьшению абсолютных значений исследуемого показателя, превышающих, однако, контрольное в 31,4 раз ($p > 0,05$) (таблица 10).

При культивировании биопленки, образованной клиническими штаммами *C.albicans* обнаруживали увеличение показателя роста микробной биопленки на 3-и сутки в 4,36 раза ($p_2 < 0,05$) и 4-е сутки – в 1,52 раз ($p_3 < 0,05$) по сравнению с предыдущими. На 5-е сутки культивирования выявляли угнетение роста

био пленки 1,75 раз по сравнению с предыдущим периодом ($p_4 < 0,05$) (таблица 10).

Таблица 10 – Динамика величин связывания кристаллического фиолетового микробными био пленками, образованными референсными и клиническими штаммами *C.albicans*

Наименование штамма	Динамика величин связывания кристаллического фиолетового микробными био пленками, ед. ОП					
	Контроль	Сутки				
		1-е	2-е	3-и	4-е	5-е
1	2	3	4	5	6	7
Референсные, n=5	0,038 (0,037; 0,039)	0,045 (0,042; 0,048) p>0,05	0,242 (0,174; 0,310) p<0,05 p ₁ >0,05	1,469 (1,237; 1,701) p<0,05 p ₂ >0,05	2,248 (1,965; 2,531) p<0,05 p ₃ <0,05	1,194 (1,128; 1,260) p<0,05 p ₄ >0,05
Клинические, n=10	0,038 (0,037; 0,039)	0,072 (0,064; 0,080) p>0,05	0,361 (0,319; 0,403) p<0,05 p ₁ >0,05	1,577 (1,216; 1,936) p<0,05 p ₂ <0,05	2,411 (2,198; 2,624) p<0,05 p ₃ <0,05	1,375 (1,256; 1,494) p<0,05 p ₄ <0,05

Примечания
 1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили
 2 p – по сравнению с контролем
 3 p₁ – по сравнению с 1-ми сутками
 4 p₂ – по сравнению с 2-ми сутками
 5 p₃ – по сравнению с 3-ми сутками
 6 p₄ – по сравнению с 4-ми сутками

Таким образом, процесс пленкообразования у изученных штаммов микроорганизмов характеризовался последовательными фазами увеличения и угнетения роста био пленки. Образование последней клиническими штаммами *St.aureus* и *Ps.aeruginosa* характеризовалось увеличением биомассы на 1-е и 3-и сутки культивирования с последующим угнетением ее роста. Образование микробной био пленки клиническими штаммами *C.albicans* также имело

двухфазный характер, однако фаза роста биомассы характеризовалась пролонгацией до 4-х суток культивирования.

ГЛАВА 5. СОСТОЯНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ЗВЕНЬЕВ СИНДРОМА СМЕШАННОГО АНТАГОНИСТИЧЕСКОГО ОТВЕТА В ОСТРОМ И РАННЕМ ПЕРИОДАХ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

5.1. Мониторинг показателей цитокинового профиля при повреждениях шейного отдела позвоночника

Развитие синдрома смешанного антагонистического ответа при повреждениях шейного отдела позвоночника характеризовалось динамическими изменениями содержания про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови обследуемых пациентов из группы сравнения и основной группы.

У пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника динамические изменения содержания провоспалительных цитокинов характеризовались некоторыми особенностями (таблица 11).

Так, содержание TNF_{α} 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 исследуемого показателя: 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 ($p_4 < 0,001$). При этом, следует отметить, что концентрация TNF_{α} в сыворотке крови во все сроки наблюдения была выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$).

Концентрация $IL-1_{\beta}$ на 1-4-е сутки после травмы увеличивалась в 4,80 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Затем происходило снижение содержания в сыворотке крови исследуемого показателя по сравнению с каждым предыдущими сроками: 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 $IL-1\beta$ во все сроки наблюдения также достоверно превышали контрольное ($p < 0,001$).

Таблица 11 – Динамика цитокинового профиля у пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

Показатель, ед. изм.	Контроль, n=40	Неосложненная травма шейного отдела позвоночника, n=40				
		Сроки наблюдения (сутки)				
		1-4	7	14	21	30
1	2	3	4	5	6	7
$TNF\alpha$, пг/мл	1,49 (1,28; 1,74)	12,67 (11,45; 13,93) $p < 0,001$	7,89 (7,02; 8,85) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	5,43 (4,97; 5,89) $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,31 (2,94; 3,91) $p < 0,001$ $p_3 < 0,001$	2,59 (2,22; 2,99) $p < 0,001$ $p_4 < 0,001$
$IL-1\beta$, пг/мл	5,57 (4,86; 6,22)	26,78 (25,66; 28,65) $p < 0,001$	16,89 (15,70; 17,84) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	11,28 (10,26; 12,64) $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	6,67 (5,80; 7,96) $p < 0,001$ $p_3 < 0,001$	3,43 (2,69; 4,19) $p < 0,001$ $p_4 < 0,001$
$IL-6$, пг/мл	1,56 (1,51; 1,58)	17,67 (16,89; 18,91) $p < 0,001$	14,34 (13,09; 15,77) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	10,66 (9,09; 12,20) $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	6,83 (5,96; 7,65) $p < 0,001$ $p_3 < 0,001$	4,18 (3,29; 5,14) $p < 0,001$ $p_4 < 0,001$
$IL-4$, пг/мл	1,92 (1,79; 1,99)	3,56 (3,26; 3,88) $p < 0,001$	3,65 (3,44; 3,87) $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	3,67 (3,44; 3,78) $p < 0,001$ $p_2 > 0,05$	5,23 (4,61; 6,69) $p < 0,001$ $p_3 < 0,001$	7,29 (6,66; 8,11) $p < 0,001$ $p_4 < 0,001$
$IL-10$, пг/мл	19,01 (17,36; 20,45)	40,02 (37,89; 43,23) $p < 0,001$	38,90 (36,91; 42,92) $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	38,56 (36,77; 41,03) $p < 0,001$ $p_2 > 0,05$	40,55 (38,89; 43,56) $p < 0,001$ $p_3 > 0,05$	39,88 (37,74; 43,19) $p < 0,001$ $p_4 > 0,05$

Примечания

1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили

2 p - показатель достоверности по сравнению с контролем

3 p_1 - показатель достоверности по сравнению с 1-4-и сутками

4 p_2 - показатель достоверности по сравнению с 7-и сутками

5 p_3 - показатель достоверности по сравнению с 14-и сутками

6 p_4 - показатель достоверности по сравнению с 21-и сутками

Уровень $IL-6$ в сыворотке крови на 1-4-е сутки увеличивался в 11,32 раз по сравнению с контролем ($p < 0,001$). В течение последующих сроков наблюдения по сравнению с каждым из предыдущих происходило уменьшение

содержания исследуемого параметра: 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 в сыворотке крови превышали контрольные ($p < 0,001$).

Таким образом, изменения профиля провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника характеризовались повышением их содержания на 1-4-е сутки посттравматического периода и последующим пологим снижением кривой концентраций вплоть до 30-х суток наблюдения.

Изменения содержания противовоспалительных цитокинов у пациентов группы сравнения также имели определенные особенности.

Так, увеличение содержания IL-4 в сыворотке крови 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. Следует также отметить, что во все периоды наблюдения концентрация IL-4 в сыворотке крови превышала контрольный показатель.

Уровень IL-10 в сыворотке крови 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 были выше контрольных.

Таким образом, динамика содержания противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника характеризовалось увеличением концентраций IL-4 на 1-4-е и 21-30-е сутки посттравматического периода, а также увеличением IL-10 на 1-4-е сутки с момента травмы с последующим стабильно высоким его содержанием в остальные периоды наблюдения.

У пациентов основной группы динамические изменения содержания провоспалительных цитокинов также имели определенные различия (таблица 12).

Концентрация TNF_α в сыворотке крови 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 ($p_2 < 0,001$). Уменьшение содержания исследуемого показателя фиксировали на 7-е и 21-30-е сутки после получения травмы, соответственно, в 1,86 ($p_1 < 0,001$), 3,89 ($p_3 < 0,001$) и 1,58 раз ($p_4 < 0,001$). Обращало на себя внимание, что 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 после получения травмы, соответственно, в 5,72 ($p < 0,001$) и 1,27 раз ($p_2 < 0,001$). На 7-е и 21-е сутки концентрация изучаемого показателя снижалась, соответственно в 2,10 ($p_1 < 0,001$) и 4,17 раза ($p_3 < 0,001$) и достигала к 30-м суткам после травмы значений, ниже контрольных ($p < 0,001$).

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 предыдущими. На 7-е, 21-е и 30-е сутки отмечали уменьшение концентрации IL-6 в 1,35 ($p_1 < 0,001$), 4,60 ($p_3 < 0,001$) и 3,13 раза ($p_4 < 0,001$) соответственно.

Таким образом, изменения профиля провоспалительных цитокинов у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника характеризовались увеличением концентраций TNF_α , IL-1_β и IL-6 на 1-4-е и 14-е сутки посттравматического периода. При этом, для IL-1_β более выраженной была первая фаза увеличения концентрации на 1-4-е сутки, а для IL-6 – вторая фаза – на 14-е сутки после получения травмы.

Изменения содержания противовоспалительных цитокинов у пациентов основной группы также имели определенные отличительные черты.

Так, концентрация IL-4 в сыворотке крови увеличивалась на 1-4-е сутки с момента травмы в 1,92 раз по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и 21-е и 30-е сутки – в 1,92 ($p_3 < 0,001$) и 1,02 раз ($p_4 < 0,001$) соответственно по сравнению с

предыдущими сутками. Снижение концентраций изучаемого показателя в сыворотке крови происходило на 7-е и 14-е сутки посттравматического периода в 1,28 ($p_1 < 0,001$) и 1,12 раз ($p_2 < 0,001$). Значения концентраций IL-4 превышали контрольное во все сроки исследования.

Таблица 12 – Динамика цитокинового профиля у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

Показатель, ед. изм.	Контроль, n=40	Осложненная травма шейного отдела позвоночника, n=40				
		Сроки наблюдения (сутки)				
		1-4	7	14	21	30
1	2	3	4	5	6	7
TNF α , пг/мл	1,49 (1,28; 1,74)	13,48 (12,18; 15,07) $p < 0,001$	7,24 (6,92; 7,89) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	11,34 (10,54; 12,45) $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,91 (2,66; 3,10) $p < 0,001$ $p_3 < 0,001$	1,84 (1,73; 1,98) $p < 0,001$ $p_4 < 0,001$
IL-1 β , пг/мл	5,57 (4,86; 6,22)	31,89 (26,42; 35,22) $p < 0,001$	15,16 (14,11; 15,73) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	19,34 (17,89; 20,22) $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	4,63 (4,21; 5,02) $p < 0,001$ $p_3 < 0,001$	4,38 (4,07; 4,95) $p < 0,001$ $p_4 > 0,05$
IL-6, пг/мл	1,56 (1,51; 1,58)	19,42 (18,45; 20,79) $p < 0,001$	14,35 (13,46; 15,02) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	26,46 (25,18; 27,55) $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	5,74 (5,26; 6,01) $p < 0,001$ $p_3 < 0,001$	1,83 (1,75; 1,96) $p < 0,001$ $p_4 < 0,001$
IL-4, пг/мл	1,92 (1,79; 1,99)	3,69 (3,35; 3,96) $p < 0,001$	2,87 (2,68; 3,06) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	2,55 (2,34; 2,74) $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	4,92 (4,64; 5,02) $p < 0,001$ $p_3 < 0,001$	5,02 (4,88; 5,21) $p < 0,001$ $p_4 < 0,01$
IL-10, пг/мл	19,01 (17,36; 20,45)	98,63 (94,16; 102,33) $p < 0,001$	63,15 (61,04; 66,62) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	25,84 (23,43; 27,44) $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	39,60 (37,75; 40,77) $p < 0,001$ $p_3 < 0,001$	47,37 (43,57; 49,30) $p < 0,001$ $p_4 < 0,001$

Примечания

1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили

2 p - показатель достоверности по сравнению с контролем

3 p₁ - показатель достоверности по сравнению с 1-4-и сутками

4 p₂ - показатель достоверности по сравнению с 7-и сутками

5 p₃ - показатель достоверности по сравнению с 14-и сутками

6 p₄ - показатель достоверности по сравнению с 21-и сутками

Уровень IL-10 превышал контрольное значение на 1-4-е сутки после травмы в 5,18 раз ($p < 0,001$) и значения предыдущих периодов наблюдения на 21-е сутки в 1,53 ($p_3 < 0,001$) и 30-е сутки – в 1,19 раз ($p_4 < 0,001$). На 7-е и 14-е сутки обнаруживали снижение исследуемого параметра в 1,56 ($p_1 < 0,001$) и 1,53 раз ($p_2 < 0,001$) соответственно.

Таким образом, изменения профиля противовоспалительных цитокинов в основной группе характеризовались повышением концентраций IL-4 и IL-10 на 1-4-е и 21-30-е сутки с момента получения травмы.

5.2. Динамика содержания иммуноглобулинов у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника

Изменения содержания уровней иммуноглобулинов классов А, М, G у пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника характеризовались следующими особенностями (таблица 13).

Концентрация IgA во все сроки исследования постепенно уменьшалась, к 30-м суткам - в 3,78 раза относительно контрольных значений ($p < 0,001$).

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 ($p < 0,001$).

Таким образом, изменения иммунограммы пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника характеризовались прогрессирующей гипогаммаглобулинемией, проявляющейся во все сроки наблюдения депрессией иммуноглобулинов классов А и G. По классу IgA наиболее выраженное угнетение развивалось к 30-м суткам посттравматического периода, по классу IgG – на 1-4-е сутки. Иммуный ответ со стороны IgM характеризовался отсутствием какой-либо реактивности.

Таблица 13 – Динамика содержания иммуноглобулинов классов А, М, G у пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

Показатель, ед. изм.	Контроль, n=40	Неосложненная травма шейного отдела позвоночника, n=40				
		Сроки наблюдения (сутки)				
		1-4	7	14	21	30
1	2	3	4	5	6	7
IgA, мг/мл	3,71 (3,19; 4,00)	2,11 (1,84; 2,95) p<0,001	1,91 (1,74; 2,11) p<0,001 p ₁ <0,05	1,48 (1,39; 1,91) p<0,001 p ₂ <0,001	1,37 (1,30; 1,44) p<0,001 p ₃ <0,001	0,98 (0,79; 1,26) p<0,001 p ₄ <0,001
IgM, мг/мл	1,23 (0,96; 1,56)	1,33 (1,23; 1,42) p>0,05	1,32 (1,25; 1,39) p>0,05 p ₁ >0,05	1,35 (1,22; 1,40) p>0,05 p ₂ >0,05	1,30 (1,23; 1,43) p>0,05 p ₃ >0,05	1,31 (1,23; 1,42) p>0,05 p ₄ >0,05
IgG, мг/мл	10,49 (9,47; 12,35)	3,67 (2,94; 4,28) p<0,001	5,83 (4,98; 6,65) p<0,001 p ₁ <0,001	5,54 (5,30; 5,87) p<0,001 p ₂ >0,05	6,21 (5,60; 6,93) p<0,001 p ₃ <0,001	5,67 (4,94; 6,78) p<0,01 p ₄ >0,05
Примечания						
1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили						
2 p - показатель достоверности по сравнению с контролем						
3 p ₁ - показатель достоверности по сравнению с 1-4-и сутками						
4 p ₂ - показатель достоверности по сравнению с 7-и сутками						
5 p ₃ - показатель достоверности по сравнению с 14-и сутками						
6 p ₄ - показатель достоверности по сравнению с 21-и сутками						

Динамика содержания уровней иммуноглобулинов классов А, М, G у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника не имела каких-либо дополнительных различий по сравнению с уровнями этих же иммуноглобулинов в группе больных с неосложненными повреждениями (таблица 14).

Так, отмечали прогрессирующее 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), достоверных различий содержания исследуемого показателя выявлено не было (p>0,05).

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 ($p < 0,001$).

Таблица 14 – Динамика содержания иммуноглобулинов классов А, М, G у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

Показатель, ед. изм.	Контроль, n=40	Осложненная травма шейного отдела позвоночника, n=40				
		Сроки наблюдения (сутки)				
		1-4	7	14	21	30
1	2	3	4	5	6	7
IgA, мг/мл	3,71 (3,19; 4,00)	2,39 (1,70; 2,88) $p < 0,001$	2,23 (1,94; 3,12) $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	3,06 (2,97; 3,24) $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,83 (0,55; 1,07) $p < 0,001$ $p_3 < 0,001$	0,68 (0,45; 0,94) $p < 0,001$ $p_4 > 0,05$
IgM, мг/мл	1,23 (0,96; 1,56)	0,20 (0,16; 0,24) $p < 0,001$	0,19 (0,18; 0,22) $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	0,20 (0,19; 0,23) $p < 0,001$ $p_2 > 0,05$	0,23 (0,20; 0,25) $p < 0,001$ $p_3 > 0,05$	0,23 (0,18; 0,26) $p < 0,001$ $p_4 > 0,05$
IgG, мг/мл	10,49 (9,47; 12,35)	3,61 (2,94; 4,24) $p < 0,001$	6,98 (5,85; 8,41) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	1,51 (1,04; 1,78) $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,92 (3,49; 4,80) $p < 0,001$ $p_3 < 0,001$	6,73 (5,35; 7,89) $p < 0,001$ $p_4 < 0,001$
Примечания						
1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили						
2 p - показатель достоверности по сравнению с контролем						
3 p ₁ - показатель достоверности по сравнению с 1-4-и сутками						
4 p ₂ - показатель достоверности по сравнению с 7-и сутками						
5 p ₃ - показатель достоверности по сравнению с 14-и сутками						
6 p ₄ - показатель достоверности по сравнению с 21-и сутками						

Таким образом, изменения иммунограммы пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника во все сроки наблюдения характеризовались прогрессирующей гипогаммаглобулинемией, сопровождающейся депрессией иммуноглобулинов: IgA – на 30-е сутки посттравматического периода, IgG – на 14-е сутки. Иммуный ответ со стороны IgM отсутствовал.

5.3. Некоторые показатели перекисно-антиоксидантного баланса при повреждениях шейного отдела позвоночника

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

Исследование процессов перекисного окисления липидов у пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника свидетельствовало о повышении содержания МДА на 1-4-е сутки с момента травмы 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 ($p_4 < 0,001$) по сравнению с предыдущими контрольными точками (таблица 15).

Исследование маркеров системы антиоксидантной защиты в группе сравнения характеризовалось динамическими изменениями содержания ЦП и Cu, Zn-SOD.

Так, концентрация ЦП увеличивалась на 1-4-е сутки с момента травмы в 2,04 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$). На 7-е сутки фиксировали уменьшение содержания исследуемого показателя в 1,44 раз по сравнению с предыдущим сроком ($p_1 < 0,001$). Статистически значимых различий содержания ЦП в остальные периоды наблюдения обнаружено не было. Однако, все полученные данные превышали контрольное значение ($p < 0,001$) (таблица 15).

Содержание Cu, Zn-SOD в сыворотке крови также увеличивалось на 1-4-е сутки с момента травмы в 6,69 раз по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Затем возникало уменьшение концентрации исследуемого параметра 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 ($p_4 < 0,001$) (таблица 15).

Таким образом, в группе больных с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника на 1-4-е сутки с момента получения травмы

происходило повышение содержания МДА, ЦП и Cu, Zn-SOD в сыворотке крови. После этого возникало постепенное уменьшение концентраций изучаемых показателей в остальные периоды наблюдения.

Таблица 15 – Динамика показателей перекисно-антиоксидантного баланса у пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

Показатель, ед. изм.	Контроль, n=40	Неосложненная травма шейного отдела позвоночника, n=40				
		Сроки наблюдения (сутки)				
		1-4	7	14	21	30
1	2	3	4	5	6	7
МДА, мкмоль/л	1,06 (0,87; 1,32)	8,70 (8,38; 8,93) p<0,001	5,66 (5,33; 5,91) p<0,001 p ₁ <0,001	4,61 (4,33; 4,87) p<0,001 p ₂ <0,001	1,50 (1,36; 1,65) p<0,001 p ₃ <0,001	1,22 (0,99; 1,33) p<0,001 p ₄ <0,001
ЦП, мг/дл	24,0 (23,0; 25,0)	49,0 (47,0;51,0) p<0,001	34,0 (31,0;36,0) p<0,001 p ₁ <0,001	31,0 (30,0; 32,0) p<0,001 p ₂ >0,05	32,0 (30,0; 34,0) p<0,001 p ₃ >0,05	30,0 (28,0; 31,0) p<0,001 p ₄ >0,05
Cu, Zn- SOD, нг/мл	36,5 (32,2; 39,6)	244,5 (204,4; 345,05) p<0,001	146,27 (140,91; 175,48) p<0,001 p ₁ <0,001	98,44 (88,73; 104,0) p<0,001 p ₂ <0,001	72,78 (67,9; 76,37) p<0,001 p ₃ <0,001	32,94 (29,48; 37,45) p>0,05 p ₄ <0,001
Примечания						
1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили						
2 p - показатель достоверности по сравнению с контролем						
3 p ₁ - показатель достоверности по сравнению с 1-4-и сутками						
4 p ₂ - показатель достоверности по сравнению с 7-и сутками						
5 p ₃ - показатель достоверности по сравнению с 14-и сутками						
6 p ₄ - показатель достоверности по сравнению с 21-и сутками						

Исследование процессов перекисного окисления липидов у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника свидетельствовало о постепенном повышении содержания в биологических образцах МДА, достигающем 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 (p₃<0,001) и 30-е сутки – в 3,32 раз (p₄<0,001) соответственно. Во

все сроки исследования значения МДА достоверно превышали контрольный показатель ($p < 0,001$) (таблица 16).

Таблица 16 – Динамика показателей перекисно-антиоксидантного баланса у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

Показатель, ед. изм.	Контроль, n=40	Осложненная травма шейного отдела позвоночника, n=40				
		Сроки наблюдения (сутки)				
		1-4	7	14	21	30
1	2	3	4	5	6	7
МДА, мкмоль/л	1,06 (0,87; 1,32)	5,70 (5,41; 5,97) $p < 0,001$	5,77 (5,49; 5,99) $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	8,97 (8,86; 9,07) $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	4,86 (4,75; 4,99) $p < 0,001$ $p_3 < 0,001$	1,46 (1,33; 1,57) $p < 0,001$ $p_4 < 0,001$
ЦП, мг/дл	24,0 (23,0; 25,0)	34,5 (32,0; 36,0) $p < 0,001$	34,0 (32,0; 35,0) $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	47,0 (44,25; 52,75) $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	40,0 (38,0; 44,0) $p < 0,001$ $p_3 < 0,01$	35,0 (31,0; 38,0) $p < 0,001$ $p_4 < 0,01$
Cu, Zn- SOD, нг/мл	36,5 (32,2; 39,6)	342,52 (256,65; 400,75) $p < 0,001$	98,77 (94,79; 100,93) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	165,63 (145,73; 176,54) $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	75,37 (69,56; 78,53) $p < 0,001$ $p_3 < 0,001$	35,21 (25,72; 39,29) $p > 0,05$ $p_4 < 0,001$
Примечания						
1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили						
2 p - показатель достоверности по сравнению с контролем						
3 p_1 - показатель достоверности по сравнению с 1-4-и сутками						
4 p_2 - показатель достоверности по сравнению с 7-и сутками						
5 p_3 - показатель достоверности по сравнению с 14-и сутками						
6 p_4 - показатель достоверности по сравнению с 21-и сутками						

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 просиходило уменьшение содержания изучаемого маркера по сравнению с предыдущими сроками в 1,17 ($p_3 < 0,01$) и 1,14 ($p_4 < 0,01$) раз соответственно. Все значения концентраций ЦП также превышали контрольное ($p < 0,001$) (таблица 16).

Увеличение содержания Cu, Zn-SOD также развивалось на 1-4-е сутки с момента травмы в 9,38 раз по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и 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 предыдущими сроками наблюдения (таблица 16).

Таким образом, у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника в посттравматическом периоде происходило постепенное повышение содержания МДА на 14-е сутки, а также повышение ЦП и Cu, Zn-SOD на 1-4-е и 14-е сутки.

5.4. Состояние компонентов гемостатического звена гомеостаза при повреждениях шейного отдела позвоночника

Реакция коагуляционного звена системы гемостаза, развивающаяся в рамках синдрома смешанного антагонистического ответа у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника, характеризовалась хронометрическими изменениями отдельных показателей коагулограммы.

У пациентов группы сравнения происходило увеличение АЧТВ на 7-е сутки в 1,46 раз по сравнению с предыдущим сроком ($p_1 < 0,001$) с последующим снижением на 14-е сутки в 1,20 раз ($p_2 < 0,001$). В остальные периоды наблюдения достоверных изменений содержания исследуемого показателя выявлено не было, однако его значения превышали контрольное ($p < 0,001$) (таблица 17).

Укорочение ПВ возникало на 14-е сутки посттравматического периода в 1,62 раза по сравнению с предыдущими сутками ($p_2 < 0,001$). Удлинение ПВ отмечали на 21-е сутки в 1,5 раза ($p_3 < 0,001$). В остальные периоды исследования статистически значимых изменений ПВ обнаружено не было (таблица 17).

Увеличение содержания Фг развивалось на 1-4-е и 7-е сутки с момента травмы 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 соответственно (таблица 17).

Снижение уровня АТ-III отмечали на 1-4-е сутки в 1,25 раз по сравнению с контролем ($p < 0,001$). На 7-е и 14-е сутки концентрации АТ-III возрастали в 1,16 ($p_1 < 0,001$) и 1,09 ($p_2 < 0,01$) раз соответственно (таблица 17).

Таблица 17 – Динамика некоторых показателей гемостатического звена гомеостаза у пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

Показатель, ед. изм.	Контроль, n=40	Неосложненная травма шейного отдела позвоночника, n=40				
		Сроки наблюдения (сутки)				
		1-4	7	14	21	30
1	2	3	4	5	6	7
АЧТВ, сек	29,0 (28,0; 30,0)	30,0 (26,0; 35,75) $p > 0,05$	44,0 (42,0; 47,0) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	36,5 (34,0; 39,0) $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	36,0 (34,25; 37,75) $p < 0,001$ $p_3 > 0,05$	35,0 (33,25; 37,0) $p < 0,001$ $p_4 > 0,05$
ПВ, сек	12,0 (11,0; 12,0)	12,0 (11,0; 12,75) $p > 0,05$	13,0 (10,25; 14,0) $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	8,0 (7,0; 9,0) $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	12,0 (11,0; 13,0) $p > 0,05$ $p_3 < 0,001$	12,0 (11,0; 13,0) $p > 0,05$ $p_4 > 0,05$
Фг, г/л	3,20 (3,00; 3,30)	3,90 (3,72; 4,07) $p < 0,001$	4,20 (4,0; 4,40) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	3,65 (3,52; 3,80) $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,40 (3,20; 3,50) $p < 0,001$ $p_3 < 0,001$	2,55 (2,40; 2,90) $p < 0,001$ $p_4 < 0,001$
АТ-III, %	95,0 (90,25; 104,00)	76,5 (68,0; 87,0) $p < 0,001$	96,5 (78,25; 100,75) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	112,5 (104,0; 118,0) $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	102,5 (98,25; 111,0) $p < 0,05$ $p_3 < 0,01$	101,5 (94,0; 106,5) $p > 0,05$ $p_4 > 0,05$
Примечания						
1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили						
2 p - показатель достоверности по сравнению с контролем						
3 p ₁ - показатель достоверности по сравнению с 1-4-и сутками						
4 p ₂ - показатель достоверности по сравнению с 7-и сутками						
5 p ₃ - показатель достоверности по сравнению с 14-и сутками						
6 p ₄ - показатель достоверности по сравнению с 21-и сутками						

Таким образом, изменения коагуляционного звена системы гемостаза у пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

характеризовались увеличением на 7-е сутки АЧТВ, ПВ, Фг с последующим уменьшением этих показателей к 14-м суткам; увеличением содержания АТ-III к 14-м суткам с последующим снижением его к 21-30-м суткам.

Таблица 18 – Динамика некоторых показателей гемостатического звена гомеостаза у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

Показатель, ед. изм.	Контроль, n=40	Осложненная травма шейного отдела позвоночника, n=40				
		Сроки наблюдения (сутки)				
		1-4	7	14	21	30
1	2	3	4	5	6	7
АЧТВ, сек	29,0 (28,0; 30,0)	24,0 (22,25; 25,0) p<0,001	19,0 (18,0; 20,75) p<0,001 p ₁ <0,001	16,0 (15,0; 17,0) p<0,001 p ₂ <0,001	23,0 (22,0; 24,0) p<0,001 p ₃ <0,001	20,0 (19,25; 21,0) p<0,001 p ₄ <0,001
ПВ, сек	12,0 (11,0; 12,0)	9,0 (9,0; 9,75) p<0,001	9,0 (8,0; 9,0) p<0,001 p ₁ <0,05	7,0 (6,0; 8,0) p<0,001 p ₂ <0,001	8,0 (7,0; 8,0) p<0,001 p ₃ >0,05	6,0 (6,0; 7,0) p<0,001 p ₄ <0,001
Фг, г/л	3,20 (3,00; 3,30)	4,90 (4,80; 5,10) p<0,001	5,30 (5,20; 5,40) p<0,001 p ₁ <0,001	4,70 (4,60; 4,90) p<0,001 p ₂ <0,001	4,10 (3,92; 4,20) p<0,001 p ₃ <0,001	4,30 (4,20; 4,40) p<0,001 p ₄ <0,001
АТ-III, %	95,0 (90,25; 104,00)	71,0 (69,0; 74,75) p<0,001	66,0 (60,25; 73,00) p<0,001 p ₁ <0,01	68,50 (61,25; 72,00) p<0,001 p ₂ >0,05	72,50 (70,0; 76,0) p<0,001 p ₃ <0,001	74,50 (71,0; 78,0) p<0,001 p ₄ >0,05

Примечания

- 1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили
- 2 p - показатель достоверности по сравнению с контролем
- 3 p₁ - показатель достоверности по сравнению с 1-4-и сутками
- 4 p₂ - показатель достоверности по сравнению с 7-и сутками
- 5 p₃ - показатель достоверности по сравнению с 14-и сутками
- 6 p₄ - показатель достоверности по сравнению с 21-и сутками

У пациентов основной группы происходило постепенное укорочение АЧТВ в сроки с 1-4-х по 14-е сутки после травмы по сравнению с контролем в 1,81 раз (p<0,001). Затем фиксировали увеличение изучаемого показателя на 21-е и 30-е сутки по сравнению с предыдущими сроками в 1,43 (p₃<0,001) и 1,15

($p_4 < 0,001$) раз соответственно, не достигающее, однако, контрольных значений ($p < 0,001$) (таблица 18).

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 ($p_4 < 0,001$) по сравнению с предыдущими сроками наблюдения (таблица 18).

Концентрация Фг увеличивалась на 1-4-е сутки с момента травмы в 1,53 раз по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и 7-е сутки – в 1,08 раз по сравнению с предшествующим периодом исследования ($p_1 < 0,001$). Затем фиксировали снижение содержания Фг на 14-е и 21-е сутки в 1,12 ($p_2 < 0,001$) и 1,14 раза ($p_3 < 0,001$) соответственно (таблица 18).

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 ($p_1 < 0,001$). На 14-е сутки статистически значимых изменений изучаемого показателя не происходило. Затем на 21-е сутки возникло увеличение содержания АТ-III в 1,05 раз по сравнению с предыдущим сроком наблюдения ($p_3 < 0,001$) (таблица 18).

Таким образом, изменения коагуляционного гемостаза у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника характеризовались постепенным укорочением АЧТВ и ПВ во все сроки наблюдения; увеличением содержания Фг, достигающим максимума к 7-м суткам с последующим снижением; уменьшением содержания АТ-III на 1-4-е – 7-е сутки с последующим увеличением к 14-м – 30-м суткам.

5.5. Изменения маркеров наличия и тяжести инфекционного процесса при повреждениях шейного отдела позвоночника

У пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника фиксировали увеличение содержания СРБ в 2,33 раза на 1-4-е сутки с момента получения травмы ($p < 0,001$). На 7-е и 14-е сутки статистически

значимых изменений изучаемого показателя обнаружено не было. Затем на 21-е сутки происходило постепенное снижение содержания СРБ в 1,5 раз по сравнению с предыдущим сроком ($p_3 < 0,01$) (таблица 19).

Концентрация РСТ в группе сравнения увеличивалась на 1-4-е сутки в 10,1 раз по сравнению с контрольным значением ($p < 0,001$). Затем содержание изучаемого показателя снижалось на 7-е сутки в 1,33 раз ($p_1 < 0,001$), 14-е – в 1,54 раз ($p_2 < 0,001$), 21-е – в 1,31 раз ($p_3 < 0,001$) и 30-е – в 3,16 раза ($p_4 < 0,001$) (таблица 19).

Таблица 19 – Динамика маркеров наличия и тяжести инфекционного процесса у пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

Показатель, ед. изм.	Контроль, n=40	Неосложненная травма шейного отдела позвоночника, n=40				
		Сроки наблюдения (сутки)				
		1-4	7	14	21	30
1	2	3	4	5	6	7
СРБ, мг/л	3,0 (2,0; 4,0)	7,0 (6,0; 8,0) $p < 0,001$	7,0 (6,0; 8,0) $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	6,0 (6,0; 7,0) $p > 0,05$ $p_2 > 0,05$	4,0 (4,0; 5,0) $p < 0,001$ $p_3 < 0,01$	3,0 (2,0; 4,0) $p > 0,05$ $p_4 < 0,05$
РСТ, нг/мл	0,20 (0,07; 0,32)	2,02 (1,63; 2,43) $p < 0,001$	1,54 (1,29; 1,85) $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	1,00 (0,80; 1,22) $p < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,76 (0,65; 0,89) $p < 0,001$ $p_3 < 0,001$	0,24 (0,20; 0,33) $p > 0,05$ $p_4 < 0,001$

Примечания

1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили
 2 p - показатель достоверности по сравнению с контролем
 3 p_1 - показатель достоверности по сравнению с 1-4-и сутками
 4 p_2 - показатель достоверности по сравнению с 7-и сутками
 5 p_3 - показатель достоверности по сравнению с 14-и сутками
 6 p_4 - показатель достоверности по сравнению с 21-и сутками
 7 IgG EndoCab (GMU/мл) не определялись по причине отсутствия в группе сравнения инфекционно-воспалительных осложнений, вызванных грам-отрицательными микроорганизмами

Таким образом, динамика маркеров наличия и тяжести инфекционного процесса у больных с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника характеризовалась повышением содержания СРБ и РСТ на 1-4-е

сутки посттравматического периода с последующим пологим снижением концентрации этих параметров в остальные сроки наблюдения.

У пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника содержание СРБ достоверно увеличивалось во все сроки наблюдения по сравнению с контролем ($p<0,001$) и на 7-е и 14-е сутки по сравнению с предыдущими контрольными точками в 1,6 ($p<0,001$) и 2,37 ($p<0,001$) раза (таблица 20).

Таблица 20 – Динамика маркеров наличия и тяжести инфекционного процесса у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

Показатель, ед. изм.	Контроль, n=40	Осложненная травма шейного отдела позвоночника				
		Сроки наблюдения (сутки)				
		1-4	7	14	21	30
1	2	3	4	5	6	7
СРБ, мг/л n=40	3,0 (2,0; 4,0)	5,0 (4,0; 6,0) $p<0,05$	8,0 (7,0; 11,0) $p<0,001$ $p_1<0,001$	19,0 (16,0; 23,0) $p<0,001$ $p_2<0,001$	19,0 (17,0; 19,0) $p<0,001$ $p_3>0,05$	16,5 (14,0; 19,0) $p<0,001$ $p_4>0,05$
РСТ, нг/мл n=40	0,20 (0,07; 0,32)	2,24 (2,15; 2,39) $p<0,001$	1,85 (1,74; 1,94) $p<0,001$ $p_1<0,001$	3,18 (2,78; 3,76) $p<0,001$ $p_2<0,001$	1,33 (1,19; 1,48) $p<0,001$ $p_3<0,001$	0,93 (0,74; 1,10) $p<0,001$ $p_4<0,001$
IgG EndoCab, GMU/мл n=15	0,38 (0,27; 0,76)	0,56 (0,24; 0,79) $p>0,05$	1,42 (1,12; 1,73) $p<0,001$ $p_1<0,001$	2,87 (2,12; 3,11) $p<0,001$ $p_2<0,001$	2,08 (1,86; 2,32) $p<0,001$ $p_3<0,01$	1,55 (1,33; 1,76) $p<0,001$ $p_4<0,001$
Примечания						
1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили						
2 p - показатель достоверности по сравнению с контролем						
3 p_1 - показатель достоверности по сравнению с 1-4-и сутками						
4 p_2 - показатель достоверности по сравнению с 7-и сутками						
5 p_3 - показатель достоверности по сравнению с 14-и сутками						
6 p_4 - показатель достоверности по сравнению с 21-и сутками						

Содержание РСТ в сыворотке крови основной группы пациентов увеличивалось на 1-4-е и 14-е сутки в 11,2 ($p<0,001$) и 1,71 раз ($p_2<0,001$) по сравнению с предшествующими периодами наблюдения. На 7-е, 21-е и 30-е сутки происходило уменьшение содержания РСТ в сыворотке крови в 1,21

($p_1 < 0,001$), 2,39 ($p_3 < 0,001$) и 1,43 ($p_4 < 0,001$) раза по сравнению с каждым из предыдущих периодов. Полученные во все сроки наблюдения значения содержания РСТ также превышали контрольное (таблица 20).

Уровень IgG EndoCab достоверно увеличивался на 7-е и 14-е сутки с момента получения травмы в 2,53 ($p_1 < 0,001$) и 2,02 ($p_2 < 0,001$) раза, а затем уменьшался на 21-е и 30-е сутки в 1,37 ($p_3 < 0,001$) и 1,34 ($p_4 < 0,001$) раз соответственно. Во все периоды исследования значения содержания IgG EndoCab превышали контрольное (таблица 20).

Таким образом, содержание маркеров наличия и тяжести инфекционного процесса у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника характеризовалось постепенным увеличением содержания СРБ во все периоды наблюдения; IgG EndoCab к 14-м суткам с дальнейшим уменьшением; повышением содержания РСТ на 1-4-е и 14-е сутки.

ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА И ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ НОВЫХ ПРИНЦИПОВ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОРА МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

6.1. Сопоставительный анализ изменений иммунологического, перекисно-антиоксидантного, гемостатического звеньев гомеостаза, маркеров наличия и тяжести инфекционного процесса у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

Проведенный сравнительный анализ изменений содержания маркеров иммунологического, перекисно-антиоксидантного, коагуляционного звеньев гомеостаза, маркеров наличия и тяжести инфекционного процесса позволил выявить наиболее значимые механизмы пато- и саногенеза в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника.

Изменения содержания про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника свидетельствовали о наличии ряда статистически значимых различий в основной группе пациентов относительно данных, полученных в группе сравнения (таблицы 21, 22).

Так, исследование содержания TNF_{α} в сыворотке крови пациентов основной группы свидетельствовало об его увеличении на 14-е сутки с момента травмы в 2,08 ($p < 0,001$), 21-е сутки – в 1,13 ($p < 0,001$) и 30-е сутки – в 1,40 ($p < 0,001$) раз относительно данных, полученных в эти же периоды наблюдения в группе сравнения (таблица 21).

Концентрация $IL-1_{\beta}$ относительно показателей группы сравнения увеличивалась на 1-4-е сутки посттравматического периода в 1,19 раз ($p < 0,001$), затем происходило снижение его содержания на 7-е сутки в 1,11 раз ($p < 0,05$).

На 14-е сутки вновь фиксировали подъем значений уровня исследуемого показателя в сыворотке крови в 1,71 раз ($p < 0,001$), сменяющийся повторным снижением концентрации к 21-м суткам в 1,44 раз ($p < 0,001$) (таблица 21).

Таблица – 21 Сопоставительный анализ содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника

Показатель, ед. изм.	Вид травмы	Сутки				
		1-4-е	7-е	14-е	21-е	30-е
1	2	3	4	5	6	7
TNF α , пг/мл	неосложненная, n=40	12,67 (11,45; 13,93)	7,89 (7,02; 8,85)	5,43 (4,97; 5,89)	3,31 (2,94; 3,91)	2,59 (2,22; 2,99)
	осложненная, n=40	13,48 (12,18; 15,07) $p < 0,05$	7,24 (6,92; 7,89) $p < 0,05$	11,34 (10,54; 12,45) $p < 0,001$	2,91 (2,66; 3,10) $p < 0,001$	1,84 (1,73; 1,98) $p < 0,001$
IL-1 β , пг/мл	неосложненная, n=40	26,78 (25,66; 28,65)	16,89 (15,70; 17,84)	11,28 (10,26; 12,64)	6,67 (5,80; 7,96)	3,43 (2,69; 4,19)
	осложненная, n=40	31,89 (26,42; 35,22) $p < 0,001$	15,16 (14,11; 15,73) $p < 0,05$	19,34 (17,89; 20,22) $p < 0,001$	4,63 (4,21; 5,02) $p < 0,001$	4,38 (4,07; 4,95) $p < 0,001$
IL-6, пг/мл	неосложненная, n=40	17,67 16,89; 18,91)	14,34 (13,09; 15,77)	10,66 (9,09; 12,20)	6,83 (5,96; 7,65)	4,18 (3,29; 5,14)
	осложненная, n=40	19,42 (18,45; 20,79) $p < 0,001$	14,35 (13,46; 15,02) $p > 0,05$	26,46 (25,18; 27,55) $p < 0,001$	5,74 (5,26; 6,01) $p < 0,05$	1,83 (1,75; 1,96) $p < 0,001$
Примечание – p – по сравнению с данными, полученными у пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника						

Уровень IL-6 в сыворотке крови пациентов основной группы увеличивался дважды: на 1-4-е и 14-е сутки с момента травмы в 1,09 ($p < 0,001$) и 2,48 ($p < 0,001$) раз соответственно. Уменьшение содержания IL-6 происходило также дважды - на 21-е и 30-е сутки в 1,18 ($p < 0,05$) и 2,28 ($p < 0,001$) раза (таблица 21).

Значения содержания IL-4 в сыворотке крови были ниже, чем в группе сравнения, начиная с 7-х суток посттравматического периода и до 30-х суток включительно ($p < 0,001$) (таблица 22).

Концентрация IL-10 на 1-4-е и 7-е сутки после травмы возрастала в 2,46 ($p < 0,001$) и 1,62 ($p < 0,001$) раза соответственно. Затем на 14-е и 21-е сутки фиксировали снижение изучаемого показателя в 1,49 ($p < 0,05$) и 1,02 ($p < 0,001$) раза соответственно (таблица 22).

Таблица 22 – Сопоставительный анализ содержания противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника

Показатель, ед. изм.	Вид травмы	Сутки				
		1-4-е	7-е	14-е	21-е	30-е
1	2	3	4	5	6	7
IL-4, пг/мл	неосложненная, n=40	3,56 (3,26; 3,88)	3,65 (3,44; 3,87)	3,67 (3,44; 3,78)	5,23 (4,61; 6,69)	7,29 (6,66; 8,11)
	осложненная, n=40	3,69 (3,35; 3,96) $p > 0,05$	2,87 (2,68; 3,06) $p < 0,001$	2,55 (2,34; 2,74) $p < 0,001$	4,92 (4,64; 5,02) $p < 0,05$	5,02 (4,88; 5,21) $p < 0,01$
IL-10, пг/мл	неосложненная, n=40	40,02 (37,89; 43,23)	38,90 (36,91; 42,92)	38,56 (36,77; 41,03)	40,55 (38,89; 43,56)	39,88 (37,74; 43,19)
	осложненная, n=40	98,63 (94,16; 102,33) $p < 0,001$	63,15 (61,04; 66,62) $p < 0,001$	25,84 (23,43; 27,44) $p < 0,001$	39,60 (37,75; 40,77) $p < 0,05$	47,37 (43,57; 49,30) $p < 0,001$
Примечание – p – по сравнению с данными, полученными у пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника						

Таким образом, в основной группе пациентов изменения профиля провоспалительных цитокинов характеризовались статистически значимым относительно группы сравнения повышением содержания TNF_{α} , IL-1 $_{\beta}$ и IL-6 на 1-4-е и 14-е сутки посттравматического периода и последующим снижением исследуемых показателей к 21-м суткам. Изменения профиля противовоспалительных цитокинов характеризовались достоверным

снижением относительно группы сравнения содержания IL-4 во все сроки наблюдения, а также увеличением концентрации IL-10 на 1-4-е и 7-е сутки и ее снижением – на 14-е и 21-е сутки.

Сопоставительный анализ изменений содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника выявил отсутствие статистически значимых различий содержания IgA на 1-4-е сутки после получения травмы, увеличение его на 7-е и 14-е сутки после травмы в 1,16 ($p<0,05$) и 2,06 ($p<0,001$) раз и снижение на 21-е и 30-е сутки – в 1,65 ($p<0,001$) и 1,44 ($p<0,05$) раз (таблица 23).

Таблица 23 – Сопоставительный анализ содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника

Показатель, ед. изм.	Вид травмы	Сутки				
		1-4-е	7-е	14-е	21-е	30-е
1	2	3	4	5	6	7
IgA, мг/мл	неосложненная, n=40	2,11 (1,84; 2,95)	1,91 (1,74; 2,11)	1,48 (1,39; 1,91)	1,37 (1,30; 1,44)	0,98 (0,79; 1,26)
	осложненная, n=40	2,39 (1,70; 2,88) $p>0,05$	2,23 (1,94; 3,12) $p<0,05$	3,06 (2,97; 3,24) $p<0,001$	0,83 (0,55; 1,07) $p<0,001$	0,68 (0,45; 0,94) $p<0,05$
IgM, мг/мл	неосложненная, n=40	1,33 (1,23; 1,42)	1,32 (1,25; 1,39)	1,35 (1,22; 1,40)	1,30 (1,23; 1,43)	1,31 (1,23; 1,42)
	осложненная, n=40	0,20 (0,16; 0,24) $p<0,001$	0,19 (0,18; 0,22) $p<0,001$	0,20 (0,19; 0,23) $p<0,001$	0,23 (0,20; 0,25) $p<0,001$	0,23 (0,18; 0,26) $p<0,001$
IgG, мг/мл	неосложненная, n=40	3,67 (2,94; 4,28)	5,83 (4,98; 6,65)	5,54 (5,30; 5,87)	6,21 (5,60; 6,93)	5,67 (4,94; 6,78)
	осложненная, n=40	3,61 (2,94; 4,24) $p>0,05$	6,98 (5,85; 8,41) $p<0,01$	1,51 (1,04; 1,78) $p<0,001$	3,92 (3,49; 4,80) $p<0,001$	6,73 (5,35; 7,89) $p<0,01$
Примечание – p – по сравнению с данными, полученными у пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника						

Концентрация IgM в основной группе была достоверно ниже, чем в группе сравнения во все сроки наблюдения: на 1-4-е сутки – в 6,65 ($p<0,001$), 7-е сутки – в 6,94 ($p<0,001$), 14-е сутки – 6,75 ($p<0,001$), 21-е сутки – 5,65 ($p<0,001$) и 30-е сутки – 5,69 ($p<0,001$) раз (таблица 23).

Содержание IgG увеличивалось дважды – на 7-е и 30-е сутки посттравматического периода в 1,19 ($p<0,01$) и 1,18 ($p<0,01$) раз и уменьшалось также дважды – на 14-е и 21-е сутки – в 3,66 ($p<0,001$) и 1,58 ($p<0,001$) раз соответственно (таблица 23).

Таким образом, в основной группе пациентов изменения иммунограмм характеризовались достоверно большим, чем в группе контроля увеличением содержания IgA на 7-е и 14-е сутки и последующим снижением его на 21-е и 30-е сутки; снижением содержания IgM во все сроки исследования; ростом концентраций IgG на 7-е и 30-е сутки и их снижением – на 14-е и 21-е сутки.

Динамика концентраций МДА в сыворотке крови пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника сопровождалась снижением его содержания на 1-4-е сутки в 1,52 раз относительно данных группы сравнения с последующим увеличением на 14-е, 21-е и 30-е сутки в 1,93 ($p<0,001$), 3,24 ($p<0,001$) и 1,19 ($p<0,001$) раз соответственно (таблица 24).

Таблица 24 – Сопоставительный анализ содержания МДА в сыворотке крови у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника

Показатель, ед. изм.	Вид травмы	Сутки				
		1-4-е	7-е	14-е	21-е	30-е
1	2	3	4	5	6	7
МДА, мкмоль/л	неосложненная, n=40	8,70 (8,38; 8,93)	5,66 (5,33; 5,91)	4,61 (4,33; 4,87)	1,50 (1,36; 1,65)	1,22 (0,99; 1,33)
	осложненная, n=40	5,70 (5,41; 5,97) $p<0,001$	5,77 (5,49; 5,99) $p>0,05$	8,97 (8,86; 9,07) $p<0,001$	4,86 (4,75; 4,99) $p<0,001$	1,46 (1,33; 1,57) $p<0,001$
Примечание – p – по сравнению с данными, полученными у пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника						

Уровень ЦП в сыворотке крови пациентов основной группы снижался на 1-4-е сутки с момента травмы в 1,42 раза ($p < 0,001$). Затем на 14-е, 21-е и 30-е сутки происходило увеличение содержания изучаемого показателя в 1,51 ($p < 0,001$), 1,25 ($p < 0,001$) и 1,16 ($p < 0,001$) раз соответственно (таблица 25).

Таблица 25 – Сопоставительный анализ содержания показателей антиоксидантной системы у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника

Показатель, ед. изм.	Вид травмы	Сутки				
		1-4-е	7-е	14-е	21-е	30-е
1	2	3	4	5	6	7
ЦП, мг/дл	неосложненная, n=40	49,0 (47,0; 51,0)	34,0 (31,0; 36,0)	31,0 (30,0; 32,0)	32,0 (30,0; 34,0)	30,0 (28,0; 31,0)
	осложненная, n=40	34,5 (32,0; 36,0) p<0,001	34,0 (32,0; 35,0) p>0,05	47,0 (44,25; 52,75) p<0,001	40,0 (38,0; 44,0) p<0,001	35,0 (31,0; 38,0) p<0,001
Cu, Zn- SOD, нг/мл	неосложненная, n=40	244,5 (204,40; 345,05)	146,27 (140,91; 175,48)	98,44 (88,73; 104,00)	72,78 (67,90; 76,37)	32,94 (29,48; 37,45)
	осложненная, n=40	342,52 (256,65; 400,75) p>0,05	98,77 (94,79; 100,93) p<0,001	165,63 (145,73; 176,54) p<0,001	75,37 (69,56; 78,53) p>0,05	35,21 (25,72; 39,29) p>0,05
Примечание – p – по сравнению с данными, полученными у пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника						

Уровень Cu, Zn-SOD в сыворотке крови пациентов основной группы достоверно снижался на 7-е сутки в 1,48 раз ($p < 0,001$) и увеличивался на 14-е сутки после травмы в 1,68 раз ($p < 0,001$) (таблица 25).

Таким образом, изменения состояния перекисно-антиоксидантной системы пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника характеризовались увеличением образования МДА на 14-е – 30-е сутки посттравматического периода; снижением концентраций ЦП на 1-4-е сутки и пологим ростом кривой на 14-е – 30-е сутки; снижением уровня Cu, Zn-SOD на 7-е и повышением – на 14-е.

Коагуляционный гемостаз у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника характеризовался укорочением АЧТВ во все сроки наблюдения: на 1-4-е сутки – в 1,25 ($p<0,001$), 7-е – 2,31 ($p<0,001$), 14-е – 2,28 ($p<0,001$), 21-е – 1,56 ($p<0,001$) и 30-е – 1,75 ($p<0,001$) раз (таблица 26).

Таблица 26 – Сопоставительный анализ содержания показателей гемостатического звена гомеостаза у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника

1	2	Сутки				
		1-4-е	7-е	14-е	21-е	30-е
1	2	3	4	5	6	7
АЧТВ, сек	неосложненная, n=40	30,0 (26,0; 35,75)	44,0 (42,0; 47,0)	36,5 (34,0; 39,0)	36,0 (34,25; 37,75)	35,0 (33,25; 37,0)
	осложненная, n=40	24,0 (22,25; 25,0) $p<0,001$	19,0 (18,0; 20,75) $p<0,001$	16,0 (15,0; 17,0) $p<0,001$	23,0 (22,0; 24,0) $p<0,001$	20,0 (19,25; 21,0) $p<0,001$
ПВ, сек	неосложненная, n=40	12,0 (11,0; 12,75)	13,0 (10,25; 14,0)	8,0 (7,0; 9,0)	12,0 (11,0; 13,0)	12,0 (11,0; 13,0)
	осложненная, n=40	9,0 (9,0; 9,75) $p<0,001$	9,0 (8,0; 9,0) $p<0,001$	7,0 (6,0; 8,0) $p<0,01$	8,0 (7,0; 8,0) $p<0,001$	6,0 (6,0; 7,0) $p<0,001$
Фг, г/л	неосложненная, n=40	3,90 (3,72; 4,07)	4,0 (4,20; 4,40)	3,65 (3,52; 3,80)	3,40 (3,20; 3,50)	2,55 (2,40; 2,90)
	осложненная, n=40	4,90 (4,80; 5,10) $p<0,001$	5,30 (5,20; 5,40) $p<0,001$	4,70 (4,60; 4,90) $p<0,001$	4,10 (3,92; 4,20) $p<0,001$	4,30 (4,20; 4,40) $p<0,001$
АТ-III, %	неосложненная, n=40	76,5 (68,0; 87,0)	96,5 (78,25; 100,75)	112,5 (104,0; 118,0)	102,5 (98,25; 111,0)	101,5 (94,0; 106,5)
	осложненная, n=40	71,0 (69,0; 74,75) $p>0,05$	66,0 (60,25; 73,0) $p<0,001$	68,50 (61,25; 72,0) $p<0,001$	72,5 (70,0; 76,0) $p<0,001$	74,5 (71,0; 78,0) $p<0,001$
Примечание – p – по сравнению с данными, полученными у пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника						

Аналогично АЧТВ у пациентов основной группы изменялось и ПВ: укорочение происходило на 1-4-е сутки в 1,33 ($p<0,001$), 7-е – 1,44 ($p<0,001$), 14-е – 1,14 ($p<0,01$), 21-е – 1,5 ($p<0,001$) и 30-е – 2 ($p<0,001$) раза соответственно (таблица 26).

Концентрация Фг в основной группе пациентов во все сроки наблюдения увеличивалась: на 1-4-е сутки – в 1,25 ($p<0,001$), 7-е – 1,32 ($p<0,001$), 14-е – 1,28 ($p<0,001$), 21-е – 1,20 ($p<0,001$) и 30-е – 1,68 ($p<0,001$) раз соответственно (таблица 26).

Содержание АТ-III в сыворотке крови пациентов основной группы свидетельствовало о его снижении в сроки с 7-х по 30-е сутки с момента травмы в 1,46 ($p<0,001$), 1,64 ($p<0,001$), 1,41 ($p<0,001$) и 1,36 ($p<0,001$) раз соответственно (таблица 26).

Таким образом, динамика отдельных коагулологических показателей у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника характеризовалась снижением во все сроки наблюдения – АЧТВ и ПВ, снижением с 7-х по 30-е сутки – АТ-III, а также увеличением во все периоды исследования уровня Фг.

Исследование маркеров наличия и тяжести инфекционного процесса у пациентов основной группы показало снижение концентрации СРБ на 1-4-е сутки в 1,4 раза ($p<0,001$) с последующим ростом значений показателя на 7-е сутки в 1,14 ($p<0,05$), 14-е – 3,16 ($p<0,001$), 21-е – 4,75 ($p<0,001$) и 30-е – 5,5 ($p<0,001$) раз (таблица 27).

Изменения содержания РСТ в основной группе пациентов сопровождалось повышением уровней изучаемого показателя на 14-е, 21-е и 30-е сутки в 3,18 ($p<0,001$), 1,75 ($p<0,001$) и 3,87 ($p<0,001$) раз соответственно (таблица 27).

Сопоставительный анализ содержания IgG EndoCab у пациентов группы сравнения и основной группы не проводился вследствие отсутствия в группе сравнения инфекционно-воспалительных осложнений, вызванных грамотрицательными микроорганизмами.

Таблица 27 – Сопоставительный анализ содержания маркеров наличия и тяжести инфекционного процесса у больных с повреждениями шейного отдела позвоночника

Показатель, ед. изм.	Вид травмы	Сутки				
		1-4-е	7-е	14-е	21-е	30-е
1	2	3	4	5	6	7
СРБ, мг/л	неосложненная, n=40	7,0 (6,0; 8,0)	7,0 (6,0; 8,0)	6,0 (6,0; 7,0)	4,0 (4,0; 5,0)	3,0 (2,0; 4,0)
	осложненная, n=40	5,0 (4,0; 6,0) p<0,001	8,0 (7,0; 11,0) p<0,05	19,0 (16,0; 23,0) p<0,001	19,0 (17,0; 19,0) p<0,001	16,5 (14,0; 19,0) p<0,001
PCT, нг/мл	неосложненная, n=40	2,02 (1,63; 2,43)	1,54 (1,29; 1,85)	1,00 (0,80; 1,22)	0,76 (0,65; 0,89)	0,24 (0,20; 0,33)
	осложненная, n=40	2,24 (2,15; 2,39) p>0,05	1,85 (1,74; 1,94) p>0,05	3,18 (2,78; 3,76) p<0,001	1,33 (1,19; 1,48) p<0,001	0,93 (0,74; 1,10) p<0,001
Примечание – p – по сравнению с данными, полученными у пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника						

Таким образом, изучение маркеров наличия и тяжести инфекционного процесса у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника характеризовалось увеличением содержания СРБ в сыворотке крови с 7-х по 30-е сутки, PCT – с 14-х по 30-е сутки посттравматического периода.

Проведенный нами комплексный анализ показателей состояния нервной ткани, локальной (легочной) воспалительной реакции, иммунологического, перекисно-антиоксидантного, гемостатического звеньев гомеостаза у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника свидетельствует о необходимости клинической разработки и внедрения в практику новых методов диагностики и принципов персонализированного выбора методов лечения травматической болезни спинного мозга в остром и раннем периодах.

6.2. Диагностические критерии оценки тяжести травматической болезни спинного мозга у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника

Изученные у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника и описанные в главах 3-5 настоящего исследования патогенетические и саногенетические механизмы гомеостаза в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга позволили нам разработать ряд диагностических критериев, дающих возможность количественно оценивать в динамике выраженность и направленность процессов ремоделирования нервной ткани, локальной (легочной) воспалительной реакции и синдрома смешанного антагонистического ответа.

6.2.1. Применение иммуноферментных методов диагностики для оценки ремоделирования нервной ткани у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

Для повышения объективности оценки реактивности спинного мозга в ответ на травму нами были разработаны способы количественной оценки методами иммуноферментного анализа процессов дегенерации и регенерации нервной ткани, а также ее ремоделирования в посттравматическом периоде у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника.

Для оценки степени дегенерации нервной ткани в процессе ее ремоделирования (приложения 1, 3 с. 268, 270) в динамике нами определялись количественные значения содержания нейроспецифических белков (pNF-H, MBP, anti-MAG), маркеров ремоделирования 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 (K_{Π}) нервной ткани (1):

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

где:

K_{Π} – 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 (регенерация миелиновых волокон). На основании данных параметров нами также был предложен расчетный показатель – коэффициент восстановления ($K_{\text{в}}$) нервной ткани (2):

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

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 дегенерации нервной ткани, развивающихся при ТБ 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):

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

где:

K_{MARS} – поправочный коэффициент смешанного антагонистического ответа;

$IL-1\beta$ – 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 дегенерации нервной ткани (Σ) следующим образом (4):

$$\Sigma (K_p + K_v) \pm K (MARS), \quad (4)$$

где:

Σ – суммарное значение показателя;

K_p – коэффициент повреждения;

K_v – 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 дегенерации нервной ткани Σ нами были оценены в динамике в группе пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника (таблица 28).

Согласно данным таблицы 28 у больных основной группы дегенерация нервной ткани имела наибольшую выраженность на 1-4-е сутки с момента травмы, затем происходило уменьшение суммарного значения Σ на 7-е сутки в 1,08 раз ($p_1 < 0,001$), 14-е сутки – также в 1,08 раз ($p_2 < 0,001$) и 30-е сутки – в 1,23 раз ($p_4 < 0,001$) по сравнению с каждым предыдущим периодом исследования. Статистически значимых различий изучаемого показателя на 21-е сутки с момента травмы по сравнению с 14-ми выявлено не было.

Таблица 28 – Динамика суммарных показателей дегенерации 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
Σ (Кп + Кв) \pm К (MARS)	113,59 (101,63; 118,56)	105,07 (97,92; 110,78) $p_1 < 0,01$	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%) квантили					
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					
6 значение от -0,1 до -50,0 – слабо выраженная дегенерация нервной ткани					
7 значение от -50,1 до -100,0 – умеренно выраженная дегенерация нервной ткани					
8 значение выше -100,1 – резко выраженная дегенерация нервной ткани					

Таким образом, дегенерация нервной ткани у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника в посттравматическом периоде характеризовалась наибольшей степенью выраженности на 1-4-е сутки. Затем происходило постепенное уменьшение суммарных значений дегенерации нервной ткани Σ , которые, однако, находились в пределах показателей, соответствующих умеренной выраженности патологического процесса.

Предложенный способ оценки дегенерации нервной ткани иллюстрируем следующим клиническим примером.

Клинический пример №1. Пациент Д., 29 лет поступил в клинику нейрохирургии ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России на 2-м часу с момента получения травмы в результате дорожно-транспортного происшествия.

Диагноз: *Закрытая осложненная травма шейного отдела позвоночника. Компрессионно-оскольчатый перелом тела С₃ позвонка. Ушиб и сдавление спинного мозга на этом уровне. Тетраплегия. Нарушение функций тазовых органов по центральному типу.*

Неврологический статус: синдром поражения каудальных отделов ствола головного мозга в виде дисфонии, снижения глоточных рефлексов с обеих сторон; вялая тетраплегия (0 баллов); отсутствие всех видов чувствительности ниже уровня С₂-сегмента с обеих сторон; нарушение функций тазовых органов по типу задержки.

Операция: резекция С₃ позвонка, передняя декомпрессия дурального мешка, вентральный бисегментарный корригирующий спондилодез эндопротезом Mesh фирмы «Medtronic», наkostная бисегментарная фиксация С₂-С₄ позвонков пластиной Atlantis.

Течение послеоперационного периода:

1-4-е сутки

Матриксные металлопротеиназы: Коэффициент повреждения
Кп= - 128,62

ММР-2 – 227,9 пг/мл

ММР-9 – 187,6 пг/мл

ТИМР-1 – 194,5 пг/мл

Нейроспецифические белки:

pNF-H – 3887 пг/мл

Нейроспецифические белки:

МВР* - 0,458 пг/мл

Anti-MAG 1/80 титр антител

Коэффициент восстановления
Кв= + 0,005

Примечание *коэффициент перерасчета
нг/пг × 1,0, ед. изм.

Цитокины:

TNF_α – 7,1 пг/мл

IL-1_β – 294,3 пг/мл

IL-6 – 198,9 пг/мл

IL-4 – 31,1 пг/мл

IL-10 – 34,9 пг/мл

Поправочный коэффициент смешанного
антагонистического ответа
К_{MARS}= - 12,06

Суммарное значение дегенерации нервной ткани Σ - 140,67

Заключение: резко выраженная дегенерация нервной ткани.

7-е сутки

Матриксные металлопротеиназы: Коэффициент повреждения
Кп= - 58,37

ММР-2 – 232,2 пг/мл

ММР-9 – 183,3 пг/мл

ТИМР-1 – 172,1 пг/мл

Нейроспецифические белки:

pNF-H – 3212 пг/мл

Нейроспецифические белки:

МВР – 0,345 пг/мл*

Anti-MAG – 1/80 титр антител

Коэффициент восстановления
Кв= + 0,004

Примечание * коэффициент перерасчета
нг/пг $\times 1,0$, ед. изм.

Цитокины:	Поправочный коэффициент смешанного антагонистического ответа
TNF $_{\alpha}$ – 6,1 пг/мл	K _{MARS} = - 5,41
IL-1 $_{\beta}$ – 267,6 пг/мл	
IL-6 – 184,3 пг/мл	
IL-4 – 35,0 пг/мл	
IL-10 – 38,0 пг/мл	

Суммарное значение дегенерации нервной ткани Σ - 63,77

Заключение: умеренно выраженная дегенерация нервной ткани.

14-е сутки

Матриксные металлопротеиназы:	Коэффициент повреждения
	K _п = - 51,4
MMP-2 – 167,2 пг/мл	
MMP-9 – 128,5 пг/мл	
TIMP-1 – 143,71 пг/мл	
Нейроспецифические белки:	
pNF-H – 2954 пг/мл	
Нейроспецифические белки:	Коэффициент восстановления
MVP* - 0,279 пг/мл	K _в = + 0,004
Anti-MAG – 1/60 титр антител	

Примечание * коэффициент перерасчета
нг/пг $\times 1,0$, ед. изм.

Цитокины:	Поправочный коэффициент смешанного антагонистического ответа
TNF $_{\alpha}$ – 5,72 пг/мл	K _{MARS} = - 5,24
IL-1 $_{\beta}$ – 224,8 пг/мл	
IL-6 – 147,61 пг/мл	
IL-4 – 27,45 пг/мл	
IL-10 – 30,62 пг/мл	

Суммарное значение дегенерации нервной ткани Σ - 56,63

Заключение: умеренно выраженная дегенерация нервной ткани.

21-е сутки

Матриксные металлопротеиназы:	Коэффициент повреждения
	K _п = - 38,84
MMP-2 – 132,45 пг/мл	
MMP-9 – 113,46 пг/мл	
TIMP-1 – 162,69 пг/мл	
Нейроспецифические белки:	
pNF-H – 2164 пг/мл	

Нейроспецифические белки: Коэффициент восстановления
 МВР* - 0,221 $K_B = + 0,003$
 Anti-MAG 1/60 титр антител

Примечание * коэффициент перерасчета
 нг/пг $\times 1,0$, ед. изм.

Цитокины: Поправочный коэффициент смешанного
 антагонистического ответа
 $K_{MARS} = - 5,24$
 TNF $_{\alpha}$ - 5,03 пг/мл
 IL-1 $_{\beta}$ - 196,43 пг/мл
 IL-6 - 150,04 пг/мл
 IL-4 - 25,66 пг/мл
 IL-10 - 27,37 пг/мл

Суммарное значение дегенерации нервной ткани Σ - 44,07

Заключение: *слабо выраженная дегенерация нервной ткани.*

30-е сутки

Матриксные металлопротеиназы: Коэффициент повреждения
 $K_P = - 36,86$

MMP-2 - 124,76 пг/мл
 MMP-9 - 103,57 пг/мл
 TIMP-1 - 159,44 пг/мл
 Нейроспецифические белки:
 pNF-H - 2093 пг/мл

Нейроспецифические белки: Коэффициент восстановления
 МВР* - 0,204 пг/мл $K_B = + 0,003$
 Anti-MAG 1/60 титр антител

Примечание * коэффициент перерасчета
 нг/пг $\times 1,0$, ед. изм.

Цитокины: Поправочный коэффициент смешанного
 антагонистического ответа
 $K_{MARS} = - 3,54$
 TNF $_{\alpha}$ - 4,04 пг/мл
 IL-1 $_{\beta}$ - 190,04 пг/мл
 IL-6 - 121,03 пг/мл
 IL-4 - 39,7 пг/мл
 IL-10 - 38,6 пг/мл

Суммарное значение дегенерации нервной ткани Σ - 40,39

Заключение: *слабо выраженная дегенерация нервной ткани.*

Исход: *инвалидизация, выписан с улучшением (появление силы в дистальных отделах верхних конечностей до 3 баллов).*

Для оценки степени регенерации нервной ткани (приложение 2, с. 269) у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника в динамике мы определяли количественные значения содержания нейротрофических факторов (NT-3, NT-4) в сыворотке крови. На основании изученных параметров нами был предложен расчетный показатель – индекс регенерации ($I_{\text{рег.}}$) нервной ткани (5):

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

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 ($I_{\text{рег.исх.}}$).

Изменения $I_{\text{рег.}}$ нервной ткани у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Динамика показателя регенерации 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
$I_{\text{рег.}}$	150,28 (84,43; 264,90)	157,63 (90,94; 267,21)	201,52 (97,48; 368,65)	116,27 (98,65; 139,68)	96,64 (89,10; 100,06)
		$p_1 > 0,05$	$p_2 < 0,001$	$p_3 < 0,001$	$p_4 > 0,05$
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					
6 $I_{\text{рег.исх.}} > I_{\text{рег.тек.}}$ – замедление процесса регенерации нервной ткани					
7 $I_{\text{рег.исх.}} < I_{\text{рег.тек.}}$ – активация процесса регенерации нервной ткани					

Исходя из сведений, приведенных в таблице 29, $I_{\text{рег.}}$ нервной ткани в основной группе пациентов увеличивался в 1,27 раз на 14-е сутки с момента травмы ($p < 0,001$), а затем снижался в 0,17 раз на 21-е сутки ($p < 0,001$).

Разработанный способ оценки регенерации нервной ткани иллюстрируем следующим клиническим примером.

Клинический пример №2. Пациент П., 37 лет поступил в клинику нейрохирургии ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России на 21-м часу с момента получения травмы в результате ныряния на мелководье.

Диагноз: Закрытая осложненная травма шейного отдела позвоночника. Компрессионно-оскольчатый перелом тела C_5 позвонка. Ушиб и сдавление спинного мозга на этом уровне. Тетраплегия. Нарушение функций тазовых органов по центральному типу.

Неврологический статус: верхний парапарез, нижняя параплегия; отсутствие всех видов чувствительности ниже уровня C_5 -сегмента с обеих сторон; нарушение функций тазовых органов по типу задержки.

Операция: резекция C_5 позвонка, передняя декомпрессия дурального мешка, вентральный бисегментарный корригирующий спондилодез эндопротезом Mesh фирмы «Medtronic», наkostная бисегментарная фиксация C_2 - C_4 позвонков пластиной Atlantis.

Течение послеоперационного периода:

1-4-е сутки

Нейротрофические факторы:

$I_{\text{рег.исх}} = 93,95$

НТ-3 – 93,7 пг/мл

НТ-4/5 – 94,2 пг/мл

7-е сутки

Нейротрофические факторы:

$I_{\text{рег.тек.}} = 96,35$

НТ-3 – 95,4 пг/мл

НТ-4/5 – 97,3 пг/мл

Заключение: замедление регенерации нервной ткани.

14-е сутки

Нейротрофические факторы:

$I_{\text{рег.тек.}} = 216,55$

НТ-3 – 231,7 пг/мл

НТ-4/5 – 201,4 пг/мл

Заключение: активация регенерации нервной ткани.

21-е сутки

Нейротрофические факторы:

$I_{\text{рег.тек.}} = 121,25$

НТ-3 – 118,6 пг/мл

НТ-4/5 – 123,9 пг/мл

Заключение: замедление регенерации нервной ткани.

30-е сутки

Нейротрофические факторы:

 $I_{\text{рег.тек.}} = 107,17$

NT-3 – 112,04 пг/мл

Заключение: замедление регенерации нервной ткани.

NT-4/5 – 102,3 пг/мл

Исход: инвалидизация, увеличение мышечной силы до 1-2 баллов по отдельным группам мышц, появление элементов глубокого мышечно-суставного чувства.

Таким образом, динамика изменений $I_{\text{рег.}}$ нервной ткани у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника характеризовалась повышением изучаемого показателя на 14-е сутки посттравматического периода.

Клиническая разработка оригинальных способов оценки дегенерации в процессе ремоделирования нервной ткани (патент 2484476 РФ, МПК G01N33/53), регенерации нервной ткани у больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника (патент 2480764 РФ, МПК G01N33/53), ремоделирования нервной ткани при осложненной травме шейного отдела позвоночника (патент 2474821 РФ, МПК G01N33/53) стала основой для создания нами программы для ЭВМ «Интеллектуальная медицинская система мониторинга процессов ремоделирования нервной ткани в посттравматическом периоде» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2014619445 РФ и алгоритма персонализированного выбора методов лечения при осложненных повреждениях шейного отдела позвоночника), описанных в п. 6.3. настоящего исследования (приложение 9, с. 276).

6.2.2. Применение цитологического метода диагностики для оценки органной (легочной) воспалительной реакции у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

Для объективизации процессов пато- и саногенеза локальной (легочной) воспалительной реакции нами был предложен способ количественной оценки клеточной реактивности слизистой оболочки трахеобронхиального дерева на основании исследования клеточного состава эндопульмональных цитограмм (нейтрофильные лейкоциты, альвеолярные макрофаги, лимфоциты, эозинофилы, клетки эпителия), позволяющего прогнозировать развитие бронхолегочных осложнений в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга (приложение 4, с. 271). Согласно результатам собственных исследований, приведенным в главе 4 настоящего исследования, достоверные изменения были получены при изучении динамики количественного содержания нейтрофильных лейкоцитов и альвеолярных макрофагов. Содержание остальных типов клеток статистически значимо не различалось (таблица 5).

Приводим клиническое наблюдение, демонстрирующее динамику содержания нейтрофильных лейкоцитов и альвеолярных макрофагов в эндопульмональных цитограммах у пациента с осложненным повреждением шейного отдела позвоночника, у которого в посттравматическом периоде развился диффузный двусторонний эндобронхит III степени.

Клинический пример №3. Пациентка М., 35 лет поступила в клинику нейрохирургии ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России на 2-е сутки с момента получения травмы в результате падения с высоты.

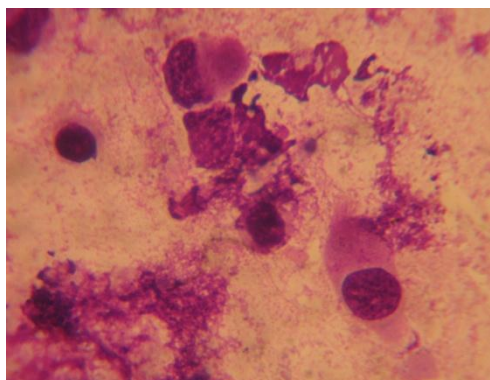
Диагноз: Закрытая осложненная травма шейного отдела позвоночника. Компрессионно-оскольчатый перелом тела С₄ позвонка. Полный анатомический перерыв спинного мозга. Вялая тетраплегия. Нарушение функций тазовых органов.

Анамнез заболевания: аспирация кровью на догоспитальном этапе, аспирационная пневмония на 4-е сутки. Курс санационно-диагностических ФБС.

Неврологический статус: верхний парапарез, нижняя параплегия; отсутствие всех видов чувствительности ниже уровня С₄-сегмента с обеих сторон; нарушение функций тазовых органов по типу недержания. Отсутствие признаков анальной чувствительности.

Операция: резекция С₄ позвонка, передняя декомпрессия дурального мешка, вентральный бисегментарный корригирующий спондилодез эндопротезом Mesh фирмы «Medtronic», наkostная бисегментарная фиксация С₃-С₅ позвонков пластиной Atlantis.

Динамика цитологической и эндоскопической картины трахеобронхиального дерева:

1-4-е сутки (преобладание клеток бронхиального эпителия)

Эндопульмональная цитограмма

Клетки бронхиального эпителия – клетки небольшого размера округлой и полигональной формы с относительно крупным, центрально расположенным ядром, гомогенной светлой цитоплазмой с нечеткими контурами.

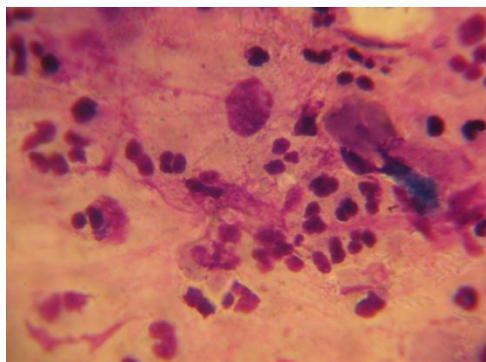
Рисунок 7.1. – Микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. Препарат. «Лейкодиф 200». ув. Об. 100×



Эндофото

Слизистая оболочка трахеобронхального дерева – очаговая гиперемия, смазанный сосудистый рисунок вследствие незначительного отека, капиллярный слой прозрачного бронхиального секрета.

Рисунок 7.2. – Видеобронхоскопия. Эндофото слизистой оболочки трахеобронхального дерева.

7-е сутки (увеличение количества нейтрофильных лейкоцитов на фоне единичных эпителиальных клеток)

Эндопульмональная цитограмма

Клетки бронхиального эпителия; нейтрофильные лейкоциты – клетки с сегментированным ядром; оксифильная цитоплазма клеток с мелкой равномерно распределенной зернистостью.

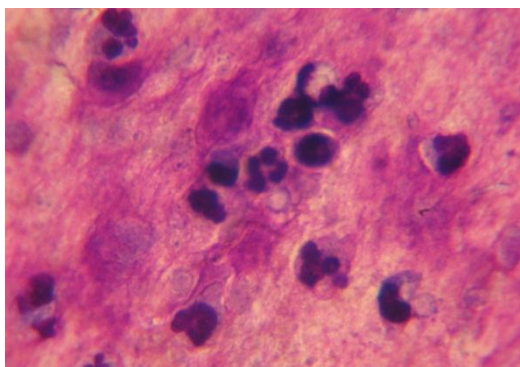
Рисунок 8.1. – Микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. Препарат. «Лейкодиф 200». ув. Об. 100×



Эндофото

Слизистая оболочка трахеобронхального дерева – разлитая гиперемия, значительно смазанный сосудистый рисунок вследствие умеренного отека, капиллярный слой мутноватого бронхиального секрета.

Рисунок 8.2. – Видеобронхоскопия. Эндофото слизистой оболочки трахеобронхального дерева.

14-е сутки (преобладание нейтрофильных лейкоцитов)

Эндопульмональная цитограмма

Нейтрофильные лейкоциты – клетки с сегментированным ядром; оксифильная цитоплазма клеток с мелкой равномерно распределенной зернистостью.

Рисунок 9.1. – Микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. Препарат. «Лейкодиф 200». ув. Об. 100×

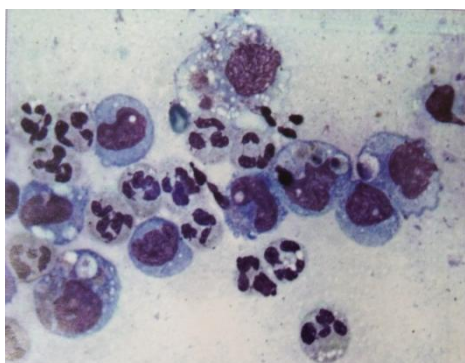


Эндофото

Слизистая оболочка трахеобронхиального дерева – разлитая гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка вследствие выраженного отека, большое количество мутного бронхиального секрета.

Рисунок 9.2. – Видеобронхоскопия. Эндофото слизистой оболочки трахеобронхиального дерева.

21-е сутки (уменьшение количества нейтрофильных лейкоцитов, появление единичных альвеолярных макрофагов)



Эндопульмональная цитограмма

Нейтрофильные лейкоциты, альвеолярные макрофаги – относительно крупные клетки округлой формы с эксцентрически расположенным ядром; цитоплазма клеток серо-голубого цвета, содержит вакуоли.

Рисунок 10.1. – Микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. Препарат. «Лейкодиф 200». ув. Об. 100×

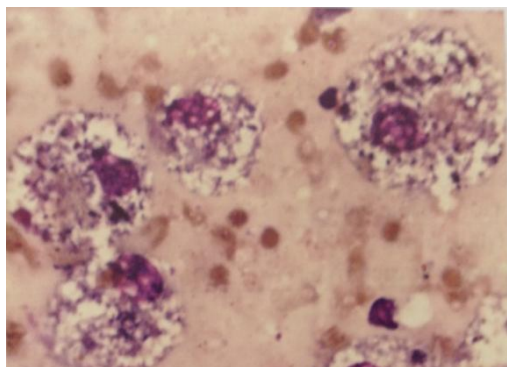


Эндофото

Слизистая оболочка трахеобронхиального дерева – разлитая гиперемия, смазанность сосудистого рисунка умеренно выраженного отека, небольшое количество вязкого мутного бронхиального секрета.

Рисунок 10.2. – Видеобронхоскопия. Эндофото слизистой оболочки трахеобронхиального дерева.

30-е сутки (увеличение количества альвеолярных макрофагов, единичные нейтрофильные лейкоциты)



Эндопульмональная цитограмма

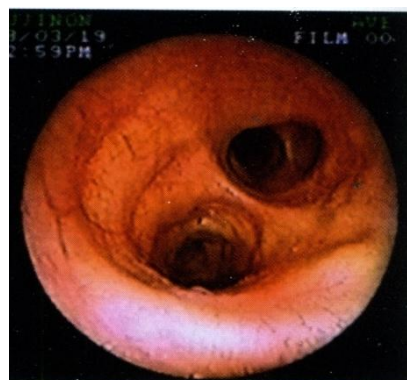
Альвеолярные макрофаги – сравнительно крупные клетки с эксцентрически расположенным округлым ядром, цитоплазма имеет четкие контуры, содержит вакуоли.

Рисунок 11.1. – Микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. Препарат. «Лейкодиф 200». ув. Об. 100×

Исход: купирование бронхолегочных осложнений к 30-м суткам посттравматического периода.

Таким образом, изменения локальной реактивности слизистой оболочки трахеобронхиального дерева характеризовались отсутствием цитологических изменений в БАЛЖ на 1-4-е сутки с момента получения травмы. На 7-е и 14-е сутки посттравматического периода отмечалось постепенное увеличение количества нейтрофильных лейкоцитов на фоне отсутствия изменений других типов клеток. На 21-е и 30-е сутки - уменьшение содержания нейтрофильных лейкоцитов и рост количества альвеолярных макрофагов.

Изучение патофизиологических механизмов органной (легочной) воспалительной реакции стало основой для клинической разработки оригинального способа прогнозирования развития диффузного эндобронхита в раннем и остром периодах шейно-спинальной травмы (патент 2398229 РФ, МПК G01N33/48), включающего определение состояния слизистой оболочки



Эндифото

Слизистая оболочка трахеобронхиального дерева – атрофия слизистой оболочки, усиление сосудистого рисунка, истончение межбронхиальных шпор, отсутствие бронхиального секрета.

Рисунок 11.2. – Видеобронхоскопия. Эндифото слизистой оболочки трахеобронхиального дерева.

трахеобронхиального дерева при санационно-диагностической фибробронхоскопии и содержания нейтрофильных лейкоцитов и альвеолярных макрофагов в цитологических препаратах мазков БАЛЖ в динамике на 1-4-е, 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки. При этом эндоскопическую картину и показатели эндопульмональной цитограммы на 1-4-е сутки принимали за исходный показатель. При нарастании в динамике относительно исходных данных количества нейтрофильных лейкоцитов и снижении альвеолярных макрофагов в эндопульмональных цитограммах прогнозировали возможность возникновения или прогрессирования диффузного эндобронхита. При снижении в динамике относительно исходных данных или данных предыдущих исследований количества нейтрофильных лейкоцитов и увеличении альвеолярных макрофагов в эндопульмональных цитограммах прогнозировали отсутствие возможности возникновения диффузного эндобронхита или его редукцию в процессе лечения.

Установленные нами при разработке оригинального способа прогнозирования развития диффузного эндобронхита в раннем и остром периодах шейно-спинальной травмы патофизиологические особенности органной (легочной) воспалительной реакции стали нами применяться в качестве клинико-лабораторных (цитологических) критериев контроля эффективности выполняемых в клинической практике эндоскопических манипуляций, например, лечебно-диагностической фибробронхоскопии (Разрешение на применение новой медицинской технологии ФС №2010/195 от 31.05.2010 г. Лечебно-диагностическая фибробронхоскопия при бронхолегочных осложнениях в остром и раннем периодах позвоночно-спинномозговой травмы / В.Ю. Ульянов, В.В. Щуковский, Е.В. Макаркина, Е.А. Конюченко. Саратов, 2010. 10 с.) (приложение 10, с. 277).

6.2.3. Применение комплексных методов диагностики для оценки синдрома смешанного антагонистического ответа у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

Для оценки синдрома смешанного антагонистического ответа в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга нами были разработаны комплексные методы диагностики, позволяющие на системном уровне оценивать активность воспалительного процесса и прогнозировать возникновение инфекционно-воспалительных осложнений.

Предложенные способы оценки воспалительного процесса основаны на комплексной динамической оценке (приложение 5, 6 с. 272-273) количественного содержания палочкоядерных лейкоцитов в общеклиническом анализе крови, нейтрофильных лейкоцитов – в эндопульмональной цитограмме, СРБ, МДА, ЦП - в биохимическом, Фг – в коагулологическом, микробного пейзажа и прироста биомассы - в бактериологическом. В зависимости от степени отклонения от нормы предлагаемого комплекса лабораторных показателей (от 1 до 3 баллов) по сумме баллов оценивали активность воспалительного процесса, которая характеризовалась как низкая при сумме баллов от 6 до 9, средняя – от 10 до 14 и высокая – от 15 до 18.

Сведения об изменении активности воспалительного процесса у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника представлены в таблице 30.

Согласно данным, приведенным в таблице 30, активность воспалительного процесса достоверно изменялась во все сроки наблюдения. Так на 1-4-е, 7-е и 14-е сутки с момента получения травмы происходило увеличение активности воспалительного процесса на 4 балла по сравнению с контролем ($p_1 < 0,001$), на 5 ($p_2 < 0,001$) и 4 балла ($p_3 < 0,001$) по сравнению с предыдущими сроками. Затем активность воспалительного процесса снижалась на 21-е и 30-е сутки после травмы, что совпадало со снижением суммарного количества показателей на 4 ($p_4 < 0,001$) и 4 балла ($p_5 < 0,001$) соответственно.

Таблица 30 – Динамика активности воспалительного процесса у больных с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

Показатель	Сутки					
	Контроль	1-4-е	7-е	14-е	21-е	30-е
1	2	3	4	5	6	7
Сумма баллов	3 (3; 3)	7 (6; 8) $p_1 < 0,001$	12 (11; 13) $p_2 < 0,001$	16 (15; 17) $p_3 < 0,001$	12 (11; 13) $p_4 < 0,001$	8 (7; 8) $p_5 < 0,001$
Примечания						
1 медиана (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили						
2 p_1 – по сравнению с контролем						
3 p_2 – по сравнению с 1-4-ми сутками						
4 p_3 – по сравнению с 7-ми сутками						
5 p_4 – по сравнению с 14-ми сутками						
6 p_5 – по сравнению с 21-ми сутками						
7 в контроле определялись только уровни содержания палочкоядерных лейкоцитов, СРБ и Фг, в связи с чем суммарное значение показателей всегда составляло 3 балла.						

Приводим клинический пример.

Клинический пример №4. Больной Г., 36 лет, поступил в клинику нейрохирургии ФГБУ «СарНИИТО» Минздрава России через 6 часов с момента получения травмы в результате ныряния на мелководье.

Анамнез заболевания: эпизод аспирации пресной водой.

Диагноз: Закрытая осложненная травма шейного отдела позвоночника. Компрессионно-оскольчатый перелом тела C_4 позвонка с ушибом и сдавлением спинного мозга на этом уровне. Синдром полного поперечного пересечения спинного мозга. Восходящий отек спинного мозга. Острая дыхательная недостаточность. Состояние после ИВЛ. Двусторонняя пневмония. Диффузный двусторонний эндобронхит 3 степени, фибринозно-гнойный.

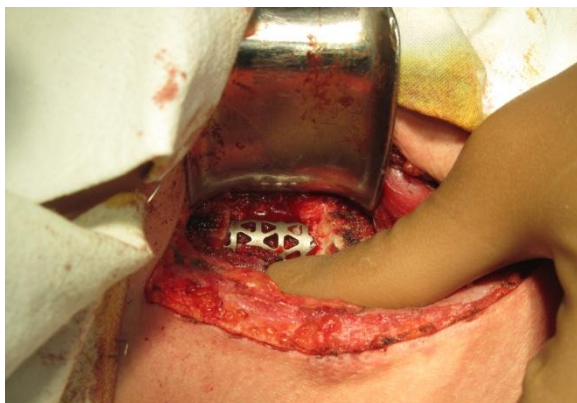
Неврологический статус: признаки бульбарного синдрома (дисфония, дисфагия, брадикардия, снижение глоточных рефлексов), вялая тетраплегия, отсутствие признаков анальной чувствительности, анестезия с уровня C_4 -сегмента.

Операция: резекция C_4 позвонка, передняя декомпрессия дурального мешка, вентральный бисегментарный корригирующий спондилодез эндопротезом Mesh фирмы «Medtronic», наkostная бисегментарная фиксация C_3 - C_5 позвонков пластиной (рисунок 12).

Течение послеоперационного периода:

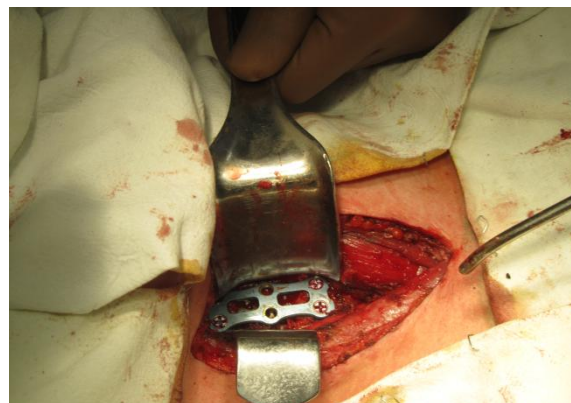
ИВЛ в режиме «Volume control» в течение всего посттравматического периода. Появление эндоскопических признаков гнойного эндобронхита на 4-е сутки и инфильтрации легочной ткани на 8-е сутки с момента травмы, нарастание клинико-лабораторных признаков полиорганной недостаточности с 6-х суток.

В соответствии с предлагаемым способом оценки активности воспалительного процесса проведено комплексное исследование количественного содержания палочкоядерных лейкоцитов в общем анализе крови, нейтрофильных лейкоцитов в эндопульмональной цитограмме, СРБ – в биохимическом, Фг – в коагулологическом, а также оценка микробного пейзажа и количества биомассы на 4-е и 7-е сутки посттравматического периода (рисунки 13-15, приложение 7, с. 274).



Интраоперационное фото

*Вентральный бисегментарный спондилодез
эндопротезом Mesh*



Интраоперационное фото

*Накостная бисегментарная фиксация
позвонков металлической пластиной*

Рисунок 12 – Основные этапы хирургического вмешательства

4-е сутки

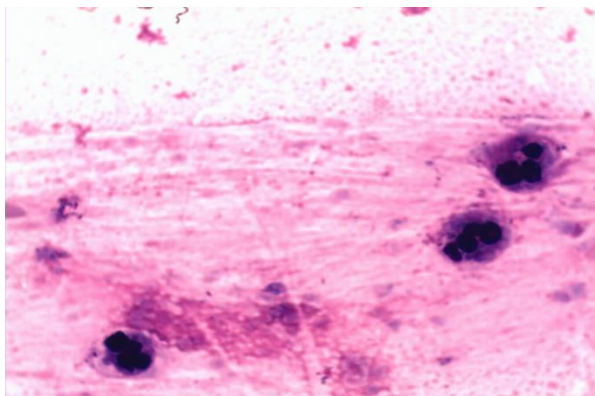
Содержание палочкоядерных лейкоцитов	13 на 100 клеток
Содержание СРБ	16 мг/л
Содержание Фг	6 г/л
Содержание МДА	5,68 мкмоль/л
Содержание ЦП	34 мг/дл
Содержание нейтрофильных лейкоцитов	47 на 100 клеток
Результат бактериологического исследования	В присланном материале выделены <i>St.aureus</i> 10 ⁶ /КОЕ и <i>Ps.aeruginosa</i> 10 ⁵ /КОЕ
Темп роста биомассы	4,125 ед. ОП
Активность воспалительного процесса:	17 баллов

Заключение: *высокая активность воспалительного процесса.*

7-е сутки

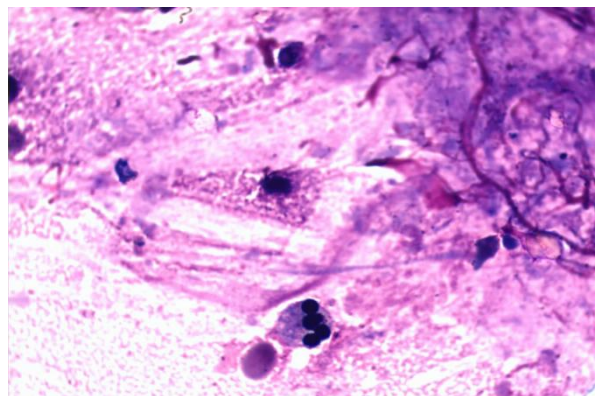
Содержание палочкоядерных лейкоцитов	14 на 100 клеток
Содержание СРБ	19 мг/л
Содержание Фг	6,7 г/л
Содержание МДА	7,1 мкмоль/л
Содержание ЦП	29,9 мг/дл
Содержание нейтрофильных лейкоцитов	68 на 100 клеток
Результат бактериологического исследования	В присланном материале выделены <i>St.aureus</i> 10 ⁶ /КОЕ и <i>Ps.aeruginosa</i> 10 ⁶ /КОЕ
Темп роста биомассы	4,035 ед. ОП
Активность воспалительного процесса:	18 баллов

Заключение: *высокая активность воспалительного процесса.*



Эндопульмональная цитограмма
4-е сутки

На фоне розовых бесструктурных масс встречаются клетки с палочковидным и сегментированным ядром, оксифильная цитоплазма клеток с мелкой равномерно распределенной зернистостью



Эндопульмональная цитограмма
7сутки

На фоне розовых бесструктурных масс встречается множество клеток с палочковидным и сегментированным ядром, оксифильная цитоплазма клеток с мелкой равномерно распределенной зернистостью

Рисунок 13.1. – Микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. Препарат. «Лейкоциф 200». ув. Об. 100×

Рисунок 13.2. – Микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. Препарат. «Лейкоциф 200». ув. Об. 100×

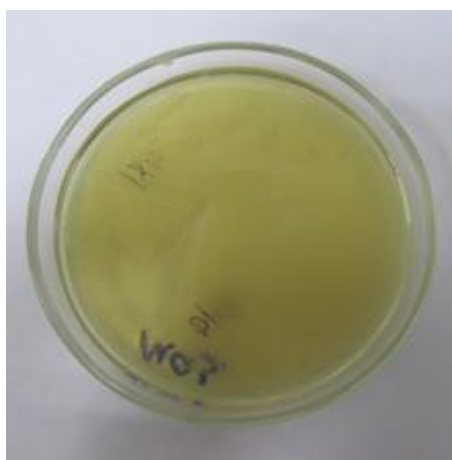


Фото. Чашка Петри.

Колонии *St.aureus* - крупные до 3-5 мм полупрозрачные, сероватого цвета с перламутровым оттенком. Центр колонии более темный, чем периферия, края ровные, четкие. Сине-зеленое окрашивание культуры с проникновением пигмента в среду.

Рисунок 14.1. – Бактериологическое исследование. Определение культурально-морфологических свойств.

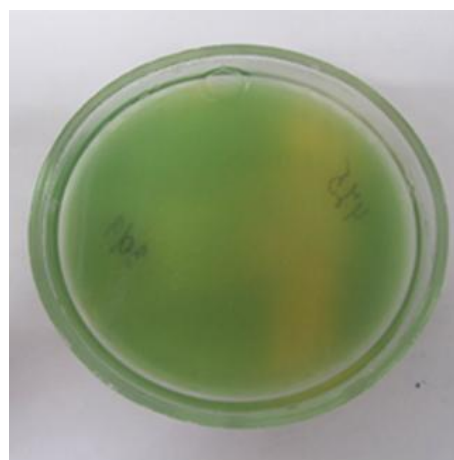


Фото. Чашка Петри.

Колонии *Ps.aeruginosa* - круглые до 2-4 мм в диаметре, с ровными краями, выпуклые, непрозрачные, окрашены в цвет образуемого пигмента.

Рисунок 14.2. – Бактериологическое исследование. Определение культурально-морфологических свойств.

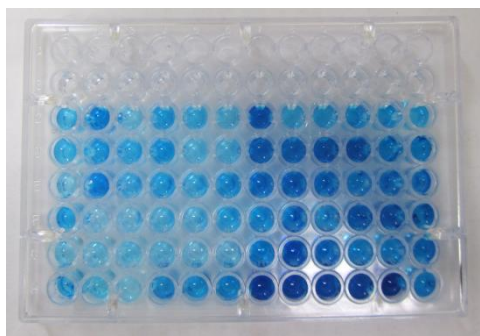


Фото. Планшет для микротитрования.
4-е сутки

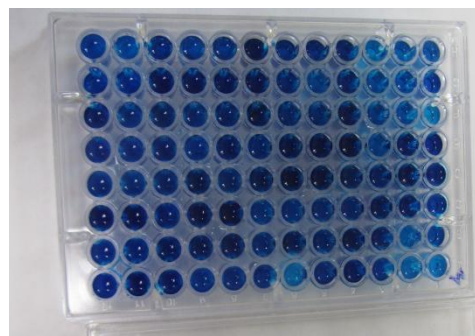


Фото. Планшет для микротитрования.
7-е сутки

Спектрофотометрия (ОП 420 нм) - связывание биопленкой кристаллического фиолетового (ед. ОП)

Спектрофотометрия (ОП 420 нм) - увеличение связывания биопленкой кристаллического фиолетового (ед. ОП)

Рисунок 15.1. – Бактериологическое исследование. Культивирование микробной биопленки.

Рисунок 15.2. – Бактериологическое исследование. Культивирование микробной биопленки.

Исход: смерть на фоне прогрессирования явлений полиорганной недостаточности на 12-е сутки с момента получения травмы.

Судебно-медицинский диагноз: Тупая травма шеи. Компрессионно-оскольчатый перелом тела С₄ позвонка с ушибом и сдавлением спинного мозга на этом уровне. Синдром полного поперечного пересечения спинного мозга. Восходящий отек спинного мозга. Состояние после операции резекции С₄ позвонка, передней декомпрессии дурального мешка, вентрального бисегментарного корригирующего спондилодеза эндопротезом Mesh фирмы «Medtronic», на костной бисегментарной фиксации С₃-С₅ позвонков пластиной Atlantis. Состояние после ИВЛ. Осложнения: Полиорганная недостаточность. Острая сердечно-легочная недостаточность. Двусторонняя десквамативная гнойная пневмония. Фибринозно-гнойный эндобронхит 3 степени. Неравномерное полнокровие внутренних органов. Дистрофические изменения внутренних органов (рисунок 16)



Фото
Макропрепарат легких

Гнойная двусторонняя пневмония – ткань легкого плотная, на плевре рыхлые пленки фибрина, на разрезе – серо-красного цвета с мелкозернистой поверхностью



Фото
Макропрепарат трахеобронхиального дерева

Гнойный эндобронхит – в просвете трахеи и бронхов вязкие, слизисто-гнойные массы, отек и гиперемия слизистой оболочки

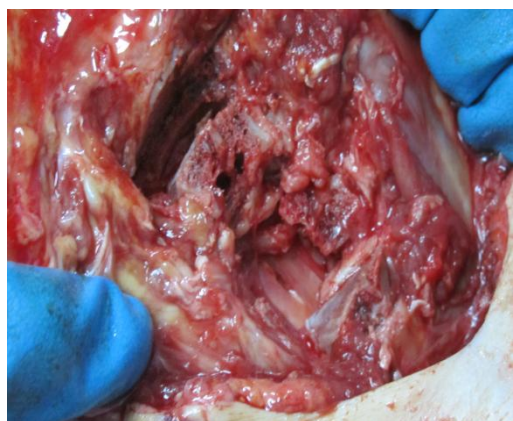


Фото
Макропрепарат спинного мозга

Травма спинного мозга – оболочки утолщены, уплотнены, спинной мозг плотный, тусклый, полнокровный

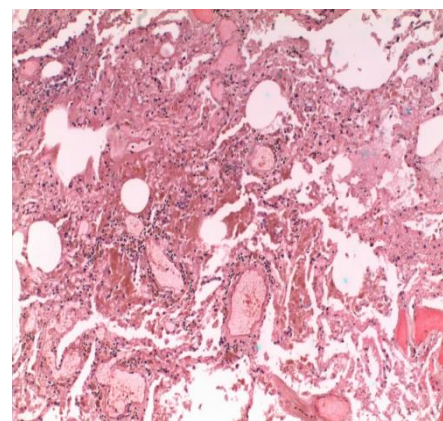


Фото
Микропрепарат ткани легких

Бронхопневмония – на фоне выраженного полнокровия ткани легкого в альвеолах визуализируются эритроциты и гемосидерин, нейтрофилы, макрофаги, слущенный эпителий (окраска гематоксилин-эозин, ув. Об. 10×)

Рисунок 16 – Секционные препараты

Таким образом, у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника происходило постепенное увеличение активности воспалительного процесса с 1-4-х по 14-е сутки посттравматического периода,

что соответствовало увеличению суммарного количества баллов. Затем на 21-е и 30-е сутки активность воспалительного процесса снижалась, что соответствовало уменьшению количества баллов.

6.3. Мониторинг состояния нервной ткани в посттравматическом периоде и алгоритм персонализированного выбора методов лечения пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

С целью динамической оценки направленности и выраженности механизмов клеточной дегенерации и внутриклеточной регенерации в зонах первичного и вторичного повреждения нейронов и глии спинного мозга в остром и раннем периодах ТБ для удобства расчетов разработанных и описанных в пунктах 6.2.1. критериев нами была создана программа для ЭВМ «Интеллектуальная медицинская система мониторинга процессов ремоделирования нервной ткани в посттравматическом периоде», позволяющая в повседневной клинической практике оперативно оценивать преобладающий механизм пато- и саногенеза ТБ спинного мозга и осуществлять персонализированный выбор метода лечебного воздействия в конкретной клинической ситуации (приложение 8, с. 275).

Функционирование предложенной программы может осуществляться на основе оперативных систем Windows XP/Vista/7/8. Данная программа для ЭВМ написана на языке Object Pascal. Объем программы в машиночитаемой форме составляет 15,0 Кб (приложение 9, с. 276).

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 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.

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.

Предлагаемая программа для ЭВМ состоит из двух аналитических блоков для расчета индивидуальных и популяционных данных.

Применение блока расчета индивидуальных данных имеет 2 функциональных модуля:

1) модуль ввода числовых значений исследуемых параметров в виде упорядоченного набора данных одинакового типа с отображением информационных полей (столбцы) и записей (строк) с дополнительным мастером функции выбора временного интервала наблюдения (рисунок 17).

Скриншот программы для ЭВМ, показывающий модуль ввода персональных данных о пациенте. Интерфейс включает панель параметров слева, таблицу для ввода данных и диалоговое окно 'Form2' с списком файлов для загрузки.

	Контроль	Неослож.травма	1-4 сутки	7 сутки	14 сутки	21 сутки	30 сутки
MMR-2							
MMR-9							
TMR							
rNF							
MBR							
AntiMAG							
IIL-1							
IIL-4							
IIL-6							
IIL-10							
TNF							
NT-3							
NT-4							

Модуль ввода персональных данных о пациенте

Рисунок 17 – Скриншот программы для ЭВМ

2) модуль расчета по заданным формулам значений коэффициентов повреждения ($K_{\text{п}}$) и восстановления ($K_{\text{в}}$) нервной ткани, поправочного коэффициента смешанного антагонистического ответа (K_{MARS}), суммарного показателя дегенерации нервной ткани, индексов регенерации ($I_{\text{рег.}}$) нервной ткани, а также отклонений индивидуальных параметров пациента от средних значений в популяции больных с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника (рисунок 18).

Открыть файлы

Распечатать

Фамилия

Имя

Отчество

Порядок открытия файлов

1. Открыть файл "СНПГ"
2. Открыть файл "ИЛ-1"
3. Открыть файл "ИЛ-4"
4. Открыть файл "ИЛ-6"
5. Открыть файл "ИЛ-10"
6. Открыть файл "ММР"
7. Открыть файл "Нейротрофины"
8. Открыть файлы "ФНО"
9. Открыть файлы "МВР"
10. Открыть файлы "pNF"
11. Открыть файлы "Анти-MAG"

Номер Пациента

Период

Среднее значение по всем пациентам

Результаты:	Маркеры повреждения внеклеточного матрикса :	Цитокины:
Коэффициент повреждения:	MMP-2	ИЛ-1
Коэффициент восстановления:	MMP-9	ИЛ-4
Kmars	TIMP	ИЛ-6
Индекс регенерации (исх)	Нейроспецифические белки	ИЛ-10
Индекс регенерации (текущ)	pNF	ФНО
Индекс дегенерации	NT-3-исх	
	NT-3-текущ	
	NT-4-исх	
	NT-4-текущ	
	MВР	
	AntiMAG	

Отклонение параметров данного пациента от средних значений:

Маркеры повреждения внеклеточного матрикса :	Цитокины:
MMP-2	ИЛ-1
MMP-9	ИЛ-4
TIMP	ИЛ-6
Нейроспецифические белки	ИЛ-10
pNF	ФНО
NT-3-исх	
NT-3-текущ	
NT-4-исх	
NT-4-текущ	
MВР	
AntiMAG	

Добавить нового пациента

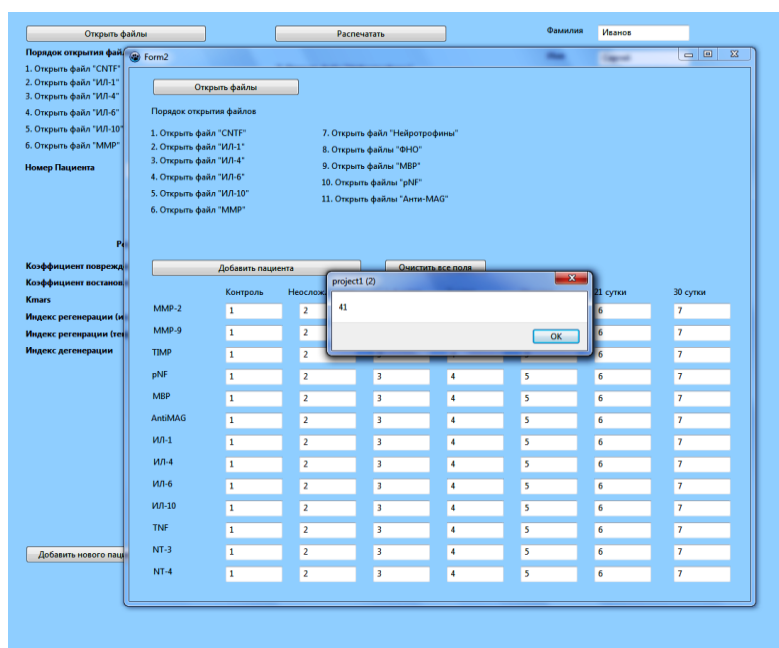
Контактная информация

Модуль расчета персональных коэффициентов

Рисунок 18 – Скриншот программы для ЭВМ

Использование блока расчета популяционных данных позволяет проводить параметрический анализ средних значений содержания нейроспецифических белков (pNF-H, NT-3, NT-4/5, MВР, anti-MAG), маркеров повреждения межклеточного матрикса (MMP-2, MMP-9, TIMP-1), про- (TNF α , IL-1 β , IL-6) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов на 1-4-е, 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки посттравматического периода у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника.

Данный блок имеет функциональный модуль архивирования данных с присвоением персонального номера пациента (рисунок 19).



Модуль архивирования персональных данных

Рисунок 19 – Скриншот программы для ЭВМ

Вводимые первичные параметры индексируются и в отчетной форме, выводимой на печать, формируется суммарный показатель ремоделирования нервной ткани $\Sigma = - (Kп) + (Kв)$ в конкретный период времени, а также приводятся справочные сведения о средних значениях каждого из исследуемых параметров и отклонение их у данного пациента от средних значений.

На основании расчета суммарного показателя ремоделирования 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



Рисунок 20 – Алгоритм персонализированного выбора методов лечения при осложненных повреждениях шейного отдела позвоночника

с осложненной травмой шейного отдела позвоночника (патент 2475199 РФ, МПК А61В17/56) (рисунок 20).

Согласно предлагаемому способу после клинического обследования больных и клинико-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 межостистые 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 (таблица 30).

Таблица 31 – Распределение пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника по степени выраженности неврологического дефицита (ASIA/IMSOP, 1992) после применения алгоритма персонализированного выбора методов лечения

Осложненные повреждения шейного отдела позвоночника, n=40		
Классификационный признак	Характеристика классификационного признака	Количество пациентов
1	2	3
Мышечная сила (в 10 контрольных группах мышц с обеих сторон)	Полный паралич	4 (10,0%)*
	Пальпируемые или видимые мышечные сокращения	36 (90,0%)*
Чувствительность (в 28 сегментах с обеих сторон)	Отсутствие	3 (7,5%)*
	Нарушение	37 (92,5%)*
Степень повреждения спинного мозга*	Полное (А)	7 (17,5%)*
	Неполное (В)	25 (62,5%)*
	Неполное (С)	8 (20,0%)*
Примечания 1 (А) - отсутствие чувствительных и двигательных функций в сегментах S _{IV-V} , признаков анальной чувствительности 2 (В) - отсутствие двигательных функций ниже уровня повреждения, наличие элементов чувствительности в сегментах S _{IV-V} , признаков анальной чувствительности 3 (С) - наличие двигательных функций ниже уровня повреждения, но в большинстве контрольных групп мышц сила менее 3 баллов 4 *p<0,05 – по сравнению с данными, полученными на 1-4-е сутки с момента травмы		

Согласно полученным данным, использование алгоритма персонализированного выбора методов лечения при осложненных повреждениях шейного отдела позвоночника способствовало уменьшению частоты полного паралича ниже места травмы в 3,5 раза (p<0,05), полного

нарушения чувствительности – в 3,6 раза ($p < 0,05$), симптоматики полного повреждения спинного мозга – в 1,7 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, динамический мониторинг процесса ремоделирования нервной ткани, основанный на объективной количественной оценке иммунологических маркеров ее дегенерации и регенерации, позволяет достоверно выявлять преобладающие механизмы пато- и саногенеза ТБ спинного мозга, а дифференцированное лечебное воздействие на них может улучшать результаты лечения пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника.

ГЛАВА 7 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Согласно данным литературы, ТБ спинного мозга в остром и раннем периодах характеризуется развитием первичных и вторичных патофизиологических изменений, происходящих непосредственно в спинном мозге, а также за его пределами в виде органной и системной воспалительной реакции [55, 64, 114, 141, 324].

Состояние нервной ткани в посттравматическом периоде характеризуется единством существования процессов клеточной дегенерации и внутриклеточной регенерации, определяющих суммарный дефицит или префицит комплекса нейронов и глии в поврежденном спинном мозге. Методом, обладающим высокой чувствительностью и специфичностью, позволяющим определять выраженность и направленность процессов ремоделирования нервной ткани при ТБ спинного мозга, является иммуноферментный анализ. Применение данного метода исследования позволяет осуществлять в динамике селективную иммунологическую дифференцировку процессов дегенерации и регенерации нервной ткани в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга [35].

По данным ряда авторов в спинномозговой жидкости и сыворотке крови пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника выделены нейроспецифические цитоплазматические белки с преимущественно нейрональной и глиальной локализацией, а также антигены клеточной поверхности, белки, входящие в состав миелиновой оболочки, микротрубочек, нейрофиламентов, белки синаптических мембран [35, 205, 297].

Так, в отдельных работах приводятся данные о выделении из сыворотки крови пациентов с повреждениями спинного мозга отдельных нейроспецифических белков: Са-связывающих белков семейства S-100, используемых в качестве маркеров активированных астроцитов и предикторов

раннего летального исхода; MBP - маркера демиелинизации аксонов и дегенерации белого вещества спинного мозга; pNF-H - маркера повреждения цитоскелета нейронов; CNTF – маркера дифференцировки нейронов и глии; MAG – маркера ремиелинизации аксонов [35, 326].

Патогенетические механизмы первичной альтерации вещества спинного мозга приводят к некрозу нейронов, глии и проводящих волокон (аксонов) в результате нарушений энергетического обмена. Клеточная альтерация развивается в цитоплазматических мембранах и приводит в итоге к осмотическому увеличению размеров поврежденных клеток в результате дисфункции ионных насосов, набуханию ядер, фрагментации молекул ДНК, лизису гранул цитоплазмы. Альтерация аксонов возникает вследствие нарушения быстрого тока цитоплазмы по ним и сопровождается явлениями демиелинизации, развивающейся с первых часов после получения травмы [35, 337, 432, 442].

Клетки, избежавшие некроза непосредственно в ядре повреждения, но находящиеся в зоне т.н. «пенумбры», инициируют патофизиологический каскад молекулярных событий, ведущий к развитию в более поздние сроки посттравматического периода вторичных повреждений вещества спинного мозга, обусловленных механизмами нейровоспаления, апоптоза, эксайтотоксичности, активации астроцитарной нейроглии, повреждений цитоскелета, ишемических нарушений, тканевого ацидоза, ионного дисбаланса, нарушений нейромедиаторного обмена, оксидативного стресса, аноксической деполяризации нейронов [448, 450, 458, 470].

Первичное и вторичное травматические повреждения вещества спинного мозга способствуют массивному высвобождению цитоплазматических нейроспецифических белков в спинномозговую жидкость, а затем через краниальные вены или по лимфатическим путям - в кровоток, обеспечивая реализацию клеточного и гуморального иммунного ответа в посттравматическом периоде [488, 496, 512, 534].

Полученные нами сведения о содержании некоторых нейроспецифических белков в сыворотке крови пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника дали возможность на иммунологическом уровне селективно оценивать по величинам изменений pNF-H, S-100, MBP и anti-MAG отдельные компоненты единого процесса клеточной дегенерации нервной ткани в остром и раннем периодах ТБ.

Так, обнаруженное нами максимальное увеличение в сыворотке крови содержания pNF-H на 1-4-е сутки посттравматического периода соответствовало имеющимся литературным сведениям [35] 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 иммунитета, что сопоставимо с данными [537, 548] о сроках формирования иммунного ответа на циркулирующие в кровотоке антигены поврежденного спинного мозга.

Выявленное нами повышение концентраций MBP в сыворотке крови на 1-4-е сутки с момента получения травмы свидетельствовало об усиленной экспрессии данного белка в период массивной демиелинизации нервных проводников [205]. Наступающее на 7-е и 14-е сутки посттравматического периода снижение содержания MBP было связано, вероятно, с его усиленным потреблением в остром периоде ТБ спинного мозга и развитием в последующем относительной недостаточности данного нейроспецифического белка, обусловленной ограничением его экспрессии. Относительная недостаточность MBP начинала компенсироваться к 21-м суткам после травмы, что характеризовалось повышением уровня изучаемого белка и совпадало со сроками начала процессов частичной ремиелинизации нервных волокон [432, 442].

Описанные в литературных источниках процессы ремиелинизации нервных волокон в посттравматическом периоде сопровождаются усиленной экспрессией MAG, являющегося компонентом миелиновой оболочки проводящих путей (аксонов) [297]. Определяемые нами на 14-е – 21-е сутки после получения травмы повышенные уровни MAG в сыворотке крови свидетельствовали об увеличении его потребления в процессе ремиелинизации нервных волокон.

Вместе с изменениями, происходящими в поврежденных нейронах и их аксонах, в литературе описываются реактивные изменения астроцитарного компонента поврежденной ткани спинного мозга [326]. Наши данные указывали на максимальное повреждение астроцитов 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.

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

Активация механизмов саногенеза в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга, определяющая развитие внутриклеточной регенерации нейронов, реализуется за счет влияния на клеточные программы неонейрогенеза. Последние в посттравматическом периоде опосредуются усилением экспрессии факторов роста нервной ткани в области вторичного

повреждения спинного мозга, что сопровождается увеличением их концентраций в спинномозговой жидкости и периферической крови. Интенсивность экспрессии различных факторов роста нервной ткани определяется индивидуальной потребностью нейронов в нейротрофической поддержке и фазой неонейрогенеза [35, 470, 534].

Под влиянием факторов роста нервной ткани осуществляется «истинная» регенерация поврежденных нейронов, рост аксонов неповрежденных нейронов и пролиферация олигодендроцитов. Данные процессы в посттравматическом периоде определяют возникновение нового функционального синцития в зоне вторичного повреждения нервной ткани, поддерживающего клеточный гомеостаза нейронов и глиии, а также минимальную компенсацию утраченных функций спинного мозга [297, 448, 512].

В этой связи определение иммунологических маркеров регенерации нервной ткани в посттравматическом периоде является методом выбора для оценки состояния сохранившегося клеточного пула спинного мозга в зоне, окружающей первичное ядро повреждения.

Так, 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». Второй, менее выраженный, пик 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. Аналогичные сведения приводятся в работах [326].

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 нейропротекторный эффект. Последний по данным [326] обеспечивается за счет угнетения продукции оксида азота, угнетения активности его синтетазы и TNF_{α} в клетках микроглии. Полученные сведения об изменениях концентраций NT-3 сопоставимы с данными, приведенными в работах [35, 326], посвященных изучению факторов роста нервной ткани при травме спинного мозга.

Последовательное увеличение содержания NT-4 в сыворотке крови больных до 21-х суток посттравматического периода, вероятно, определялось усилением дифференцировки клеток-предшественников в нейроны в периоды максимальной потери клеточного пула вещества спинного мозга. Полученные нами результаты соответствуют литературным сведениям [35] о тропных влияниях NT-4 на нейроны.

Таким образом, главным саногенетическим эффектом внутриклеточной регенерации нейронов, развивающимся под влиянием экспрессируемых факторов роста нервной ткани, является нейропротекция, направленная на обеспечение выживаемости нейронов, направление роста их аксонов и восстановление клеточной популяции глии в зоне вторичного повреждения спинного мозга.

Важным моментом, характеризующим степень повреждения спинного мозга в посттравматическом периоде, является определение целостности гемато-спинномозгового барьера. Последняя косвенно может быть охарактеризована динамическими изменениями содержания в сыворотке крови пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, содержание которых отражает степень деструкции белковых компонентов гемато-спинномозгового барьера. Эти сведения частично приведены в работе [455].

Полученные в ходе настоящего исследования данные о прогрессирующем повреждении белковых компонентов гемато-спинномозгового барьера характеризовались повышением по сравнению с контрольными значениями уровней матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови во все периоды

наблюдения, достигающих максимальных значений для ММР-2 к 14-м суткам, для ММР-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 ТБ спинного мозга. Эпизод увеличения содержания TIMP-1 в сыворотке крови на 14-е сутки с момента травмы могло свидетельствовать об активации саногенетических механизмов, ограничивающих активность матриксных металлопротеиназ, однако последующее прогрессирующее снижение изучаемого показателя ниже контрольных значений характеризовало факт несостоятельности данного механизма и развитие относительной недостаточности экспрессируемого TIMP-1.

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

Кроме патофизиологических изменений, развивающихся в поврежденной нервной ткани, в остром и раннем периодах ТБ на фоне прогрессирования восходящего отека спинного мозга возникала вторичная органная воспалительная реакция [364, 379, 405, 481, 482, 490, 491, 493, 508]. Наиболее ранним проявлением последней являлась легочная воспалительная реакция, развивающаяся в ответ на возникший неврологический дефицит, выраженность которого определяла паралич диафрагмы и вспомогательной дыхательной мускулатуры [515, 516, 520]. Именно неврологический дефицит способствует в посттравматическом периоде развитию острой дыхательной недостаточности, которая усугубляется неэффективной экспекторацией, нарушениями мукоцилиарного клиренса и снижением локальной резистентности слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, что способствует нарушению стерильности респираторного тракта и формированию инфекционного локуса [524, 532, 536].

Согласно данным литературы, органная (легочная) воспалительная реакция может характеризоваться изменениями цитологических, иммунологических и бактериологических маркеров, определяемых в крови или БАЛЖ. Описываемая рядом авторов динамика отдельных из них имеет весьма неоднозначные, а порой - противоречивые результаты [538, 539].

В связи с этим, в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга нами был осуществлен комплексный анализ изменений качественного и количественного состава эндопульмональных цитогамм осадка БАЛЖ, иммунологических маркеров повреждения альвеолярного эпителия и особенностей микробного пейзажа, выделенного из трахеобронхиального дерева пациентов.

Изменения, фиксируемые в эндопульмональных цитогаммах при развитии бронхолегочных осложнений характеризовались прогрессирующим увеличением содержания нейтрофильных лейкоцитов на 1-4-е и 7-е сутки после травмы, что было связано, по нашему мнению с усилением их миграции в бронхиальный секрет под влиянием гиперцитокинемии, обусловленной как травмой спинного мозга, так и собственной продукцией легкими отдельных цитокинов, таких как TNF_{α} , $IL-1\beta$, $IL-6$. В период с 7-х по 14-е сутки гомеостаз характеризовался относительным равновесием механизмов пато- и саногенеза органной (легочной) воспалительной реакции. Затем под влиянием противовоспалительных $IL - 4, 10$ и других медиаторов происходила активация саногенетических механизмов в виде возникновения отсроченной миграции альвеолярных макрофагов в бронхиальный секрет, в котором количество последних начинало резко возрастать.

Наряду с изменениями клеточной реактивности трахеобронхиального дерева, органная (легочная) воспалительная реакция сопровождалась изменениями состояния альвеолярного эпителия. Эти изменения в литературе описываются как дефицит эпителиальной поверхности легочных альвеол [524, 532, 536], 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 [536, 538].

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.

Нарушения стерильности респираторного тракта при органной (легочной) воспалительной реакции приводят к формированию локуса инфекции. В основе патогенеза бронхолегочных осложнений при ТБ спинного мозга лежит переход от планктонного фенотипа существования микроорганизмов к формированию биопленки. При этом первичная адгезия на слизистой оболочке возникает случайным образом при пассивной миграции микроорганизмов с током воспалительного секрета. Затем микроколонии погружаются в экзополимер-полисахаридный матрикс и начинают синтезировать полимеры (адгезины),

защищающие и связывающие их между собой и подлежащей поверхностью слизистых оболочек трахеи и бронхов, реализуя стадию необратимого связывания. На этапе созревания биопленок компактные микроколонии постепенно увеличиваются в размерах и объединяются в макроколонии. Этот процесс характеризуется увеличением толщины биопленок и формированием специфических структур – полостей, выростов, пор и каналов, обеспечивающих метаболическую кооперацию. При достижении критической массы возникает дисперсия биопленки, в результате которой из наружных слоев начинают мигрировать клетки, способные колонизировать все большие поверхности респираторного тракта, чтобы повторить свой биологический цикл [424, 430, 456, 489, 495, 545].

Описанные биологические особенности формирования биопленок на биотических поверхностях требовали изучения кинетики их роста. Нами было установлено, что образование биопленок клиническими штаммами *St.aureus* характеризовалось приростом микробной биомассы в течение первых трех суток культивирования с последующим снижением ее количества к 4-м суткам. Жизненный цикл биопленки, образуемой клиническими штаммами *Ps.aeruginosa*, характеризовался пролонгацией фазы дифференцировки до двух суток культивирования с последующим ростом биомассы к 3-м суткам и снижением - к 4-м. По нашему мнению, пролонгация фазы дифференцировки биопленки была вызвана замедленным метаболизмом, а также несоответствием метаболических потребностей растущей биопленки содержанию микронутриентов в питательной среде. Это соответствует данным, приводимым в литературе о продолжительности жизненного цикла биопленок, образованных *St.aureus* и *Ps.aeruginosa* [325]. Особенностью культивирования биопленки, образованной клиническими штаммами *C.albicans* было увеличение продолжительности жизненного цикла до 5-и суток и меньшая выраженность темпов прироста и уменьшения биомассы, что также связано с замедленным метаболизмом.

Таким образом, органный (легочный) воспалительный процесс, развивающийся в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга, характеризуется комплексом изменений, происходящих как в трахеобронхиальном дереве, так и в легочной паренхиме. Данные процессы способствуют возникновению системных изменений гомеостаза в посттравматическом периоде, формирующих синдром смешанного антагонистического ответа и непосредственно определяющих тяжесть состояния и исход при ТБ спинного мозга.

При изучении цитокинового профиля пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника при развитии синдрома смешанного антагонистического ответа оказалось, что в исследуемых образцах сыворотки крови имелись различия в концентрациях про- и противовоспалительных цитокинов. Изначально, на 1-4-е сутки посттравматического периода определялось увеличение содержания как про-, так и противовоспалительных цитокинов. Это, по нашему мнению, определялось активацией моноцитов, тканевых макрофагов, лимфоцитов, продуцирующих TNF_{α} , $IL-1\beta$ и оказывающих влияние на разные клеточные пулы, индуцируя синтез других медиаторов воспаления. На 14-е сутки отмечался изолированный подъем провоспалительных цитокинов, являющийся, вероятно следствием окислительного стресса и активации инфекционного процесса. Последующее снижение концентраций противовоспалительных цитокинов объясняли снижением синтеза последних мононуклеарными клетками в результате их анергии. Компенсаторно этим процессам происходило повышение уровня противовоспалительных цитокинов к 30-м суткам. Наши данные в определенной мере соответствуют сведениям, полученным [382, 429, 449, 510, 533, 549] о роли изменений цитокинового баланса при ТБ.

Согласно литературным данным, при неблагоприятном течении ТБ наблюдается снижение содержания иммуноглобулинов всех классов, определяющее т.н. «иммунный паралич» и активацию инфекционного процесса

[422, 423, 436, 463, 511, 535]. Особенностью гуморального иммунного ответа организма пострадавших на спинномозговой шок, по нашим данным, являлось прогрессирующее снижение уровня IgA, достигающее максимума к 30-м суткам посттравматического периода. Это являлось отражением несостоятельности секреторного IgA в осуществлении местного иммунитета и вовлечении в иммунный ответ сывороточного IgA, потребление которого вызывало усиление иммунодефицитного состояния.

В отношении динамических изменений уровня IgM нами были получены данные, свидетельствующие о значительном дефиците его содержания во все периоды исследования. Можно предположить, что т.н. «иммунный паралич», обусловленный ПСМТ, не дает возможности первичного ответа иммунной системы. Вероятно, низкий уровень IgM можно рассматривать как ранний предиктор развития инфекционно-воспалительных осложнений [433, 435, 451, 454, 471].

К 14-м суткам с момента получения травмы фиксировали максимальное снижение в сыворотке крови содержания IgG, что клинически совпадало с манифестацией бронхолегочных осложнений. Это, вероятно, было связано с усиленным потреблением гуморальных факторов иммунитета в ответ на бактериальную агрессию [478, 479].

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.

Ведущим компонентом ТБ при осложненных повреждениях шейного отдела позвоночника на метаболическом уровне по данным [97, 156] является гипоксия, сопровождающаяся интенсификацией процессов перекисного окисления липидов и угнетением антиоксидантной системы [519, 531, 547]. Итогом этих процессов является дезинтеграция клеточных мембран, приводящая к массовой гибели функциональных клеток организма, на системном уровне проявляющейся снижением неспецифической

резистентности организма пострадавших и синдромом полиорганной недостаточности [378, 402, 452, 540].

По нашим данным активация процессов перекисного окисления липидов возникала на 1-4-е сутки с момента получения травмы и клинически характеризовалась повышением содержания МДА в плазме крови. Это объяснялось нами высвобождением значительного количества реактивных метаболитов кислорода из зоны повреждения мягких тканей шеи, поврежденных позвонков и спинного мозга в системный кровоток. Развитие ТБ спинного мозга характеризовалось также изменениями состояния ферментного звена антиоксидантной системы, проявляющимися повышением уровней ЦП и Cu, Zn-SOD на 1-4-е и 14-е сутки с момента получения травмы. Это по нашим представлениям являлось саногенетическим механизмом, ограничивающим выраженность процессов перекисного окисления липидов в момент максимального поступления свободных радикалов в кровоток при первичной травме и период манифестации инфекционно-воспалительных осложнений.

Рассматриваемый в литературе перекисно-антиоксидантный дисбаланс при ТБ спинного мозга приводит к повышению коагуляционного потенциала крови в в остром и раннем периодах [373, 375, 376, 381, 383, 394, 404, 505, 543, 544]. По нашим данным, это сопровождалось укорочением АЧТВ и ПВ во все сроки наблюдения и увеличением содержания Фг, достигающим максимума к 7-м суткам после травмы. Обнаруженная нами гиперкоагуляция во все сроки ТБ спинного мозга являлась, безусловно, компенсаторным механизмом, ограничивающим организм пострадавших от кровопотери [407, 439, 464, 468, 474, 477]. Дальнейшие наблюдения в период с 14-х по 30-е сутки посттравматического периода демонстрировали возможность прогрессирования гиперкоагуляции. На фоне гиперкоагуляции происходила активация противосвертывающей системы крови, что клинически проявлялось увеличением содержания АТ-III на 14-е – 30-е сутки после травмы.

Развивающаяся в остром и раннем периодах гиперцитокинемия, иммунодепрессия, перекисно-антиоксидантный дисбаланс и гиперкоагуляция

приводят к активации инфекционного процесса, наличие и тяжесть которого определяют исход ТБ спинного мозга [408, 428, 434, 502, 527, 530]. По данным литературы, одними из высокочувствительных маркеров, позволяющих определять наличие и тяжесть инфекционного процесса являются СРБ, РСТ и другие [401, 446, 447, 460, 469, 475, 476, 497, 498, 501, 504, 541, 542].

По нашим данным, содержание СРБ в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга было повышено во все сроки наблюдения, что, вероятно, связано с возможностью связывания им лигандов-компонентов микроорганизмов и их токсинов, клеточного детрита и препятствием к их распространению. Усиленная продукция СРБ в этой группе пациентов также способствовала через систему комплемента активации фагоцитоза и выведению токсических продуктов метаболизма [541, 542].

Повышение содержания РСТ на 1-4-е сутки, по нашему мнению, было связано с увеличением содержания в системной циркуляции провоспалительных цитокинов и отражало выраженность SIRS [350, 355, 358, 440, 484, 485-487, 503, 517], а на 14-е сутки – с транслокацией липополисахарида в системный кровоток и совпадало с манифестацией инфекционно-воспалительных осложнений [356, 357, 370, 374, 441, 443, 473, 507, 509]. В этот же период происходило повышение содержания уровня IgG EndoCab.

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.

Комплексная оценка клинико-лабораторных маркеров синдрома смешанного антагонистического ответа, органной (легочной) воспалительной реакции, процессов клеточной дегенерации и внутриклеточной регенерации нервной ткани 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. Применение в практическом здравоохранении определения суммарного показателя состояния нервной ткани позволяет объективно оценивать в динамике преобладающие пато- и саногенетические механизмы гомеостаза при ТБ спинного мозга и дает возможность осуществлять персонализированный выбор методов лечения пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника и определять их эффективность.

Определение данных показателей легло в основу для разработки оригинальных способов оценки степени дегенерации и регенерации нервной ткани в процессе ее ремоделирования в посттравматическом периоде, а также способов прогнозирования течения органной (легочной) воспалительной реакции и определения активности воспалительного процесса, позволяющих в режиме реального времени и на системном уровне оценивать преобладающие патогенетические и саногенетические механизмы гомеостаза при ТБ спинного мозга в остром и раннем периодах.

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 ($I_{рег.}$) 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».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
АТ-III	антитромбин-III
АДФ	аденозиндифосфат
АСМ	атомно-силовая микроскопия
БАЛЖ	бронхоальвеолярная лаважная жидкость
ГКГ	главный комплекс гистосовместимости
ГТФ	гуанозинтрифосфат
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ед.	единицы
ИФА	иммуноферментный анализ
ИФР - 1	инсулиноподобный фактор роста – 1
K_B	коэффициент восстановления
K_{II}	коэффициент повреждения
K_{MARS}	поправочный коэффициент смешанной антагонистической реакции
ЛПС	липополисахарид
МДА	малоновый диальдегид
МИФ	фактор, тормозящий миграцию лейкоцитов
Неослож.	неосложненная
НИР	научно-исследовательская работа
ОП	оптическая плотность
ПВ	протромбиновое время
ПСМТ	позвоночно-спинномозговая травма
РНК	рибонуклеиновая кислота
РФ	Российская Федерация
РЭС	ретикулоэндотелиальная система
СРБ	С-реактивный белок

ТБ	травматическая болезнь
ТМБ	тетраметилбензидин
ТФР _α	трансформирующий фактор роста α
ФБС	фибробронхоскопия
Фг	фибриноген
ФДЭ	фосфодиэстераза
ФИ-3-киназа	фосфатидилинозитол-3-киназа
ФРН	фактор роста нервов
ФРФ	фактор роста фибробластов
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
ЦНС	центральная нервная система
ЦОГ-2	циклооксигеназа - 2
ЦП	церулоплазмин
ЭВМ	электронно-вычислительная машина
ARDS	синдром острого респираторного дистресса
ACC	американский колледж пульмонологов
anti-MAG	антитела к миелин-ассоциированному гликопротеину
BDNF	нейротрофический мозговой фактор
CARS	компенсаторный противовоспалительный синдром
CD	кластер дифференцировки
cIAP-1, 2	клеточный белок-ингибитор апоптоза - 1, 2
CINC	цитокининдуцированный хемоаттрактант нейтрофилов
CNTF	цилиарный нейротрофический фактор
CSF	колониестимулирующий фактор
CSPG	хондроитин-сульфат протеогликаны
Cu, Zn-SOD	Cu, Zn-супероксиддисмутаза
DISC	сигнальный комплекс, инициирующий смерть
EDHF	эндотелиальный гиперполяризующий фактор
HRP	пероксидаза хрена
GAP	рост стимулирующий протеин

GDNF	глиальный нейротрофический фактор
GFAP	глиальный фибриллярный кислый протеин
GLUT-1	глюкозо-1-транспортер
ICAM	молекулы межклеточной адгезии эндотелиальных клеток
Ig A	иммуноглобулин класса А
Ig G	иммуноглобулин класса G
IgG EndoCab	антитела к core-региону эндотоксина
Ig M	иммуноглобулин класса M
IL	интерлейкины
IFN γ	интерферон γ
MAP	митоген активированные протеины
MARS	синдром смешанного антагонистического ответа
MBP	основной белок миелина
MIF	фактор ингибиции макрофагов
MMP-2	матриксная металлопротеиназа - 2
MMP-9	матриксная металлопротеиназа - 9
MODS	синдром полиорганных поражений
MPSS	метилпреднизолона сукцинат натрия
NGF	фактор роста нервов
MOF	синдром полиорганной дисфункции
NI-250	ингибитор роста аксонов-250
NAIP	белок-ингибитор апоптоза нейронов
NF- κ B	ядерный транскрипционный фактор бета
NO	оксид азота
NT-3	нейротрофин-3
NT- 4/5	нейротрофин - 4/5
PAF	фактор активации тромбоцитов
PCT	прокальцитонин
PgE ₂	простагландин E ₂

pNF-H	фосфорилированный нейрофиламент
S-100	белок S-100
SCCM	общество специалистов критической медицины
SIRS	синдром системной воспалительной реакции
SP-D	сурфактантный белок D
TIMP-1	тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1
TGF _β	трансформирующий ростовой фактор бета
TNF _α	фактор некроза опухоли альфа
TF	тканевой фактор
VCAM	молекула адгезии сосудистого эндотелия
XIAP	белок-ингибитор апоптоза, связанный с X-хромосомой

СПИСОК ТЕРМИНОВ

- апоптоз: Форма гибели клетки, проявляющаяся в уменьшении ее размера, конденсации и фрагментации хроматина, уплотнении наружной и цитоплазматических мембран без выхода содержимого клетки в окружающую среду (С.7).
- биопленка: Микробное сообщество, характеризующееся клетками, которые прикреплены к поверхности или друг к другу, заключены в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ и демонстрируют изменение фенотипа, выражающееся в модификации параметров роста и экспрессии специфичных генов (С.9).
- гомеостаз: Способность открытой биологической системы сохранять постоянство своего внутреннего состояния посредством скоординированных реакций, направленных на поддержание динамического равновесия (С. 9).
- инфекционный процесс: Комплекс реакций, возникающих в макроорганизме в результате внедрения и размножения в нем патогенных микроорганизмов и направленных на обеспечение гомеостаза и равновесия с окружающей средой (С. 18).

- критическое состояние: Крайняя степень любой, в том числе ятрогенной, патологии, при которой требуется искусственное замещение или поддержка жизненно важных функций организма вследствие нарушения их ауторегуляции (С. 8).
- мукоцилиарная система: Реснитчатый аппарат мерцательного эпителия слизистой оболочки воздухоносных путей и его слизистое покрытие, деятельность которых направлена на очищение органов дыхания от ингалированных патогенных веществ, продуктов метаболизма для поддержания проходимости дыхательных путей и оптимального уровня газового состава крови и тканей (С.53).
- мукоцилиарный клиренс: Функция мукоцилиарной системы, направленная на очищение органов дыхания (С. 8).
- нейродинамика: Устойчивые особенности функционирования центральной нервной системы (С. 10).
- нейропластичность: Изменения структурно-функциональной и метаболической организации нервной системы, обеспечивающие возможность продолжения эффекта после прекращения стимула либо сохранения эффекта в виде следа, а также модуляции эффектов при повторных воздействиях (С. 20).

- нейропротекция: Любая стратегия или комбинация стратегий, которая препятствует или замедляет повреждение ткани спинного (головного) мозга, а также способствует восстановлению нейронов и их окружения (С. 64).
- нейрорегенерация: Способность нервной ткани к восстановлению после различных патогенных воздействий путем частичной полиплоидизации ядер, восстановления синапсов после их повреждения, роста поврежденных отростков, путем обновления химических и метаболических компонентов нейронов при внутриклеточном обмене веществ (С.68).
- некроз: Патологическая гибель зрелых дифференцированных клеток, подверженных патогенным воздействиям (С. 28).
- органная (легочная) воспалительная реакция: Локальная продукция медиаторов воспаления (цитокинов и других БАВ) в ответ на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.) (С. 7)
- острый респираторный дистресс-синдром: Форма острой дыхательной недостаточности, которая является компонентом полиорганной недостаточности, развивается как неспецифическая реакция легких на различные повреждающие факторы, характеризуется определенной клинической, функциональной, рентгенологической и патоморфологической картинами (С.7).

- патогенез: Совокупность последовательных процессов, определяющих механизмы возникновения и течения болезни (С. 22).
- патологический гомеостаз: Устойчивое, не поддающееся регуляторному контролю нарушение постоянства внутренней среды организма (С. 10).
- «пенумбра»: Область спинного мозга с нарушенной перфузией и метаболизмом, окружающая подвергшееся необратимому повреждению ядро (С. 10).
- полиорганная дисфункция: Функциональная неадекватность систем внутренних органов, развивающаяся под влиянием различных патогенных факторов (С. 9).
- полиорганная недостаточность: Универсальное поражение всех органов и тканей агрессивными медиаторами критического состояния с временным преобладанием симптомов той или иной органной недостаточности - легочной, сердечной, почечной, печеночной (С. 9).
- ремоделирование: Структурно-геометрические изменения, возникающие под действием патологического фактора и приводящие физиологическую и анатомическую норму к патологии (С. 10).
- саногенез: Совокупность механизмов, обеспечивающих ликвидацию патологического процесса и устойчивое сохранение здоровья (С. 22).

- синдром системной воспалительной реакции: Системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.) (С. 7).
- компенсаторный противовоспалительный синдром: Системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.) в виде гиперпродукции противовоспалительных цитокинов, основная функция которых состоит в уменьшении выраженности воспалительного ответа (С. 9).
- синдром смешанного антагонистического ответа: Одновременная продукция про- и противовоспалительных медиаторов в ответ на воздействие сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.) (С. 11).
- спраутинг: Интенсивное ветвление проксимального отрезка аксона нейрона (С. 46).
- эксайтотоксичность: Патологический процесс, ведущий к повреждению и гибели нервных клеток под воздействием нейромедиаторов, способных гиперактивировать NMDA- и AMPA-рецепторы. (С. 7).

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева, М.Г. Молекулярные механизмы развития инфекционного процесса [Текст] / М.Г. Авдеева, В.В. Лебедев, М.Г. Шубич // Клиническая лабораторная диагностика. - 2007. - №4. - С. 15-21.
2. Агаджанян, В.В. Септические осложнения при политравме [Текст] / В.В. Агаджанян // Политравма. - 2006. - №1. - С. 9-17.
3. Агаджанян, В.В. Патогенетические аспекты посттравматической иммуновоспалительной реакции [Текст] / В.В. Агаджанян, И.М. Устьянцева, О.И. Хохлова // Политравма. - 2009. - №4. - С. 5-8.
4. Актуальные проблемы патофизиологии [Текст]: избранные лекции; под ред. Б.Б. Мороза. - М.: Медицина, 2001. - 424 с.
5. Александрович, Ю.С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний [Текст] / Ю.С. Александрович, В.И. Гордеев. - СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2010. - 247 с.
6. Анестезиология [Текст] / Под ред. Р. Шеффера, М. Эберхардта; пер. с нем. под ред. О.А. Долиной. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - С. 629-646.
7. Анестезиология и интенсивная терапия [Текст]: практическое руководство / А.В. Бабаянц, С.Н. Авдеев, Белоцерковский Б.З; под ред. Б.Р. Гельфанда. - М.: Литтерра, 2013. - С. 586-621.
8. Анестезиология и реаниматология [Текст] / Н.С. Бицунов, А.В. Блинов, Р.И. Бурлаков [и др.]; под ред. О.А. Долиной. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - С. 423-428.
9. Антибиотикорезистентность биопленочных бактерий [Текст] / И.В. Чеботарь, А.Н. Маянский, Е.Д. Кончакова [и др.] // Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия. - 2012. - №1. - С. 51-58.

10. Апоптоз при травматическом повреждении спинного мозга: перспективы фармакологической коррекции [Текст] / А. Баснакьян, А.В. Басков, Н.Н. Соколов [и др.] // Вопросы медицинской химии. - 2000. - №5. - С.431-443.
11. Ардатова, Л.В. Оценка исследования фибронектина и церулоплазмينا при заболеваниях легких [Текст] // Л.В. Ардатова, А.А. Кравец, В.С. Славогородский // Клиническая лабораторная диагностика. - 2013. - №9. - С. 109.
12. Афанасьев, В.В. Медицина критических состояний: роль нейропротекторов в современной клинической практике [Текст] / В.В. Афанасьев. - СПб.: Тактик-Студио, 2011. - 16 с.
13. Афанасьев, В.В. Особенности применения цитофлавина в современной клинической практике [Текст] / В.В. Афанасьев, И.Ю. Лукьянова. - СПб., 2010. - 80 с.
14. Бабийчук, Г.А. Нейрохимические процессы в центральной нервной системе при гипотермии [Текст] / Г.А. Бабийчук, М.И. Шифман. - Киев: Наук. думка, 1989. - 152 с.
15. Балабан, П.М. Общность молекулярных механизмов нейропластичности и нейропатологии: интегративный подход [Текст] / П.М. Балабан, Н.В. Гуляева // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2006. - №2. - С. 145-152.
16. Баринов, А.Н. Клинико-статистическая характеристика острой позвоночно-спинномозговой травмы [Текст] / А.Н. Баринов, Е.Н. Кондаков // Хирургия позвоночника. - 2010. - №4. - С. 15-18.
17. Баринов, А.Н. Организация помощи пострадавшим с позвоночно-спинномозговой травмой в Архангельской области [Текст] / А.Н. Баринов, Е.Н. Кондаков // Нейрохирургия. - 2011. - №3. - С. 73-78.
18. Барышев, Б.А. Перфторан. Кровезаменитель с газотранспортной функцией [Текст] / Б.А. Барышев. - СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2001. - 23 с.

19. Басков, А.В. Техника и принципы хирургического лечения заболеваний и повреждений позвоночника [Текст] / А.В. Басков, И.А. Борщенко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 131 с.
20. Басков, А.В. Хирургическое лечение при травме шейного отдела позвоночника [Текст] / А.В.Басков, А.А. Гринь, Д.Е. Яриков // Нейрохирургия. - 2003. - №1. - С. 6-13.
21. Белашкин, И.И. Клинико-патоморфологические особенности современного течения позвоночно-спинальной травмы [Текст] / И.И. Белашкин, А.В. Кочетков // Вестник восстановительной медицины. - 2011. - №4. - С. 27-30.
22. Белобородова, Н.В. Клиническое значение микробных биопленок [Текст] / Н.В. Белобородова // Российские медицинские вести. - 2010. - №4. - С. 1-5.
23. Белобородова, Н.В. Тест на прокальцитонин: алгоритмы применения и новые возможности [Текст] / Н.В. Белобородова, Д.А. Попов. - М.: НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, 2008. - 74 с.
24. Белобородова, Н.В. Клинические аспекты применения теста на прокальцитонин [Текст] / Н.В. Белобородова, Д.А. Попов // Сопроводительная терапия в онкологии. - 2007. - №1-2. - С. 13-23.
25. Белобородова, Н.В. Влияние комбинации кларитромицина с имипенемом на формирование микробной биопленки *Pseudomonas aeruginosa* [Текст] / Н.В. Белобородова, И.Т. Байрамов, Д.О. Миленин // Инфекции в хирургии. - 2010. - №2. - С. 3-6.
26. Белобородова, Н.В. Микробные биопленки. [Текст] / Н.В. Белобородова, И.Т. Байрамов // Гнойно-септические заболевания у детей: сб. материалов V ежегодн. Моск. конф. с участ. Регионов России и стран СНГ. - Москва, 2009. - С. 7-38.
27. Белова, С.В. Церулоплазмин - структура, физико-химические и функциональные свойства [Текст] / С.В. Белова, Е.В. Карякина // Успехи современной биологии. - 2010. - №2. - С. 180-189.

28. Белоцкий, С.М. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты [Текст] / С.М. Белоцкий, Р.Р. Авталион. - М.: БИНОМ, 2008. - 240 с.
29. Биопленкообразование сосуществующими биотопными антагонистическими микробными консорциумами человека: диагностические паттерны [Текст] / В.М. Лахтин, А.Л. Байракова, В.М. Лахтин // Клиническая лабораторная диагностика. - 2013. - №9. - С. 75.
30. Боголепова, А.Н. Проблема нейропластичности в неврологии [Текст] / А.Н. Боголепова, Е.И. Чуканова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2010. - №8. - С. 72-75.
31. Борщенко, И.А. Возможности и реалии восстановления функции спинного мозга. Достижения фундаментальных исследований [Текст] / И.А. Борщенко // Первая учредит. науч.-практ. конф. межрегион. обществ. мед. организации «Спинной мозг»: сб. материалов. - М., 2002. - С. 11-13.
32. Борщенко, И.А. Динамика апоптоза при травме спинного мозга: экспериментальное и клиническое исследование [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Борщенко И.А. - М., 2003. - 23 с.
33. Брюховецкий, А.С. Травма спинного мозга. Клеточные технологии в лечении и реабилитации [Текст] / А.С. Брюховецкий. - М.: Практическая медицина, 2010. - 341 с.
34. Бублик, Л.А. Современные представления о травматической болезни спинного мозга и нейропротекция вторичного повреждения спинного мозга [Текст] / Л.А. Бублик, Н.Л. Бублик // Международный неврологический журнал. - 2007. - №6. - С. 19-22.
35. Бэр, М. Нейропротекция: модели, механизмы, терапия [Текст] / М. Бэр; под ред. М. Бэра; пер. с англ.; под ред. В.П. Зыкова, П.Р. Камчатного. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. - 429 с.
36. Вавилова, Т.В. Тромбоэмболические осложнения и лабораторные исследования системы гемостаза [Текст] / Т.В. Вавилова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 62 с.

37. Васильев, С.В. Нейроиммунологические механизмы формирования полиорганной недостаточности у больных в ранний период травматической болезни [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Васильев С.В. - Новосибирск, 2004. - 38 с.
38. Ващенко, В.И. Церулоплазмин - от метаболита до лекарственного средства [Текст] / В.И. Ващенко, Т.Н. Ващенко // Психофармакология и биологическая наркология. - 2006. - №3. - С. 1254-1269.
39. Введенский, В.П. Острые химические пневмониты при тяжелой сочетанной травме: новые возможности эндобронхиальной терапии [Текст] / В.П. Введенский, В.В. Ключевский, Л.Б. Шубин // Политравма. - 2013. - №3. - С. 51-55.
40. Вельков, В.В. Пресепсин - новый высокоэффективный биомаркер сепсиса [Текст] / В.В. Вельков // Клинико-лабораторный консилиум. - 2012. - №2. - С. 56-62.
41. Верич, Г.Е. Некоторые вопросы консервативного лечения травм позвоночника [Текст] / Г.Е. Верич, Д.Ф. Дамин // Физическое воспитание студентов творческих специальностей. - 2002. - №2. - С. 66-70.
42. Ветрилэ, С.Т. Хирургическое лечение повреждений шейного отдела позвоночника с применением первично-стабильной фиксации металлическими конструкциями [Текст] / С.Т. Ветрилэ, А.И. Крупаткин, С.В. Юндин // Хирургия позвоночника. - 2006. - №3. - С. 8-18.
43. Власов, С.В. Роль эндотелия в регуляции агрегатного состояния крови [Текст] / С.В. Власов // Политравма. - 2010. - №4. - С. 84-89.
44. Влияние димефосфона на восстановление функций поврежденного спинного мозга [Текст] / А.М. Еремеев, Р.Ф. Тумакаев, Г.Г. Яфарова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2006. - №2. - С. 140-143.
45. Возможности электронейростимуляции у пострадавших с позвоночно-спинномозговыми повреждениями [Текст] / А.И. Тома, В.Г. Нинель, И.А.

- Норкин [и др.] // Травматология и ортопедия России. - 2010. - №2. - С. 72-75.
46. Вознесенский, Н.А. Биопленки - терапевтическая мишень при хронических инфекциях [Электронный ресурс] / Н.А. Вознесенский // Пульмонология и аллергология. - 2008. - №3. - URL: <http://medi.ru/doc/g560112.htm> (дата обращения: 21.10.2013).
47. Волкова, О.В. Нейродистрофический процесс (морфологические аспекты) [Текст] / О.В. Волкова. - М.: Медицина, 1978. - 256 с.
48. Вологжанин, Д.А. Метаболические основы вторичной иммунной недостаточности при травматической болезни [Текст]: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Вологжанин Д.А. - СПб., 2006. - 46 с.
49. Вставская, Т.Г. Стволовые дисфункции у больных с травмой позвоночника на шейном уровне [Текст] / Т.Г. Вставская, И.Л. Приз // Политравма. - 2011. - №4. - С. 62-66.
50. Вторичное повреждение спинного мозга: апоптоз при экспериментальной травме [Текст] / И.А. Борщенко, А.Г. Коршунов, Ф.С. Сатанова [и др.] // Нейрохирургия. - 2002. - №4. - С. 23-27.
51. Второй шанс (современные представления об энергокоррекции) [Текст] / С.А. Румянцева, В.А. Ступин, В.В. Афанасьев [и др.]. - М.: МИГ «Медицинская книга», 2011. - 176 с.
52. Вуль, С.М. Иммуноглобулины у больных с травматическим повреждением спинного мозга [Текст] / С.М. Вуль, Гельфанд В.Б. // Журнал невропатологии и психиатрии. - 1978. - №5. - С. 645-649.
53. Гараев, Р.С. Димефосфон восстанавливает функции поврежденного спинного мозга [Текст] / Р.С. Гараев, Д.С. Гусева, Р.Ф.Тумакаев // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2010. - №5. - С. 41-44.
54. Генов, П.Г. Обезболивание в спинальной нейрохирургии. Общие принципы [Текст] / П.Г. Генов, В.Х. Тимербаев, А.А. Гринь // Нейрохирургия. - 2012. - №2. - С. 67-77.

55. Георгиева, С.А. Гомеостаз, травматическая болезнь головного и спинного мозга [Текст] / С.А. Георгиева, Н.Е. Бабиченко, Д.М. Пучиньян. - Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 1993. - 224 с.
56. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника [Текст] / Ю.Л. Шевченко; под ред. Ю.Л. Шевченко. - СПб.: ООО «ЭЛБИ-СПб», 2000. - 384 с.
57. Глиальные барьеры при травме спинного мозга как мишень генно-клеточной терапии [Текст] / Ю.А. Челышев, Г.Ф. Шаймарданова, Я.О. Мухамедшина [и др.] // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. - 2013. - №1. - С. 87-93.
58. Голиков, П.П. Методика определения оксида азота (NO_x) в спинно-мозговой жидкости у нейрохирургических больных [Текст] / П.П. Голиков, Н.Ю. Николаева // Нейрохирургия. - 2003. - №3. - С. 35-37.
59. Голуб, А.В. Бактериальные биопленки - новая цель терапии? [Текст] / А.В. Голуб // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2012. - №1. - С. 23-29.
60. Гомазков, О.А. Нейротрофины: терапевтический потенциал и концепция «минипептидов» [Текст] / О.А. Гомазков // Нейрохимия. - 2012. - №3. - С. 189.
61. Гомазков, О.А. Ростовые и нейротрофические факторы в регуляции трансформации стволовых клеток и нейрогенеза [Текст] / О.А. Гомазков // Нейрохимия. - 2007. - №2. - С. 101-120.
62. Гордеева, С.В. Образование биопленок в популяции *Candida albicans* под влиянием аутоиндукторов анабиоза [Текст] / С.В. Гордеева, Н.Б. Перунова, Е.В. Иванова // XIII Кашкинские чтения: сб. материалов. - СПб., 2010. - С. 79.
63. Горожанская, Э.Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях (лекция) [Текст] / Э.Г. Горожанская // Клиническая лабораторная диагностика. - 2010. - №6. - С. 28-44.

64. Гранди, Д. Травма спинного мозга [Текст] / Д. Гранди, Э. Суэйн; пер. с англ. П.В. Дорошенко, Б.Л. Лихтермана, А.В. Рылова; под ред. И.Н. Шевелева. М.: БИНОМ, 2008. - 124 с.
65. Гринев, М.В. Ишемия-реперфузия - универсальный механизм критических состояний в неотложной хирургии [Текст] / М.В. Гринев, Б.Б. Бромберг // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2012. - №4. - С. 94-100.
66. Гринь, А.А. Множественные и многоуровневые повреждения позвоночника (часть 1) [Текст] / А.А. Гринь, Н.Н. Николаев, Е.Н. Горохова // Нейрохирургия. - 2008. - №3. - С. 47-55.
67. Гриппи, М.А. Патофизиология легких [Текст] / М.А. Гриппи; под ред. Ю.В. Наточкина. - М.-СПб., БИНОМ-Невский диалект, 2001. - 318 с.
68. Губин, А.В. Классификации субаксиальных повреждений шейного отдела позвоночника [Текст] / А.В. Губин, А.В. Бурцев // Хирургия позвоночника. - 2012. - №2. - С. 8-15.
69. Гусев, Е.И. Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия [Текст] / Е.И. Гусев, А.Н. Коновалов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 368 с.
70. Гусев, Е.Ю. Травма и теория системного воспаления [Текст] / Е.Ю. Гусев, Н.В. Зотова, А.С. Сипачев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2009. - №2. - С. 2-9.
71. Гэлли, Р.Л. Неотложная ортопедия. Позвоночник [Текст] / Р.Л. Гэлли, Д.У. Спайт, Р.Р. Симон. - М.: Медицина, 2003. - С. 31-43.
72. Дамулин, И.В. Основные механизмы нейропластичности и их клиническое значение [Текст] / И.В. Дамулин // Международный неврологический журнал. - 2010. - №5. - С. 94-98.
73. Диагностическая значимость определения сывороточного альвеомуцина при заболеваниях с поражением легких [Текст] / Г.А. Мухетдинова, Г.А. Мавзютова, О.З. Кузовкина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - №11. - С. 23-24.

74. Дистантные поражения у пациентов с травматической болезнью спинного мозга [Текст] / О.И. Дулуб, А.В. Бабкин, И.А. Ильясевич [и др.] // Травматология и ортопедия России. - 2010. - №2. - С. 52-58.
75. Дмитриева, О.А. О повреждении спинного мозга как клинической и судебно-медицинской проблеме [Текст] / О.А. Дмитриева, А.В. Голубева, Е.А. Хольтер // Проблемы экспертизы в медицине. - 2011. - №3-4. - С. 17-20.
76. Долгих, В.Т. Метаболические нарушения при критических состояниях [Текст] / В.Т. Долгих, А.И. Ларин, И.А. Пилипчук // Политравма. - 2007. - №3. - С. 73-78.
77. Достоверность микроскопического и культурального исследования мокроты [Текст] / Е.В. Саматова, Л.Г. Боронина, С.М. Белова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2011. - №9. - С. 47.
78. Дубинина, Е.Е. Некоторые особенности функционирования ферментативной антиоксидантной защиты плазмы крови человека [Текст] / Е.Е. Дубинина // Биохимия. - 1993. - №2. - С. 268-273.
79. Егиазарян, М.И. Диагностическая роль критериев синдрома системной воспалительной реакции в отделении интенсивной терапии [Текст] / М.И. Егиазарян, М.М. Мириджанян, Г.Р. Акопян // Политравма. - 2009. - №3. - С. 43-48.
80. Егорова, О.Н. Эпидемиологические аспекты инфекций, обусловленные *Pseudomonas aeruginosa* в отделении реанимации и интенсивной терапии [Текст] / О.Н. Егорова // Политравма. - 2011. - №4. - С. 34-40.
81. Ершов, О.А. Неотложная хирургия осложненной травмы позвоночника [Текст] / О.А. Ершов // Политравма. - 2013. - №4. - С. 56-61.
82. Жевлакова, Ю.А. Микробиологический пейзаж и уровень липополисахарид-связывающего протеина (ЛПС-СП) при гнойно-воспалительных процессах [Текст] / Ю.А. Жевлакова, И.М. Устьянцева, О.В. Петухова // Политравма. - 2006. - №3. - С. 63-66.

83. Живолупов, С.А. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции [Текст] / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2009. - №4.- С. 78-85.
84. Зайдман, А.М. Морфологическое обоснование использования низкоинтенсивного лазерного излучения у больных с очагами контузии спинного мозга [Текст] / А.М. Зайдман, Н.Н. Серпенинова, В.В. Ступак // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 1998. - №4. - С. 36-40.
85. Зайцев, В.Г. Маркеры окислительного повреждения и состояния антиоксидантной системы для использования в клинической лабораторной диагностике [Текст] / В.Г. Зайцев, О.В. Островский // Клиническая лабораторная диагностика. - 2008. - №9. - С. 61.
86. Зайчик, А.Ш. Общая патофизиология с основами иммунопатологии [Текст] / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. - 656 с.
87. Згуров, А.С. Современное состояние лечения позвоночно-спинномозговой травмы (научный обзор) [Текст] / А.С. Згуров, А.В. Хрущ, А.С. Сон // Международный неврологический журнал. - 2013. - №3. - С. 9-19.
88. Зельман, В. Осложнения анестезии в нейрохирургии [Текст] / В. Зельман, Э. Струм // Нейрохирургия. - 2000. - №4. - С. 7-12.
89. Зильбер, А.П. Этюды респираторной медицины [Текст] / А.П. Зильбер. - М.: МЕД-Пресс, 2007. - 720 с.
90. Зильбер, А.П. Медицина критических состояний: общие проблемы [Текст] / А.П. Зильбер. - Петрозаводск: Изд-во ПГУ, 1995. - 360 с.
91. Зильбер, А.П. Этюды критической медицины [Текст] / А.П. Зильбер. - М.: МЕДпресс-информ, 2006. - 568 с.
92. Зиновьев, С.В. Системная морфологическая характеристика бронхоальвеолярного лаважа больных [Текст] / С.В. Зиновьев, С.С. Целуйко // Актуальные проблемы пульмонологии: сб. трудов Всеросс. научн. общ-ва пульмонологов. - М., 2000. - С. 665-669.

93. Значение бронхоальвеолярного лаважа через фибробронхоскоп у больных с трахеостомией [Текст] / Янг Ж. // Zhongguo neijing zazhi China J. Endosc. - 2007. - №1. - С. 39-42.
94. Значение определения концентрации прокальцитонина плазмы крови в клинической практике [Текст] / Г.А. Васильев, Д.Л. Мищенко, Шлапак И.П. [и др.] // Укр. мед. часопис. - 2002. - №4. - С. 17-27.
95. Зубаиров, Д.М. Эндотелиальные микровезикулы - посредники межклеточных взаимодействий в сосудистом секторе [Текст] / Д.М. Зубаиров, Л.Д. Зубаирова // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2011. - №2. - С. 6-11.
96. Зяблицев, С.В. Взаимодействие оксида азота и цитокинов при травматической болезни [Текст] / С.В. Зяблицев, М.С. Кишеня, С.В. Пищулина // Травма. - 2004. - №1. - С. 1-4.
97. Иванов, А.В. Дисбаланс в системе свободнорадикального окисления у пациентов с травматической болезнью и пути его коррекции [Текст] / А.В. Иванов // Омский научный вестник. - 2013. - №1. - С. 33-36.
98. Изменение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крови и мозга при тяжелой механической травме и сопутствующем гипотиреозе [Текст] / Ю.Я. Крюк, А.В. Махнева, С.Е. Золотухин [и др.] // Экспериментальна і клінічна медицина. - 2010. - №4. - С. 14-20.
99. Изменения содержания нейротропного фактора, фактора роста нервов, нейротропина-3 и нейротропина-4 в нейронах вентральных рогов спинного мозга после его полуперерезки [Текст] / Б-Л. Менг // Анатомия. - 2006. - №2. - С. 220-222.
100. Изучение протекторного действия нейросекреторных цитокинов на нейроны спинного мозга в условиях гемисекции [Текст] / Д.С. Саркисян, А.А. Галоян, З.Э.Авокян [и др.] // Нейрохимия. - 2004. - №1. - С. 15-26.

101. Иллариошкин, С.Н. Нарушения клеточной энергетики при заболеваниях нервной системы [Текст] / С.Н. Иллариошкин // Нервные болезни. - 2012. - №1. - С. 34-38.
102. Иммунологические аспекты легочной патологии [Текст]; под ред. М.М. Авербаха. - М.: Медицина, 1980. - С. 5-26.
103. Иммунологические механизмы развития хирургических инфекционных осложнений у пострадавших с сочетанной травмой [Текст] / В.А. Шафалинов, В.Е. Розанов, С.И. Чиж [и др.] // Инфекции в хирургии. - 2009. - №4. - С. 22-25.
104. Иммунореактивность и цитокиновый статус при политравме [Текст] / Г.Г. Мхоян, З.Р. Тер-Погосян, М.Г. Гаспарян [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 2009. - №4. - С. 60-65.
105. Иммуноферментный анализ в клиничко-диагностических лабораториях [Текст] / В.В. Долгов, Н.Г. Ракова, В.Е. Колупаев [и др.]. - М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. - 320 с.
106. Инверсия феномена репрограммирования стресс-ответа в липополисахаридстимулированных альвеолярных макрофагах [Текст] / В.А. Назаров, С.В. Круглов, И.П. Хоменко [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2007. - №10. - С. 387-390.
107. Инжутова, А.И. Теория межклеточной коммуникации в развитии дисфункции эндотелия [Текст] / А.И. Инжутова, А.А. Ларионов, М.М. Петрова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2012. - №2. - С. 165-170.
108. Инновационные технологии лечения травм спинного мозга [Текст] / О.Д. Зинкевич, Н.А. Сафина, А.И. Сафина [и др.] // Нанотехнологии. Экология. Производство. - 2010. - №3. - С. 92-93.
109. Интегральная оценка оксидантно-антиоксидантного статуса у больных в отделениях нейрореанимации [Текст] / Н.Н. Елифанцева, Т.И. Борщикова, Ю.А. Чурляев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2013. - №11. - С. 31.

110. Исламов, Р.Р. Посттравматическая пластичность мотонейронов [Текст]: автореф. дисс. ... докт. мед. наук / Исламов Р.Р. - Казань, 2004. - 44 с.
111. Использование L-лизина эсцината в комплексном лечении посттравматического отеочно-болевого синдрома [Текст] / А.А. Коструб, И.А. Засаднюк, В.Б. Заяц [и др.] // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2008. - №3. - С. 1-4.
112. Кабанов, А.А. Нейропротекция при травмах центральной нервной системы [Текст] / А.А. Кабанов // Лечебное дело. - 2011. - №2. - С. 59-69.
113. Каде, А.Х. Клинико-экспериментальные аспекты взаимодействия иммунной и нервной систем [Электронный ресурс] / А.Х. Каде, А.П. Парахонский // Медицинские науки. - URL: <http://econf.rae.ru/article/2778> (дата обращения: 07.07.2011).
114. Калинин, О.Г. Травматическая болезнь [Текст] / О.Г. Калинин // Травма. - 2013. - №3. - С. 59-65.
115. Кан, С.Л. Интенсивная терапия тяжелой позвоночно-спинномозговой травмы [Текст] / С.Л. Кан, Ю.А. Чурляев // Политравма. - 2007. - №2. - С. 67-75.
116. Кандидозы в хирургической клинике: видовой состав возбудителей, чувствительность к антибиотикам, превентивная терапия [Текст] / Н.С. Богомолова, Л.В. Большакова, С.М. Кузнецова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 2011. - №5. - С. 43-48.
117. Каплан, А.Е. Клинико-иммунологическая периодизация травматической болезни спинного мозга [Текст] / А.Е. Каплан // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 1976. - №6. - С. 29-34.
118. Карп, В.Н. К классификации закрытых травм позвоночника и спинного мозга [Текст] / В.Н. Карп, Ю.А. Яшина // Нейрохирургия. - 2003. - №3. - С. 46-48.
119. Карякина, Е.В. Мониторинг цитокинового профиля сыворотки крови в оценке течения осложненной травмы шейного отдела

- позвоночника [Текст] / Е.В. Карякина, Е.А. Конюченко, Е.В. Гладкова // Клиническая лабораторная диагностика. - 2013. - №9. - С. 112.
120. Касьянов, В.А. Факторы, влияющие на течение и прогноз травмы шейного отдела позвоночника и спинного мозга [Текст] / В.А. Касьянов // Медичні перспективи. - 2012. - №2. - С. 68-71.
121. Катунян, П.И. Вспомогательная оксигенация в лечении острого травматического повреждения спинного мозга [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Катунян П.И. - М., 2005. -22 с.
122. Качесов, В.А. Травма позвоночника и спинного мозга [Текст] / В.А.Качесов. - СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2005. - 128 с.
123. Кенаров, П. Современные тенденции в консервативном лечении острых спинальных травм [Текст] / П. Кенаров, Я. Христов, К. Христова // Анестезиол. и интензив. лечение. - 1998. - №3. - С. 37-46.
124. Кириллов, М.М. Неспецифические заболевания легких. Гемореологические аспекты [Текст] / М.М. Кириллов, В.Ф. Киричук. - Саратов: Изд-во СГМУ, 1995. - 72 с.
125. Киричук, В.Ф. Функции эндотелия сосудистой стенки (обзор литературы) [Текст] / В.Ф. Киричук, А.П. Ребров, С.И. Россошанская // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2005. - №2. - С. 23-29.
126. Кислотно-основное состояние и водно-электролитный баланс в интенсивной терапии [Текст]: учебное пособие / В.Д. Малышев. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. - 228 с.
127. Классический и альтернативный каскады комплемента при посттравматическом стрессовом расстройстве [Текст] / Л.П. Оганесян, Г.М. Мкртчян, С.Г. Сукиасян [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2009. - №12. - С. 618-620.
128. Клер, Ш.К. Бактериальные токсины: друзья или враги? [Текст] / Ш.К. Клер, С. Мейсик Карен, Д. Образн Алисон // Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия. - 2000. - №1. - С. 4-15.

129. Климов, В.С. Клинико-эпидемиологический анализ острой травмы шейного отдела позвоночника и спинного мозга в Тульской области [Текст] / В.С. Климов, Ю.А. Шулев // Нейрохирургия. - 2008. - №3. - С. 68-72.
130. Клиническая иммунология [Текст]: рук. для врачей; под ред. Е.И. Соколова. - М.: Медицина, 1998. - 272 с.
131. Клиническая патофизиология: курс лекций [Текст]; под ред. В.А. Черешнева, П.Ф. Литвицкого, В.Н. Цыгана. - СПб.: СпецЛит, 2012. - 432 с.
132. Ключевский, В.В. Эндобронхиальная терапия эрозивно-язвенного трахеобронхита аспирационного генеза при тяжелой сочетанной травме [Текст] / В.В. Ключевский, В.П. Введенский // Политравма. - 2012. - №2. - С. 28-30.
133. Кобылянский, В.И. Мукоцилиарная система. Фундаментальные и прикладные аспекты [Текст] / В.И. Кобылянский. - М.: БИНОМ, 2008. - 416 с.
134. Козлов, В.К. Сепсис. Этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии [Текст] / В.К. Козлов. - СПб. Диалект, 2008. - 296 с.
135. Козлов, В.К. Дисфункция иммунной системы в патогенезе сепсиса [Текст] / В.К. Козлов, Л.И. Винницкий // Общая реаниматология. - 2005. - №4. - С. 65-76.
136. Комплексная оценка трахеобронхиального содержимого в геронтологической практике [Текст] / И.А. Бережнова. Г.В. Коршунов, Н.И. Шишкова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2005. - №12. - С. 34-35.
137. Кондратьев, А.Н. Неотложная нейротравматология [Текст] / А.Н. Кондратьев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 192 с.
138. Коньков, А.В. Диагностическое значение прокальцитонина, С-реактивного белка и трансрезонансной функциональной топографии в

- течении внебольничной пневмонии [Текст] / А.В. Коньков, С.Е. Попович // Саратовский научно-медицинский журнал. 2008. №3. С. 35-38.
139. Конюченко, Е.А. Состояние перекисно-антиоксидантного баланса и гуморального иммунитета при осложненной травме шейного отдела позвоночника [Текст]: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Конюченко Е.А. - М., 2012. - 149 с.
140. Корж, Н.А. Задний спондилодез в хирургии шейного отдела позвоночника [Текст] / Н.А. Корж, А.Е. Барыш // Хирургия позвоночника. -2010. - №2. - С. 8-15.
141. Котельников, Г.П. Травматическая болезнь [Текст] / Г.П. Котельников, И.Г. Труханова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 272 с.
142. Котельников, Г.П. Некоторые философские и методологические положения концепции «травматическая болезнь» [Текст] / Г.П. Котельников, И.Г. Труханова // Политравма. - 2007. - №1. - С. 15-20.
143. Креймер, В.Д. Бронхофиброскопия в диагностике и лечении легочных осложнений у больных с сочетанной травмой груди [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Креймер В.Д. - М., 2006. - 98 с.
144. Критерии синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) в ранней диагностике сепсиса у больных с политравмой [Текст] / И.М. Устьянцева, О.И. Хохлова, О.В. Петухова [и др.] // Политравма. - 2010. - №1. - С. 13-16.
145. Крузе, Дж. А. Клиническое значение определения лактата крови [Текст] / Дж. А. Крузе // Анестезиология и реаниматология. - 1997. - №3. - С. 77-82.
146. Крылов, В.В. Нейрореанимация [Текст]: практическое рук. / В.В. Крылов, С.С. Петриков. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 176 с.
147. Крыжановский, Г.Н. Общая патофизиология нервной системы [Текст] / Г.Н. Крыжановский. - М.: Медицина, 1997. - 352 с.
148. Крыжановский, Г.Н. Основы общей патофизиологии [Текст] / Г.Н. Крыжановский. - М.: МИА, 2011. - 256 с.

149. Кузник, Б.И. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма [Текст] / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков, Ю.А. Витковский // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2005. - №2. - С. 3-16.
150. Кузник, Б.И. Цитокины и система гемостаза. I цитокины и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз [Текст] / Б.И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2012. - №2. - С. 12-23.
151. Кузник, Б.И. Цитокины и система гемостаза. II Цитокины и коагуляционный гемостаз [Текст] / Б.И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2012. - №3. - С. 9-29.
152. Кузник, Б.И. Цитокины и система гемостаза. III Цитокины и фибринолиз [Текст] / Б.И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2012. - №4. - С. 17-27.
153. Кузник, Б.И. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма [Текст] / Б.И. Кузник, Н.В. Васильев, Н.Н. Цыбиков. - М.: Медицина, 1989. - 320 с.
154. Лебедев, Н.В. Объективная оценка тяжести эндогенной интоксикации и сепсиса [Текст] / Н.В. Лебедев // Нейрохирургия. - 2005. - №2. - С. 4-9.
155. Лебедев, В.В. Гематозэнцефалический барьер в практической нейрохирургии [Текст] / В.В. Лебедев // Нейрохирургия. - 2006. - №2. - С. 6-11.
156. Лебедева, Е.А. Особенности течения оксидативного стресса и развития адаптационных реакций организма в остром периоде травматической болезни [Текст] / Е.А. Лебедева // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. - 2012. - №2. - С. 122-126.
157. Лебедева, Е.А. Маркеры срыва адаптации в остром периоде травматической болезни [Текст] / Е.А. Лебедева // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - №3. - С.100.

158. Левитэ, Е.М. Введение в анестезиологию-реаниматологию [Текст] / Е.М. Левитэ; под ред. И.Г. Бобринской. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 256 с.
159. Лихтерман, Л.Б. Нейротравматология: Справочник [Текст] / Л.Б. Лихтерман; под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. - М.: ВАЗАР-ФЕРРО, 1994. - С. 32-295.
160. Лубнин, А.Ю. Практические проблемы современной нейроанестезиологии [Текст] / А.Ю. Лубнин // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2011. - №1. - С. 47-56.
161. Лямин, А.В. Методы выявления биопленок в медицине: возможности и перспективы [Текст] / А.В. Лямин, Е.А. Боткин, А.В. Жестков // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2012. - №1. - С. 17-22.
162. Лямин, А.В. Проблемы в медицине, связанные с бактериальными пленками [Текст] / А.В. Лямин, Е.А. Боткин, А.В. Жестков // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2012. - №4. - С. 268-275.
163. Лямина, С.В. Новая стратегия управления иммунным ответом при заболеваниях легких – роль сурфактантного белка D как бивалентного фактора репрограммирования макрофагов [Текст] / С.В. Лямина // Фундаментальные исследования. - 2011. - №1. - С. 90-97.
164. Лямина, С.В. Современный подход к анализу иммунного ответа при заболеваниях легких: сурфактантный белок D и его роль [Электронный ресурс] / С.В. Лямина, Т.Ю. Веденикин, И.Ю. Малышев // Современные проблемы науки и образования. - 2011. - №4. - URL: [http:// www.science-education.ru/98-4717](http://www.science-education.ru/98-4717) (дата обращения: 02.05.2013).
165. Мальцева, Л.А. Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия [Текст] / Л.А. Мальцева, Л.В. Усенко, Н.Ф. Мосенцев. - М.: МЕДпресс-информ, 2005. - 176 с.
166. Маркелова, Е.В. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях [Текст] / Е.В.

- Маркелова, А.В. Костюшко, В.Е. Красников // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2008. - №3. - С. 24-29.
167. Мартов, В.Ю. Лекарственные средства в анестезиологии [Текст] / В.Ю. Мартов. - Москва: Медицинская литература, 2013. - С. 220-348.
168. Марченко, В.И. Нейротрофические факторы: характеристика и предполагаемые области медицинского применения [Текст] / В.И. Марченко // Иммунология. - 2005. - №6. - С. 338-342.
169. Масгутова, Г.А. Микроглия-подобные клетки, полученные в результате дифференцировки эмбриональных стволовых клеток и генетически модифицированные нейротрофическим фактором NT3 при посттравматической регенерации спинного мозга мыши [Текст] / Г.А. Масгутова // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. - 2010. №3. - С. 40-41.
170. Маслякова, Г.Н. О сущности и значении диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в патологии [Текст] / Г.Н. Маслякова // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2005. - №1. - С. 8-13.
171. Матвеев, А.Н. Комбинированный передний спондилодез в лечении травмы шейного отдела позвоночника [Текст] / А.Н. Матвеев, Д.Л. Глухих // Хирургия позвоночника. - 2006. - №3. - С. 24-28.
172. Матвеев, С.Б. Оценка эндогенной интоксикации по показателям среднемoleкулярных пептидов при неотложных состояниях [Текст] / С.Б. Матвеев, Н.В. Федорова, М.А. Годков // Клиническая лабораторная диагностика. - 2009. - №5. - С. 16-18.
173. Метод оценки системной воспалительной реакции [Текст] / В.С. Кожевников, С.В. Киселев, Л.П. Коненкова [и др.] // Медицинская иммунология. - 2001. - №3. - С. 457-460.
174. Методы клинических лабораторных исследований [Текст] / В.С. Камышников, О.А. Волотовская, А.Б. Ходюкова [и др.]; под ред. В.С. Камышникова. - М.: МЕДпресс-информ, 2011. - 752 с.

175. Методы лабораторного исследования цереброспинальной жидкости [Текст] / Н.В. Инюткина, С.Н. Шатохина, М.Ф. Фейзулла [и др.]. - Москва, 2008. - 64 с.
176. Механизмы развития полиорганной недостаточности при шокогенной травме: клинический подход к проблеме [Текст] / Б.Н. Шах, В.Н. Лапшин, В.М. Теплов [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2011. - №6. - С. 93-97.
177. Микробная регуляция антагонистической активности бактерий [Текст] / А.В. Семенов, А.В. Сгибнев, С.В. Черкасов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2007. - №11. - С. 545-548.
178. Молчанова Л.В. Системный воспалительный ответ и молекулы адгезии [Текст] / Л.В. Молчанова // Общая реаниматология. - 2005. - №1. - С. 54-59.
179. Момот, А.П. Роль гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей [Текст] / А.П. Момот, Я.Н. Шойхет // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2009. - №1. - С. 23-39.
180. Мониторинг состояния иммунной системы и эндотелия кровеносных сосудов в прогнозе развития тяжелого сепсиса у пострадавших при политравме [Текст] / И.М. Самохвалов, Н.С. Сюсюкин // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2009. - №4. - С. 37-41.
181. Морган, Дж. Э. Клиническая анестезиология [Текст]: книга 3-я / Дж. Э. Морган, М.С. Михаил. - М.: БИНОМ, 2011. - С. 102-103.
182. Морфологические изменения в легких у лиц с травмой позвоночника, умерших в стационаре [Текст] / Е.В. Солохин, Т.С. Белова, М.Р. Наумов [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. - 2000. - №3. - С. 17-19.

183. Мурешану, Д.Ф. Нейропротекция и нейропластичность при черепно-мозговой и спинальной травме (лекция) [Текст] / Д.Ф. Мурешану // Международный неврологический журнал. - 2007. - №6. - С. 7-12.
184. Мусил, Я. Основы биохимии патологических процессов [Текст] / Я. Мусил. - М.: Медицина, 1985. - 432 с.
185. Мусселиус, С.Г. Синдром эндогенной интоксикации при неотложных состояниях [Текст] / С.Г. Мусселиус. - М.: БИНОМ, 2008. - С. 5-10.
186. Мюльберг, А.А. Цитокины как медиаторы нейроиммунных взаимодействий [Текст] / А.А. Мюльберг, Т.В. Гришина // Успехи физиологических наук. - 2006. - №31. - С. 18-27.
187. Назаров, В.А. Липополисахарид-зависимое репрограммирование воспалительного ответа макрофагов: роль сурфактантного белка D [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Назаров В.А. - М., 2008. - 113 с.
188. Наумов, А.В. Гомоцистеин в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений [Текст] / А.В. Наумов, Т.Н. Гриневич, В.М. Найдина // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2012. - №1. - С. 9-19.
189. Нейропротективный эффект цитофлавина при компрессионной травме спинного мозга [Текст] / В.В. Бульон, Н.Н. Кузнецова, Е.Н. Селина [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2005. - №4. - С.383-386.
190. Некоторые аспекты патофизиологии травматического повреждения и регенерации спинного мозга [Текст] / И.А. Борщенко, А.В. Басков, А.Г. Коршунов [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2000. - №2. - С. 28-31.
191. Некрасов, М.А. Патогенез нарушений функций спинного мозга при острой закрытой тяжелой позвоночно-спинальной травме [Текст] / М.А. Некрасов, А.К. Некрасов // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2007. - №3-4. - С. 102-103.

192. Неотложные состояния в анестезиологии [Текст]; под ред. К. Олмана, Э. МакИндоу, А. Уилсона. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. - С. 152-154.
193. Неферментирующие грамотрицательные бактерии: частота выделения и чувствительность к антибиотикам [Текст] / Н.С. Богомолова, Л.В. Большаков, С.М. Кузнецова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 2010. - №3. - С. 12-18.
194. Николаев, Ю.А. Биопленка – «город микробов» или аналог многоклеточного организма? [Текст] / Ю.А. Николаев, В.К. Плакунов // Микробиология. - 2007. - №2. - С. 149-163.
195. Николаева, Г.М. Диагностические возможности бронхоальвеолярного лаважа на разных уровнях цитологического исследования [Текст] / Г.М. Николаева, Л.Н. Лепеха // VII Нац. конгресс по болезням органов дыхания: сб. рез. - М., 1997. - С. 92.
196. Нинель, В.Г. Электростимуляция спинного мозга как метод лечения хронических нейрогенных болевых синдромов туловища и конечностей [Текст] / В.Г. Нинель, Л.Я. Лившиц, Э.Е. Меламуд. - Саратов: СарНИИТО, 2006. - 162 с.
197. Лямина, С.В. Новая стратегия управления иммунным ответом при заболеваниях легких - роль сурфактантного белка D как бивалентного фактора репрограммирования макрофагов [Текст] / С.В. Лямина, С.В. Круглов, Т.Ю. Веденикин // Фундаментальные исследования. - 2011. - №1. - С. 90-97.
198. Новикова, И.А. Активность перекисного окисления липидов в биологическом материале пациентов с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей [Текст] / И.А. Новикова, Т.С. Петренко // Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - №5. - С. 22-24.
199. Новые аспекты патогенеза системной воспалительной реакции [Текст] / А.А. Фурсов, А.Б. Салмина, А.Г. Соколова [и др.] // Общая реаниматология. - 2008. - №2. - С. 84-87.

200. Новые концепции в комплексном лечении пациентов с травмой спинного мозга, включающие реконструктивную микрохирургию и последующую реабилитацию [Текст] / Г.А. Степанов, С.В. Русских // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2008. - №8. - С. 29-34.
201. Нуравский, А.В. Инфекционно-воспалительные осложнения у больных с травмой позвоночника и спинного мозга (клинико-бактериологическая диагностика, иммунология, профилактика и лечение) [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Нуравский А.В. - Киев, 1996. - 24 с.
202. О некоторых механизмах гомеостаза центральной нервной системы [Текст] / В.И. Горбачев, А.В. Маньков, И.В. Христенко [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. - 2006. - №5. - С. 52-55.
203. Озеров, С.С. Апоптоз: механизм, регуляция и значение в нейроонкологии [Текст] / С.С. Озеров, И.Э. Лалаянц // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2000. - №4. - С. 28-30.
204. Осипова, В.Л. Внутрибольничная инфекция [Текст] / В.Л. Осипова. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2012. - 240 с.
205. Основной белок миелина. Строение, свойства, функции, роль в диагностике демиелинизирующих заболеваний [Текст] / В.П. Чехонин, О.И. Гурина, Т.Б. Дмитриева [и др.] // Вопросы медицинской химии. - 2000. - №6. - С. 549-563.
206. Особенности газообмена в ходе многоэтапных хирургических вмешательств при травматических повреждениях позвоночника [Текст] / Д.С. Лукьянов, М.Н. Лебедева, Ш.Н. Рахматиллаев [и др.] // Хирургия позвоночника. - 2012. - №2. - С. 79-86.
207. Острый респираторный дистресс - синдром: Практическое руководство [Текст] / В.Е. Багдатьяев, В.А. Гологорский, Б.Р. Гельфанд [и др.]; под ред. Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля. - М.: Литтерра, 2007. - 232 с.

208. От иммунофизиологии к иммунопатофизиологии [Текст] / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, В.Г. Климин [и др.] // Аллергология и иммунология. - 2006. - №3. - С. 242-243.
209. Оценка системы свободнорадикальное окисление - антиоксидантная защита при воздействии производственных факторов химической природы [Текст] / А.И. Савлуков, Р.Ф. Камилов, В.М. Самсонов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2010. - №6. - С. 22-27.
210. Патогенез типовых реакций организма на травму [Текст] / П.В. Глыбочко, Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков [и др.]; под ред. Н.П. Чесноковой. - Саратов: Изд-во СГМУ, 2011. - 224 с.
211. Патологическая физиология [Текст] / Н.Н. Зайко, Ю.В. Быця, А.В. Атаман [и др.]; под ред. Н.Н. Зайко, Ю.В. Быця. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 640 с.
212. Патофизиология. В 3 т. [Текст]: учеб. для студ. учреждений высш. мед. проф. образования / А.И. Воложин, Г.В. Порядин, В.А. Войнов [и др.]; под ред. А.И. Воложина, Г.В. Порядина. Т.3. - М.: Издательский центр «Академия», 2010. - 304 с.
213. Патофизиология. Курс лекций [Текст]: учебное пособие / П.Ф. Литвицкий, Н.И. Лосев, В.А. Войнов [и др.]; под ред. П.Ф. Литвицкого. - М.: Медицина, 1995. - 752 с.
214. Педаченко, Г.М. Статистичний аналіз лікування при ускладненій хребетно-спинномозговій травмі (за даними все) [Текст] / Г.М. Педаченко, О.М. Тарасенко, Л.В. Мирончук // Медичні перспективи. - 2013. - №1. - С. 87-90.
215. Перльмуттер, О.А. Травма позвоночника и спинного мозга [Текст]: рук. для врачей; под ред. А.П. Фраермана. - Н. Новгород, ННИИТО, 2000. -144 с.
216. Петров, К.Б. Патофизиологические основы комплексной реабилитации при травматической болезни спинного мозга (по данным

- мировой литературы) [Текст] / К.Б. Петров, Д.М. Иванчин // Вертеброневрология. - 2005. - №3-4. - С. 70-81.
217. Петрова, Н.В. Иммуно-биологические нарушения при травматической болезни спинного мозга [Текст]: автореф. дис. ... докт. биол. наук / Петрова Н.В. - М., 1996. - 46 с.
218. Петухова, О.В. Содержание липопротеидов и продуктов перекисного окисления липидов у больных в остром периоде политравмы [Текст] / О.В. Петухова, И.М. Устьянцева, В.В. Агаджанян // Политравма. - 2006. - №2. - С. 65-68.
219. Писарев, В.Б. Бактериальный эндотоксикоз: взгляд патолога [Текст] / В.Б. Писарев, Н.В. Богомолова, В.В. Новочадов. - Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2008. - 308 с.
220. Пискунов, А.К. Биомаркеры нейровоспаления [Текст] / А.К. Пискунов // Нейрохимия. - 2010. - №1. - С. 63-73.
221. Пластичность нервной ткани при некоторых воздействиях [Текст] / М.В. Антонян // Всерос. научн. конф. с междунар. участ., посвящ. 150-летию со дня рождения акад. И.П. Павлова: сб. материалов. - СПб., 1999. - С.80.
222. Поздеев, О.К. Медицинская микробиология [Текст] / О.К. Поздеев, В.И. Покровский. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. - 765 с.
223. Политравма [Текст] / В.В. Агаджанян [и др.] // Новосибирск: Наука, 2003. - С. 102-242.
224. Полищук, Н.Е. Повреждения позвоночника и спинного мозга (механизмы, клиника, диагностика, лечение) [Текст] / Н.Е. Полищук, Н.А. Корж, В.Я. Фищенко. - Киев: Книга плюс, 2001. - 388 с.
225. Попов, А.М. Биомеханические особенности повреждения позвоночника в зависимости от условий травмы [Текст] / А.М. Попов // Судебно-медицинская экспертиза. - 2006. - №1. - С. 6-8.

226. Практическая коагулология [Текст] / М.А. Пантелеев, С.А. Васильев, Е.И. Синауридзе [и др.]; под ред. А.И. Воробьева. М.: Практическая медицина, 2012. - 192 с.
227. Причины летальных исходов и ошибки диагностики при повреждениях позвоночника и спинного мозга у больных с сочетанной травмой [Текст] / В.В. Крылов, Е.И. Галанкина, А.В. Поздняков [и др.] // Нейрохирургия. - 2003. - №3. - С. 17-21.
228. Проблемы нейропластичности и нейропротекции [Текст] / В. Цинзерлинг, Е. Акарачкова, С. Вершинина [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского Университета. Серия 11: Медицина. - 2013. - №4. - С. 3-12.
229. Прокальцитонин - маркер инфекционного воспаления: клиническое значение и область применения [Текст] / Г.М. Галстян, В.М. Городецкий, Сергеева Е.В. [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 2003. - №2. - С. 26-31.
230. Прокальцитонин - маркер тяжелой инфекции и сепсиса [Текст] / К.Б. Дидебулидзе, Н.Ш. Манджавидзе, И.С. Убирия [и др.] // Georg. Med. News. - 2007. - №12. - P. 22-27.
231. Противоотечная терапия в спинальной нейрохирургии [Текст] / Л.В. Усенко, А.А. Криштафор, В.И. Слива [и др.] // Медицина неотложных состояний. - 2006. - №4(5). - С. 3-6.
232. Проценко, Д.Н. Нозокомиальная пневмония у больных в острый период тяжелой травмы [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Проценко Д.Н. - М., 2003. - 22 с.
233. Процессы адаптации и патологического воздействия в развитии травматической болезни [Текст] / А.Д. Беляевский, Е.А. Лебедева, А.А. Куртасов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - №3. - С. 82.

234. Рамих, Э.А. Травма нижнего шейного отдела позвоночника: диагностика, классификация, лечение [Текст] / Э.А. Рамих // Хирургия позвоночника. - 2005. - №3. - С. 8-24.
235. Рамих, Э.А. Повреждения верхнего шейного отдела позвоночника: диагностика, классификации, особенности лечения [Текст] / Э.А. Рамих // Хирургия позвоночника. - 2005. - №1. - С. 25-44.
236. Рамих, Э.А. Краткий очерк анатомо-функциональных особенностей позвоночника [Текст] / Э.А. Рамих // Хирургия позвоночника. - 2007. - №2. - С. 77-95.
237. Ранняя бронхофиброскопия и состав микробной флоры бронхоальвеолярного смыва у пострадавших с сочетанной травмой в период лечения в отделении реанимации [Текст] / Л.М. Свирская, В.Д. Креймер, Т.А. Васина [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 2008. - №4. - С. 41-45.
238. Ребров А.П. Внешнее дыхание: методы исследований и диагностика нарушений в клинике [Текст] / А.П. Ребров, Е.И. Скопина. - Саратов: Изд-во СГМУ, 1996. - 29 с.
239. Рерих, В.В. Хирургическое лечение повреждений нижнешейного отдела позвоночника [Текст] / В.В. Рерих, А.Д. Ластевский // Хирургия позвоночника. - 2007. - №1. - С. 13-20.
240. Ретинол, токоферол и аскорбат, гемостаз и перекисное окисление липидов [Текст] / С.Л. Галян, А.Ш. Бышевский, И.А. Дементьева [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2009. - №4. - С. 16-32.
241. Роль провоспалительных цитокинов и оксида азота при травматической болезни [Текст] / В.Н. Ельский, С.В. Зяблицев, Ю.Я. Крюк [и др.] // Международный журнал по иммунореабилитации. - 2009. - №1. - С. 96.
242. Роль регуляторной системы «Quorum sensing» в образовании биопленок бактериями *Burkholderia cepacia* и *Pseudomonas aeruginosa* [Текст] / А.Л. Гинцбург, Т.С. Ильина, Ю.М. Романова [и др.] // Журнал

- микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2009. - №4. - С. 39-43.
243. Романовская, В.Н. Состояние системы гемостаза у крыс Вистар при оксидативном стрессе различной природы [Текст] / В.Н. Романовская, А.Н. Старосельская, Жаворонков Л.П. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2012. - №3. - С. 286-289.
244. Рубин, А.Б. Кинетика биологических процессов [Текст] / А.Б. Рубин // Соросовский образовательный журнал. - 1998. - №10. - С. 84-91.
245. Руднов, В.А. Этиологическая структура и характер резистентности возбудителей инфекций нижних дыхательных путей в отделении интенсивной терапии нейрохирургического профиля [Текст] / В.А. Руднов, Д.В. Бельский, А.А. Белкин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2005. - №2. - С. 50.
246. Русанова, Е.В. Микробиологические аспекты диагностики сепсиса [Текст] / Е.В. Русанова, А.Ф. Лопатин // Клиническая лабораторная диагностика. - 2013. - №9. - С. 58.
247. Рябова, Т.И. Концентрация гомоцистеина в сыворотке крови у коренного пришлого населения Приамурья [Текст] / Т.И. Рябова, Т.В. Попова, Б.З. Сиротин // Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - №4. - С. 16-18.
248. Самусенко, Д.В. Проблема диагностики травматической болезни и условия ее решения [Текст] / Д.В. Самусенко, А.Н. Ерохин, И.И. Мартель // Политравма. - 2012. - №4. - С. 69-72.
249. Сатанова, Ф.С. Деструктивные и репаративные изменения в спинном мозге при травме (экспериментальное исследование) [Текст]: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Сатанова Ф.С. - М., 1996. - 23 с.
250. Сейфулла, Р.Д. Нанотехнологии в нейрофармакологии [Текст] / Р.Д. Сейфулла. - М.: ООО Сам Полиграфист, 2012. - 352 с.
251. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение [Текст]: практическое руководство; под ред. В.С. Савельева, Б.Р.

- Гельфанда. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. - 352 с.
252. Сепсис: Клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии [Текст]: рук. для врачей. / В.В. Мороз, В.Н. Лукач, Е.М. Шифман. - Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. - 291 с.
253. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика [Текст]: практическое руководство; под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. - М.: Литтерра, 2006. - 176 с.
254. Сергеев, П.В. Роль мембранотропных эффектов глюкокортикоидов в реализации их фармакологической активности [Текст] / П.В. Сергеев, А.С. Духанин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2002. - №9. - С. 244-253.
255. Содержание маркеров дисфункции сосудистого эндотелия у шахтеров [Текст] / А.В. Екимовских, Д.Г. Данцигер, Ю.А. Чурилов [и др.] // Политравма. - 2012. - №1. - С. 59-64.
256. Сивенок, П.В. Биопленки в медицине [Текст] / П.В. Сивенок // Молодежь и наука: итоги и перспективы: сб. материалов межрег. науч.-практ. конф. студ. и молод. ученых с междунар. участием. - Саратов, 2009. - С. 54-55.
257. Сидоренко, С.В. Роль бактериальных биопленок в патологии человека [Текст] / С.В. Сидоренко // Инфекции в хирургии. - №3. - С. 16-20.
258. Сидоренко, С.В. Инфекционный процесс как «диалог» между хозяином и паразитом [Текст] / С.В. Сидоренко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2001. - №4. - С. 301-315.
259. Сидоркина, А.Н. Биохимические аспекты травматической болезни и ее осложнений [Текст] / А.Н. Сидоркина, В.Г. Сидоркин. - Н. Новгород: ННИИТО, 2007. - 120 с.

260. Симонова, И.А. Организационный аспект специализированной медицинской помощи больным с позвоночно-спинномозговой травмой в условиях крупного города [Текст] / И.А. Симонова, Е.Н. Кондаков // Нейрохирургия. - 2001. - №4. - С. 59-62.
261. Системный воспалительный ответ - адаптационная реакция организма на травму [Текст] / И.М. Самохвалов, В.Я. Апчел, В.В. Бояринцев [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2009. - №4. - С. 91-95.
262. Скулович, С.З. Профилактика и лечение инфекционных осложнений у больных с повреждениями центральной нервной системы [Текст] / С.З. Скулович. - Саратов: Изд-во СГМУ, 1997. - 8 с.
263. Смирнов, В.П. Опыт применения перфторана у больных с тяжелой позвоночно-спинномозговой травмой в условиях Кинешемской ЦРБ [Текст] / В.П. Смирнов, А.П. Волкова // Первая учредит. науч.-практ. конф. межрегион. обществ. мед. организации «Спинной мозг»: сб. материалов. - М., 2002. - С. 32-33.
264. Соколов, Д.М. Популяционная плотность бактерий как форма их эволюционной адаптации [Текст] / Д.М. Соколов, М.С. Соколов // АГРОХХІ. - 2013. - №4-6. - С. 3-5.
265. Состояние антиэндотоксиновой защиты при внебольничной пневмонии [Текст] / Р.М. Хайруллина, А.Р. Мавзютов, Р.М. Фазлыева [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2010. - №4. - С. 65-71.
266. Состояние бактериальных биопленок при длительном культивировании [Текст] / Г.В. Тец, Н.К. Артеменко, Н.В. Заславская [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2013. - №4. - С. 460-463.
267. Состояние функции внешнего дыхания у пациентов с поражением спинного мозга на шейном и грудном уровнях [Текст] / Ю.А. Чурляев,

- К.В. Лукашев, В.Я. Мартыненко [и др.] // Анестезиология и реаниматология. -2008. - №3. - С. 43-45.
268. Спинальная ангионеврология [Текст]: рук. для врачей / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец [и др.]. - СПб. - М.: МЕДпресс-информ, 2003. - С. 407-420.
269. Способ диагностики системной воспалительной реакции организма по интерлейкину 10 плазмы крови [Текст]: заявка 2005119363 Рос. Федерация; МПК G01N33/68 / Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н. (РФ); заявитель ИИФ УрО РАН. - № 2005119363/15; заявл. 21.06.2005; опубл. 27.12.2006.
270. Способ интраоперационной гипотермии при тяжелой спинальной травме [Текст]: пат. 2317782 Рос. Федерация, МПК A61B17/00 / Тумакаев Р.Ф; заявитель и патентообладатель НИЦ Татарстана «ВТО». - № 2006113852/14; заявл. 13.04.2006; опубл. 27.02.2008. Бюл. №6. - 5 с.
271. Способ прогнозирования развития пневмоний в посттравматическом периоде [Текст]: пат. 2195656 Рос. Федерация, МПК G01N33/48 / Бородай Е.А., Ильина В.А., Вашетко Р.В; заявитель и патентообладатель спб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе. - №2001120171/14; заявл. 18.07.2001; опубл. 27.12.2002. Бюл. №36. - 4 с.
272. С-реактивный белок и цитокины при политравме [Текст] / С.В. Гаврилин, Е.К. Гуманенко, В.В. Бояринцев [и др.] // Общая реаниматология. - 2007. - №5-6. - С. 19-23.
273. Старченко, А.А. Клиническая нейроиммунология хирургических заболеваний головного мозга [Текст] / А.А. Старченко; под ред. В.А. Хилько. - СПб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2001. - С. 260-274.
274. Степанов, Г.А. Оценка микроциркуляции спинного мозга при его острой экспериментальной травме с помощью лазерной доплеровской флоуметрии [Текст] / Г.А. Степанов, А.И. Крупаткин, А.Ю. Моргунов //

- Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2005. - №2. - С. 29-32.
275. Стратегические подходы к лечению бактериальных инфекций, вызванных бактериальными биопленками [Текст] / Т.В. Вардуни, В.А. Чистяков, Н.И. Беличенко [и др.] // Валеология. - 2009. - №4. - С. 14-20.
276. Стрелкова, Н.И. Травмы спинного мозга: методы физической терапии [Текст] / Н.И. Стрелкова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. - 2004. - №1. - С. 48.
277. Ступак, В.В. Низкоинтенсивное лазерное излучение в лечении больных с позвоночно-спинномозговой травмой [Электронный ресурс] / В.В. Ступак // Ежегодная научно-практическая конференция: сб. материалов. - Омск, 1999. - URL: <http://www.rusmedserv.com/misc/001/mt.htm> (дата обращения: 23.01.2014).
278. Сундуков, Д.В. Судебно-медицинская оценка адаптационных патоморфологических изменений дыхательной системы в ранний период механической травмы [Текст]: дис. ... докт. мед. наук / Сундуков Д.В. - М., 2008. - 192 с.
279. Супрун, Э.В. Модуляция апоптоза как необходимое звено нейропротекции [Текст] / Э.В. Супрун, Л.А. Громов // Украинский вестник психоневрологии. - 2011. - №2. - С. 120-124.
280. Сухоруков, В.П. Трахеостомия - современные технологии [Текст] / В.П. Сухоруков. - Москва: Изд-во КГМИ, 2000. - 61 с.
281. Сыздыкбаев, М.К. Функциональное состояние легких у больных с острой послеоперационной дыхательной недостаточностью [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Сыздыкбаев М.К. - Барнаул, 2003. - 19 с.
282. Тец, В.В. Микроорганизмы и антибиотики. Нозокомиальные инфекции [Текст] / В.В. Тец. - СПб.: КЛЕ-Т, 2007. - 132 с.
283. Типовые патологические процессы [Текст] / Н.П. Чеснокова, В.В. Моррисон, Г.Е. Бриль [и др.]; под ред. Н.П. Чесноковой. - Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2001. - 323 с.

284. Титов, В.Н. Антиокислительная активность плазмы крови - тест нарушения биологических функций эндоекологии, экзотрофии и реакции воспаления [Текст] / В.Н. Титов, В.В. Крылин, В.А. Дмитриев [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2010. - №7. - 3-14.
285. Титов, В.Н. С-реактивный белок: физико-химические свойства, структура и специфические свойства [Текст] / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. - 2004. - №8. - С. 3-9.
286. Травма: воспаление и иммунитет [Текст] / Н.М. Калинина, А.Е. Сосюкина, Д.А. Вологжанин [и др.] // Цитокины и воспаление. - 2005. - №1. - С. 28-35.
287. Травматическая болезнь и ее осложнения [Текст]; под ред. С.А. Селезнева, С.Ф. Багненко, Ю.Б. Шапота [и др.]. - СПб.: Политехника, 2004. - 414 с.
288. Травматическая болезнь: состояние проблемы, варианты течения (сообщение первое) [Текст] / С.В. Гаврилин, И.М. Самохвалов, В.В. Бояринцев [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2009. - №3. - С. 2-8.
289. Трегубова, И.А. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы [Текст] / И.А. Трегубова, В.А. Косолапов, А.А. Спасов // Успехи физиологических наук. - 2012. - №1. - С. 75-94.
290. Труханов, В.В. Травматическая болезнь: значение нервной системы в патогенезе [Текст] / В.В. Труханов // Паллиативная медицина и реабилитация. - 2004. - №2. - С. 86-87.
291. Тумакаев Р.Ф. [Текст] Гипотермия спинного мозга / Р.Ф. Тумакаев // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2010. - №2. - С. 51-54.
292. Тумакаев, Р.Ф. Димефосфон восстанавливает функции поврежденного спинного мозга [Текст] / Р.Ф. Тумакаев, Д.С. Гусева, Р.С. Гараев // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2010. - №5. - С. 41-44.

293. Тумакаев, Р.Ф. Экспериментальное обоснование применения димефосфона в дозе 18,75 мг/кг при спинно-мозговой травме [Текст] / Р.Ф. Тумакаев, Г.Г. Яфарова // Хирургия позвоночника. - 2007. - №1. - С. 69-74.
294. Тумакаев, Р.Ф. Инновационные технологии применения локальной гипотермии в нейрохирургической практике [Текст] / Р.Ф. Тумакаев, Г.Г. Яфарова // Современное искусство медицины. - 2011. - №1. - С. 59-64.
295. Туркин, А.А. Патогенетические критерии прогнозирования течения и исходов гнойно-воспалительных осложнений травматической болезни [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Туркин А.А. - Тюмень, 2010. - 24 с.
296. Туркутюков, В.Б. Молекулярные особенности морфологии биопленок, формируемых штаммами неферментирующих грамотригативных бактерий [Текст] / В.Б. Туркутюков, Т.Д. Ибрагимов, Д.В. Фомин // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2013. - №4. - С. 44-47.
297. Уровень антимиелиновых антител в крови и ликворе при лечении больных с острой осложненной травмой позвоночника с использованием перфторана [Текст] / П.И. Катунян, Т.П. Ключник, С.А. Ермакова [и др.] // Хирургия позвоночника - полный спектр: сб. материалов науч. конф., посвящ. 40-летию отделения патологии позвоночника. - М., 2007. - С. 308-310.
298. Уровень липополисахарид-связывающего протеина в сыворотке крови в качестве диагностического критерия «синдромов сепсиса» у пациентов с политравмой в критическом состоянии [Текст] / И.М. Устьянцева, О.И. Хохлова, О.В. Петухова // Политравма. - 2011. - №1. - С. 52-59.
299. Устройство и способ стимуляции спинного мозга [Текст]: пат. 2465025 Рос. Федерация, МПК А61N5/06 / Тома А.И., Елкин В.А., Нинель В.Г. [и др.] (РФ). - № 2011108860/14; заявл. 10.03.2011; опубл. 27.10.2012. Бюл. №30. - 15 с.

300. Устьянцева, И.М. Апоптоз и воспалительный ответ [Текст] / И.М. Устьянцева // Политравма. - 2007. - №1. - С. 74-80.
301. Устьянцева, И.М. Реактивность организма при политравме [Текст] / И.М. Устьянцева // Политравма. - 2008. - №1. - С. 53-58.
302. Устьянцева, И.М. Клинико-патогенетические аспекты формирования системного воспалительного ответа при политравме [Текст] / И.М. Устьянцева // Политравма. - 2006. - №3. - С. 55-59.
303. Устьянцева, И.М. Лабораторная диагностика при политравме [Текст] / И.М. Устьянцева // Политравма. - 2008. - №4. - С.51-64.
304. Устьянцева, И.М. Коагулопатии при политравме [Текст] / И.М. Устьянцева, О.И. Хохлова // Политравма. 2007. №3. С. 79-86.
305. Устьянцева, И.М. Роль нейтрофилов в развитии полиорганной недостаточности при сепсисе [Текст] / И.М. Устьянцева, О.И. Хохлова // Политравма. - 2008. - №2. - С. 71-74.
306. Устьянцева, И.М. Особенности лабораторной диагностики критических состояний у пациентов с политравмой [Текст] / И.М. Устьянцева, О.И. Хохлова // Политравма. - 2013. - №3. - С. 81-90.
307. Устьянцева, И.М. Новые представления о роли лактата при шоке [Текст] / И.М. Устьянцева, О.И. Хохлова // Политравма. - 2009. - №2. - С. 70-73.
308. Устьянцева, И.М. Структурно-функциональные свойства липопротеинов при воспалении и сепсисе [Текст] / И.М. Устьянцева, О.В. Петухова, О.И. Хохлова // Политравма. - 2010. - №2. - С. 62-66.
309. Устьянцева, И.М. Биологические вариации воспалительной реакции при пневмонии [Текст] / И.М. Устьянцева, О.В. Петухова, М.А. Скопинцев // Политравма. - 2006. - №1. -С. 28-31.
310. Устьянцева, И.М. С-реактивный белок как маркер тяжести синдрома системного воспалительного ответа у больных в критическом состоянии [Текст] / И.М. Устьянцева, О.И. Хохлова, О.В. Петухова // Политравма. -2008. - №3. - С.12-15.

311. Учуров, О.Н. Некоторые аспекты хирургического лечения травматических повреждений шейного отдела позвоночника и спинного мозга [Текст] / О.Н. Учуров, Д.Е. Яриков, А.В. Басков // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2004. - №2. - С. 35-40.
312. Учуров, О.Н. Возможности использования классификации ASIA/IMSOP для оценки динамики неврологической симптоматики у больных с травматическим поражением шейного отдела спинного мозга [Текст] / О.Н. Учуров, Д.Е. Яриков, А.В. Басков // Нейрохирургия. - 2003. - №1. - С. 43-44.
313. Фазлыева, Р.М. Клинико-диагностическое значение определения альвеомуцина у больных с внебольничной пневмонией [Текст] / Р.М. Фазлыева, Г.А. Мавзютова, О.З. Кузовкина // Клиническая лабораторная диагностика. - 2010. - №3. - С. 51-53.
314. Филиппов, В.П. Бронхоальвеолярный лаваж при диффузных поражениях легких [Текст] / В.П. Филиппов. - М.: Медицина, 2006. - 80 с.
315. Фомичев, Н.Г. Анестезиологическое обеспечение хирургических операций на позвоночнике [Текст] / Н.Г. Фомичев, В.П. Шевченко. - Новосибирск: Изд-во СО РАМН, 2002. - 211 с.
316. Фролов, В.А. Общая патологическая физиология [Текст] / В.А. Фролов, Д.П. Билибин, Г.А. Дроздова [и др.]. - М.: ООО «Издательский дом «Высшее образование и Наука», 2012. - 568 с.
317. Функциональные ответы альвеолярных макрофагов, сурфактантный белок D при заболевании легких [Текст] / И.Ю. Малышев, С.В. Лямина, Е.Н. Вассерман [и др.] // Пульмонология. - 2011. - №3. - С. 101-107.
318. Хелимский, А.М. Позвоночно-спинномозговая травма (патогенез, клиника, диагностика, лечение) [Текст] / А.М. Хелимский. - Хабаровск: Издательский центр ГОУ ВПО ДВГМУ, 2006. - 106 с.
319. Хлыстовые повреждения шейного отдела позвоночника [Текст] / И.П. Ардашев, Е.И. Ардашева, А.А. Гришанов [и др.] // Хирургия позвоночника. - 2012. - №3. - С. 17-25.

320. Хренов, П.А. Обзор методов борьбы с микробными биопленками при воспалительных заболеваниях [Текст] / П.А. Хренов, Т.В. Честнова // Вестник новых медицинских технологий. - 2013. - №1. - С. 2-13.
321. Цимбалюк, В.И. Вторичные изменения спинного мозга под влиянием длительной компрессии при травме позвоночника и спинного мозга в шейном отделе [Текст] / В.И. Цимбалюк, В.И. Неводник, Н.Н. Сальков // Український нейрохірургічний журнал. - 2013. - №4. - С. 54-59.
322. Цитологическая диагностика заболеваний легких [Текст], т.2: Цветной атлас / Н.А. Шапиро. (Серия: «Цветные атласы по цитологической диагностике / Клин. больница №1, Цитол. лаб., Ассоц. клин. цитологов России). - М., 2005. - 208 с.
323. Чельшев, Ю.А. Клеточные технологии ремиелинизации при травме спинного мозга [Текст] / Ю.А. Чельшев, И.В. Викторов // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. - 2009. - №1. - С. 49-55.
324. Ченский, А.Д. Травматическая болезнь [Текст] / А.Д. Ченский, А.В. Гаркави, С.С. Межидов // Медицинская помощь. - 2003. - №1. - С. 28-34.
325. Чернявский, В.И. Бактериальные биопленки и инфекции (лекция) [Текст] / В.И. Чернявский // Annals of Mechnikov Institute. - 2013. - №1. - С. 86-90.
326. Чехонин, В.П. Моноклональные антитела к нейроспецифическим белкам [Текст] / В.П. Чехонин, О.И. Гурина, Т.Б. Дмитриева. - М.: Медицина, 2007. - 344 с.
327. Шагинян, И.А. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности [Текст] / И.А. Шагинян, М.Ю. Чернуха // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2005. - №3. - С. 271-285.
328. Шапиро, Д.М. Социально-гигиенические аспекты инвалидности вследствие травм спинного мозга. Медико-социальная экспертиза и

- реабилитация [Текст]: автореферат дис. ... канд. мед. наук / Шапиро Д.М. - М., 1996. - 22 с.
329. Шмаров, Д.А. Современные аспекты оценки пролиферации и апоптоза в клиничко-лабораторной диагностике (обзор литературы) [Текст] / Д.А. Шмаров, В.М. Погорелов, Г.И. Козинец // Клиническая лабораторная диагностика. - 2013. - №1. - С. 36-39.
330. Щипицына, И.В. Оценка антибиотикорезистентности низко-, средне- и высокоадгезивных штаммов микроорганизмов, выделенных у пациентов с травматической болезнью спинного мозга [Текст] / И.В. Щипицына, Н.В. Годовых, З.С. Науменко // Медицинский аналитический журнал. - 2012. - №4. - С. 37-39.
331. Щуковский, В.В. Клиничко-физиологическая оценка эффективности локальной спинномозговой гипотермии в комплексе лечения и реабилитации больных с травмами и заболеваниями нервной системы [Текст]: дис. ... канд. мед. наук / Щуковский В.В. - СПб, 1985. - 165 с.
332. Эндотелий (функциональные особенности, дисфункция, способы коррекции) [Текст] / Л.Б. Корякина, Е.О. Андреева, Э.Э. Кузнецова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2005. - №4. - С. 3-11.
333. Экспрессия нейротрофических факторов в эмбриональном мозге человека 5-9 недель гестации [Текст] / В.И. Цимбалюк, И.Г. Васильева, Н.Г. Чопик [и др.] // Український нейрохірургічний журнал. - 2003. - №3. - С. 13-16.
334. Элиминация нейроспецифических белков из ЦНС (патогенетические и методические аспекты) [Текст] / В.Л. Чехонин, С.В. Лебедев, О.И. Гурина [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2006. - №6. - С. 3-12.
335. Янковский, А.М. Модель оценки безопасности оперативных вмешательств при позвоночно-спинномозговой травме в остром периоде [Текст] / А.М. Янковский, С.В. Марченко, А.М. Васильев // Нейрохирургия. - 2008. - №1. - С. 44-47.

336. A latent class approach for sepsis diagnosis supports use of procalcitonin in the emergency room for diagnosis of severe sepsis [Text] / F.A. Jaimes, G. D. De La Rosa, M.L. Valencia [et al.] // BMC Anesthesiol. -2013. - №13 (1). - P. 23.
337. A molecular platform in neurons regulates inflammation after spinal cord injury [Text] / J.P. de Rivero Vaccari, G. Lotocki, A.E. Marcillo [et al.] // J. Neurosci. - 2008. - №28 (13). - P. 3404-3414.
338. A Randomized Trial of Diagnostic Techniques for Ventilator-Associated Pneumonia [Text] / The Canadian Critical Care Trials Group // N Engl. J. Med. - Dec. 21, 2006. - 355:2619-30.
339. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in patients with vertebral column fracture (s) and spinal cord injury: a nationwide impatient sample study [Text] / A. Veezavagu, B. Jianq, F.Rincon [et al.] // Spinal Cord. - 2013. - №51 (6). - P. 461-465.
340. Age-related differences in cellular and molecular profiles of inflammatory responses after spinal cord injury [Text] / H. Kumamaru, H. Saiwai, Y. Ohkawa [et al.] // J. Cell. Physiol. - 2012. - №227 (4). - P. 1335-1346.
341. Aguzzi, A. Microglia: scape-goat, saboteur, or something else? [Text] / A. Aguzzi, B.A. Barres, M.L. Bennett // Science. - 2013. - №339. - P. 156-161.
342. Altered innate immunity following spinal cord injury [Text] / D.L. Campaguolo, D.Dixon, J. Schwartz [et al.] // Spinal Cord. - 2008. -№46 (7). - P. 477-481.
343. Analysis of the risk factors for early death in acute severe traumatic cervical spinal cord injury [Text] / Y.X. Lenq, C.Y. Nie, Z.Y. Yao [et al.] // Zhonghua Wei Zhong Bing Jiu Yi Xue. - 2013. - №25 (5). - P. 294-297.
344. Ankeny, D.P. B cells and autoantibodies: complex roles in CNS injury? [Text] / D.P. Ankeny, P.G. Popovich // Trends Immunol. - 2010. - №31 (9). - P. 332-338.

345. Ankeny, D.P. Mechanisms and implications of adaptive immune responses after traumatic spinal cord injury [Text] / D.P. Ankeny, P.G. Popovich // *Neuroscience*. - 2009. - №158 (3). - P. 1112-1121.
346. Antioxidant status and oxidative stress in the circulation of younger and elderly human subjects [Text] / P. Faizal, B. Satheeshan, Milindkumar (without a name) [et al.] // *Indian. J. Clin. Biochem.* - 2013. - №28 (4). - P. 426-428.
347. Approaches for neural tissue regeneration [Text] / L. Binan, A. Ajji, G. De Crescendo [et al.] // *Stem. Cell. Rev.* - 2014. - №10 (1). - P. 44-59.
348. Aspiration pneumonia after spinal cord injury. Placement of PEG tubes as effective prevention [Text] / T. Ramezykowski, S. Gruning, A. Curr [et al.] // *Unfallchirurg.* - 2012. - №115 (5). - P. 427-432.
349. Attenuating experimental spinal cord injury by hyperbaric oxygen: stimulating production of vasculoendothelial and glial cell line-derived neurotrophic growth factors interleukin-10 [Text] / P.A. Tai, C.K. Chang, K.C. Niu [et al.] // *J. Neurotrauma.* - 2010. - №27 (6). - P. 1121-1127.
350. Ba, K.L. Procalcitonin: should it be measured systemically? [Text] / K.L. Ba, S. Harbarth, S. Carballo // *Rev. Med. Suisse.* - 2013. - №9 (402). - P. 1881-1882.
351. Balk, R.A. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): Where did it come from and is still relevant today? [Text] / R.A. Balk // *Virulence.* - 2014. - №5 (1). - P. 20-26.
352. Bechmann, I. Failed central nervous system regeneration: a downside of immune privilege? [Text] / I. Bechmann // *Neuromolecular. Med.* - 2005. - №7 (3). - P. 217-228.
353. Behdad, A. Evaluation of Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) Score as a Predictor of Mortality in Trauma Patients [Text] / A. Behdad, M. Hosseinpour // *European Journal of Trauma.* - 2006. - №5. - P. 464-467.

354. Bench-to-bedside review: Future novel diagnostics for sepsis - a systems biology approach [Text] / S. Skibsted, M.K. Bhasin, W.C. Aird [et al.] // *Crit. Care.* - 2013. - №17 (5). - P. 231.
355. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit [Text] / A.J. Loonen, P.C. Cornelis, J. Tossersams [et al.] // *PloSOne.* - 2014. - №9 (1). - P. 429-436.
356. Biomarkers of endothelial cell activation in early sepsis [Text] / S. Scibsted, A.E. Jones, M.A. Puskarich [et al.] // *Shock.* - 2013. - №39 (5). - P. 427-432.
357. Biomarkers predicting sepsis in polytrauma patients: Current evidence [Text] / V. Ciriello, S. Gudipati, P.Z. Stavrou [et al.] // *Injury.* - 2013. - №44 (12). - P. 1680-1692.
358. Borovic, E. Particularities of the procalcitonin index in the blood of the injureds with multiple trauma of high severity with the prevalence of the injuries of the locomotor apparatus and open fractures of long tubular bones [Text] / E. Borovic, I. Scipanova, E. Pavlovschi // *Bul. Acad. sti. Moldova Sti. med.* - 2012. - №3. - P. 123-125.
359. Botero, L. Pathogenesis of spinal cord injuries and mechanisms of repair induced by olfactory ensheathing cells [Text] / L. Botero, R.M. Gomes, O. Chapparo // *Rev. Neurol.* - 2013. - №56 (10). - P. 521-531.
360. Butcher, N.E. The practicality of including the systemic inflammatory response syndrome in the definition of polytrauma: experience of a level one trauma centre [Text] / N.E. Butcher, Z.J. Baloq // *Injury.* - 2013. - №44 (1). - P. 12-17.
361. Cadotte, D.W. Spinal cord injury: Vizualizing plasticity and repair in the Injured CNS [Text] / D.W. Cadotte, M.G. Fehlings // *Nat. Rev. Neurol.* -2013. - №9 (10). - P. 546-547.
362. Cao, Y. Risk Factors for mortality after spinal cord injury in the USA [Text] / Y. Cao, J.S. Krause, N. DiPiro // *Spinal Cord.* - 2013. - №51 (5). - P. 413-418.

363. Cao, X. Delivering neuroactive molecules from biodegradable microspheres for application in central nervous system disorders [Text] / X. Cao, S. Shoichet Molly // *Biomaterials*. - 1999. - №4. - P. 329-339.
364. Cationic antimicrobial peptides block the binding of lipopolysaccharide (LPS) to LPS binding protein [Text] / G.S. Monisha, A.S. Vrenqdenhil, W.A. Buurman [et al.] // *J. Immunol.* - 2000. - №2. - C. 549-553.
365. Cervical spinal cord injury associated with near-drowning does not increase pneumonia risk or mortality [Text] / T. Butler, S. Shin, J. Collins [et al.] // *Am. Surg.* - 2011. - №77 (4). - P. 426-429.
366. Cervical spinal injuries in the elderly: acute postoperative mortality / A.P. Jackson, M.N. Haak, N. Khan [et al.] // *Spine (Phila Pa)*. - 2005. - №30 (13). - P. 1524-1527.
367. Cervical spine trauma and spinal cord injury: the deaths caused by spinal cord swelling [Text] / E. Kontantas, M.N. Haak, N. Khan [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. - 2004. - №4 (4). - P. 345-350.
368. Chan, C.C. Inflammation: beneficial or detrimental after spinal cord injury? [Text] / C.C. Chan // *Recent Pat. CNS Drug Discov.* - 2008. - №3 - (3). - P. 188-199.
369. Changes in the expression of neural cell adhesion molecules after decompression the rats with a stepwise compression of spinal cord injury [Text] / Wu C. // *J. Forth. Milit. Med. Univ.* - 2007. - №9. - P. 822-825.
370. Changing the content of serum procalcitonin in patients with multiple injuries [Text] / F. Jun // *J. Trauma*. - 2005. - №10. - P. 725-728.
371. Changing the content of the S-100 and alkaline myelin protein in serum and cerebrospinal fluid in acute spinal cord injury after application of tetramethylpyrazine and clinical significance of these changes [Text] / H.Li // *Orthop. Trauma*. - 2005. - №6. - P. 644-547.
372. Cho, Y. Chitosan produces potent neuroprotection and physiological recovery following traumatic spinal cord injury [Text] / Y. Cho, R. Borgens // *J. Exp. Biol.* - 2010. - №9. - P. 1513-1520.

373. Clinical and mechanistic drivers of acute traumatic coagulopathy [Text] / M. Cohen, M. Cutcher, B. Redick [et al.] // J. Trauma Acute Care Surg. - 2013. - №75 (1). - P. 40-47.
374. Clinical verification of serum procalcitonin measurement in sepsis [Text] / H. Nakadai, S. Yoshizawa, H. Miyamoto [et al.] // Rinsho Byori. - 2013. - №61 (9). - P. 781-786.
375. Coagulopathies in orthopaedics: links to inflammation and the potential of individualizing treatment strategies [Text] / C.M. Stutz, L.D. O'Rear, K.R. O'Neill [et al.] // J. Orthop. Trauma. - 2013. - №27 (4). - P. 236-241.
376. Coagulopathy, catecholamines and biomarkers of endothelial damage in experimental human endotoxemia and in patients with severe sepsis: a prospective study [Text] / S.R. Ostrowsky, R.M. Berq, N.A. Vindelov [et al.] // J. Crit. Care. - 2013. - №28 (5). - P. 586-596.
377. Correale, J. Cellular elements of the blood-brain barrier [Text] / J. Correale, A. Villa // Neurochem. Res. - 2009. - №12. - P. 2067-2077.
378. Critical Care management of patients with acute spinal cord injury [Text] / V. Lo, Y. Esquenazi, M.K. Han [et al.] // J. Neurosurg Sci. - 2013. - №57 (4). - P. 281-292.
379. Cytocentrifugation conditions affecting the differential cell count in bronchoalveolar lavage fluid [Text] / E. DeBrauwere, J.A. Jacobs, F. Nieman // Anal. And Quant. Cytol. And Histol. - 2000. - №5. - P. 416-422.
380. Delivery of hyper-interleukin-6 to the injured spinal cord increases neutrophil and macrophage infiltration and inhibits axonal growth [Text] / S. Lacroix, L. Chang, S. Rose-John [et al.] // J. Compar. Neurol. - 2002. - №3. - P. 213-228.
381. Del Zoppo, G.J. Hemostasis and alterations of the central nervous system [Text] / G.J. Del Zoppo, Y. Izawa, B.T. Hawkins // Semin. Thromb. Hemost. - 2013. - №39 (8). - P. 856-875.

382. Demographic Differences in Systemic Inflammatory Response Syndrome Score After Trauma [Text] / E.G. Nesmith, S.P. Weinrich, J.O. Andrews [et al.] // *Am. J. Crit. Care.* - 2012. - №1. - P. 35-41.
383. Devenport, R. Pathogenesis of acute traumatic coagulopathy [Text] / R. Devenport // *Transfusion.* - 2013. - №53. - P. 23-27.
384. Dietrich, W.D. Therapeutic hypothermia for spinal cord injury [Text] / W.D. Dietrich // *Crit. Care Med.* - 2009. - №37 (7). - P. 238-242.
385. Donnelly, D.J. Inflammation and its role in neuroprotection, axonal regeneration and functional recovery after spinal cord injury [Text] / D.J. Donnelly, P.G. Popovich // *Exp. Neurol.* - 2008. - №209 (2). - P. 378-388.
386. Duan, Y. Effect of vascular endothelial growth factor on cell apoptosis wall in rats after spinal cord injury [Text] / Y. Duan, G. Lu // *J. China Med. Univ.* - 2006. - №3. - P. 267-268.
387. Early Predictors of Mortality Following Spine Trauma: A level [Electronic resource] / Australian Trauma Centre Study / J.W. Tee, P.Chan, R.Gruen [et al.] // *Spine.* - 2012. - Jun. 11. - URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (дата обращения: 20.01.2014).
388. Edwards, M.L. Hyperbaric oxygen therapy. Part. 2: application in disease [Text] / M.L. Edwards // *J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio).* - 2010. - №20 (3). - P. 289-297.
389. Effect of ciliary neurotrophic factor for the expression of glial fibrillary acidic protein for spinal cord injury in the rat [Text] / Zhang Q. // *Acta acad. med. mil. tertiae.* - 2000. - №5. - P. 477-480.
390. Effect of preconditioning with hyperbaric oxygen on neural cell apoptosis after spinal cord injury in rats [Text] / P.G. Lu, H. Feng, S.J. Yuan [et al.] // *J. Neurosurg.* - 2013. - №57 (3). - P. 253-258.
391. Effects of hyperbaric oxygen on GDNF expression and apoptosis after spinal cord injury [Text] / Y.Yu, Y. Matsuyama, M.Yanace [et al.] // *Neuroreport.* - 2004. - №15. - P. 2369-2373.

392. Effects of hyperbaric oxygen on MMP-2 and MMP-9 expression and spinal cord edema after spinal cord injury [Text] / J. Yang, G. Wang, C. Gao [et al.] // *Life Sci.* - 2013. - №93. - P. 1033-1038.
393. Effects of nerve growth factor on endothelin after spinal cord injury in rats [Text] / D. Wang, M. Yang, M.Liu [et al.] // *J. Xian Med. Univ.* - 2001. - №2. - P. 129-131.
394. Effects of platelet activating factor on blood spinal cord barrier after cervical cord injury [Text] / X. Jianru, Y. Zhongping, H. Tieshend [et al.] // *Academic Journal of Second Military Medical University.* - 1996. - №3. - P. 35-38.
395. Effects of neurotrophin-3 on SOD and MDA in rats after acute spinal cord injury [Text] / S. Guo, X. Ren, T. Jiang [et al.] // *J. Med. Coll. PLA.* - 2007. - №1. - P. 28-30.
396. Enhanced Biofilm Formation and Increased Resistance to Antimicrobial Agents and Bacterial Invasion Are Caused by Synergistic Interactions in Multispecies Biofilms [Text] / M. Burmolle, J. Webb, D. Rao // *Appl. and Environ. - Microbiol.* - 2006. - №6. P. 3916-3923.
397. Epidemiological trends of spine trauma: on Australian level 1 trauma centre study [Text] / J.M. Tee, C.H. Chan, M.C. Fitzgerald [et al.] // *Global Spine J.* - 2013. - №3 (2). - P. 75-84.
398. Experimental study of autoimmunity changes in rabbits after transection of the spinal cord [Text] / H. Yang // *Acta acad. med. mil. tertiae.* - 2001. - №10. - P. 1186-1187.
399. Experimental traumatic spinal cord injury [Text] / Z. Erbayraktar, N. Gokmen, O. Yilmaz [et al.] // *Methods Mol. Biol.* - 2013. - №982. - P. 103-112.
400. Factors affecting the length of stay of patients with traumatic spinal cord injury in Tianjin, China [Text] / Q. Wu, G.Z. Ning, Y.L. Li [et al.] // *J. Spinal Cord Med.* - 2013. - №36 (3). - P. 237-242.

401. Faix, J.D. Biomarkers of sepsis [Text] / J.D. Faix // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* - 2013. - №5 (1). - P. 23-36.
402. Ferreira, A.M. Organ dysfunction: general approach, epidemiology and organ failure scores [Text] / A.M. Ferreira, Y. Sakr // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* - 2011. - №32 (5). - P. 543-551.
403. Fractures of the cervical spine [Text] / R.M. Marcon, A. Cristante, T. De Barros Filho // *Clinics (Sao Paulo)*. - 2013. - №68 (11). - P. 1455-1461.
404. Frith, D. The pathophysiology of trauma-induced coagulopathy [Text] / D. Frith, K. Brohi // *Curr. Opin. Crit. Care.* - 2012. - №18 (6). - P. 631-636.
405. Ganuza, J.R. Tracheostomy in spinal cord injured patients [Text] / J.R. Ganuza, A. Oliviero // *Transl. Med. UniSa.* - 2011. - №1. - P. 151-172.
406. Glutamine concentration and immune response of spinal cord-injured rats [Text] / R.A. Tanhoffer, R.K. Yamazaki, E.A. Nunes [et al.] // *J. Spinal Cord Med.* 2007. - №30 (2). - P. 140-146.
407. Godier, A. Trauma-induced coagulopathy [Text] / A. Godier, S. Susen // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* - 2013. - №32 (7-8). - P. 527-530.
408. Gris, D. The systemic inflammatory response after spinal cord injury damages lungs and kidneys [Text] / D. Gris, E. Hamilton, L. Weaver // *Exp. Neurol.* - 2008. - №211 (1). - P. 259-270.
409. Ha, K.Y. Neuroprotective effect of moderate epidural hypothermia after spinal cord injury in rats [Text] / K.Y. Ha, Y.H. Kim // *Spine.* - 2008. - №33 (19). - P. 2059-2065.
410. Hegde, S. Operative management of spinal injuries [Text] / S. Hegde // *J. Assoc. Physicians. India.* - 2012. - №60. - P. 19-24.
411. Hotchkiss, R. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach [Text] / R. Hotchkiss, G. Monneret, D. Payen // *Lancet Infect. Dis.* - 2013. - №13 (3). - P. 260-268.
412. Houle, J.D. Axon regeneration and exercise-dependent plasticity after spinal cord injury [Text] / J.D. Houle, M.P. Cote // *Ann. N. J. Acad. Sci.* - 2013. - №1279. - P. 154-163.

413. Hyperbaric oxygen therapy provides neuroprotection following spinal cord injury in a rat model [Text] / H. Huang, L. Xue, X. Zhang [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* - 2013. - №6 (7). - P. 1337-1342.
414. Hyperbaric oxygenation in neurotraumatology [Text] / A.M. Rafikov, R.D. Kasumov, G.S. Kokin [et al.] // *J. Vopr. Neurokhir. N.N. Burdenko.* - 1986. - №5. - P. 27-32.
415. Hypothermia for spinal cord injury [Text] / B.K. Kwon, C. Mann, H.M. Sohn [et al.] // *Spine J.* - 2008. - №8(6). - P. 859-874.
416. Identification of risk factors for respiratory complication in upper cervical spinal injured patients with neurological impairment [Text] / Y. Chen, J. Shao, W. Zhu [et al.] // *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* - 2013. - №47 (2). - P. 111-117.
417. Illness experience of adults with cervical spinal cord injury in Japan: a qualitative investigation [Text] / A. Ide-Okoshi, Y. Yamazaki, E. Tadaka [et al.] // *BMC Public Health.* - 2013. - №13. - P. 69.
418. Innate and acquired immune response may be useful for the repair of central nervous system [Text] / M. Schwartz // *Trends. Neurosci.* - 1999. - №7. - P. 296-299.
419. Intubation after cervical spinal cord injury: to be done selectively or routinely? [Text] / G.C. Velmahos, K. Toutonzas, L. Chan [et al.] // *Am. Surg.* - 2003. - №69 (10). - P. 891-894.
420. Immune depression syndrome following human spinal cord injury (SCI): a pilot study [Text] / T. Riegger, S. Conrad, H. Schluesener [et al.] // *Neuroscience.* - 2009. - №158 (3). - P. 1194-1199.
421. Immunization with neural-derived antigens inhibits lipid peroxidation after spinal cord injury [Text] / A. Ibarra, E. Garsia, N. Flores [et al.] // *Neurosci. Lett.* - 2010. - №476 (2). - P. 62-65.
422. Immunoendocrine responses of male spinal cord injured athletes to 1-hour self-paced exercise: Pilot study. [Text] / J. Allgrove, M. Chapman, T. Christides [et al.] // *J. Rehabil. Res. And Dev.* - 2012. - №6. - P. 925-934.

423. Immunomodulation in polytrauma and polymicrobial sepsis - where do we stand? [Text] / C. Neunaber, C. Zeckey, H. Andruskow [et al.] // *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* - 2011. - №5 (1). - P. 17-25.
424. Impact of environmental conditions on the form and function of *Candida albicans* biofilms [Text] / K.J. Daniels, Y.N. Park, T. Srikanta [et al.] // *Eukaryot Cell.* - 2013. - №12 (10). - P. 1389-1402.
425. Inflammation and the host response to injury, a large-scale collaborative project: patient-oriented research core standart operating procedures for clinical care of critically injured patients / H.L. Evans, M. Shelton [Text] // *The Journal of Trauma Injury, Infection and Critical Care.* - 2009. - №2. - P. 384-388.
426. Inflammatory and apoptotic alterations in serum and injured tissue after experimental polytrauma in mice: distinct early response compared with single trauma or «double-hit» injury [Text] / S. Weckbach, C. Hohmann, S. Braunmeller [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg.* - 2013. - №74 (2). - P. 489-498.
427. Influence of hyperbaric oxygen on inflammatory factors injured spinal cord in rats [Text] / B. Wang, Y.Q. Fang, C.H. Zhang [et al.] // *Zhongguo Ying Yong Sheng.* - 2012. - №28 (5). - P. 388-389.
428. Influence of sex and age on mods and cytokines after multiple injuries [Text] / M. Frink, H.C. Pape, M. Grienswen [et al.] // *Anaesthesist.* - 2007. - №7. - P. 673-678.
429. Inhibition of LPS-induced activation of alveolar macrophages by high concentrations of LPS-binding protein [Text] / H. Lutz, C. Stamme, A.J. Ulmer [et al.] // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* - 2002. - №2. - P. 553-560.
430. Interactions in multispecies biofilms: do they actually matter [Text] / M. Burmolle, D. Ren, T. Bjarnsholt [et al.] // *Trends Microbiol.* - 2014. - №22 (2). - P. 84-91.
431. Is there value in plasma cytokine measurements in patients with severe trauma and sepsis [Text] / L.F. Gentile, A.G. Cuenca, E.L. Vanzant [et al.] // *Methods.* - 2013. - №61 (1). - P. 3-9.

432. Jarmundowicz, W. Effect of long-term spinal cord compression, the degree of morphological changes in experimental spinal cord injury in rabbits [Text] / W. Jarmundowicz, B. Lawicki, S. Orkisz // *Neurol. I Neurochir. Pol.* - 1997. - №6. - P. 1177-1188.
433. Jones, T.B. Molecular control of physiological and pathological T-cell recruitment after mouse spinal cord injury [Text] / T.B. Jones, R.P. Hart, P.G. Popovich // *J. Neurosci.* - 2005. - № 25 (28). - P. 6576-6583.
434. Kallikrein cascades in traumatic spinal cord injury: in vitro evidence for roles in axonopathy and neuron degeneration [Text] / M. Radulovic, H. Yoon, N. Larson [et al.] // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* - 2013. - №72 (11). -P. 1072-1089.
435. Kinetics of circulating immunoglobulin M in sepsis: relationship with final outcome [Text] / E.J. Giamarellos-Bourboulis, E. Apostolidou // *Crit. Care.* - 2013. - №17 (5). - P. 247.
436. Kinetics of the innate immune response after trauma: implications for the development of late onset sepsis [Text] / F. Hietbrink, L. Koenderman, M. Althuizen [et al.] // *Shock.* - 2013. - №40 (1). - P. 21-27.
437. Kreymann, K.G. Die methabolische Antwort auf Trauma und Sepsis [Text] / K.G. Kreymann, M. Wolf // *Intensiv und Notfallbehandl.* - 2000. - №1. - P. 4-19.
438. Kusiak, A.N. Neuroplasticity in the spinal cord [Text] / A.N. Kusiak, M.E. Selzer // *H. Clin. Neurolog.* - 2013. - №110. - P. 23-42.
439. Kutcher, M.E. Aprincipal component analysis of coagulation after trauma [Text] / M.E. Kutcher, A.R. Fergusson, M.J. Cohen // *J. Trauma Acute Care Surg.* - 2013. - №74 (5). - P. 1223-1229.
440. Layios, N. Procalcitonin for antibiotic treatment in intensive care unit patients [Text] / N. Layios, B. Lambermont // *Curr. Infect. Dis. Rep.* - 2013. - №15 (5). - P. 394-399.
441. Leung, J.M. Biomarkers in airway diseases [Text] / J.M. Leung, D.D. Sin // *Can Respir. J.* - 2013. - №20 (3). - P. 180-182.

442. Lee, D.H. Animal models of axon regeneration after spinal cord injury [Text] / D.H. Lee, J.K. Lee // *Neurosci. Bull.* - 2013. - №29 (4). - P. 436-444.
443. Lee, D.H. Procalcitonin as a biomarker of infections diseases [Text] / D.H. Lee // *Korean J. Intern. Med.* - 2013. - №28 (3). - P. 285-291.
444. Li, L.M. Effect of methylprednisolone on the expression of complement C9 and SD59 in rats with acute spinal cord injury [Text] / L.M. Li, Y. Zhu, G.Yu. Fan // *J. Forth. Milit. Med. Univ.* - 2005. - №8. - P. 697-699.
445. Lipid peroxidation Products and Antioxidants in Human Disease [Text] / F.I. Romero, F. Bosch-Morell, M.J. Romero [et al.] // *Environ Health Perspect.* - 1998. - №106 (5). - P. 1229-1234.
446. Lipopolysaccharide clearance, bacterial clearance and systemic inflammatory responses are regulated by cell type-specific functions of TLR4 during sepsis [Text] / M. Deng, M.J. Scott, P. Loughram [et al.] // *J. Immunol.* - 2013. - №190 (10). - P. 5152-5160.
447. Lipopolysaccharide mediates endothelial apoptosis by a FADD-dependent pathway [Text] / C. Kyung-Bok, F. Wong, J. Harlan [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 1998. - №32. - P. 20:185-188.
448. Lis, A. Biomaterials engineering strategies for spinal cord regeneration: state of the art [Text] / A. Lis, D. Szarek, J. Laska // *Polim. Med.* - 2013. - №43 (2). - P. 59-80.
449. Lo shock traumatico. Aspetti Fisiopatologici. [Text] / G.Fabiano, A. Pezzola, M. Filograna [et al.] // *G. Chir.* - 2008. - №1-2. - P. 51-57.
450. Loane, D.J., Role of microglia in neurotrauma [Text] / D.J. Loane, K.R. Byrnes // *Neurotherapeutics.* - 2010. - №7 (4). - P. 366-377.
451. Lyons, M. Immune function in spinal cord-injured males [Text] / M. Lyons // *J. Neurosci. Nurs.* - 1987. - №19 (1). - P. 18-23.
452. Management of acute spinal cord injury in the neurocritical care unit [Text] / L.T. Evans, S.S. Lollis, P.A. Ball [et al.] // *Neurosurg. Clin. N. Am.* - 2013. - №3. - P. 339-347.

453. Mariak, Z. Hypothermia as a neuroprotective agent [Text] / Z. Mariak, T. Lyson, W. Rudzinski // *Neurol. Neurochir. Pol.* - 2004. - №38 (1). - P. 51-54.
454. Marik, P.E. The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment [Text] / P.E. Marik, M. Flemmer // *J. Trauma Acute Care Surg.* - 2012. - №73 (4). - P. 801-808.
455. Matrix metalloproteinase-9 as new biomarkers of severity in multiple organ dysfunction syndrome caused by trauma and infection [Text] / L. Teng, M. Yu, J. Li [et al.] // *Moll. Cell. Biochem.* - 2012. - № 360 (1-2). - P. 271-277.
456. Mechanisms of *Candida* biofilm drug resistance [Text] / H.T. Taff, K.F. Mitchell, J.A. Edward [et al.] // *Future Microbiol.* - 2013. - №8 (10). - P. 1325-1337.
457. Methylprednisolone-acute spinal cord injury, benefits or risks? [Text] / M. Tesiorowski, T. Potaczek, B. Jasiewicz [et al.] // *Postepy Hig Med. Dosw.* - 2013. - №67. - P. 601-609.
458. Microglial contribution to secondary injury evaluated in a large animal model of human spinal cord trauma [Text] / T.M. Bockhoff, E.M. Ensinger, R. Carlson [et al.] // *J. Neurotrauma.* - 2012. - №29 (5). - P. 1000-1011.
459. Miscusi, M. The role of the constitutive NO-synthase in the pathogenesis of secondary lesions of the spinal cord after injury. Preliminary results. [Text] / M. Miscusi // *J. Neurosurg. Sci.* - 2002. - №2. - P. 129-131.
460. Molecular diagnosis of sepsis [Text] / A. Kotsaki, E.J. Giamarellos-Bourboulis // *Expert. Opin. Med. Diagn.* - 2012. - №6 (3). - P. 209-219.
461. Mortality and causes of death after traumatic spinal cord injury in Estonia [Text] / L. Sabre, T. Reikand, T. Asser [et al.] // *J. Spinal Cord Med.* - 2013. - №36 (6). - P. 687-694.
462. Mortality and morbidity after high-dose methylprednisolone treatment in patient with acute cervical spinal cord injury: a propensity-matched analysis using a nationwide administrative database [Text] / H. Chikuda, H. Yasunaga, K. Takeshita [et al.] // *Emerg. Med.* - 2013. - №2. - P. 456-461.

463. Nash, M.S. Immune Dysfunction and illness susceptibility after spinal cord injury: an overview of probable causes, likely consequences, and potential treatments [Text] / M.S. Nash / J. Spinal Cord Med. - 2000. - №23 (2). - P. 109-110.
464. Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill patients: Results of multicenter, prospective survey [Text] / S. Gando, D. Saitoh, H. Ogura [et al.] // Critical care medicine. - 2008. - №1. - P. 145.
465. Neuroprotective effects of sulforaphane after contusive spinal cord injury [Text] / A.L. Benedict, A. Mounthey, A. Hurtado [et al.] // J. Neurotrauma. - 2012. - №29 (16). - P. 2576-2586.
466. Neuroprotection following mild hypothermia after spinal cord ischemia in rats [Text] / T. Saito, S. Saito, H. Yamamoto [et al.] // J. Vasc. Surg. - 2013. - №57 (1). - P. 173-181.
467. Neurotrophin-3 and brain-derived neurotrophic factor induce oligodendrocyte proliferation and myelination of regenerating axons in the contused adult rat spinal cord [Text] / D.M. McTigue, P.J. Horner, B.T. Stokes [et al.] // J. Neurosci. - 1998. - №14. - P. 5354-5365.
468. Noel, P. Trauma-induced coagulopathy: from biology to therapy [Text] / P. Noel, S. Cashen, B. Patel // Semin. Hematol. - 2013. - №50 (3). -P. 259-269.
469. Novel predictors of sepsis outperform the American Burn Association sepsis criteria in the burn intensive care unit patient [Text] / E.A. Mann-Salinas, M.M. Baun, J.C. Meininger [et al.] // J. Burn Care Res. - 2013. -№34 (1). - P. 31-43.
470. Oligodendrocyte and spinal cord injury [Text] / H. Xu, J. Wang, Y. Zhai [et al.] // Sheng. - 2012. - №29 (6). - P. 1226-1229.
471. Olson, J.K. Immune response by microglia in the spinal cord [Text] / J.K. Olson // Ann. N.Y. Acad. Sci. - 2010. - №1198. - P. 271-278.
472. Operative care and surveillance in severe trauma patients. Interference between resuscitation treatments and anaesthesiology and consequence on

- immunity [Text] / R. Cinotti, A. Roquilly, P-J. Mahe [et al.] // Ann. Fr. Anesth. Reanim. - 2013. - №32 (7-8). - P. 516-519.
473. Osthoff, M. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis [Text] / M. Osthoff, D.P. Eisen // Lancet Infect. Dis. - 2013. - №13 (12). - P. 1013-1014.
474. Page, A.V. Biomarkers of endothelial cell activation/dysfunction in infections diseases [Text] / A.V. Page, W.C. Liles // Virulence. - 2013. - №4 (6). - P. 507-516.
475. Pathophysiologic mechanisms in septic shock [Text] / E.G. King, G. Bauza, J. Mella [et al.] // Lab. Invest. - 2014. - № 94 (1). - P. 4-12.
476. Pavao, P. Use of biomarkers sepsis: many questions, few answers [Text] / P. Pavao, J.L. Salluh // Rev. Bras. Ter. Intensiva. - 2013. - №25 (1). - P. 1-2.
477. Peng, X. Role of endothelin in ischemia after spinal cord injury [Text] / X. Peng, F. Li, T. Pan // Chin. Crit. Care Med. - 2002. - №7. - P. 418-420.
478. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical Intensive Care [Text] / L.F. Gentile, A.G. Cuenca, P.A. Efron [et al.] // J. Trauma Acute Care Surg. - 2012. - №72 (6). - P. 1491-1501.
479. Popovich, P.G. Immunological regulation of neuronal degeneration and regeneration in the injured spinal cord [Text] / P.G. Popovich // Prog. Brain. Res. - 2000. - №128. - P. 43-58.
480. Post-traumatic stress. The mechanisms of Trauma [Text] / D. Guerreiro, B. Brito, J.L. Baptista [et al.] // Acta. Med. Port. - 2007. - №20. - P. 347-354.
481. Predicting respiratory infection one year after inpatient rehabilitation with pulmonary function measured at discharge in persons with spinal cord injury [Text] / K. Postma, J.B. Bussmann, J.A. Haisma [et al.] // J. Rehabil. Med. - 2009. - №41 (9). - P. 729-733.
482. Predictors of pulmonary complications in blunt traumatic spinal cord injury [Text] / B. Aarabi, J.S. Harrop, C.H. Tator [et al.] // J. Neurosurg. Spine. - 2012. - №17. - P. 38-45.

483. Preventive strategies of secondary spinal cord injury caused by subaxial cervical trauma [Text] / R.D. Liu, C.Q. Jia, Q. Fu [et al.] // *Zhongguo Gu Shang*. - 2010. - №23 (11). - P. 860-863.
484. Procalcitonin: a new parameter for the prediction and diagnosis of infectious complications in patients with severe multiple trauma [Text] / B. Geng // *Acta acad. med. mill. tertiae*. - 2003. - №15. - P. 1391-1393.
485. Procalcitonin as a marker of sepsis and outcome in patients with neurotrauma: an observation study [Text] / S. Denq, H. Zhu, K. Wang [et al.] // *BMC Anesthesiol*. - 2013. - №13 (1). - P. 48.
486. Procalcitonin as a prognostic and diagnostic tool for septic complications after major trauma [Text] / G.P. Gastelli, C. Pognani, M. Cita [et al.] // *Critical Care Medicine*. - 2009. - №6. - P. 1845-1849.
487. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial [Text] / C.F. Oliveira, F.A. Botoni, C.R. Oliveira [et al.] // *Crit. Care Med*. - 2013. - №41 (10). - P. 2336-2343.
488. Protective autoimmunity is a physiological response to CNS trauma [Text] / E. Yoles, E. Hauben, O. Palgi [et al.] // *J. Neurosci*. - 2001. - №21 (11). - P. 3740-3748.
489. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms: Mechanisms of Immune Evasion [Text] / M. Alhede, T. Bjarnsholt, M. Givskov [et al.] // *Adv Appl. Microbiol*. - 2014. - №86. - P. 1-40.
490. Pulmonary function and expiratory flow limitation in acute cervical spinal cord injury [Text] / V. Alvisi, E. Marangoni, S. Zannoli [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil*. - 2012. - №93 (11). - P. 1950-1956.
491. Pulmonary function and spinal cord injury [Text] / G.J. Sehilero, A.M. Spungen, W.A. Bauman [et al.] // *Respir. Physiol. Neurobiol*. - 2009. - №166 (3). - P. 129-141.
492. Rabadi, M.N. Predictors of mortality in veterans with traumatic spinal cord injury [Text] / M.N. Pabadi, S.K. Mayanna, A.S. Vincent // *Spinal Cord*. - 2013. - №1 (10). - P. 784-788.

493. Ratjen, F. Normal values of bronchoalveolar lavage [Text] / F. Ratjen // Pap. 2nd Int. Congr. Pediat. Pulmonol. - 1997. - №16. - P. 101-102.
494. Reeves, A. Stem cell based strategies for spinal cord injury repair [Text] / A. Reeves, H. Keirstead // Adv. Exp. Med. Biol. - 2012. - № 760. - P. 16-24.
495. Recent insights into *Candida albicans* biofilm resistance mechanisms [Text] / L. Mathe, P. Van Dijck // Curr. Genet. - 2013. - №59 (4). - P. 251-264.
496. Regulation of microglial activities by glial cell line derived neurotrophic factor [Text] / Y.P. Chang, K.M. Fang, T.I. Lee [et al.] // J. Cell. Biochem. - 2006. - №97 (3). - P. 501-511.
497. Relationship between neutrophil influx and oxidative stress in alveolar space in lipopolysaccharide-induced lung injury [Text] / T. Yoshida, K. Nagai, T. Inomata [et al.] // Respir. Physiol. Neurobiol. - 2014. - №191. - P. 75-83.
498. Respiratory complications and mortality risk associated with thoracic spine [Text] / B.A. Cotton, J.P. Pryor, I. Chinwalla [et al.] // J. Trauma. - 2005. - №59. - P. 1267-1269.
499. Respiratory dysfunction and management in spinal cord injury [Text] / R. Brown, A. DiMarco, E. Garshick [et al.] // Respir. Care. - 2006. - №51 (8). - P. 853-868.
500. Reyes, O. Neuroprotection of spinal neurons against blunt trauma and ischemia [Text] / O. Reyes, I. Sosa, D. Kuffler / Puerto Rico Health Sci. J. - 2003. - №3. - P. 277-286.
501. Riedel, S. Laboratory detection of sepsis: biomarkers and molecular approaches [Text] / S. Riedel, K.C. Carroll // Clin. Lab. Med. - 2013. - №33 (3). - P. 413-437.
502. Role of alveolar macrophages in the regulation of local and systemic inflammation after lung contusion [Text] / U. Niesler, A. Palmer, J.S. Froba [et al.] // J. Trauma Acute Care Surg. - 2014. - №76 (2). - P. 386-393.
503. Role of procalcitonin in monitoring the antibiotic therapy in septic surgical patients [Text] / M. Pundiche, V. Sarbu, O.D. Unc [et al.] // Chirurgia (Bucur). - 2012. - №107 (1). - P. 71-78.

504. Samraj, R.S. Role of biomarkers in sepsis care [Text] / R.S. Samraj, B. Zingarelli, H.R. Wong // Shock. - 2013. - №40 (5). - P. 358-365.
505. Schlimp, C.J. The role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy [Text] / C.J. Schlimp, H. Schochl // Hamostaseologie. - 2014. - №34 (1). - P. 29-39.
506. Schwartz, M. Immunological approaches to the treatment of spinal cord injury [Text] / M. Schwartz // BioDrugs. - 2001. - № 15 (9). - P. 585-593.
507. Serum and alveolar procalcitonin concentrations during ventilator-associated pneumonia [Text] / D.H. Scott, R. Debon, G. Monneret [et al.] // J. Infec. Disease Pharmacother.- 2003. - №2. - P. 59-72.
508. Serum SP-D is a marker of lung injury in rats [Text] / P. Tianli // Amer. J. Physiol. - 2000. - №4. - P. 824-832.
509. Serum and alveolar procalcitonin concentrations during ventilator-associated pneumonia [Text] / D.H. Scott // J. Infec. Disease Pharmacother. - 2003.- №2. - P. 59-72.
510. Seveverity-dependent expression of pro-inflammatory cytokines in traumatic spinal cord injury in the rat [Text] / Y. Liqun, N.R. Jones, P.C. Blumbergs [et al.] // J. Clin. Neurosci. - 2005. - №3. - P. 276-284.
511. Sexual dimorphism in the spontaneous recovery from spinal cord injury: a gender gap in beneficial autoimmunity? [Text] / E. Hauben // Eur. J. Neurosci. - 2002. - №16 (9). - P. 1731-1740.
512. Sharma, H.S. Pathophysiology of Blood-Spinal Cord Barrier in Traumatic Injury and Repair [Text] / H.S. Sharma // Current Pharmaceutical Design. - 2005. - №11. - P. 1353-1389.
513. Sharma, H.S. Pharmacological management of acute spinal cord injury [Text] / H.S. Sharma // J. Assoc. Physicians India. - 2012. - №60. - P. 13-18.
514. Spinal cord injury: a review of current therapy, future treatments, and basic science frontiers [Text] / A.K. Varma, A. Das, G. Wallace [et al.] // Neurochem. Res. - 2013. - №38 (5). - P. 895-905.

515. Spinal cord injury: outcomes of ventilatory weaning and extubation [Text] / M.S. Call, M.E. Kutcher, R.A. Isenberg [et al.] // J. Trauma. - 2011. - №71 (6). - P. 1673-1679.
516. Spinal Cord Injury: known and possible influences on the immune response to exercise [Text] / C.A. Leicht, V.L. Goosey-Tolfrey, N.C. Bishop [et al.] // Exerc. Immunol. Rev. - 2013. - №19. - P. 144-163.
517. Sridharan, P. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills [Text] / P. Sridharan, R.S. Chamberlain // Surg. Infect. - 2013. - №14 (6). - P. 489-511.
518. Strategies for endogenous spinal cord repair: HPMA hydrogel to recruit migrating endogenous stem cells [Text] / A. Espinosa-Jeffrey, K. Oregel, L. Wiggins [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. - 2012. - №760. - P. 25-52.
519. Study of oxidative stress in the elderly / F. Congy, D. Bonnefont-Rousselot, J. Delattre [et al.] [Electronic resource] // PubMed. - URL: <http://www.ncbi.nih.gov> (дата обращения: 30.06.2011).
520. Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors [Text] / K. Uday, T.J. Greenhough, P. Waters [et al.] // Mol. Immunol. - 2006. - №9. - P. 1293-1315.
521. Surgical strategy for upper cervical vertebrae instability through the anterior approach [Text] / W.B. Huang, X.N. Cai, Z.N. Chen [et al.] // Zhongguo Gu Shang. - 2013. - №26 (7). - P. 572-577.
522. Syre, P. Management of upper cervical spine injuries: a review [Text] / P. Syre, D. Petrov, N. Malhotra // J. Neurosurg. Sci. - 2013. - №57 (3). - P. 219-240.
523. Systemic inflammatory response does not correlate with acute lung injury associated with mechanical ventilation strategies in normal lungs [Text] / C.M. Hong, D.Z. Hu, Q.Lu [et al.] // Anesth. Analg. - 2012. - № 115 (1). - P. 118-121.

524. Temporal changes of pulmonary surfactant protein D in young rats with acute lung injury induced by lipopolysaccharide [Text] / Shu Lin-Hua, W.U. Xiu-Qing, WEI Ke-Lun [et al.] // *Contemp. Pediat.* - 2005. - №6. - P. 483-488.
525. The Burden of Acute Traumatic Spinal Cord Injury among Adults in the United States: An UpDate [Text] / S. Selvarajah, E. Hammond, A. Haider [et al.] // *J. Neurotrauma.* - 2014. - №31 (3). - P. 228-238.
526. The effect of hyperbaric oxygen on neuroregeneration following acute thoracic spinal cord injury [Text] / K. Dayan, A. Keser, S. Konyalioglu [et al.] // *Life Sci.* - 2012. - №90 (9-10). - P. 360-364.
527. The macrophage in acute neural injury: changes in cell numbers over time and levels of cytokine production in mammalian central and peripheral nervous systems [Text] / L. Alenka, L. Moriarty, J. Turek [et al.] // *J. Exp. Biol.* - 2000. - №12. - P. 1783-1795.
528. The protective effects of 15-deoxy-12, 14 - prostaglandin J2 in spinal cord injury [Text] / K. J. Bradley, E.I. Girolami, N. Ghasemlon [et al.] // *Glia.* - 2008. - №4. - P. 436-448.
529. The role of directly applied hypothermia in spinal cord injury [Text] / J.R. Dimar, C.B. Shields, Y.P. Zhang [et al.] // *Spine.* - 2000. - №25 (18). - P. 2294-2302.
530. The SCIntinel Study-prospective multicenter study to define the spinal cord injury-induced immune depression syndrome (SCI-IDS)-study protocol and interim feasibility [Text] / M.A. Kopp, C. Druschel, C. Meisel [et al.] // *BMC Neurol.* - 2013. - №13. - P. 168.
531. Toborek, M. Lipid signaling mechanisms of spinal cord trauma: In vitro and in vivo models [Text] / M. Toborek // 20 Biennial Meeting of the ISN Satellite Symposium «Molecular Basis for Signal Transduction in Neurodegeneration and Neuroregeneration». - Warszawa, 2005. / *Pharmacol. Repts.* - 2005. - №3. - P. 431.

532. Tollefsen, E. Respiratory complications associated with spinal cord injury [Text] / E. Tollefsen, O. Fondenes // Tidsskr Nor Laegeforen. - 2012. - №132 (9). - P. 1111-1114.
533. Traumatic neurogenic shock [Text] / O. Maurin, S. de Regloix, D. Caballe [et al.] // Ann. Fr. Anesth. Reanim. - 2013. - №32 (5). - P. 361-363.
534. Traumatic spinal cord injury induces nuclear-factor- κ B activation [Text] / J. Bethea, M. Castro, R. Ceane [et al.] // J. Neurosci. - 1998. - №9. - P. 3251-3260.
535. Turrin, N.P. Molecular and cellular immune mediators of neuroprotection [Text] / N.P. Turrin, S. Rivest // Mol. Neurobiol. - 2006. - №34 (3). - P. 221-242.
536. Use of the Clinical pulmonary infection score to guide therapy for ventilator-associated pneumonia risks antibiotic overexposure in patients with trauma [Text] / N.A. Parks, L.J. Magnotti, J.A. Weinberg [et al.] // J. Trauma Acute Care Surg. - 2012. - №73 (1). - P. 52-58.
537. Van Geel, W.J. An enzyme immunoassay to quantify neurofilament light chain in cerebrospinal fluid [Text] / W.J. Van Geel, L.E. Rosengrin, M.M. Verbeek // J. Immunol. Meth. - 2005. - №1-2. - P. 179-185.
538. Ventilator-associated pneumonia in trauma patients with open tracheostomy: Predictive factors and prognosis impact [Text] / A. Chaari, H. Kssibi, M. Bouaziz [et al.] // J. Emerg. Trauma Shock. - 2013. - №6 (4). - P. 246-251.
539. Videolaryngoscopy with glidescope reduces cervical spine movement in patients with unsecured cervical spine [Text] / C. Kill, J. Risse, P. Wallot [et al.] // J. Emerg. Med. - 2013. - №44 (4). - P. 750-756.
540. Vincent, J.L. Organ dysfunction scores in critical illness [Text] / J.L. Vincent // Journal of Organ Dysfunction. - 2005. - №1. - P. 18-24.
541. Vincent, J.L. Diagnostic and prognostic markers in sepsis [Text] / J.L. Vincent, M. Beumier // Expert. Rev. AntiInfect. Ther. - 2013. - №11 (3). - P. 265-275.

542. Walley, K.R. Biomarkers in sepsis [Text] / K.R. Walley // *Curr. Infect. Dis. Rep.* - 2013. - №15 (5). - P. 413-420.
543. Wang, J.N. Advances in the pathogenesis and treatment of neurosurgical emergency with coagulation disorders [Text] / J.N. Wang, J.J. Wei // *Zhongguo Yi Xue Yuan Xue Bao.* - 2013. - №35 (5). - P. 576-580.
544. Ward, K.R. The microcirculation: linking trauma and coagulopathy [Text] / K.R. Ward // *Transfusion.* - 2013. - №53. - P. 38-47.
545. Wei, Q. Biofilm matrix and its regulation in *Pseudomonas aeruginosa* [Text] / Q. Wei, L.Z. Ma // *Int. J. Mol. Sci.* - 2013. - №14 (10). - P. 20:983-1005.
546. Wilson, I.R. Emerging therapies for acute traumatic spinal cord injury [Text] / I.R. Wilson, N. Forgione, M.G. Fehlings // *CMAJ.* - 2013. - №185 (6). - P. 485-492.
547. Zheng, W. Dynamic changes of free radicals and superoxide dismutase in rabbits after experimental spinal cord injury [Text] / W. Zheng, W. Pan, W. Guo // *China J. Orthopaedics and Traumatol.* - 2004. - №7. - P. 391-392.
548. Zhang, Y. Roles of autoantibodies in central nervous system injury [Text] / Y. Zhang, P. Popovich // *Discov. Med.* - 2011. - №11 (60). - P. 395-402.
549. Zhong, H. Effect of mild hypothermia on the molecule-1 expression of intercellular adhesion molecule-1, and the adhesion of cells of the vascular wall after injury in the rat spinal cord [Text] / H. Zhong, L. Bu, J. Chen // *J. Mod. Med.* - 2006. - №16. - P. 2472-2473.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

- таблица 1, с. 75: Распределение пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника по степени выраженности неврологического дефицита (ASIA/IMSOP, 1992).
- таблица 2, с. 95: Содержание иммунологических маркеров альтерации нервной ткани в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга
- таблица 3, с. 97: Содержание иммунологических маркеров регенерации нервной ткани в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга
- таблица 4, с. 100: Содержание иммунологических маркеров ремоделирования межклеточного матрикса в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга
- таблица 5, с. 103 - 104: Динамика показателей эндопульмональных цитогрaмм при развитии органной (легочной) воспалительной реакции в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга
- таблица 6, с. 107: Динамика содержания муцинового антигена 3EG5 в БАЛЖ в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга
- таблица 7, с. 108: Динамика содержания сурфактантного белка D в БАЛЖ в остром и раннем периодах ТБ спинного мозга
- рисунок 1, с. 109: Микрофотография. Микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. Препарат. Окраска по Граму». Об.×40
- рисунок 2, с. 110: Микрофотография. Микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. Препарат. Окраска по Граму. Об.×40

- рисунок 3, с. 110: Микрофотография. Микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. Препарат. Окраска по Граму. Об.×40
- рисунок 4, с. 111: АСМ – изображение. Атомно-силовая микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. Препарат. Области сканирования 40×40 мкм.
- рисунок 5, с. 111: АСМ – изображение. Атомно-силовая микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. Препарат. Области сканирования 40×40 мкм.
- рисунок 6, с. 112: АСМ – изображение. Атомно-силовая микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. Препарат. Области сканирования 40×40 мкм.
- таблица 8, с. 113: Динамика величин связывания кристаллического фиолетового микробными биопленками, образованными референсными и клиническими штаммами *St.aureus*
- таблица 9, с. 114: Динамика величин связывания кристаллического фиолетового микробными биопленками, образованными референсными и клиническими штаммами *Ps.aeruginosa*
- таблица 10, с.115: Динамика величин связывания кристаллического фиолетового микробными биопленками, образованными референсными и клиническими штаммами *C.albicans*
- таблица 11, с. 118: Динамика цитокинового профиля у пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника
- таблица 12, с. 121: Динамика цитокинового профиля у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

- таблица 13, с. 123: Динамика содержания иммуноглобулинов классов А, М, G у пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника
- таблица 14, с. 124: Динамика содержания иммуноглобулинов классов А, М, G у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника
- таблица 15, с. 126: Динамика показателей перекисно-антиоксидантного баланса у пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника
- таблица 16, с. 127: Динамика показателей перекисно-антиоксидантного баланса у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника
- таблица 17, с. 129: Динамика некоторых показателей гемостатического звена гомеостаза у пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника
- таблица 18, с. 130: Динамика некоторых показателей гемостатического звена гомеостаза у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника
- таблица 19, с. 132: Динамика маркеров наличия и тяжести инфекционного процесса у пациентов с неосложненными повреждениями шейного отдела позвоночника
- таблица 20, с. 133: Динамика маркеров наличия и тяжести инфекционного процесса у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника
- таблица 21, с. 136: Сопоставительный анализ содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника

- таблица 22, с. 137: сопоставительный анализ содержания противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника
- таблица 23, с. 138: сопоставительный анализ содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника
- таблица 24, с. 139: сопоставительный анализ содержания МДА в сыворотке крови у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника
- таблица 25, с. 140: сопоставительный анализ содержания показателей антиоксидантной системы у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника
- таблица 26, с. 141: сопоставительный анализ содержания показателей гемостатического звена гомеостаза у пациентов с повреждениями шейного отдела позвоночника
- таблица 27, с. 143: сопоставительный анализ содержания маркеров наличия и тяжести инфекционного процесса у больных с повреждениями шейного отдела позвоночника
- формула 1, с. 145: Расчет коэффициента повреждения (Кп) нервной ткани
- формула 2, с. 145: Расчет коэффициента восстановления (Кв) нервной ткани
- формула 3, с. 145: Расчет поправочного коэффициента смешанного антагонистического ответа (K_{MARS})
- формула 4, с. 146: Расчет суммарного значения показателя дегенерации нервной ткани Σ

таблица 28, с. 147: Динамика суммарных показателей дегенерации нервной ткани у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

клинический пример 1, с. 148: Способ оценки дегенерации нервной ткани

формула 5, с. 151: Расчет индекса регенерации нервной ткани ($I_{\text{рег.}}$)

таблица 29, с. 151: Динамика показателя регенерации нервной ткани у пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника

клинический пример 2, с. 152: Способ оценки регенерации нервной ткани

клинический пример 3, с. 154: Способ оценки локальной (легочной) воспалительной реакции

рисунок 7.1, с. 155: Микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. 1-4-е сутки. Препарат. «Лейкодиф 200». ув. Об. 100×

рисунок 7.2, с. 155: Видеобронхоскопия. Эндофото слизистой оболочки трахеобронхиального дерева. 1-4-е сутки

рисунок 8.1, с. 155: Микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. 7-е сутки. Препарат. «Лейкодиф 200». ув. Об. 100×

рисунок 8.2, с. 155: Видеобронхоскопия. Эндофото слизистой оболочки трахеобронхиального дерева. 7-е сутки

рисунок 9.1, с. 156: Микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. 14-е сутки. Препарат. «Лейкодиф 200». ув. Об. 100×

рисунок 9.2, с. 156: Видеобронхоскопия. Эндофото слизистой оболочки трахеобронхиального дерева. 14-е сутки

рисунок 10.1, с. 156: Микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. 21-е сутки. Препарат. «Лейкодиф 200». ув. Об. 100×

рисунок 10.2, с. 156: Видеобронхоскопия. Эндофото слизистой оболочки трахеобронхиального дерева. 21-е сутки

- рисунок 11.1, с. 157: Микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. 30-е сутки. Препарат. «Лейкодиф 200». ув. Об. 100×
- рисунок 11.2, с. 157: Видеобронхоскопия. Эндофото слизистой оболочки трахеобронхиального дерева. 30-е сутки
- таблица 30, с. 160: Динамика активности воспалительного процесса у больных с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника
- клинический пример 4, с. 160: Способ оценки активности воспалительного процесса
- рисунок 12, с. 161: Основные этапы хирургического вмешательства
- рисунок 13.1, с. 162: Микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. Препарат. «Лейкодиф 200». ув.Об. 100×
- рисунок 13.2, с. 162: Микроскопия мазка из осадка БАЛЖ. Препарат. «Лейкодиф 200». ув.Об. 100×
- рисунок 14.1, с. 162: Бактериологическое исследование. Определение культурально-морфологических свойств
- рисунок 14.2, с. 162: Бактериологическое исследование. Определение культурально-морфологических свойств
- рисунок 15.1, с. 163: Бактериологическое исследование. Культивирование микробных биопленок
- рисунок 15.2, с. 163: Бактериологическое исследование. Культивирование микробных биопленок
- рисунок 16, с. 164: Секционные препараты
- рисунок 17, с. 166: Скриншот программы для ЭВМ
- рисунок 18, с. 167: Скриншот программы для ЭВМ

- рисунок 19, Скриншот программы для ЭВМ
с. 168:
- рисунок 20, Скриншот программы для ЭВМ
с. 169:
- таблица 31, с. 171 Распределение пациентов с осложненными повреждениями шейного отдела позвоночника по степени выраженности неврологического дефицита (ASIA/IMSOP, 1992) после применения алгоритма персонализированного выбора методов лечения

ПРИЛОЖЕНИЯ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2484476

**СПОСОБ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ДЕГЕНЕРАЦИИ В
ПРОЦЕССЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ НЕРВНОЙ ТКАНИ У
БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННОЙ ТРАВМОЙ ШЕЙНОГО
ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА**

Патентообладатель(ли): *Ульянов Владимир Юрьевич (RU)*

Автор(ы): *Ульянов Владимир Юрьевич (RU), Бажанов Сергей
Петрович (RU), Шуковский Валерий Владимирович (RU)*

Заявка № 2012105294

Приоритет изобретения **16 февраля 2012 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации **10 июня 2013 г.**

Срок действия патента истекает **16 февраля 2032 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Б.П. Симонов



Приложение 1 – Патент на изобретение РФ «Способ оценки степени дегенерации в процессе ремоделирования нервной ткани у больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2480764

СПОСОБ ОЦЕНКИ РЕГЕНЕРАЦИИ НЕРВНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННОЙ ТРАВМОЙ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное бюджетное учреждение "Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ФГБУ "СарНИИТО" Минздравсоцразвития России) (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2012124356

Приоритет изобретения **13 июня 2012 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **27 апреля 2013 г.**

Срок действия патента истекает **13 июня 2032 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Б.П. Симонов



Приложение 2 – Патент на изобретение РФ «Способ оценки регенерации нервной ткани у больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2474821

**СПОСОБ ОЦЕНКИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ НЕРВНОЙ
ТКАНИ ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ ТРАВМЕ ШЕЙНОГО
ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА**

Патентообладатель(ли): *Ульянов Владимир Юрьевич (RU)*

Автор(ы): *Ульянов Владимир Юрьевич (RU), Бажанов Сергей
Петрович (RU), Щуковский Валерий Владимирович (RU)*

Заявка № 2012105293

Приоритет изобретения **16 февраля 2012 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации **10 февраля 2013 г.**

Срок действия патента истекает **16 февраля 2032 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Б.П. Симонов



Приложение 3 – Патент на изобретение РФ «Способ оценки ремоделирования нервной ткани при осложненной травме шейного отдела позвоночника»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2398229

**СПОСОБ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ
ДИФФУЗНОГО ЭНДОБРОНХИТА В РАННЕМ И ОСТРОМ
ПЕРИОДАХ ШЕЙНО-СПИНАЛЬНОЙ ТРАВМЫ**

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное учреждение
"Саратовский научно-исследовательский институт
травматологии и ортопедии Федерального агентства по
высокотехнологичной медицинской помощи" (ФГУ "СарНИИТО
Росмедтехнологий") (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2009130933

Приоритет изобретения **13 августа 2009 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации **27 августа 2010 г.**

Срок действия патента истекает **13 августа 2029 г.**

*Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной
собственности, патентам и товарным знакам*



Б.И. Симонов

Приложение 4 – Патент на изобретение РФ «Способ прогнозирования развития диффузного эндобронхита в раннем и остром периодах шейно-спинальной травмы»



Приложение 5 – Патент на изобретение РФ «Способ прогнозирования развития бронхолегочных осложнений при шейно-спинальной травме»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2535026

СПОСОБ ОЦЕНКИ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное бюджетное учреждение "Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "СарНИИТО" Минздрава России) (RU)*

Автор(ы): *Ульянов Владимир Юрьевич (RU)*

Заявка № 2013128261

Приоритет изобретения **19 июня 2013 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **08 октября 2014 г.**

Срок действия патента истекает **19 июня 2033 г.**

Врио руководителя Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Л.Л. Кирий



Приложение 6 – Решение о выдаче патента РФ «Способ оценки активности воспалительного процесса»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2490643

**СПОСОБ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
СПИНАЛЬНЫХ МОТОНЕЙРОНОВ ПРИ
ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА У
БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННОЙ ТРАВМОЙ
ВЕРХНЕШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА**

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное бюджетное учреждение "Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "СарНИИТО" Минздрава России) (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2012125774

Приоритет изобретения **20 июня 2012 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **20 августа 2013 г.**

Срок действия патента истекает **20 июня 2032 г.**

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Б.П. Симонов



Приложение 7 – Патент РФ «Способ оценки функционального состояния спинальных мотонейронов при электростимуляции спинного мозга у больных с осложненной травмой верхнешейного отдела позвоночника»

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2475199

**СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННОЙ
ТРАВМОЙ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА**

Патентообладатель(ли): *Бажанов Сергей Петрович (RU)*

Автор(ы): *Бажанов Сергей Петрович (RU), Ульянов Владимир Юрьевич (RU), Островский Владимир Владимирович (RU)*

Заявка № 2012105297

Приоритет изобретения 16 февраля 2012 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 20 февраля 2013 г.

Срок действия патента истекает 16 февраля 2032 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Б.П. Симонов



Приложение 8 – Патент РФ «Способ лечения больных с осложненной травмой шейного отдела позвоночника»

Открыть файлы Распечатать Фамилия: Иванов

Имя: Сергей

Отчество: Петрович

Порядок открытия файлов

1. Открыть файл "CNTF"
2. Открыть файл "ИЛ-1"
3. Открыть файл "ИЛ-4"
4. Открыть файл "ИЛ-6"
5. Открыть файл "ИЛ-10"
6. Открыть файл "MMP"
7. Открыть файл "Нейротрофины"
8. Открыть файлы "ФНО"
9. Открыть файлы "MVP"
10. Открыть файлы "pNF"
11. Открыть файлы "Anti-MAG"

Номер Пациента: 7

Результаты:

Коэффициент повреждения:	4,374
Коэффициент восстановления:	4,912
Kmars	1,799
Индекс регенерации (исх)	45,591
Индекс регенерации (текущ)	1,803
Индекс дегенерации	

Добавить нового пациента

Контактная информация

Контактная информация:

Контактное лицо: Ульянов Владимир Юрьевич

Тел: +7(917)2140870

Email: v.u.ulyanov@gmail.com

Адрес: Россия, 410002, г.Саратов, ул.Чернышевского, д.148

Сайт: www.sarniito.com

Приемная директора: (8452)393191

Зам.директора по науке: (8452)393203

Отклонение параметров данного пациента от средних значений:

Маркеры повреждения внеклеточного матрикса :		Цитокины:	
MMP-2	50,088	ИЛ-1	0,298
MMP-9	10,005	ИЛ-4	0,552
TIMP	146,188	ИЛ-6	0,249
Нейроспецифические белки		ИЛ-10	3,279
pNF	1234,697	ФНО	0,061
NT-3-исх	17,966	NT-3-текущ	6,349
NT-4-исх	6,700	NT-4-текущ	8,968
MVP	0,228	AntiMAG	20,706

Контактная информация

Приложение 9 – Скриншот программы для ЭВМ «Интеллектуальная медицинская система мониторинга процессов ремоделирования нервной ткани в посттравматическом периоде». Контактная информация о правообладателе исключительных авторских прав.

Серия АБ 0004690

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Продолжение

Лист 2 из 2

ФС № 2010/195 от « 31 » мая 2010 г.

Возможные осложнения при использовании медицинской технологии и способы их устранения:
Ларингоспазм, бронхоспазм, нарушения ритма сердца и аллергическая реакция на местные анестетики и вводимые эндобронхиально лекарственные препараты - адекватность местной анестезии, предварительная десенсибилизирующая терапия, введение М-холинблокаторов и наличие средств для проведения интубации трахеи и искусственной вентиляции легких.

Врио руководителя  Е.А.Тельнова
(подпись, печать)

Серия АА 0000274

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РАЗРЕШЕНИЕ
НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

ФС № 2010/195 от « 31 » мая 2010 г.

**«Лечебно-диагностическая фибробронхоскопия при
bronхолегочных осложнениях в остром и раннем периодах
позвоночно-спинномозговой травмы»**

Разрешение выдано на имя: ФГУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» (410002, г. Саратов, ул. Чернышевского, д. 148)

Показания к использованию медицинской технологии:

- нарушения дренажной функции легких и отсутствие кашевого рефлекса при высоком уровне травмы шейного отдела позвоночника;
- двусторонний бронхит, пневмония, ателектаз у больных с травмой шейного отдела позвоночника;
- необходимость местного лечения гнойно-воспалительных изменений;
- аспирация водой, илом, желудочным содержимым, кровью;
- санация дыхательных путей у интубированных и стомированных пациентов.

Противопоказания к использованию медицинской технологии:

- агональное состояние;
- массивная обструкция дыхательных путей с дыхательной недостаточностью III степени;
- нестабильность гемодинамических показателей;
- острый инфаркт миокарда;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- пароксизмальные нарушения ритма сердца.

Приложение 10 - Разрешение на применение новой медицинской технологии «Лечебно-диагностическая фибробронхоскопия при бронхолегочных осложнениях в остром и раннем периодах позвоночно-спинномозговой травмы»